

EL EMPLEO DE MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA

Adiego B.

Área de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón (Madrid)

badiego@fhacorcon.es

PARTE I: MADURACIÓN CERVICAL E INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO. INTRODUCCIÓN

La inducción del parto cuando se realiza en condiciones desfavorables se asocia a un mayor riesgo de parto distócico o de actividad uterina excesiva causante de distress fetal y ambas circunstancias pueden condicionar una mayor tasa de cesáreas. Aunque se acepta ampliamente que la oxitocina es un método de inducción eficaz, a menudo se emplean preparados de prostaglandinas para acelerar la maduración cervical. Sin embargo los preparados aprobados son caros, inestables, requieren refrigeración continua y pueden causar hiperestimulación uterina.

El misoprostol, un citoprotector gástrico, análogo sintético de la PGE1 ha demostrado propiedades uterotónicas y ha sido utilizado en obstetricia desde principios de 1990. En este tiempo se han publicado múltiples ensayos clínicos y varios metaanálisis que han demostrado que el uso de misoprostol se asocia a un intervalo más breve hasta el parto vaginal y una disminución en la tasa de cesáreas, sin aumentar los efectos adversos perinatales o maternos. En esta revisión se analizan los datos publicados acerca de la eficacia y seguridad del uso del misoprostol para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto.

INDUCCIÓN DEL PARTO

En la mayoría de las mujeres, el trabajo de parto se inicia de forma espontánea y culmina con el nacimiento vaginal a término o cerca de este. Sin embargo, debido a complicaciones médicas y obstétricas, suele requerirse maduración cervical e inducción del trabajo de parto, procesos que conllevan un potencial de beneficios maternos y perinatales importantes. Existen numerosas indicaciones para la inducción del parto a término que incluyen como más frecuentes el embarazo prolongado, HIE, diabetes gestacional, oligoamnios, CIR o resultados anormales en la vigilancia fetal anteparto. En 1999, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos publicó unas indicaciones y contraindicaciones maternas y fetales para la inducción del parto (1). Estos criterios no intentan ser exhaustivos y cada embarazo debe ser evaluado individualmente antes de tomar la decisión de inducir el parto (tabla 1).

Indicaciones y contraindicaciones para la inducción del parto. Recomendaciones de la ACOG 1995

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión inducida por el embarazo• Rotura prematura de membranas• Corioamnionitis• Sospecha de riesgo fetal (CIR, isoimmunización Rh..) o muerte fetal• Enfermedades maternas (DM, nefropatía, enfermedad pulmonar crónica...)• Consideraciones logísticas (probabilidad de un parto rápido, distancia desde el hospital)• Embarazo post-término	<ul style="list-style-type: none">• Vasos o placenta previa• Feto en situación transversa• Prolapso de cordón umbilical• Cirugía uterina previa• Infección genital activa por virus Herpes

Tabla 1.

La tasa de inducción del trabajo de parto está aumentando gradualmente en todo el mundo. Según el National Center for Health Statistics (2), la tasa global de inducción del trabajo de parto en EEUU fue de 19.4% en 1998 en comparación con un 9% en 1989. Un informe de la Clínica Mayo (3) sobre el análisis retrospectivo de los partos inducidos desde 1980 hasta 1995 revela que la tasa de inducción se incrementó en ese tiempo de un 13% a un 26%, habiéndose multiplicado por 2 las inducciones por embarazo prolongado, por 23 la inducción por macrosomía y por 15 las inducciones electivas. Así mismo la tasa de cesáreas en partos inducidos aumentó de un 5% en 1980 a un 18% en 1995 o lo que es lo mismo, el porcentaje de cesáreas asociadas a parto inducido se elevó de 7/100 en 1980 a un 41/100 en 1995.

Este aumento de la tasa de inducciones puede deberse a un deseo de planificación del parto por parte del médico o paciente, la disponibilidad de drogas para la maduración cervical, una actitud más "relajada" ante las indicaciones de inducción o la presión por las demandas judiciales.

Maduración cervical

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en una mujer con cervix inmaduro suele dar lugar a un parto prolongado y difícil que en un porcentaje elevado requiere terminación mediante cesárea (4). Aunque se acepta ampliamente la administración de oxitocina como método de inducción eficaz y seguro, su éxito depende del estado del cervix al inicio del procedimiento. La maduración cervical anteparto entraña cambios bioquímicos y estructurales que implican la degradación del colágeno, cambios en la vascularización, retención de agua e incremento en la concentración de ácido hialurónico que contribuyen al reblandecimiento y borramiento del cervix en preparación para las subsiguientes contracciones que darán lugar a la dilatación cervical. Estos cambios son influenciados por las PGs, estrógenos/progestágenos, relaxina y citoquinas. Por lo tanto, a menudo se utilizan agentes de maduración cervical en mujeres con cuellos desfavorables antes de iniciar la administración de oxitocina.

Debido a que un cervix favorable es un factor clave para el éxito en la inducción del parto, se han desarrollado métodos de valoración objetiva de maduración, facilitando así la determinación del momento óptimo para la inducción.

Prostaglandinas en la maduración cervical

Dada la importancia de la maduración cervical, se han desarrollado una variedad de técnicas para preparar el cervix en la inducción del parto. En particular, las prostaglandinas han sido utilizadas desde principios de los 70.

En su metaanálisis, Keirse (5) evaluó la eficacia de las prostaglandinas en la maduración cervical basándose en datos recogidos desde 1977 a 1990 y concluyó que éstas: 1) mejoran el índice de Bishop, 2) contribuyen al comienzo del parto, 3) disminuyen la tasa de inducciones fallidas, 4) aumentan la tasa de parto vaginal no instrumental, 5) disminuyen la tasa de cesáreas y 6) disminuyen los requerimientos de anestesia epidural.

Las prostaglandinas son compuestos químicos orgánicos altamente activos, producidos en prácticamente todos los tejidos de la economía y que juegan un papel primordial en reproducción humana y en muchos otros procesos vitales. Las prostaglandinas que tienen un papel más relevante en la gestación, parto y puerperio son las pertenecientes a los grupos E y F. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina cuyos receptores miométriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo tejido miometrial tanto fuera de la gestación como en cualquier momento cronológico de la misma y esta circunstancia permite su uso a lo largo de todo el embarazo. Mediante cambios en la estructura molecular que permiten bloquear su rápido consumo metabólico, se consiguen modificaciones significativas en su duración de acción, consiguiendo una elevada eficacia con concentraciones bajas y una disminución en los efectos colaterales indeseables.

Los cambios cervicales que se producen en la maduración fisiológica del cervix pueden reproducirse con PGs: disolución del colágeno, incremento de los glucosaminoglicanos, incremento en la actividad de los fibroblastos (6) y aumento de la sensibilidad miometrial a la oxitocina.

La dinoprostona, un análogo PGE₂ ha sido el agente de elección para la maduración cervical preinducción durante varias décadas y en la actualidad es el único agente farmacológico aprobado por la FDA para este propósito. Está disponible en dos presentaciones: a) gel de aplicación endocervical con 0.5 mg (Prepidil®) y b) dispositivo vaginal de liberación prolongada con 10 mg (Propess®). Aunque estos preparados son ampliamente utilizados, presentan inconvenientes en cuanto a coste y almacenamiento. El coste promedio en EEUU del gel es de 97.96 \$ y del dispositivo vaginal de 168 \$, coste al que hay que añadir el de la estimulación con oxitocina que habitualmente se requiere con posterioridad. Ambos preparados requieren refrigeración continua y deben mantenerse congelados hasta poco antes de su administración.

Como alternativa a estos inconvenientes se ha propuesto el misoprostol como un agente uterotónico eficaz, barato y de fácil almacenamiento.

Misoprostol como alternativa para la maduración cervical

El misoprostol es un producto aprobado por la FDA y comercializado desde 1988 como citoprotector gástrico para la prevención de úlceras pépticas en pacientes tratados con AINEs, que se manufactura en presentaciones de 100 µg (tabletas no ranuradas) y 200 µg (tabletas ranuradas) y se conoce comercialmente como Cytotec® (Searle Pharmaceuticals, Wycombe, Bucks, UK).

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E₁ (éster metilado de la PGE₁ con un grupo metilo adicional en el C-16).

Después de su administración oral o vaginal es rápidamente absorbido y convertido a su metabolito activo en forma de ácido, con un pico plasmático de 227 pcg/ml para la vía oral y de 165 pcg/ml para la vía vaginal y tiempo medio hasta el pico plasmático de 34 minutos (12-60 minutos) para la vía oral y 80 minutos (60-120 minutos) para la vía vaginal, siendo el aclaramiento plasmático más lento para la vía vaginal (7). (Fig1).

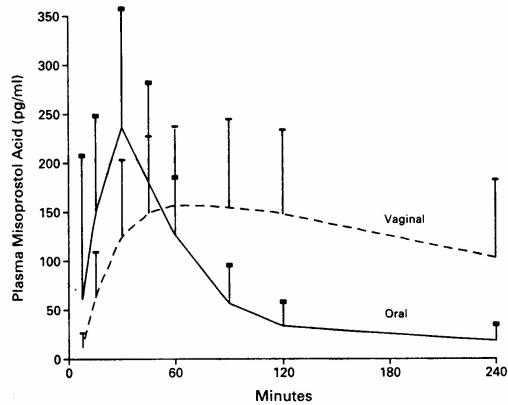


Figura 1. Farmacocinética del misoprostol. Tomado de Ziemann 1997

La administración vaginal además de actuar a nivel sistémico, posee mecanismos de acción locales. Un estudio reciente demuestra que el efecto de 400 mcg de misoprostol sobre el tono uterino fue más rápido y el incremento inicial más pronunciado después de la administración oral, aunque por vía vaginal el efecto se mantiene por más tiempo (8). El misoprostol es también absorbido por vía rectal y se acompaña de niveles máximos menores y más tardíos que con la vía oral (9):

El misoprostol es metabolizado primariamente en el hígado y menos de un 1% se excreta por la orina (10). Los pacientes con hepatopatía deben ajustar las dosis, mientras que este ajuste no es necesario en nefropatías. No se conocen interacciones medicamentosas y tampoco induce el sistema citocromo P-450.

Los efectos adversos más comunes del misoprostol son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, temblores y fiebre, todos los cuales son dosis-dependientes. Aunque otras prostaglandinas se han relacionado con broncoespasmo o efectos cardiovasculares adversos, estos no han sido descritos con el uso del misoprostol. Las dosis tóxicas de misoprostol no se han determinado con exactitud, sin embargo dosis acumuladas de 2200 µg en 12h han sido bien toleradas (11). Una dosis de 6000 µg administrada por vía oral para inducción de aborto se relacionó con hipertermia, hipoxemia, rabdomiolisis y alteraciones electrolíticas (12).

El misoprostol actúa como estimulante de la contracción miométrial ligándose de selectiva a los subtipos EP2 y EP3 de receptores de PE2 (13,14):

Es un fármaco barato (0.30 \$ por tableta de 200 mcg), estable a temperatura ambiente y con escasos efectos colaterales sistémicos.

Un amplio número de estudios ha demostrado que el misoprostol es un agente eficaz en el aborto de primer y segundo trimestre, como agente inductor del parto en el tercer trimestre y como tratamiento de la hemorragia posparto. Sin embargo se han descrito serios efectos deletéreos como son la teratogenicidad tras aborto fallido o el riesgo aumentado de rotura uterina en inducciones de segundo y tercer trimestre. Dado que el misoprostol no está registrado para todas estas indicaciones, no ha sido sometido a un estudio exhaustivo acerca de su dosificación ideal o seguridad por lo que urge la evaluación de los datos de la investigación disponibles en la actualidad y el diseño de un amplio ensayo clínico aleatorizado para determinar su eficacia y seguridad en su empleo en la práctica obstétrica.

USO DE MISOPROSTOL EN LA INDUCCIÓN DEL PARTO

El misoprostol se empleó por primera vez para la inducción del parto en el tercer trimestre en fetos muertos. Con posterioridad diversos estudios publicados han señalado que el misoprostol es un agente eficaz para la maduración cervical en inducción del parto en gestantes a término. Desde el primer ensayo en 1992 se han publicado múltiples ensayos clínicos (tabla 2) que en la actualidad que incluyen a más de 7500 gestantes que señalan la eficacia y seguridad del misoprostol. Además se ha publicado un metaanálisis adicional como parte de la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. El que se hayan publicado más de 60 ensayos clínicos en tan solo 8 años pone de manifiesto el interés que este tema ha suscitado en estos últimos años.

Estos estudios muestran una amplia heterogeneidad en su diseño respecto a dosis y esquemas de administración, grado de madurez cervical previa a la inducción, vigilancia fetal y puntos finales valorados. Estas variaciones pueden explicar la variabilidad en los resultados individuales.

Autor	Nº pacientes	Dosis misoprostol	Grupo Comparación	Tiempo inducción hasta el parto	Taquisistolia	SHE
Marguiles 1992 (15)	64	50 µg	Oxitocina	MP<control (NS)	17% vs 12%	0
Sanchez Ramos 1993 (16)	129	50 µg /4h	Oxitocina ± PGE2	MP<control	34% vs 14%	11% vs 5%
Fletcher 1993 (17)	45	100 µg	Placebo	MP<control	4% vs 0%	0
Fletcher 1994 (18)	63	100 µg	PGE2 (3mg)	MP<control (NS)	NR	9.4% vs 13%
Campos 1994 (19)	153	50µg	Oxitocina	MP<control	24.6%vs 13%	
Wing 1995a (20)	276	25 µg/3h	Prepidil ®	MP<control	17% vs 10%	6% vs 2%
Wing 1995b (21)	135	50 µg/3h	Prepidil ®	MP<control	vs 12%	7% vs 3%
Varaklis 1995 (22)	68	25 µg/2h	Prepidil ®	MP<control	8% vs 0%	5% vs 0%
Echeverria 1995 (23)	100	100 µg	Oxitocina ± PGE2	MP<control	11.4%	NR
Chuck 1995 (24)	99	50 µg/4h	Prepidil ®	MP<control	NR	2% vs 4%
Ngai 1996 (25)	80	200 µg oral	Placebo	MP<control	NR	NR
Mundle 1996 (26)	222	50 µg/4h	PGE2/oxitocina	MP<control	NR	NR
Kadanali 1996 (27)	224	100 µg	Oxitocina ±PGE2	MP<control	16%vs 12.5%	3.6% vs 54.%
Srisomboon 1996 (28)	62	100 µg	Placebo	MP<control	38% vs 0%	NR
Windrim 1997 (29)	275	50 µg oral/4h	PGE2	MP>control (NS)	NR	0
Buser 1997 (30)	155	50 µg/4h	Prepidil ®	MP<control	7.8% vs 1.2%	10.5% vs 0%
Sanchez 1997 (31)	141	50 µg/4h	Oxitocina			
Escudero 1997 (32)	120	50 µg/4h	Oxitocina	MP<control	12.3% vs 0%	8.8% vs 0%
Chang 1997 (33)	60	50 µg/4h	PGE2 3 mg	MP<control	NR	NR
Wing 1997 (34)	200	25 µg/4h	Cervidil ®	No diferencias	7% vs 18%	1% vs 4%
Surbek 1997 (35)	100	50 µg/6h	PGE2 3mg	MP<control	8% vs 14%	0% vs2%
Gottschall 1997 (36)	75	100 µg	PGE2 5mg	MP<control	16%vs 2.7%	2.8% vs 0%
Lee 1997 (37)	50	200 µg	PGE2 3mg	MP<control	28% vs12%	NR
Herabutya 1997 (38)	110	100 µg	PGE2 1.5mg	MP<control		
Ozgur 1997 (39)	65	100 µg	Prepidil ®	MP=control	Nr	0% vs0%
Kramer 1997 (40)	126	100 µg/4h	Oxitocina	MP<control	70% vs 11%	NR
Magtibay 1998 (41)	36	50 µg/4h	Prepidil ®	MP<control	53% vs 0%	18% vs 0%
Sanchez -Ramos1998 (42)	223	50 µg/3h	Prepidil ®	MP<control	21.3%vs7%	11.1%vs7.8%
Perry 1998 (43)	127	25 µg/4h	SF+Dinoprostona	MP>control	26% vs 6%	11% vs 3%
Clark 1998 (44)	138	25 µg/4h	Prepidil ®	MP<control	NR	18%vs 21%
Wing 1998 (45)	197	25 µg/6h	Oxitocina	MP=control	6% vs 6%	
Kolderup 1999 (46)	159	50 µg/4h	Prepidil ®	MP<control	36% vs 10%	6% vs 1%
Blanchette 1999 (47)	246	25 µg/4h	Prepidil® Cervidil ®	MP<control	1.4% vs 3.7%	0.7% vs 7.4%
Danielian 1999 (48)	211	50 µg/4h	PGE2 1mg	MP<control	5% vs 4%	0% vs 1%
Nunes 1999 (49)	189	100 µg	PGE2 2mg	MP<control	18% vs 22%	3% vs4%
Abramovici 1999 (50)	198	50µg/4h oral	SF + Oxitocina	MP = control	5% vs 6%	4% vs 13%
Butt 1999 (51)	108	50 µg/4h oral	Oxitocina	MP=control	33%vs 36%	0% vs0%
Bartha 2000 (52)	200	200µg oral	Prepidil ®	MP<control	20% vs 13%	6% vs 2%
Belfrage 2000 (53)	210	50 µg/6h	Prepidil ®	MP<control	10%vs 5%	10% vs 4%
Ngai 2000 (54)	80	100µg/4h oral	Oxitocina	MP<control	32% vs 25%	0% vs 0%
Buccellato 2000 (55)	123	50 µg/4h	Salino +oxitocina	MP=control	62%vs 59%	12% vs 16%
Jouatte 2000 (56)	87	50 µg	Dinoprostona IV	MP<control	30%vs 27%%	16%vs 7%
Sciscione 2001 (57)	111	50 µg/4h	Sonda de Foley	No diferencias	20.4%vs 0%	NR
Khoury 200 1(58)	118	50-35µg/4.5h	Cervidil ®	No diferencias	4% vs 15.4%	2.6% vs 3.8%
De la Torre 2001 (59)	360	100 µg/4h	Oxitocina	MP< control		5% vs 16%
Ferguson 2002 (60)	104	25 µg/4h	Oxitocina baja dos	MP<control	22%vs 2%	8% vs 2%
Le Roux 2002 (61)	573	50µg/6h	Dinoprostona 1mg	MP=control	5.8% vs 0.8%	
Dällenbach 2003 (62)	200	20 µg/2h	PGE2 2mg	MP<control	3% vs 7%	9% vs14%
Garry 2003 (63)	200	50 µg/3h	Crevidil ®	MP<control		
Chang 2003 (64)	86	50 µg/4h	PGE2 0.5mg	MP<control	44.1%	18,7%

Tabla 2: resumen de estudios sobre la eficacia del misoprostol en la inducción del parto.

1. Valoración de la eficacia. Comparación con protocolos de inducción aprobados.

Sánchez-Ramos (65) realizó en 1997 un metaanálisis para la valoración de la eficacia del misoprostol considerando 8 ensayos clínicos que incluían un total de 966 pacientes. El estudio, cuyos resultados se muestran en la tabla 3, reveló que las pacientes que recibieron misoprostol presentaban una tasa menor de cesárea (15% vs 21.5%; OR 0.67; IC95% 0.48-0.93; P=0.02), tenían una tasa más alta de parto vaginal en las 24h siguientes al comienzo de la inducción (70.3% vs 50.9%;OR: 2.64 IC95% 1.87-3.71), un intervalo 4.6h más breve entre el comienzo de la inducción y el parto vaginal (OR-3.5 IC95% -3.5 a -5.7). Un 84% de las pacientes que recibieron misoprostol experimentaron trabajo activo de parto y requirieron oxitocina un 35%, frente a un 42% y 62% respectivamente en el grupo control. No encontró diferencias en la puntuación Apgar

del recién nacido a los 5 mto o en los ingresos en UCI. La incidencia de taquisistolia fue mayor en las pacientes tratadas con misoprostol (22.8% vs 10.3% OR 2.7 IC95% 1.80-4.04), así como la de hiperestimulación (5.6% vs 3.1% OR 1.91 IC95% 0.98-3.73).

Resultados	Misoprostol	Grupo comparación	OR (IC95%)
Cesárea	76/488 (15.6%)	103/478 (21.5%)	0.67 (0.48-0.93)
Parto vaginal <24h	244/347 (70.3%)	175/344 (50.9%)	2.64 (1.87-3.71)
Intervalo hasta el parto			-4.6 h (-3.5,-5.7)
Intervalo hasta parto vaginal			-5.6 h (-3.8, -7.5)
Trabajo de parto espontáneo	317/375 (84.5%)	155/371 (41.8%)	8.2 (5.7-11.78)
Necesidad de oxitocina	127/362 (35.1%)	219/353 (62%)	0.29 (0.21-0.41)
Taquisistolia	93/407 (22.8%)	41/397 (10.3%)	2.7 (1.8-4.04)
Hiperestimulación	26/464 (5.6%)	14/457 (3.1%)	1.91 (0.98-3.73)
Apgar <7 a los 5 mto	4/396 (1%)	1/394 (0.2%)	4.05 (0.52-31.5)
Ingreso en UCI	33/379 (8.7%)	40/372 (10.8%)	0.79 (0.48-1.3)

Tabla 3: resumen de la eficacia del misoprostol en la inducción del parto
Sánchez Ramos . Obstet Gynecol 1997;89:633-42.

En 2000 Sanchez Ramos (66) amplió este primer metaanálisis a 44 ensayos clínicos que incluyeron un total de 5735 gestantes. Las conclusiones fueron similares y se muestran en la tabla 4. El intervalo hasta el parto vaginal en las participantes varió de 6.9 a 23.2h en quienes recibieron misoprostol hasta 8.4 a 29.9h en las del grupo de comparación. Un 84% de las que recibieron misoprostol experimentó trabajo de parto activo y solo 32.1% requirió conducción con oxitocina en comparación con un 42% y 70.7% respectivamente en el grupo de comparación. Un porcentaje mucho mayor de pacientes que recibieron misoprostol tuvo parto vaginal en 12h (37.6% vs 23.9%) y en 24h (68.1% vs 51.5%). El misoprostol se vinculó con una disminución de casi 5h en el intervalo desde la primera dosis hasta el parto (IC 95% -4.9,-5.9). Después de eliminar a las pacientes con cesárea el intervalo entre el inicio de la inducción y el parto vaginal siguió siendo menor en el grupo de misoprostol (-3.2h IC 95% -2.5, -3.9)

Resultados	Misoprostol	Grupo Comparación	OR	IC 95%
Parto vaginal <12h	226/601 (37.6%)	144/603 (23.9%)	2.14	1.68-2.73
Parto vaginal <24h	679/997 (68.1%)	515/999 (51.5%)	2.20	1.84-2.63
Intervalo hasta el parto			-5.4	-4.93,-5.87
Intervalo hasta parto vaginal			-3.21	-2.52,-3.90
Conducción con oxitocina	579/1803 (32.1%)	1349/1907 (70.7%)	0.18	0.15-0.21
Taquisistolia	359/1789 (20.1%)	156/1891 (8.2%)	2.98	2.43-3.66
Hiperestimulación	97/1668 (5.8%)	57/1690 (3.4%)	1.73	1.25-2.40
Apgar <7 5 mto	23/1681 (1.4%)	25/1789 (1.4%)	1.04	0.61-1.78
Ingreso en UCI	182/1371 (13.3%)	194/1429 (13.6%)	0.99	0.80-1.25

Tabla 4: resumen de la eficacia del misoprostol en la inducción del parto
Sánchez Ramos. Clin Obstet Gynecol 2000;43:475-88

Recientemente Hofmeyr (67) ha publicado una revisión dentro de las revisiones sistemáticas de la base de datos de la Cochrane Library acerca del uso del misoprostol vaginal incluyendo 45 ensayos clínicos metodológicamente aceptables. Sus conclusiones son las siguientes:

- Comparado frente a placebo: el misoprostol se asocia a un incremento en la maduración cervical (riesgo relativo de cx desfavorable después de 12-24h 0.09 IC 95% 0.03-0.24). También se asocia con una reducción en la necesidad de oxitocina (RR 0.52 IC 95%0.41-0.68) y con una reducción del riesgo de fracaso en conseguir un parto vaginal en 24 h (RR:0.36 IC 95% 0.19-0.68). La presencia de hiperestimulación uterina sin cambios en la FCF se incrementó (RR:10.11 IC 95% 1.91-53.6). Existe con el misoprostol una tendencia no significativa a la disminución de la tasa de cesáreas.
- Comparado frente a oxitocina: el misoprostol asocia a una disminución del riesgo de fracaso de parto vaginal en <24h (RR:0.57 IC 95% 0.43-0.75) y a una mayor frecuencia de hiperestimulación uterina sin cambios en la FCF (RR:2.44 IC 95% 1.82-3.26). La tasa de cesáreas fue más baja con el misoprostol (RR:0.71 IC 95% 0.56-0.89).
- Comparado frente a PGE2 vaginal: el misoprostol disminuye el riesgo de fracaso de parto vaginal en 12h (RR:0.52 IC 95% 0.27-0.98) y la necesidad de conducción oxitócica (RR:0.65 IC 95% 0.60-0.71). La hiperestimulación uterina sin cambios en la FCF fue más frecuente con el misoprostol (RR:1.83 IC 95% 1.33-2.51), aunque no hubo diferencias en la frecuencia de hiperestimulación asociada cambios en la FCF. No hubo diferencias en la tasa de cesáreas o partos instrumentales y si una tendencia no significativa a una mayor frecuencia de presencia de meconio.
- Comparado con PGE2 intracervical: el misoprostol vaginal se asocia a menor riesgo de fracaso en conseguir un parto vaginal en 24h (RR:0.68 IC 95% 0.59-0.78) y a una menor necesidad de conducción oxitócica (RR:0.58 IC 95% 0.52-0.65). El misoprostol se asoció a una frecuencia mayor de hiperestimulación uterina sin cambios en la FCF (RR:2.02 IC 95% 1.51-2.71). No hubo diferencias en la tasa de cesáreas pero si una disminución en el uso de analgesia epidural (RR:0.64 IC 95%0.48-0.86).

La actualización de esta revisión en 2003 (68) alcanza similares conclusiones y añade que el empleo de dosis de 25 mcg/4h tiene una eficacia similar y riesgo equiparable de hiperestimulación uterina a otros métodos convencionales de inducción.

A pesar de toda la avalancha de literatura que detalla la eficacia del misoprostol vaginal para la maduración cervical, existen escasas referencias a los distintos factores que pueden influenciar dicha eficacia. Un factor importante es el que se refiere al pH vaginal y al papel que puede tener en la disolución y absorción del misoprostol. Los estudios sobre la eficacia del misoprostol oral en la prevención de la úlcera gástrica han demostrado escasa importancia del pH gástrico en la modificación de su eficacia. Sin embargo la administración oral junto con antiácido parece reducir su biodisponibilidad (69).

Existen referencias que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol administrado por esta vía. Así Gunalp (70) compara la eficacia de la misma dosis (50 mcg/4h) cuando el pH vaginal previo es superior o inferior a 5 y encuentra que el intervalo hasta el parto o necesidad de conducción oxitócica es más bajo en mujeres con pH vaginal ácido. Sin embargo Ramsey (71) en un estudio de similar diseño no encuentra asociación significativa entre un pH vaginal inferior o superior a 4.5 y los cambios en el índice de Bishop, intervalo hasta el trabajo de parto o hasta el parto.

Wing (72) mediante un análisis multivariante sobre 1373 inducciones con misoprostol vaginal concluyó que la EG, paridad, dilatación e índice de Bishop son los factores que predicen una inducción exitosa definida como la ocurrencia de parto vaginal en menos de 24h.

Solo se ha publicado un estudio que valora el coste-eficacia del misoprostol como agente preinductor (73) y este concluye que la administración de misoprostol vaginal 50 mcg/6h en dos dosis frente a Prepidil® o a Propess® resulta en una clara disminución del coste por parto: 1036 \$ frente a 1572\$ o 1565\$.

2. Impacto en la tasa de cesáreas

La inducción fallida es una característica común en pacientes con cervix desfavorable, que da lugar a la necesidad de una cesárea. Casi todos los estudios individuales y revisiones sistemáticas de valoración de seguridad y eficacia con dinoprostona han fallado en demostrar una disminución significativa de la tasa de cesáreas. En la revisión de Keirse, ningún estudio aislado mostró influencia significativa del tratamiento con dinoprostona en la incidencia de cesáreas (5). De manera similar Owen realizó una revisión sistemática de 18 estudios clínicos aleatorios de 944 pacientes que recibieron dinoprostona para inducción de parto sin encontrar un decremento en la tasa global de cesáreas (74). En su estudio Gilson (75) no encontró diferencias significativas en el índice de cesáreas a pesar de observar una disminución en el porcentaje de inducciones fallidas. Además realizó un metaanálisis sobre 12 estudios y concluyó que no había pruebas suficientes que demuestren que la maduración cervical con dinoprostona disminuya el porcentaje de cesáreas.

Del análisis de la literatura disponible se desprende que en un 60% de los trabajos, la proporción de cesáreas disminuyó en el grupo tratado con misoprostol. El metaanálisis de Sanchez-Ramos (65) concluye también que la tasa de cesáreas en pacientes inducidas con misoprostol fue más baja (15% vs 21.5%; OR 0.67; IC 95% 0.48-0.93). Las indicaciones más comunes de cesárea fueron: no progresión de parto, desproporción pelvico-cefálica, fracaso de inducción y trazados anormales en la FCF. La tasa de cesáreas por anomalías en los trazados de FCF fue similar en los grupos tratados con misoprostol o en los de comparación. (6.7 y 5.3% respectivamente OR:1.31 IC 95% 0.94-1.74) así como por distocia (9.2 frente a 10.2% OR:0.90 IC 95% 0.69-1.12), pero sí se encontró un menor índice de cesáreas por fracaso de inducción (2.1 frente a 9.0%;OR: 0.22 IC 95% 0.13-0.38).

Fletcher (76) realizó un análisis retrospectivo del pronóstico del parto en una serie de 11255 partos entre los cuales 1037 fueron inducidos con misoprostol. Encontró que la tasa de cesáreas fue significativamente menor en las mujeres tratadas con misoprostol: 9.3% frente a 13.3% en la población total (P<0.001, OR 0.67 IC 95% 0.53-0.83.)

Por todo ello la revisión de los datos disponibles provee un sostén sólido para la conclusión de que la inducción del parto con misoprostol disminuye la tasa de cesáreas en comparación con los métodos tradicionales de inducción.

3. Administración oral en comparación con vaginal

En los últimos años se han publicado varios estudios que valoran la eficacia y seguridad de la administración oral de misoprostol. En conjunto los datos agrupados de estos estudios (66) incluyen 1191 pacientes que se distribuyeron de manera aleatoria para recibir misoprostol por vía oral (n=602) o por vía vaginal (n=589). La dosis oral varió entre 50 mcg/4h hasta 200 mcg/6h y la de misoprostol vaginal entre 25 mcg/4h hasta 100 mcg/3h. No se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de partos a las 12 o 24h ni tampoco en el intervalo entre el inicio de la inducción y el parto. Valorados de forma global el porcentaje de pacientes que experimentaron taquisistolia e hiperestimulación fue semejante en ambos grupos así como la tasa de puntuaciones de Apgar anormales o ingreso en UCI neonatal. Interesantemente la tasa de cesáreas fue menor en pacientes que recibieron tratamiento oral.

Habitualmente los ensayos que han utilizado misoprostol oral para la inducción del parto emplean dosis más altas que por vía vaginal, de entre 50 y 200 mcg. Un ensayo ha comparado la eficacia de distintas pautas de misoprostol a baja dosificación 25 mcg/4h, 50 mcg/4h ó 75 mcg/6h sin encontrar diferencias en la eficacia o efectos secundarios. (77).

En la tabla 5 se resumen los ensayos más significativos de comparación de misoprostol oral frente a vaginal.

La revisión sistemática de la literatura dirigida por Alfirevic (89) dentro de la base de revisiones sistemáticas de la Cochrane Library incluye 7 ensayos clínicos que comparan el misoprostol oral y vaginal y comprenden un total de 1278 pacientes, y concluye:

- El misoprostol administrado por vía oral parece ser menos eficaz que por vía vaginal: el 50% de las mujeres que recibieron misoprostol no consiguieron parto vaginal en 24h comparado con el 39.7% de las que recibieron misoprostol vaginal (RR:1.27, IC 95% 1.09-1.47).
- Esta diferencia se mantiene en nulíparas con un riesgo de fracaso de parto vaginal del 80.2% frente al 44.2% (RR:1.81 IC 95% 1.47-2.22) como en multíparas con un riesgo de fracaso del 46.2% frente a 30.8% (RR 1.51 IC 95% 1.07-2.14).
- También en pacientes con bolsa íntegra la diferencia a favor del misoprostol oral se mantiene con un riesgo de fracaso de parto vaginal del 54.3% comparado con 35.8% (RR1.53, IC95% 1.29-1.83).
- La tasa de cesáreas fue inferior en el grupo de misoprostol oral (16.7% vs 21.7% RR:0.77 IC 95% 0.61-0.97) hecho que no se explica por la menor incidencia de taquisistolia (8.5% vs 7.4%, RR 1.11 IC 95% 0.78-1.59).

Autor	Año	Nº	Dosis oral	Dosis vaginal	Resultados
Topozada (78)	1997	40	100µg/3h	100 µg/3h	Más eficaz la vía vaginal Más hiperestimulación vía vaginal.
Adair (79)	1998	178	200 µg/6h	50 µg/6h	Eficacia similar Más taquisistolia vía oral
Bennett (80)	1998	206	50 µg/4h	50 µg/4h	Intervalo más breve vía vaginal. Más taquisistolia vía vaginal
Wing (81)	1999	220	50 µg/4h	25 µg/4h	Más eficaz vía vaginal No diferencias en taquisistolia o hiperestimulación
Kwon (82)	1999	150	50 µg/6h	50 µg/6h	Intervalo más breve y menor dosis necesaria vía vaginal No diferencias en hiperestimulación
Wing (83)	2000	234	100 µg/4h	25 µg/4h	Eficacia similar Más taquisistolia vía oral
Dyar (84)	2000	153	50-100 µg/4h	50 µg/4h	Intervalo más breve vaginal Más taquisistolia e hiperestimulación vía vaginal.
Fisher (85)	2001	126	50 µg/3h	50 µg/6h	Intervalo más breve hasta el parto en vía vaginal Sin diferencias en hipertonia o hiperestimulación
How (86)	2001	330	25 µg/4h	25 µg/4h	Intervalo más breve hasta el parto con vía vaginal Menor tasa de cesárea con vaginal Mas taquisistolia e hiperestimulación con vaginal
Carlan (87)	2001	1004	200 µg/6h	50 µg/6h	Eficacia similar Mas taquisistolia e hiperestimulación con oral.
Le Roux (61)	2002	240	50 µg/6h	50 µg/6h	Más eficaz vía vaginal Más taquisistolia vía vaginal
Hall (88)	2002	107	100 µg/4h	25 µg/4h	Eficacia y seguridad similar

Tabla 5: Comparación de la eficacia de misoprostol vaginal u oral en la inducción del parto.

Recientemente se ha ensayado el uso de la vía sublingual que podría combinar la mayor eficacia de la vía vaginal al evitar el metabolismo hepático pero teniendo un efecto más restringido sobre la contractilidad uterina al evitar los efectos directos sobre el útero y el cérvix. Bajo esta hipótesis Shetty (90) ensayó la administración de 50mcg de misoprostol sublingual u oral cada 4h hasta un máximo de 5 dosis. El uso de la vía sublingual obtuvo un porcentaje significativamente superior de partos en 24h (73.8% vs 45.7% RR 1.6 IC95% 1.1-2.4) y un intervalo menor hasta el parto (20h vs 28.3h diferencia 8.3h IC)%% 1.2-15.4) sin observar diferencias en la vía del parto, intervenciones por distress fetal o resultados neonatales.

4. Valoración de la dosis vaginal más adecuada

Aunque se han llegado a emplear esquemas de dosificación de hasta 200 mcg, la mayoría de los estudios usan dosis entre 25 y 50 mcg y dada la aparente mayor incidencia de efectos uterotónicos algunos autores han aconsejado no emplear dosis superiores a 25 mcg, aunque no existe evidencia que apoye esta recomendación. Se dispone de 8 estudios que comparan la eficacia y seguridad de distintas dosis de misoprostol (20,21,91-96).

Los datos de la revisión de Sánchez-Ramos (66) se suman en la tabla 6 y revelan una incidencia más alta de parto vaginal en las 24h asociada al uso de 50 mcg e intervalos 5h más cortos entre el comienzo de la inducción y el parto con una incidencia más alta de taquisistolia (36.8% vs 17.4% P=0.003). No se encontraron diferencias en los resultados neonatales.

VARIABLES	25 µg (n=479)	50 µg (n=427)	OR acumulado (IC 95%)
Cesárea por RPBF	34/455 (7.5%)	38/401 (9.5%)	0.77 (0.48-1.25)
Hiperestimulación	28/479 (5.8%)	43/427 (10.1%)	0.55 (0.34-0.91)
Taquisistolia	54/354 (15.2%)	93/301 (30.9%)	0.40 (0.27-0.59)
Ingresos en UCIN	2/330 (8.5%)	36/275 (13.1%)	0.61 (0.36-1.04)
Cesáreas	95/455 (20.9%)	83/401 (20.7%)	1.01 (0.73-1.41)
Parto vaginal en <12h	178/330 (53.9%)	176/275 (64%)	0.66 (0.47-0.91)
Parto vaginal en <24h	151/330 (45.8%)	149/275 (54.2%)	0.71 (0.52-0.98)
Parto instrumental	92/354 (26%)	79/301(26.2%)	0.99 (0.69-1.4)
Intervalo parto vaginal	1250 ±550	810 ±370	

Tabla 6: comparación de distintas dosis de misoprostol vaginal en la inducción del parto. Sánchez-Ramos 2000. Clin Obstet Gynecol 2000;43:475-88

Con posterioridad a esta revisión también Sánchez-Ramos (97) realizó un metaanálisis comparando la seguridad y eficacia de dosis de 25 y 50 mcg de misoprostol vaginal. Los resultados son similares y se resumen en la tabla 7.

VARIABLES	25 µg (n=479)	50 µg (n=427)	OR acumulado (IC 95%)
Parto tras dosis única	26.8%	39.3%	0.57 (0.32-0.99)
Parto en 24h	56.1%	62.9%	0.68 (0.47-0.98)
Taquisistolia	8.9%	20.8%	0.36 (0.24-0.53)
Cesárea	19.1%	18.9%	1.01 (0.73-1.41)
Parto instrumental	12.8%	11.8%	1.11 (0.70-1.75)
Conducción oxitócica	41.6%	28.6%	1.93 (1.44-2.59)
Intervalo parto vaginal			283.6 (21.9-354.3)

Tabla 7: comparación de distintas dosis de misoprostol vaginal en la inducción del parto. Sánchez-Ramos 2002. Obstet Gynecol 2002;99:145-51.

Un interesante trabajo de Wing (91) comparó la seguridad de la misma dosis de misoprostol dosificada en distintos intervalos en una muestra de 522 pacientes que recibieron de forma aleatoria 25 mcg /3h hasta un máximo de 8 dosis en 24h (200mcg) o 25 mcg/6h hasta un máximo de 4 dosis en 24h (100mcg). El tiempo medio desde el comienzo de la inducción hasta el parto fue más breve en el esquema cada 3h (90.3 vs 1410 P:<0.001) al tiempo que se requirió conducción oxitócica con menos frecuencia (41.8% vs 51.4% P <0.05). Aunque se encontró una prevalencia más alta y no significativa de taquisistolia en el grupo de dosificación cada 3h (14.6% vs 11.2%), no se hallaron diferencias en la frecuencia de hiperestimulación o hipertensión, en los parámetros de FCF anormal, puntuaciones Apgar, ingresos en UCIN o necesidad de reanimación neonatal ni tampoco en la tasa de cesáreas. El tiempo de intervalo entre la aplicación de la primera dosis de misoprostol y la aparición de taquisistolia fue de 4.4h lo que lleva a los autores a sugerir un efecto acumulativo del efecto del fármaco y a proponer una reevaluación de las propiedades farmacocinéticas del misoprostol administrado por vía vaginal que pueden similares a la vía oral para la que la vida media del fármaco se ha calculado en 4.5h. En base a sus observaciones concluye que a pesar de que el esquema cada 3h parece ser más eficaz en términos de intervalo hasta el parto, porcentaje de inducciones fallidas o necesidad de uso de oxitocina, la administración no debe ser más frecuente que cada 4h y quizá más próxima a cada 5-6h.

Los datos proporcionados por la revisión de Hofmeyr (67) indican que las dosis menores respecto a las más elevadas (25mcg/6h frente a /3h ó 25mcg frente a 50mcg /3h) no muestran diferencias en la eficacia en cuanto a la consecución de parto vaginal en <24h (RR:1.09 IC 95% 0.94-1.26). Sí se encontró una mayor necesidad de conducción oxitócica (RR:1.26 IC 95% 1.12-1.42) y una menor incidencia de hiperestimulación uterina (RR 0.50 IC 95% 0.33-0.78).

Una ACOG Committee Opinion reciente (98) apoya el uso de misoprostol como agente inductor del parto con las siguientes recomendaciones: 1) la dosis inicial no excederá los 25 mcg, 2) las dosis no se administrarán con intervalo menor de 3-6h 3) no se iniciará la infusión de oxitocina hasta después de pasadas 4h de la dosis de misoprostol y 4) no se debe emplear misoprostol en mujeres con cesárea anterior o cirugía uterina previa.

Otra consideración referente a la administración vaginal de misoprostol es la que concierne a la preparación de la medicación. En España el misoprostol está disponible en tabletas de 200 mcg y el fraccionamiento a dosis de 25 mcg no siempre garantiza la administración de la dosis exacta (99). Por ello se recomienda que este proceso se realice por el farmacéutico de una forma estandarizada. La pulverización de la tableta y la resuspensión en forma de gel no se recomienda porque la estabilidad y la uniformidad no puede garantizarse y en su lugar debe utilizarse la tableta fraccionada colocada en fondo de saco vaginal posterior evitando el uso de gel lubricante. Una reciente investigación (100) que compara el uso de una preparación extemporánea en forma de gel con el uso en tabletas refleja un intervalo más prolongado de inducción en las mujeres que recibieron gel, si bien esta forma de administración se asoció con una menor tasa de anomalías de la contractilidad uterina (taquisistolia e hiperestimulación).

5. Valoración de la seguridad

Ninguno de los estudios individuales de valoración de seguridad del empleo de misoprostol para maduración cervical tiene suficiente potencia estadística para detectar un incremento significativo en resultados perinatales adversos. La potencia resultante de la combinación de los estudios en la revisión de Sánchez-

Ramos (66) aumenta la confianza en cuanto a la capacidad para valorar la seguridad y así el número de sujetos permite una potencia del 90% para detectar diferencias en la tasa de ingreso e UCI neonatal de al menos 4 puntos porcentuales (p ej 14 a 18%) o para la detección de una duplicación en la tasa de bajas puntuaciones de Apgar.

En este estudio (tabla 8) no se encontraron diferencias en la incidencia de puntuaciones de Apgar <7 a los 5 mtos o en la necesidad de ingreso en UCI. Sin embargo la presencia de taquisistolia (OR 2.98; IC95% 2.43-3.66) e hiperestimulación (OR 1.73 IC95%; 1.25-2.40) fue el doble que en el grupo control, existiendo un estrecho vínculo entre la incidencia de estos trastornos y la dosis de misoprostol administrada. A pesar de esto la tasa de cesáreas por anomalías en la FCF fue similar en ambos grupos de estudio.

Resultado	Misoprostol	Grupo comparación	OR acumulado	IC 95%
Apgar <7 a los 5 mtos	23/1681 (1.4%)	25/1789 (1.4%)	1.04	0.61-1.78
Ingresos en UCI	182/1371 (13.3%)	194/1429 (13.6%)	0.99	0.80-1.25
Taquisistolia	359/1789 (20.1%)	156/1891 (8.2%)	1.98	2.43-3.66
Hiperestimulación	97/1668 (5.8%)	57/1690 (3.4%)	1.73	1.25-2.4

Tabla 8: valoración de la seguridad del misoprostol en los resultados perinatales. Sánchez-Ramos. . Clin Obstet Gynecol 2000;43:475-88

En un estudio de Ramsey (101) se compara la presencia de anomalías en el trazado CTG en función de distintos preparados de prostaglandinas: 50mcg de misoprostol /6h dos dosis, dinoprostona 0.5mg en gel /6h dos dosis, dinoprostona 10 mg en forma de pesario 1 dosis. Encontró que las anomalías del trazado son más frecuentes con el misoprostol (50% vs 11% y 14% p<0.004) y aparecen más precozmente (5.6h vs 12.2h y 10.5h) concluyendo que este hecho puede representar una limitación al uso del misoprostol en pacientes externas.

Chen (102) ha estudiado los cambios hemodinámicos fetales intraparto en partos inducidos con misoprostol. La disminución de las resistencias que experimentan los territorios de la arteria umbilical o de la cerebral media en los partos espontáneos y que constituyen una adaptación para prevenir la hipoxia cerebral intraparto no se evidencian en los partos inducidos con misoprostol. Es por ello que recomienda que este método de inducción debiera emplearse con cautela en casos de HIE severa o CIR en los que pueda existir un grado de hipoxia crónica.

Sin embargo Lemancewicz (103) contradice estos resultados al observar en partos inducidos con misoprostol un aumento en las resistencias placentarias (aumento del índice S/D en arteria uterina y del IR IP y S/D en arcuatas) pero que no se traducen en afectación de la perfusión placentaria por cuanto no se observaron cambios significativos en las resistencias umbilicales. Estos cambios resultaron similares en partos inducidos tanto con misoprostol como con oxitocina.

6. Empleo de misoprostol en la inducción de parto tras RPM

El manejo de la RPM a término permanece controvertido. Aunque algunos investigadores creen que un intervalo prolongado hasta el parto se asocia a una mayor morbilidad infecciosa materna o neonatal un amplio estudio multicéntrico (104) ha concluido que la inducción del parto con oxitocina o el manejo expectante se asocian a porcentajes similares de cesárea o infección neonatal, aunque el empleo de oxitocina parece disminuir el riesgo de infección materna.

El manejo activo de la RPM a término al acortar el intervalo hasta el parto puede reducir la incidencia de corioamnionitis y endometritis. El misoprostol puede jugar un papel importante en este hecho y tiene la ventaja adicional de la alternativa de la administración oral que evita el riesgo de infección ascendente secundaria a las aplicaciones repetidas de preparados vaginales.

Existen varios ensayos que informan sobre el uso de misoprostol para la inducción del parto en mujeres con RPM a término (31, 45,51,105-109).

Sánchez-Ramos (31), llevó a cabo un estudio aleatorizado en 141 gestantes con RPM a término (>36sem), 70 de las cuales recibieron 50 mcg de misoprostol vaginal cada 4h y 71 recibieron un protocolo de inducción oxitócica. El tiempo de inducción hasta el parto fue significativamente más corto en el grupo de misoprostol (416 ± 276 minutos vs 539 ± 372 minutos), sin encontrar diferencias en otras variables como porcentaje de cesáreas, corioamnionitis, endometritis o sepsis neonatal. La incidencia de taquisistolia fue más frecuente en el grupo de misoprostol pero este hecho no se asoció a mayor frecuencia de hiperestimulación o resultados perinatales adversos.

En el estudio de Wing (45) se comparó un régimen de misoprostol vaginal 25 mcg/6h frente a oxitocina en 197 gestantes con RPM y edad gestacional superior a 36 semanas. El tiempo medio desde el comienzo de la inducción hasta el parto fue similar en ambos grupos: 12h en el grupo de oxitocina y 13h en el grupo de misoprostol (P=.65) así como el porcentaje de partos vaginales (85% vs 86%), la tasa de infección materna (26.3% en el grupo de oxitocina y 28.6% en el grupo de misoprostol) o de taquisistolia (6% en ambos grupos). Tampoco se evidenciaron diferencias en el pronóstico perinatal.

Butt (51) comparó la administración de 50 mcg de misoprostol oral cada 4h frente a oxitocina en la inducción de 108 mujeres con RPM a término. El intervalo desde el comienzo de la inducción hasta el parto fue más corto en el grupo de oxitocina (501 mtos vs 720 mtos P:0.007) sin objetivar diferencias en la tasa de cesáreas, corioamnionitis, analgesia epidural o morbilidad neonatal.

Thomas (105) estudió a 52 gestantes con RPM a término a las que aleatorizó para recibir 50 mcg de misoprostol vaginal cada 6h o placebo. Observó que el intervalo hasta el parto fue más corto en el grupo de misoprostol (15.8% vs 19h P:0.05) así como más baja la necesidad de oxitocina, la tasa de cesáreas (7.4%

vs 24% OR:0.25 IC 95% 0.05-1.40) o la presencia de corioamnionitis (7.4% vs 20% OR:0.24 IC 95%:0.06-1.80).

Puga (106) compara en una muestra de 270 gestantes con RPM de >35 semanas la eficacia de 50 mcg de misoprostol vaginal frente a 100 mcg de misoprostol oral concluyendo que ambos métodos son igualmente eficaces con un tiempo medio de intervalo hasta el parto de 10h y con una tasa similar de morbilidad infecciosa materna (3.4% y 4%) o neonatal (2.7% y 2.4%).

Hoffman (107) ensayó la eficacia de 100 mcg de misoprostol vía oral cada 6h frente a placebo en una muestra de 96 pacientes con RPM a término. El intervalo hasta el parto fue más corto en el grupo de misoprostol (7.5h vs 25h, P< 0.001) sin añadirse diferencias en la vía del parto, anomalías en trazado cardiotocográfico, o morbilidad materna o neonatal.

Frohn (108) comparó la eficacia de 50 mcg de misoprostol vaginal cada 6h frente a dinoprostona 2.5mg cada 6h en casos de RPM de >34s. El intervalo hasta el parto fue menor con misoprostol (16,4 vs 22h), y el porcentaje de partos a las 12h mayor (41% vs 16%) si bien a expensas de una mayor incidencia de taquisistolia (20% vs 9%) e hiperestimulación (9% vs 0%) con una menor tasa de cesárea (19% vs 26%).

Lo (109) aleatorizó 102 gestantes con RPM a término (>36s) para recibir 100 mcg de misoprostol oral/4h frente a placebo, observando en el grupo de estudio un menor intervalo hasta el parto (790h vs 1228h), con una mayor incidencia de taquisistolia (25% vs 2%) e hiperestimulación (6% vs 0%) sin observar diferencias en el tipo de parto o resultados perinatales.

7. Empleo de misoprostol en pacientes con cesárea anterior

En la actualidad un 60% de mujeres con antecedente de cesárea anterior (CA) se someten a un intento de parto vaginal (PPVCA) en embarazos subsiguientes con una tasa de éxito del 60-80% (110-112). Múltiples estudios apoyan la seguridad y eficacia del PPVCA en mujeres que cumplen criterios específicos pero aunque las complicaciones son raras en mujeres con trabajo de parto espontáneo, no hay datos suficientes para valorar la seguridad de la inducción de parto en estas pacientes.

La rotura uterina, un accidente catastrófico acompañado de una elevada morbimortalidad materna y perinatal, es posible en pacientes con trabajo de parto después de cesárea previa y su incidencia es mayor en mujeres que se someten a inducción de parto que en aquellas con parto espontáneo (113-118). Los datos de los estudios retrospectivos disponibles se reflejan en la tabla 9.

Autor	Tasa de rotura uterina (o/oo)			
	Total	Cesárea sin trabajo de parto	Parto espontáneo	Inducción
Rageth 1999 (113)	3	1.9	4	6.5
Zelop 1999 (114)	10		7	23
Ravasia 2000 (115)	7		4.5	14
Lydon-Rochelle 2001 (116)	4.5	1.6	5.2	10
Sims 2001 (117)		1.5		7
Blanchette 2001 (118)	8	0	3	40

Tabla 9: Riesgo de rotura uterina en mujeres con cesárea anterior.

Aunque en mujeres con útero sin cicatriz, la administración de misoprostol se ha mostrado segura para la inducción del parto, no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad en mujeres con cicatriz uterina previa a pesar de que publicaciones recientes sugieren una elevada incidencia de rotura uterina (dehiscencia o rotura franca). Casi todas las publicaciones se basan en estudios retrospectivos sin testigos y uno de los estudios aleatorios se interrumpió precozmente.

En 16 de los estudios publicados acerca de la experiencia con misoprostol se ha referido el uso en mujeres con CASe han publicado 16 estudios de la experiencia del uso de misoprostol en mujeres con cesárea anterior (tabla 10) (24, 43, 47, 52, 57, 87, 100, 119-127). De 773 pacientes incluidas en el total de estos estudios se refirió rotura uterina en 30 (3.9%) La heterogeneidad de estas pacientes (numero de cesáreas anteriores, tipo de incisión uterina, dosis de misoprostol empleada) impide llegar a conclusiones. Entre los factores que podrían influir en el riesgo de rotura uterina están la dosis empleada, la vía de administración, el intervalo entre dosis, el uso de agentes oxitócicos, el numero y tipo de cesáreas anteriores y las indicaciones y circunstancias para la inducción del parto.

En la revisión de estos estudios se identifican varios factores que pudieron haber contribuido a estos resultados adversos.

Un ensayo clínico sobre el empleo de misoprostol para la inducción de parto en mujeres con cesárea anterior fue prematuramente interrumpido por la ocurrencia de 2 roturas uterinas entre los 17 primeros casos (120). La dosis empleada había sido conservadora. Pero existían además otros factores de riesgo como corioamnionitis, amnioinfusión, cicatriz uterina vertical, conducción oxitócica prolongada y periodo expulsivo prolongado.

Autor	Dosis	Numero	Rotura Uterina
Chuck 1995 (24)	50 mcg/4h	5	0
Carlan 1997 (100)	50 mcg/4h	59	0
Vengalil 1998 (119)	50 mcg/4h	12	0
Perry 1998 (43)	25 mcg/4h	10	0
Sciscione 1998 (57)	50 mcg/4h	3	1 (33.3%)
Wing 1998 (120)	25 mcg/6h	17	2 (11.8%)
Blanchette 1999 (47)	25-50 mcg/4h	16	3 (18.8%)
Plaut 1999 (121)	25 mcg/3h	89	5 (5.6%)
Cunha 1999 (122)	50 mcg	57	2 (3.5%)
Bartha 2000 (52)	200 mcg oral única	3	0
Bennet 2000 (123)	NR	39	3 (7.7%)
Hill 2000 (124)	50 mcg vaginal	48	4 (8.3%)
Katz 2000 (125)	NR	23	0
Carlan 2001 (87)	200-300 mcg oral ó 50-100 mcg vaginal	131	0
Choy-Hee 2001 (126)	50 mcg/4h	48	0
Nien 2001 (127)	50mcg vaginal ó 100mcg oral	213	10 (4.7%)
Total		773	30 (3.9%)

Tabla10: riesgo de rotura uterina en mujeres con cesárea anterior inducidas con misoprostol

Sciscione (57) informó de una paciente con 2 cesáreas anteriores que recibió dos dosis de 50 mcg y experimentó hiperestimulación seguida de rotura uterina.

En el estudio de Blanchette (47) informó de 4 roturas uterinas en 16 pacientes con CA en las que aparecían varios factores de confusión: una tenía 2 cesáreas anteriores, múltiples dosis de misoprostol, conducción oxitócica hasta 34 mU/mto y feto macrosómico, en la segunda se administró oxitocina y se obtuvo un feto macrosómico, en la tercera se aplicaron múltiples dosis de misoprostol y se obtuvo un feto macrosómico y en la cuarta, una mujer múltipara se realizó amniotomía y se obtuvo un feto macrosómico tras una distocia de hombros, requiriendo extracción manual de placenta.

En una revisión retrospectiva de Plaut (121), la rotura uterina se evidenció en 5/89 (5.6%) de mujeres con CA inducidas con misoprostol comparado con 1/423 (0.2%) en las que se indujeron por otros medios. Todas estas pacientes presentaban algún factor de riesgo adicional que pudo haber contribuido: dos cesáreas anteriores, amniotomía, fetos macrosómicos, versión cefálica externa, o diabetes gestacional.

Cunha (122) comparó 57 mujeres con CA inducidas con misoprostol y 57 que presentaron trabajo de parto espontáneo en un estudio retrospectivo observacional encontrando dos casos de rotura uterina en mujeres inducidas con misoprostol.

Hill (124) realizó una revisión retrospectiva para determinar la incidencia de rotura uterina en mujeres con CA e inducción del parto encontrando una tasa de rotura en 4/48 (8.3%) en mujeres inducidas con misoprostol, 1/89 (1.1%) en mujeres inducidas con oxitocina y ningún caso en las inducidas con dinoprostona.

Choy-Hee (126) estudió la seguridad de la administración de 50 mcg de misoprostol cada 4h en 425 pacientes, 48 de las cuales tenían 1 o más cesáreas anteriores. No se observó ningún caso de rotura uterina en mujeres con cesárea anterior que sí presentaron una tasa de cesárea más alta (56% vs 28%). No hubo diferencias en el porcentaje de complicaciones aunque se describió una pérdida sanguínea superior en las pacientes con CA posiblemente en relación con el aumento de la tasa de cesárea en este grupo.

Nien (197) incluyó en su estudio 213 pacientes con CA para la inducción con 50 mcg de misoprostol vaginal o 100 mcg oral hasta 3 dosis. Observó rotura uterina en 10 pacientes (4.7%) aunque no se precisó histerectomía en ningún caso.

Se desconoce el motivo por el que el misoprostol, al contrario que otras prostaglandinas, pueda aumentar el riesgo de rotura uterina. De los casos particulares referidos en la literatura no parece desprenderse que este hecho vaya asociado a una mayor incidencia de taquisistolia o hipertensión en los casos de rotura. Se ha especulado que los cambios locales producidos por el misoprostol sobre las fibras de colágeno del segmento uterino inferior podrían debilitar la cicatriz predisponiéndola a la rotura ulterior.

Puesto que la dehiscencia-rotura uterina es un suceso tan infrecuente, solo un gran estudio multicéntrico con testigos dará potencia estadística suficiente, de manera que se estima que para detectar una diferencia en la tasa de rotura uterina de un 3.7 a un 1% tal estudio debería incluir 565 pacientes en cada grupo ($\alpha=0.05$, $\beta=0.80$). Mientras se disponga de un estudio de tales características, sólo dentro del contexto de un esquema de investigación debe usarse el misoprostol para inducción del parto en mujeres con cicatriz uterina previa. En esta misma línea de pensamiento están las recomendaciones del ACOG de 2000 (98) que desaconseja el empleo de misoprostol en mujeres con CA.

También existen informes de casos de rotura uterina en una múltipara sin cesárea anterior tras el uso de múltiples dosis de misoprostol para la inducción del parto (128-130). Sin embargo en su estudio Bique (131) empleó el misoprostol para la inducción de parto en 165 grandes múltiparas (al menos 5 partos anteriores) sin identificar ningún caso de rotura uterina. Aunque sus resultados son tranquilizadores respecto a la seguridad del misoprostol, el número de pacientes no es suficiente para excluir la posibilidad de un incremento en la incidencia de un evento tan infrecuente.

8. Uso de forma ambulatoria en paciente externa

En varios estudios aleatorios se ha tratado de determinar la seguridad y eficacia de la administración de misoprostol para la asistencia ambulatoria del embarazo prolongado en pacientes externas.

Edwards (132) administró 200 mcg de misoprostol o placebo a 29 pacientes incluidas en su estudio. Todas las asignadas al grupo de misoprostol experimentaron trabajo de parto y tuvieron intervalos más breves hasta el mismo (0.5 vs 5.5 días) pero la incidencia de taquisistolía e hiperestimulación fue también mayor en este grupo.

Ascher (133) valoró la eficacia y seguridad dos dosis de 100 y 200 mcg de misoprostol administrados a 30 pacientes con embarazos prolongados de forma ambulatoria, concluyendo que el misoprostol disminuye el tiempo de intervalo hasta el parto y la tasa de cesáreas (intervalo hasta el parto de 22.2h con 200 mcg de misoprostol, 31.37h con 100 mcg y 98h con placebo).

Stitely (134) aleatorizó a 60 gestantes de >41 semanas para recibir 25 mcg de misoprostol vaginal /24h dos dosis, o placebo con la misma pauta, encontrando que el tiempo medio hasta el parto fue más corto con el uso de misoprostol (36.9h vs 61.3h $P<0.001$) así como el porcentaje de partos antes de 48h (88.9% vs 16.7% $P<0.001$).

Incerpi (135) estudió la eficacia de 25 mcg de misoprostol vaginal los días 1 y 4, para la inducción del parto en 120 gestantes diabéticas de forma ambulatoria, sin encontrar diferencias significativas en el intervalo de tiempo hasta el parto o la necesidad de ingreso hospitalario para inducción convencional.

Lyons (136) comparó la eficacia de 100 mcg de misoprostol oral/24h frente a placebo en el manejo de 30 gestaciones postérmino (40-42s) encontrando que el misoprostol disminuye la necesidad de inducción por ECP.

En ninguno de estos estudios el tamaño de la muestra permite obtener resultados concluyentes acerca la seguridad y eficacia de esta nueva modalidad de tratamiento.

9. La controversia sobre el uso del misoprostol durante la gestación.

Es un hecho indiscutible que la utilización en obstetricia de un agente para la inducción del parto no aprobado para tal indicación debe considerarse con extremada prudencia. En obstetricia ya existe el precedente del uso generalizado de medicamentos con indicaciones no aprobadas por el fabricante como puede ser el de la terbutalina para el tratamiento del parto pretérmino o de la progesterona para la prevención del aborto en la insuficiencia del cuerpo lúteo. En la actualidad el fabricante de misoprostol (Searle) no solo no ha manifestado la intención de conseguir la aprobación de la FDA para el uso del misoprostol en obstetricia sino que el 23 de Agosto de 2000 remitió una carta a los obstetras americanos recordándoles que "...la administración de Cytotec por cualquier vía está formalmente contraindicada en gestantes dado que puede provocar aborto. El Cytotec no está aprobado para la inducción del parto o del aborto"... además de los riesgos agudos conocidos y desconocidos tanto para la madre como para el feto, el efecto del Cytotec sobre el desarrollo posterior del niño no ha sido establecido.."

Cualquier médico tiene el derecho y el amparo legal de prescribir medicaciones para indicaciones no aprobadas por el fabricante a pesar de las múltiples restricciones impuestas por este. Existe en EEUU una enmienda del congreso de 1962 que indica que la FDA no tiene el poder de control sobre la modalidad en la que un fármaco una vez lanzado al mercado pueda ser utilizado con diferentes pautas o para distintas indicaciones de las recogidas en el prospecto. Tales modalidades no se consideran ni siquiera experimentales si hay suficiente evidencia científica que garantice su eficacia y seguridad. (137). La propia FDA reconoce que la prescripción off-label de fármacos aprobados puede ser una práctica médica apropiada, racional y aceptable (138).

Parte de la controversia arranca de la incertidumbre actual sobre si el empleo de misoprostol a baja dosis es menos seguro que otras modalidades de inducción reconocidas. Sabemos a partir de datos disponibles de más de 6000 mujeres participantes en ensayos clínicos con misoprostol, que la probabilidad de complicaciones graves es extremadamente rara y por tanto difícil de evaluar comparativamente de forma científica.

Por otra parte, dado que el aborto médico con mifepristona y misoprostol puede favorecer el acceso a servicios de interrupción de la gestación, los oponentes políticos al aborto pueden ver en este fármaco una amenaza grave.

Finalmente están las consideraciones medico legales que pueden sobrevenir del empleo de un fármaco en cuyo prospecto se contraindica claramente el empleo en la gestación, más aun cuando existen otros fármacos aprobados para tales indicaciones. El principal objetivo de un fabricante farmacéutico para obtener una aprobación de la FDA para una nueva indicación es el aumento de las ventas. Poco incentivo supone para la industria el costoso proceso requerido cuando los riesgos financieros, legales y políticos son altos y las ganancias bajas.

A pesar de toda la evidencia disponible es poco probable que se obtenga en un futuro la aprobación por la FDA ya que muchos clínicos lo están usando en la actualidad.

Si un médico opta por el empleo de misoprostol para la inducción de parto en una mujer se considera estrictamente necesario la disponibilidad de un consentimiento informado donde se recojan la indicación de la inducción y las medicaciones disponibles. Si se elige el uso del misoprostol deben constar sus ventajas, riesgos así como su uso fuera de prescripción. Debieran existir protocolos en cada hospital al respecto de su uso y debiera supervisarse los resultados así como la adherencia a los mismos.

CONCLUSIONES

Un grupo numeroso de pruebas apoya la conclusión de que el misoprostol aminora la tasa de cesáreas con seguridad en mujeres bajo inducción del trabajo de parto en comparación con las que reciben esquemas de inducción alternativos aprobados. Las pruebas que muestran seguridad del misoprostol por vía vaginal son más numerosas que las correspondientes a la vía oral. Las dosis de 25 a 50 mcg parecen ser las más apropiadas, asociándose las dosis menores a menores efectos secundarios pero también a menor eficacia. Debido a la asociación con actividad uterina más intensa no se recomienda su administración a pacientes ambulatorias sin vigilancia de la dinámica uterina o de la FCF. Tampoco se recomienda su empleo como agente inductor del parto en mujeres con cesárea anterior.

Las principales ventajas del uso del misoprostol son su estabilidad a temperatura ambiente y su coste. Así en un hospital con 2000 partos anuales y una tasa de inducciones del 10% en el que cabría esperar 200 inducciones al año, el coste derivado con misoprostol sería de 30 \$ (400 dosis de 50 mcg) y con dinoprostona de 39200\$ (400 dosis de 0.5mg).

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor. ACOG Practice Bulletin no:10. Washington DC ACOG 1999.
2. Zhang J, Yancey MK, Henderson CE. US national trends in labour induction 1989-1999. *J Reprod Med* 2002;47:120-124.
3. Yawn, BP, Wollan, P, McKeon, K; Field, CS. Temporal changes in rates and reasons for medical induction of term labor, 1980-1996 *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:611-619.
4. Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery. A review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:628-633.
5. Keirse MINC. Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38 (suppl):89-98.
6. Rayburn W, Lightfoot S, Newland J. A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E2 in the term cervix. *J Maternal Fetal Invest* 1994;4:137-140.
7. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
8. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-280.
9. Khan RU, El Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-974.
10. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:384-349.
11. El Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: A randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod* 1995;10:475-478.
12. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:561-562.
13. Smith G, Baguma-Nibasheka M, Wu WX, Nathanielsz P. Regional variations in contractile responses to prostaglandins and prostanoid messenger ribonucleic acid in pregnant baboon uteruses. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1545-1552.
14. Senior J, Marshall K, Sangha R, Clayton JK. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharm* 1993; 108:501-506.
15. Margulies M, Perez GC, Voto LS. Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992;339:64.
16. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993;81:332-336
17. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:641-664.
18. Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994;83:244-247.
19. Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Voto LS, Margulies M. Misoprostol, un análogo de la PGE1 para la inducción de parto a término: estudio comparativo y randomizado con oxitocina. *Rev Chil Obstet Gynecol*. 1994; 59:190-196.
20. Wing DA, Rahall A, Jones MM. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995a;172:1804-1180
21. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul R. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995b;172:1811-1816.
22. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1995;86:541-544.
23. Echeverría E, Rocha M. Estudio comparativo randomizado de inducción de parto con oxitocina y misoprostol en embarazos en vías de prolongación. *Rev Chil Obstet Gynecol* 1995;60:108-111.
24. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1137-1342.
25. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1996;87:923-926.

26. Mundle WR, Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1996; 88:521–525.
27. Kadanali S, Kucukozkan T, Zor N, Kumtepe Y. Comparison of labor induction with misoprostol vs. oxytocin/prostaglandin E₂ in term pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:99–104.
28. Srisomboon J, Tongsong T, Tosiri V. Preinduction cervical ripening with intravaginal prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:119-124.
29. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:392–397.
30. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581-585.
31. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;89:909-912.
32. Escudero F, Contreras H. A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin. *Int Gynecol Obstet.* 1997; 57:139-143.
33. Chang CH, Chang FM. Randomized comparison of misoprostol and dinoprostone for preinduction cervical ripening and labor induction *J Formos Med Assoc* 1997; 96:366-369.
34. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612-618.
35. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E₂ to induce labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1018-1023.
36. Gottschall, D; Borgida, AF; Feldman, DM; Alberti, W; Rodis, JF. Preinduction cervical ripening comparing 50 and 100 mcg of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 93S.
37. Lee HY A randomized double-blind study of vaginal misoprostol vs dinoprostone for cervical ripening and labor induction in prolonged pregnancy. *Singapore Med J* 1997; 38:292-294.
38. Herabutya Y, O-Prasertswat P, Pokpirom J. A comparison of intravaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E₂ gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:369-374.
39. Ozgur K, Kizilates A, Uner M, Erman O, Trak B. Induction of labor with intraveginal misoprostol versus intracervical dinoprostone. *Arch Gynecol Obstet.* 1997;261:9-13.
40. Kramer RL, Gilson GJ, Morrison DS, Martin D, Gonzales J-L, Qualls CR. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1997;89:387-391.
41. Magtybay PM, Ramin KD, Harris DY, Ramsey PS, Ogburn PL. Misoprostol as a labor induction agent. *J Matern Fetal Med.* 1998;7:15-18.
42. Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E₁ misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1998;91:401-405.
43. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1333-1340.
44. Clark, A; Cook, V; Hill, P; Spinnato, J. Cervical ripening and labor induction: misoprostol vs. Dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 30S.
45. Wing DA, Paul RH. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1998a;179:94-99.
46. Kolderup L, McLean L, Grullon K et al. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E₂, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1543–1550.
47. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E₁) with those of dinoprostone (prostaglandin E₂) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999;179:1551-1559.
48. Danielian P, Porter B, Ferri N, Templeton A. Misoprostol for induction of labour at term: A more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:793–797.
49. Nunes F, Rodrigues R, Meirinho M. Randomized comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:626–629.
50. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1108-1112.
51. Butt KD, Bennett KA, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol.* 1999; 94:994-999.
52. Bartha JL, Comino-Delgado R, Garci-Benasach F, Martinez del Fresno P, Moreno-Corral LJ. Oral misoprostol and intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction: a randomized comparison. *Obstet Gynecol* 2000;96:465-469.
53. Belfrage, Patrick; Smedvig, Eli; Gjessing, Leif; Eggebø, Torbjørn Moe; Økland, Inger. A Randomized Prospective Study of Misoprostol and Dinoprostone for Induction of Labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1065–1068.

54. Ngai SW, Chan YM, Lam SW, Lao TT. Labor characteristics and uterine activity: misoprostol compared with oxytocin in women at term with prelabor rupture of membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:222-227.
55. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1039-1044.
56. Jouatte F, Subtil D, Marquis P, Plennevaux JL, Puech F. Medical indications of labor induction: a comparison between intravaginal misoprostol and intravenous prostaglandin E2. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:763-771.
57. Sciscione AC, Nguyen L, Manley JS, Shlossman PA, Comorgen GH. Uterine rupture during preinduction cervical ripening with misoprostol in a patient with a previous cesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:96-97.
58. Khoury A, Zhou Q, Gorenberg D, Nies B, Manley G, Mecklenburg F. A randomized trial comparing misoprostol suppositories with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S118.
59. De la Torre S, Gilson GJ, Flores S, Curet LB, Quallas CE, Rayburn WF. Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of cesarean section? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:85-90.
60. Ferguson JE, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T et al . Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol* ; 2002;187:273-280.
61. Le Roux PA, Olargun JO, Penny J, Anthony J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a Randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002;99:201-205.
62. Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostona for labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:162-167.
63. Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik D. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus dinoprostona vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Med*. 2003;13:254-259.
64. Chang YK, Chen WH, Yu MH, Liu HS. Intracervical misoprostol and prostaglandin E2 for labor induction. *J Gynecol & Obst*. 2003;80:23-28.
65. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:633-642.
66. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:475-488.
67. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, issue 1, 2001. Oxford: update software. (last update:4/3/2001).
68. Hofmeyr GJ Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (1): CD000941.
69. Karim A, Rozek LF, Smith ME, Kowalski KG. Effects of food and antacid on oral absorption of misoprostol, a synthetic prostaglandin E₁ analog. *J Clin Pharmacol* 1989;29:439-443.
70. Gunalp S, Bildirici I. The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:283-285.
71. Ramsey P, Ogburn PL, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:1616-1619.
72. Wing DA, Trann S, Richard HP. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1237-1243.
73. Ramsey P, Harris DY, Ogburn PL, Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:560-565.
74. Owen J, Winkler CL, Harris BA, Hauth JC, Smith MC. A randomized double-blind trial of prostaglandin E2 gel for cervical ripening and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:991-996.
75. Gilson GJ, Izquierdo LA, Chatterjee MS, Curet LB, Qualls CR. Prevention of cesarean section: does intracervical dinoprostone work? *West J Med*. 1993; 159:149-152.
76. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J* 2001;50:47-49.
77. Atkinson, M Wendy M.D; Van Kessel, Katherine M.D; Benedetti, Thomas M.D. The use of low dose oral misoprostol to induce labor in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:129S
78. Topozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56:135-139.
79. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison D, Lewis D. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:810-813.
80. Bennett KA, Butt K, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 1998;92:481-486.
81. Wing DA, Ham D, Paul R. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1155-1160.
82. Kwon, J.S.; Mackenzie, V.P.; Davies, G.A.L. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*.1999, 180 (1S II):S128.
83. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomised comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-908.

84. Dyar, T R; Greig, P, Cummings, R; Nichols, K. The efficacy and safety of oral versus vaginal misoprostol for induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:S135.
85. Fisher, Stephanie MD; Davies, Gregory MD; Mackenzie, Paul MD. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labour: a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184 (1):117S.
86. How, Helen Y. MD; Leaseburge, Lori MD; Khoury, Jane C. MS; Siddiqi, Tariq A. MD; Spinnato, Joseph A. MD; Sibai, Baha M. MD. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001 185 (4): 911-915.
87. Carlan SJ, Bouldin S, Blust D, O'Brien WF. Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:107-112.
88. Hall R, Duarte-Gardea M, Harlass F. Oral versus vaginal misoprostol for labor induction *Obstet Gynecol* 2002;99:1044-1048.
89. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. Issue 1, 2001. Oxford: update software. (last update:11/20/2001).
90. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:72-76.
91. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:158-164.
92. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I, et al. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E₁ analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:364-371.
93. Srisomboon J, Singchai S. A comparison between 25 micrograms and 50 micrograms of intravaginal misoprostol for labor induction. *J Med Assoc Thailand* 1998; 81:779-783.
94. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat SM et al. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Maternal Fetal Med* 1999; 8:114-118.
95. Gottschall DS, Borgida AF, Mihalek JJ, Sauer F, Rodis JF. A randomized clinical trial comparing misoprostol with prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1067-1070.
96. El Sherbiny MT, El-Gharieb IH, Gewly HA. Vaginal misoprostol for induction of labor: 25 vs 50 microg dose regimen. *Int J Gynaecol Obstet*;2001;72:25-30.
97. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 mcg versus 50 mcg intravaginal misoprostol : a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002;99:145-151.
98. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor with misoprostol. Washington: The College; 2000. ACOG Committee Opinion No: 248
99. Williams M; Black K, Davis G; Baiano J; O'Brien W. Dosage variation associated with 25 µ g misoprostol administration. *Am J Obstet Gynecol* 2001 184:124S.
100. Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:911-915.
101. Ramsey P; Meyer L, Harris D; Ogburn P; Ramin K Characterization of cardiotocographic abnormalities associated with dinoprostone and misoprostol cervical ripening/labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:115S.
102. Chen W-H, Lai, HC; Tang, YH; Liu, HS. Fetal Doppler Hemodynamic Changes in Spontaneous Versus Prostaglandin E₁-Induced Active Labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:599-604.
103. Lemancewicz A, Urban R, Skotnicki MZ, Karpuik A, Urban J. Uterine and fetal Doppler flow changes after misoprostol and oxytocin therapy for induction of labor in postterm pregnancies. *Int Gynecol Obstet* 1999;67:139-145.
104. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERPROM Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1005-1010.
105. Thomas N; Longo, SA; Rumney, PJ; Nageotte, MP; Asrat T. Intravaginal misoprostol in prelabour rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: S136.
106. Puga O; Nien J K; Gomez R, Medina L; Carstens M; Gonzalez R; Rojas I; Romero R. Premature rupture of membranes after 35 weeks: a randomized clinical trial of induction of labor with oral versus vaginal administration of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:85S.
107. Hoffmann RA, Anthony J, Fawcus S. Oral misoprostol vs placebo in the management of prelabor rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:215-221.
108. Frohn WE, Simmons S, Carlan SJ. Prostaglandin E₂ gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. *Obstet Gynecol* 2002;99:206-210.
109. Lo JL, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Ruptured membranes at term: Randomized, double blind trial of oral misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2003;101:685-689.
110. Naiden J, Deshpande P. Using active management of labor and vaginal birth after previous cesarean delivery to lower cesarean delivery rates: A 10-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1535-1543.
111. Hibbard J, Ismail MA, Wang Y, Te C, Karrison T, Ismail MA. Failed vaginal birth after a cesarean section: How risky is it?: *Maternal Morbidity*. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1365-1373.
112. Mozurkewich EL, Hutton EK, MNsc RM. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: A meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1187-1197.

113. Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H. Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. *Obstet Gynecol* 1999;93:332-337.
114. Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, Cohen A, Caughey AB, Lieberman E. Uterine rupture during induced or augmented labor in gravid women with one prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:882-886.
115. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1176-1179.
116. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Jr Risk of Uterine Rupture During Labor Among Women With a Prior Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 2001; 345:3-8.
117. Sims EJ, Newman RB, Hulsey TC. Vaginal birth after cesarean: to induce or not to induce. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1122-1124.
118. Blanchette H, Blanchette M, McCabe J, Vincent S. Is vaginal birth after cesarean safe? Experience at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1478-1487.
119. Vengalil SR, Guinn DA, Olabi NF, Burd LI, Owen J. A randomized trial of misoprostol and extraamniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;91:774-779.
120. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998b;91:828-830.
121. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1535-1542.
122. Cunha M, Bugalho A, Bique C, Bergstrom S. Induction of labor by vaginal misoprostol in patients with previous cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:653-654.
123. Bennett KA; Elmore L; Fleischman S; Demasi, K; Jones D; Copel JA. Prostaglandin induction in women with prior cesarean delivery increases induction time and risk of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: S130.
124. Hill DA, Chez RA, Quinlan J, Fuentes A, LaCombe J. Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal misoprostol cervical ripening. *J Reprod Med* 2000;45:823-826.
125. Katz VL, Farmer RM, Dean CA, Carpenter ME. Use of misoprostol for cervical ripening. *South Med J* 2000;93:881-884.
126. Choy-Hee, L; Raynor, B D. Misoprostol inducción in women with prior cesarean. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: 159S.
127. Nien JK; Puga O, Gomez R, Gonzalez R, Carstens M; Medina L, Rojas I; Romero R. Induction of labor with misoprostol in patients with previous cesarean section: risk factors for the development of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2001: 184:125S.
128. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;89:832-833.
129. Khabbaz AY, Usta IM, El-Hajj MI, Abu-Musa A, Seoud M, Naser AH. Rupture of an unscarred uterus with misoprostol induction: case report and review of the literature. *J Matern Fetal Med* 2001;10:141-145.
130. Mathews JE, Mathai M, George A. Uterine rupture in a multiparous woman during labor induction with oral misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:43-44.
131. Bique C, Bugalho A, Bergstrom S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:198-201.
132. Edwards M, Adair D, Vice J, Weeks J, Poole C, Lewis D. Outpatient postdate pregnancy management with misoprostol. A randomized, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:S94.
133. Ascher-Walsh C, Burke B, Baxi L. Outpatient postdate pregnancy management with misoprostol: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:S20.
134. Stitely ML, Browning J, Fowler M, Gendrom RT, Gherman RB. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 2000; 96:684-688.
135. Incerpi MH; Fassett MJ, Kjos SL, Tran SH; Wing DA. Vaginally administered misoprostol for outpatient cervical ripening in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185(4): 916-919.
136. Lyons C, Rumney P, Huang W, Morrison E, Thomas S, Nageotte M, Asrat T. Outpatient cervical ripening with oral misoprostol postterm: induction rates decreased. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:S116.
137. Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:471-478.
138. House Committee on Government Reform and Oversight. Off-label drug use and FDA review of supplemental drug applications: hearing before the Subcommittee on Human Resources and Intergovernmental Relations. 104th Congress, 2nd session, September 12; 1996:53-94.