

**EL EMPLEO DE MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA  
PARTE II: MADURACIÓN CERVICAL E INDUCCIÓN EN PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE Y  
EMPLEO EN EL ALUMBRAMIENTO**

**1 USO DE MISOPROSTOL EN PRIMER TRIMESTRE**

**1.1 Maduración cervical previa al legrado**

Un cervix duro y firmemente cerrado es la principal causa de complicaciones durante el legrado y el empleo de prostaglandinas ha demostrado ser útil para prevenir dichas complicaciones (1,2). El misoprostol también ha demostrado ser un agente eficaz en la maduración cervical previa al legrado y por lo tanto en la reducción en la incidencia de dichas complicaciones.

El primer informe acerca del uso del misoprostol como predilatador antes del legrado fue registrado por Edwards en un estudio sobre 595 mujeres (3). Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios para valorar su utilidad con este fin. En la tabla 1 se resumen los resultados concernientes al empleo del misoprostol para preparación cervical previa al legrado en primer trimestre.

Autor	Semanas gestación	Dosis de misoprostol (mcg)	Versus	Resultados
Bugalho 1994 (4)	5-11	200/vaginal/6h antes	Placebo	Mayor dilatación basal con misoprostol. Duración más corta del proceso.
El Rafaey 1994 (5)	9-12	600/vaginal/2-4h antes	Gemeprost 1mg/vaginal/2-4h antes	Menor pérdida sanguínea, mayor dilatación basal y menor fuerza de dilatación con misoprostol.
Ngai 1995 (6)	6-12	400/oral/12h antes	Placebo	Mayor dilatación basal, menor pérdida sanguínea y menor duración del proceso con misoprostol
Ngai 1995 (7)	6-12	400/oral/1h antes	Gemeprost 1mg/vaginal/3h antes	Mayor dilatación basal con misoprostol y menores efectos secundarios
Platz-Christensen 1995 (8)	5-12	600/oral/18h antes	Gemeprost 1mg/vaginal/4h antes	No diferencias
Schaub 1995 (9)	7-12	400/oral/3-12h antes	Sulprostone IV 500 mcg/12h antes	Igual eficacia y menores efectos secundarios con misoprostol.
Ficiocioglu 1996 (10)	<10	200/vaginal/5h antes	Placebo	Dilatación más fácil y menor duración del proceso con misoprostol.
Lawrie 1996 (11)	7-12	400/oral/12h antes	Misoprostol 800/vaginal/2-4h antes	No diferencias en eficacia
Henry 1999 (12)	<12	200/vaginal/4h antes	Gemeprost 1mg/vaginal/3h antes	Eficacia similar. Menos efectos secundarios con misoprostol.
Ngai 1999 (13)	8-12	200-400/oral-vaginal/3h antes	Placebo	Igual eficacia a dosis de 400 mcg por ambas vías.
Maclsaac 1999 (14)		400/vaginal o oral	Laminaria	Más eficaz y menos dolor misoprostol
Todd 2002 (15)	<18	600 vaginal/2h antes	Laminaria	Eficacia similar
Vimala 2003 (16)	<12	400 sublingual/3h antes	Placebo	Mayor dilatación basal y menor pérdida sanguínea.
Ekerhovd 2003 (17)	<12	400 vaginal/4h antes	Gemeprost 1mg/4h antes	Eficacia similar

Tabla 1: Eficacia del misoprostol en la maduración cervical previa al legrado.

En general todos los estudios concluyen que el misoprostol es más eficaz que el placebo y al menos tan eficaz como el gemeprost en lo concerniente a dilatación basal, duración de la cirugía, pérdida hemática o fuerza requerida para la dilatación.

Para determinar la dosis e intervalo óptimo de misoprostol por vía vaginal para la preparación cervical antes del legrado, Singh (18,19) estudió la administración de 200,400, 600 y 800 mcg de misoprostol vaginal 3, 4 y 6h antes del legrado respectivamente. Concluyeron que el régimen óptimo en núlparas era la aplicación vaginal de 400 mcg de misoprostol 3h antes del legrado dado que se correlaciona con el mismo grado de

dilatación cervical que dosis superiores pero con menores efectos adversos. Fong (20) llegó a similares conclusiones comparando dosis de 200 y 400 mcg de misoprostol administradas 3 ó 4h antes del legrado.

Puede resumirse que el uso de 400 a 600 mcg administrados por vía vaginal 3-4h antes de la cirugía parece ser el método de elección. Aunque la exposición más prolongada puede ser más eficaz y cabe la posibilidad de la autoadministración oral de forma ambulatoria debe tenerse en cuenta la posibilidad de ocurrencia de hemorragias abundantes y la necesidad de estancias hospitalarias más prolongadas (11).

## 1.2 Terminación médica de la gestación

Los estudios que se refieren a la experiencia de mujeres que se han sometido a interrupciones precoces de la gestación señalan una preferencia por la terminación médica sobre la quirúrgica (21).

Los primeros estudios realizados a principios de los 90 demostraron que la administración oral de misoprostol produce contracciones uterinas en etapas tempranas del embarazo. Estudios subsiguientes demostraron que el misoprostol sólo o en combinación con metotrexato o mifepristona puede interrumpir embarazos en primer trimestre de forma segura y eficaz (22).

### Misoprostol como medicación única

Bugalho (23) estudió la administración de 200 a 400 mcg en 234 gestantes entre 33 y 77 días y describió pobres tasas de éxito del 46 y 66%. Igualmente Creinin (24) informa de tasas de éxito del 47% al emplear 800 mcg por vía vaginal

Otros estudios informan, sin embargo de mejores resultados. En el estudio de Esteve (25) en 720 voluntarias con gestaciones entre 35 y 63 días, que recibieron 800 mcg de misoprostol vaginal cada 24h hasta un máximo de 3 dosis, el 89.4% se produjo un aborto completo. De la misma manera Bugalho (26) informa de una tasa de aborto completo del 91.1% con el mismo régimen con un tiempo medio de expulsión de 8 a 14h. Carbonell (27) obtiene resultados similares empleando dosis de 800 mcg cada 48h, con tasas de aborto completo del 93.6%. Bugalho (28) refiere una tasa de evacuación uterina completa del 76% con una dosis de 800 mcg de misoprostol seguida de metilergometrina.

Parece que el empleo de altas dosis se relaciona con tasas más elevadas de éxito. También se ha relacionado la forma de administración con el grado de éxito y así en un intento de mejorar la absorción se empleó el misoprostol humedecido con 2-3 gotas de suero salino (27) consiguiendo una tasa de éxito del 94%. Para determinar la eficacia del humedecimiento del misoprostol un estudio randomizado de Creinin (29) comparó la administración de tabletas secas o humedecidas de misoprostol en 240 mujeres con una edad gestacional inferior a 49 días sin encontrar diferencias significativas en la tasa de aborto completo que se situó en un 95% y 92% respectivamente. Tampoco Ngai o Jain (30, 31) encontraron diferencias significativas al humedecer las tabletas

En conclusión, dada la inconsistencia de las tasas de éxito (tabla 2) referidas con el uso de misoprostol como medicación única para la inducción medica de aborto en primer trimestre, así como la existencia de regimenes alternativos más seguros y eficaces su uso no parece recomendado para esta indicación.

Misoprostol 800 mcg vaginal	EG (días)	Tasa de aborto completo (%)	Referencia
	≤49	68-94	Ngai (30), Jain (31),
	≤56	47-88	Jain (31), Creinin (24), Singh (32), Jain (33)
	≤63	65-96	Esteve (25), Bugalho (26) (28) Carbonell (27), Ngai (30)

Tabla 2: Eficacia del misoprostol en la inducción médica de aborto en primer trimestre

La tasa de aborto completo y la dosis de misoprostol requerida pueden mejorar cuando se usa de forma combinada con metotrexato o mifepristona.

### Misoprostol y Mifepristona

El uso combinado de mifepristona y prostaglandinas ha probado ser altamente eficaz en la terminación precoz de la gestación (34). La tabla 3 muestra la experiencia de empleo de la combinación de mifepristona y misoprostol para la interrupción de primer trimestre.

Autor (N)	Duración de la gestación	Dosis Mifepristona	Dosis misoprostol	Versus	Resultados
Aubeny 1991 (35) N:100	<49	600 mg	400 oral 48h después		95% de éxitos
Thong 1992 (36) N:100	<56	200 mg	600 oral 48h después		93% de aborto completo y 4% de aborto incompleto
McKinley 1993 (37) N:220	<63	600 mg	600 oral 48h después	200 mg de mifepristona	Éxito similar 94%.
Peyron 1993 (38) N:895	<50	600 mg	400 oral 48h después	Administración adicional 200mcg	Éxito del 97% y con tratamiento adicional del 99%
El Rafey 1994 (39) N:100	<63	600 mg	800 vaginal 48h después		Éxito del 99%
El Rafey 1994 (40) N:150	<56	200 mg	800 oral 48h después	Misoprostol 400 oral 48h después	93% de éxitos
El Rafey 1995 (41) N:270	<63	600 mg	800 vaginal 48h después	800 oral 48h después	Éxito 95% vía vaginal y 87% vía oral
Aubeny 1995 (42) N:1108	<63	600 mg	400 oral 48h después		Éxito del 98% <42 días, 95% 42-49, 93% 50-56, 87% 57-63, 83% >63.
Baird 1995 (43) N:800	<63	200 mg	600 oral 48h después	Gemeprost 0.5	Éxito similar 97-95%. Menos dolor y más náuseas con misoprostol
Schaff 1997 (44) N:166	<63	600 mg	800 vaginal 48h después		Éxito 98%
Winikoff 1997 (21) N:1373	<56	600 mg	400 oral 48h después	Cirugía	Menor éxito.
Ashok 1998 (45) N:2000	<63	200 mg	800 vaginal 48h después		Éxito 97.5%
Schaff 1999 (46) N:993	<56	200mg	800mcg/vaginal 48h después		Éxito 97%
Gouk 1999 (47) N:253	63-83	200mg	800mcg 36-48 h después		Éxito 94.5%
Bjorge 2002 (48) N:226	<63	600 mg	800 vaginal 48h después		Éxito 95%
Schaff 2002 (49) N:1011	<63	200mg	800 vaginal 48h después	800 misoprostol oral 48h después	Éxito 98% vs 95%
Tang 2002 (50) N:100	<63	200 mg	800 mg 48h sublingual		Éxito 94%
Hamoda 2003 (51) N:483	<92	200 mg	800 mcg 48h vaginal		Éxito: <70d :99%, 70-76 d:94.7%, 77-83d: 93.8%, 84-91d:92%

Tabla 3: Eficacia del misoprostol combinado con mifepristona en la inducción médica del aborto en primer trimestre.

En estos estudios la mifepristona se administra en dosis entre 200 y 600 mg habiéndose observado que ambas son igualmente eficaces (43,44). El control se realiza a los 10-15 días observándose una tasa de aborto completo del 95-99% (45). La eficacia del régimen para inducir el aborto completo disminuye a medida que progresa la edad gestacional (51).

#### Misoprostol y Metotrexato

Fue Creinin (52) quien primero mencionó el uso eficaz de la combinación de metotrexato y misoprostol para la terminación temprana de la gestación. Con posterioridad se han desarrollado otros estudios que se resumen en la tabla 4 y que en general muestran tasas de éxito entre el 89-98%. La administración de misoprostol a los 3, 5 o 7 días del metotrexato no parece influir en la eficacia (63).

Autor (N)	Duración de la gestación	Dosis de Metotrexato	Dosis de misoprostol	Versus	Resultados
Creinin 1994 (53) N:61	<56	50 mg/m2	800 /vaginal/3 días	800 misoprostol solo	Éxito del 90% con la combinación frente al 47% con misoprostol solo
Creinin 1995 (54) N:86	<56	50 mg/m2	800/vaginal/3-7 días después		Éxito del 83% a los 3 días y del 98% a los 7 días
Hausknecht 1995 N:178 (55)	<63	50 mg/m2	800/vaginal/5-7 días después		Éxito del 96%
Creinin 1996 (56) N:300	<63	50 mg/m2	800/vaginal		Éxito 88%
Schaff 1996 (57) N:280	<56	50 mg/m2	800/3-4/5-7 días	Vaginal vs oral	Éxito del 97%. Más eficaz vía vaginal
Wiebe 1997(58) N:756	<56	50 ó 60 mg/m2	500 ó 750/ vaginal		Éxito global del 88.8%. No diferencias en los protocolos
Ozeren 1997 (59) N:32	<56	50 mg/m2	800/vaginal		Éxito del 71.8%
Carbonell 1999 N:287 (60)	<63	50 mg/m2	800/vaginal/ 3,4 ó 5 días		Éxito del 92% sin diferencias en los protocolos
Creinin 1997 (61) N:300	<49	50 mg oral	800/vaginal/ 5-6 días		Éxito del 91.3%
Creinin 1997 (62) N:99	<49	75 mg IM	800/vaginal		Éxito del 95%

Tabla 4: Eficacia del misoprostol combinado con metotrexato para la inducción médica del aborto en primer trimestre.

Tampoco la comparación de distintas dosis de metotrexato (50 ó 60 mg/m2 IM) o de misoprostol (500 ó 750 mcg vaginal) parece influir en la eficacia (58). Últimamente se ha descrito el uso del metotrexato por vía oral en dosis de 50 mg seguidos de 800 mcg de misoprostol vaginal 5 a 6 días después con tasas de éxito del 91.3% (61). También Carbonell emplea el metotrexato oral en un estudio aleatorizado en el que, 310 pacientes sometidas a tratamiento con 25 o 50 mg de metotrexato oral seguido de 800 mcg de misoprostol al cabo de 7 días mostraron una tasa similar de aborto completo (91% vs 90%) (60). Igualmente se obtuvieron tasas similares de aborto completo cuando se administró 50 mg/m2 de metotrexato IM seguidos a los 5-7 días de 800 mcg de misoprostol vaginal (64).

### 1.3 Uso en el aborto diferido

Después de la administración de mifepristona o metotrexato que “desestabilizan” un embarazo en curso, el misoprostol contribuye a la expulsión de los productos de la concepción. De la misma manera en casos de gestaciones anembrionadas o con muerte embrionaria precoz, los cambios desestabilizadores (degeneración decidual) ya se han puesto en marcha y el misoprostol puede inducir la evacuación uterina evitando una prolongada demora o la necesidad de cirugía. (65, 66, 67).

En un estudio sobre 25 gestaciones interrumpidas (embriones de 5 a 14 mm sin latido cardíaco, o huevos hueros) se administró 400 mcg de misoprostol oral o 800 mcg de misoprostol vaginal, dosis que fue repetida a las 24h si no se había producido la expulsión. La tasa de aborto completo fue del 25% para la vía oral y del 88% para la vaginal (65). En otro estudio sobre 80 gestaciones interrumpidas inferiores a 13 semanas la eficacia de 300mcg /3h de misoprostol vaginal o sublingual obtuvo una tasa de éxito del 87,5% (68). Otro estudio de Muffley (69) sobre 25 gestaciones interrumpidas inferiores a 12 semanas obtuvo una tasa de aborto completo del 60%.

El misoprostol también puede ser útil para completar un aborto inevitable o incompleto. En el primer informe sobre esta aplicación se empleó 400 mcg de misoprostol oral en 24 mujeres, el 95% de las cuales experimentó aborto completo sin necesidad de legrado posterior (70). Sin embargo en otro estudio randomizado 50 mujeres que presentaban metrorragia, dolor y dilatación cervical se sometieron bien a legrado inmediato o a la administración de 400 mcg de misoprostol oral (71). La cirugía fue más eficaz en completar el aborto en un plazo de 12h (97% vs 13% P<0.001) y la hemoglobina disminuyó más en el grupo que recibió misoprostol. Basándose en estos resultados en la actualidad no se recomienda el uso del misoprostol para el aborto incompleto o inevitable.

## 2. USO EN SEGUNDO TRIMESTRE

Varios ensayos clínicos han demostrado que el misoprostol vaginal se comporta tan eficazmente como el gemeprost para conseguir el parto en el segundo trimestre con menos efectos adversos.

La tabla 5 resume los resultados de los ensayos conducidos para la interrupción de segundo trimestre con misoprostol con tasas de éxito entre 73 al 92%.

Autor (N)	Duración gestación	Medicación	Versus	Resultados
El Refaey 1993 (72) N:60	13-20s	600 mifepristona 400 misoprostol /3h	600 mifepristona 1mg Gemeprost/vag/3h	Éxito del 90%/93%
Bugalho 1993 (26) N:169	12-23	800 misoprostol vaginal repetida 24h después su fracaso		Éxito 91%
El Refaey 1995 (73) N:70 (73)	13-20s	600 mifepristona 600 misoprostol vag + 400 3h vaginal	600 mifepristona 600 misoprostol vag+400 oral 3h	Éxito 97%. No diferencias entre protocolos
Ho 1996 (74) N:50	14-20s	200 mifepristona 400 misoprostol oral/3h	Gemeprost 1mg Misoprostol vaginal/3h	Éxito del 92% y 88%.
Ho 1997 (75) N:98	14-20s	200 mifepristona 200 misoprostol vaginal /3h	200 mifepristona 200 misoprostol oral/3h	Más eficaz vía vaginal 90% vs 69%
Bugalho 1993 (76) N:132	11-22s	800 misoprostol vaginal +400 vaginal tras 18h		Éxito 89%
Jain 1994 (77) N:55	12-22s	200 misoprostol /12h	Dinoprostona 20 g/vaginal/3h	Éxito similar 81% vs 89%. Menos e. s. con misoprostol
Bugalho 1996 (28) N:228	14s media	800 misoprostol vaginal		Éxito 76%
Yapar 1996 (78) N:340	14-28	200 misoprostol vaginal/12h	Dinoprostona Oxitocina Sonda Foley	Menos eficaz misoprostol 77% vs 90%, 97% y 97%
Srisomboon 1997 (79) N:50	14-27	200 misoprostol vaginal /12h		Éxito 92%. Intervalo 27h
Nuutila 1997 (80) N:81	12-24	100 misoprostol vaginal/6h ó 200 vaginal/12h	Gemeprost 1mg/3h	Éxito: 74%y 92% vs 89%
Dickinson 1998 (81) N:100	14-28	200 misoprostol vaginal /6h	Gemeprost 1mg/vaginal/3h	Eficacia similar75%. Menos e.s. con misoprostol
Wong 1998 (82) N:140		400 misoprostol vaginal/3h	Gemeprost 1mg/vaginal/3h	Éxito 80% vs 59%. Intervalo más corto con misoprostol
Carbonell 1998 (83) N:151 (83)	13-15	800 mcg misoprostol vaginal/24h		Éxito 80%
Chittacharoen 2003 (84) N:80	16-41	400 mcg misoprostol oral/4h	200mcg misoprostol vaginal /12h	Inducción más corta vía oral
Ramin 2002 (85) N:47	13-32	Misoprostol oral 400 mcg/4h	Oxitocina	Más eficaz misoprostol
Bartley 2002 (86) N:100	12-20	Mifepristona 200 mg seguido de 400 mg misoprostol /3h	Mifepristone 200 mg seguido de gemprost 1mg/6h	Eficacia y ef secundarios similares
Dickinson 2003 (87) N:225	14-26	Misoprostol 400 µg/6h vaginal	Misoprostol 400 µg/3h oral	Éxito en 24h 86% vs 45%
Bebbington 2003 (88) N:114	21	Misoprostol 400 µg/4h vaginal	Misoprostol 400 µg/4h vía oral	Inducción más corta vía vaginal

Tabla 5: eficacia del misoprostol en la inducción médica del aborto en segundo trimestre.

La comparación de estos estudios es difícil por la edad gestacional ampliamente variable. Habitualmente el útero se hace más sensible a los agentes uterotónicos a medida que progresa la gestación y de esta manera una misma dosis puede no ser tan efectiva a comienzos o a finales del segundo trimestre. Además algunos estudios han incluido gestaciones interrumpidas (77,89), en las que el parto puede inducirse con más facilidad que en gestaciones viables. En el primer trimestre parece que se necesitan dosis de 800 mcg para la terminación de la gestación mientras que en el tercer trimestre dosis de 25-50 mcg son suficientes; es lógico suponer que dosis intermedias en un rango de 50-800 mcg sean las adecuadas para el segundo trimestre.

El régimen habitual para la inducción del segundo trimestre es un dosis de 200 mcg de misoprostol vaginal cada 12h . Con esta pauta la tasa de éxitos oscila entre un 71 a un 100% (77, 79, 80, 89, 90). Aunque se podría esperar que al disminuir el intervalo de dosificación aumentara la eficacia, este hecho no ha sido probado y así Jain (89) informa de que el acortamiento del intervalo de 12 a 6h no se asocia a efectos benéficos significativos ya que la tasa de aborto con ambos regímenes es similar a las 48h (87.2 y 89.2%) así como el intervalo medio de tiempo entre la administración y la expulsión ( 13.8 vs 14h).

Se han ensayado dosis de 400 mcg cada 3h vía vaginal. Wong (82) realizó un estudio empleando 400 mcg de misoprostol cada 3h comparándolo con gemeprost. El tiempo medio hasta la expulsión fue más corto en el grupo de misoprostol (14.1h frente a 19.5h) que en el de gemeprost y un 80% de las pacientes que recibieron misoprostol consiguieron la expulsión fetal en las 24h siguientes a la administración frente a un 58,6% de las

que recibieron gemeprost. La presencia de diarrea fue más común el grupo de gemeprost y la de fiebre materna en el grupo de misoprostol.

En un intento de comparar la eficacia de distintas dosificaciones un ensayo clínico que empleó 200, 400 y 600 mcg de misoprostol cada 12h obtuvo una tasa de éxitos del 71%, 82% y 96% respectivamente (90). El empleo de dosificaciones más elevadas se asoció a un incremento de los efectos secundarios como hipertermia, náuseas, vómitos y diarrea.

Algunos estudios señalan que la tasa de éxitos en la interrupción de la gestación está probablemente en relación con la edad gestacional. Así Eng y Guan (91) refieren una tasa de éxito del 100% en gestaciones mayores de 17 semanas frente a una de 67% en gestaciones de 13 a 16 semanas en 25 mujeres que recibieron 200 mcg de misoprostol vaginal hasta un máximo de 1200 mcg. De igual manera Carbonell (83) refiere una tasa de aborto completo del 80% en 151 gestaciones entre 13 y 15 semanas tratadas con misoprostol.

Puede concluirse que aunque el régimen óptimo para la terminación de la gestación en segundo trimestre aun no está determinada, parece que dosis de 400 mcg/6h vía vaginal son las más adecuadas con un menor porcentaje de efectos secundarios (92).

Al igual que el caso del aborto de primer trimestre, la combinación de misoprostol con mifepristona administrada 36-48 horas antes aumenta las tasas de éxito que oscilan entre un 90 a un 97% (72-75).

### **3. USO EN EL TERCER ESTADIO DEL PARTO**

La hemorragia posparto ocurre en un 4% de los partos vaginales y representa la tercera causa de mortalidad materna en EEUU. El uso profiláctico de agentes oxitócicos ha demostrado reducir la tasa de hemorragia posparto en un 40% de modo que el uso rutinario de oxitocina después del alumbramiento se ha convertido en una práctica habitual.

Se dispone en la actualidad de estudios que muestran que el misoprostol debido a sus efectos uterotónicos puede tener utilidad en el alumbramiento para prevenir o tratar la hemorragia posparto, especialmente en pacientes que no responden a oxitocina o ergometrina. Tiene la ventaja adicional de que no requiere administración parenteral y no se asocia a efectos secundarios serios.

#### Administración rectal de misoprostol

La administración rectal de misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto se ha ensayado en varios estudios. Bamigboye (93) comparó la eficacia de misoprostol vía rectal (400 mcg) frente a Syntometrina (5 UI de oxitocina combinado con 0.5 mg de ergometrina) administrados profilácticamente después del parto en 491 mujeres sin encontrar diferencias en el tiempo de alumbramiento o la pérdida hemática.

Diab (94) comparó la eficacia del misoprostol en dosis de 200 o 400 mcg administrado por vía rectal frente a Syntometrina en el manejo del alumbramiento en 145 mujeres. Las usuarias de misoprostol tuvieron menor pérdida sanguínea y menores necesidades de oxitócicos así como niveles posparto de hemoglobina y hematocrito más altos que las pacientes que recibieron oxitocina y ergometrina. No encontró diferencias en los resultados en función de la dosificación de misoprostol.

Bamigboye (95) estudió a 550 mujeres que recibieron de forma profiláctica 400 mcg de misoprostol vía rectal o placebo después del parto encontrando una tendencia no significativa estadísticamente a la disminución de la hemorragia posparto, con un porcentaje de pérdida sanguínea superior a 1000 cc en un 4.8% del grupo de tratamiento y en un 7% del grupo placebo. El periodo de alumbramiento, pérdida sanguínea o niveles de hemoglobina posparto fueron similares.

O'Brien (96) observó en su estudio sobre 14 pacientes con atonía uterina refractaria al tratamiento convencional que la administración vía rectal de 1000 mcg de misoprostol fue capaz de controlar el sangrado consiguiendo contracción uterina eficaz a los 3 mts de la administración. Estos hallazgos sugieren que pueden ser necesarias dosis altas de misoprostol para el control de la hemorragia posparto.

Gerstenfeld (97) comparó de forma aleatoria en 325 púerperas la administración profiláctica de 400 mcg vía rectal de misoprostol o la administración de 20 UI de oxitocina sin encontrar diferencias significativas en la pérdida hemática o la necesidad de transfusión aunque en el grupo de misoprostol se requirieron agentes uterotónicos adicionales con más frecuencia.

También de forma terapéutica Lokugamage (98) ha ensayado el uso de 800 mcg de misoprostol rectal frente a Syntometrina en pacientes con hemorragia posparto por atonía observando que el misoprostol fue más eficaz para cesar el sangrado a los 20 minutos.

Karkanis (99) comparó el manejo del alumbramiento con 400 mcg de misoprostol rectal frente a oxitocina sin observar diferencias en la disminución de la hemoglobina, duración del alumbramiento o necesidad de extracción manual.

#### Administración oral de misoprostol

También la administración oral del misoprostol se ha ensayado en dosis entre 400 y 600 mcg en los que se ha comparado frente a placebo, oxitocina o metilergometrina.

En algunos estudios se ha ensayado la eficacia del misoprostol frente a placebo. El Refaey (100) en un estudio que comprendió 237 mujeres, la administración de 600 mcg de misoprostol vía oral se asoció con una pérdida hemática significativa de 500 cc en tan solo el 6% de las pacientes y en ningún caso a pérdidas hemáticas superiores a 1000 cc. Hofmeyr (101) realizó un estudio doble ciego aleatorizado para la comparación de misoprostol frente a placebo en el control del sangrado posparto. En él 500 mujeres con parto vaginal recibieron 400 mcg de misoprostol oral o placebo inmediatamente después del parto y se administraron oxitócicos convencionales cuando se pensó que el sangrado era superior al usual. Encontró que la pérdida hemática estimada como superior a 1000 cc ocurrió más frecuentemente en el grupo placebo que el de tratamiento (9% vs 6%) así como las necesidades de oxitocina IV (8.4% vs 2.8%) y que la diferencia en el volumen de pérdida podría además estar reducida por el mayor empleo de oxitocina en el grupo placebo. Surbek (102) condujo un estudio similar comparando 600 mcg de misoprostol oral frente a placebo encontrando que la pérdida sanguínea valorada por la estimación del médico o por los niveles de hematocrito posparto fue menor en el grupo de misoprostol sin asociarse a efectos secundarios significativos salvo una mayor frecuencia de temblores. Lumbiganon (103) realizó un estudio precisamente para valorar la asociación de estos efectos secundarios del misoprostol oral utilizado en la prevención del sangrado posparto en dos dosis diferentes (600 mcg vs 400 mcg) concluyendo que las dosis altas se asocian significativamente con una mayor incidencia de temblores (28% vs 19%) e hipertermia (7.5% vs 3%) por lo que estos efectos adversos parecen ser dosis-dependientes. Esta mayor incidencia de efecto secundarios ha sido también referida por Hofmyer (104) que en mujeres tratadas con 600 mcg de misoprostol oral o placebo encuentra una mayor frecuencia de temblores (44% vs 11%, RR:4.03 IC 95% 2.85-5.70) o de hipertermia (38% vs 6%, RR:6.23 IC 95% 3.89-9.97).

En otros ensayos se ha comparado el uso de misoprostol frente a oxitócicos convencionales. Así Amant (105) realizó un ensayo aleatorizado doble ciego en 200 mujeres que recibieron 600 mcg de misoprostol oral, 200 mcg de metilergometrina o placebo. La presencia de hemorragia posparto (8.3% vs 4.3%, P:0.57) y la necesidad de oxitócicos adicionales (12.8% vs 4.4% P:0.065) fue superior en el grupo tratado con misoprostol, que también presentó fiebre y temblores con mayor frecuencia (34% vs 3% P< 0.001). De igual manera Cook (106) comparó la eficacia de 400 mcg de misoprostol frente a la profilaxis convencional con Syntometrina IM concluyendo que este se asocia a una mayor pérdida sanguínea (RR:2.72 IC95% 1.73-4.27) y a una mayor necesidad de agentes oxitócicos adicionales (RR:2.89 IC 95% 2.0-4.18). Walley (107) también empleó una dosis de 400 mcg frente a 10 UI de oxitocina IM concluyendo que ambos métodos profilácticos son igualmente eficaces. El Refaey (108) utiliza una dosis de 500 mcg de misoprostol oral frente a oxitócicos convencionales y alcanza similares conclusiones.

El estudio que evalúa con mayor potencia la eficacia del misoprostol oral para la prevención de la hemorragia posparto es el de Gulmezoglu (109), un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado que comprende un total de 18530 mujeres que recibieron 600 mcg de misoprostol oral o 10 UI de oxitocina IV o IM. Concluye que el tratamiento con misoprostol se asocia con un mayor riesgo de pérdida hemática superior a 1000 cc (RR:1.39 IC 95% 1.19-1.63), a una mayor necesidad de oxitócicos adicionales (RR:1.4 IC 95% 1.29-1.51) y a una mayor incidencia de efectos secundarios como temblores o fiebre (RR:7.17 IC 95% 5.67-9.07).

Respecto a la prevención de la hemorragia del alumbramiento los datos proporcionados por la revisión de Villar (110) dentro de las revisiones sistemáticas de la Cochrane Database que incluye 16 estudios con un total de 28138 pacientes, aportan la siguiente información: El uso de 600 mcg de misoprostol es menos eficaz que los uterotónicos parenterales convencionales para reducir la pérdida sanguínea superior a 1000 cc (RR:1.36 IC95% 1.17-1.58). Los efectos secundarios como temblores o hipertermia son más frecuentes con misoprostol y están en relación con la dosis empleada. No se recomienda el uso de misoprostol de forma preferente a los uterotónicos convencionales para el manejo activo del alumbramiento en mujeres de bajo riesgo. No obstante reconoce que pudiera tener cierta utilidad como último recurso en el caso de hemorragias refractarias a otros tratamientos.

Respecto al tratamiento de la hemorragia primaria postparto, la revisión de Mousa (111) para la Cochrane Database que compara tratamientos médicos, quirúrgicos y radiointervencionistas concluye: Comprado con el uso de syntometrina u oxitocina, la administración de 800 mcg de misoprostol rectal muestra una reducción significativa en el porcentaje de persistencia del sangrado o que requirieron otro tipo de intervenciones (6% vs 34% RR:0.18 IC95% 0.04-0.67) y por lo tanto representa un tratamiento de primera línea aceptable para el tratamiento de la hemorragia primaria posparto.

También se ha ensayado la eficacia del misoprostol para reducir la pérdida sanguínea intraoperatoria en pacientes sometidas a cesárea y así Acharya (112) observó que la administración oral de 400 mcg de misoprostol es igualmente eficaz que la administración de 20 UI de oxitocina en estas pacientes.

#### **4. COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS**

Todos los estudios hasta la fecha coinciden en señalar la falta de serios efectos secundarios asociados al uso de misoprostol si bien se han descrito algunos efectos indeseables:

##### Efectos sistémicos

La experiencia en 7000 pacientes que han utilizado hasta 1600 mcg diarios de misoprostol para el tratamiento de la úlcera péptica no ha descrito efectos secundarios clínicamente relevantes. Los más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico que afecta a un 11% de los usuarios (113).

En su uso en ginecología se ha informado de una mayor incidencia de escalofríos, fiebre y dolor abdominal (19, 82, 94, 101, 105) que parecen ser dosis dependientes pero en la mayoría de los casos no se precisan analgésicos o antitérmicos.

También se han referido efectos secundarios más raros como hipertermia, hipoxia y rabdomiolisis en pacientes sobredosificadas (>3000 mcg) (114).

El abuso del misoprostol a gran escala se ha descrito en Sudamérica como agente abortivo ilegal, aunque las tasas de morbilidad parecen ser menores que con otras formas de aborto ilegal, las posibles complicaciones deberían tenerse en cuenta (115-117).

Aunque las prostaglandinas son agentes ubicuos con propiedades vasoactivas reconocidas, no existen muchos datos disponibles sobre los efectos cardiovasculares del misoprostol. Un estudio sobre un número limitado de pacientes sometidas a inducción de segundo trimestre con 600 mcg de misoprostol vaginal no observó diferencias manifiestas en la frecuencia cardíaca, tensión arterial o índices cardíacos standard y aunque apoyan la seguridad de este fármaco en la población gestante sana los resultados no pueden generalizarse a situaciones particulares como cardiopatías o HIE (118).

##### Teratogenicidad

Aunque algunos estudios concluyen que no existe una clara evidencia de teratogenicidad (119, 120) parece evidenciarse una conexión del misoprostol y algunas anomalías fetales en embarazos que han proseguido.

El misoprostol se ha convertido en un fármaco abortivo popular en algunos países como Brasil donde el aborto social es ilegal y el producto fácilmente adquirible en farmacias sin necesidad de prescripción facultativa (121). Su amplio uso ha conducido a la identificación de algunos efectos teratógenos y así, se ha descrito una elevada incidencia de Sd de Möbius (parálisis facial congénita) en recién nacidos después de abortos fallidos (122-125). Gonzalez (126) describió la presencia de tálipes equinovaras y defectos en los nervios craneales en 17 recién nacidos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre. En 10 de los casos el pie equinovaro formaba parte de un cuadro más extenso de artrogriposis, siendo el fenotipo más característico el de artrogriposis confinada a miembros inferiores con o sin secuencia de Möbius. La dosis más frecuentemente utilizada fue de 800 mcg (amplitud 200-1600 mcg).

Genest (127) informó de un caso de terminación electiva de la gestación a las 17 semanas después de un intento fallido de aborto con misoprostol a las 7 semanas. El feto presentaba una ausencia de las falanges media y distal de los dedos 1,3,4 y 5, amputación de un miembro por debajo de la rodilla y onfalocela así como ausencia del amnios en la superficie de la placenta, un hallazgo patológico típico de la rotura prematura del amnios. La similitud de estos hallazgos con los signos fenotípicos del síndrome de bandas amnióticas sugiere que la teratogenicidad del misoprostol se puede superponer a la que ocurre en otros insultos agudos precoces como puede ser el caso de la biopsia corial, legrado o trauma abdominal y que las deformidades podrían ser atribuibles a disrupción vascular (128).

En un estudio reciente de 4673 fetos malformados y 4980 neonatos control el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas observó un incremento en la frecuencia de defectos transversales de los miembros, constricciones anulares de las extremidades, artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia y extrofia vesical en fetos expuestos intraútero al misoprostol (129).



## CONCLUSIONES

Un grupo numeroso de pruebas apoya la conclusión de que el misoprostol es un agente eficaz en la preparación cervical previa al legrado en primer trimestre y en la interrupción médica de la gestación evolutiva asociado a mifepristona o a metotrexato. También se considera un fármaco eficaz en el tratamiento primario de la hemorragia posparto y una alternativa en la prevención de la misma.

A modo de resumen, Golberg tras el análisis detallado de la literatura propone las siguientes recomendaciones acompañadas del grado de evidencia disponible (130) que se exponen en la tabla 6.

REGIMENES DE MISOPROSTOL DURANTE EL EMBARAZO		
INDICACION	RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA*
<b>Aborto Médico (≤56 días)</b>		
Mifepristona y misoprostol	200 mg de mifepristona oral seguidos 36-48h después de 800 mcg de misoprostol vaginal	A
Metotrexato y misoprostol	50 mg IM o oral /m2, seguidos 5-7 días después de 800 mcg de misoprostol vaginal (repetida 24h después si necesario)	A
Misoprostol	No existen evidencias para la recomendación	C
<b>Aborto Incompleto</b>		
	No existen evidencias para la recomendación	D
<b>Aborto Diferido</b>		
	800 mcg de misoprostol vaginal (repetido a las 24h si necesario) o 200 mcg vaginal/4h	B
<b>Maduración cervical preoperatoria</b>		
Primer trimestre	400 mcg de misoprostol vaginal 3-4h antes del legrado	A
Segundo trimestre	No existen evidencias para la recomendación	C
<b>Inducción en segundo trimestre</b>		
	200 mcg de mifepristona oral, seguidas 36-48 después de 600 mcg de misoprostol vaginal y después por 400 mcg de misoprostol oral o vaginal /3h (máximo 5 dosis)	A
	200-600 mcg de misoprostol vaginal /12h	B
	400 mcg de misoprostol vaginal/3h (máximo 5 dosis)	B
<b>Inducción de parto en tercer trimestre</b>		
Feto viable	25 mcg de misoprostol vaginal /4-6h	A
Feto muerto	100 mcg de misoprostol vaginal/12h	B
Parto vaginal tras cesárea anterior	Contraindicado	D
<b>Hemorragia posparto</b>		
Prevención	400-600 mcg de misoprostol oral o rectal antes del alumbramiento	C
Tratamiento	1000 mcg de misoprostol rectal si fallan oxitocicos convencionales	A

- El esquema de graduación del poder de la evidencia científica para las recomendaciones es el siguiente: A, evidencia buena y consistente para apoyar la recomendación; B, evidencia limitada o inconsistente; C, evidencia insuficiente a favor o en contra de la recomendación; D, evidencia limitada en contra de la recomendación; y E, evidencia buena contra la recomendación. (Scott 1998) (131).

Tabla 6: Recomendaciones para el uso de misoprostol durante el embarazo.

## Bibliografía:

1. Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ. Prevention of uterine perforation during curettage abortion JAMA 1984;251:2108-2111.
2. Molin A. Risk of damage to the cervix in dilatation for first trimester induced abortion by suction aspiration. Gynecol Obstet Invest 1993;35:152-154.
3. Edwards D, Aitken RE, Begg Mac Kay PM, Marchant RM. Predilatation of the cervix before suction curettage for therapeutic abortion in early pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994;34:103-104.
4. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. Obstet Gynecol 1994; 83:729-731.
5. El Rafaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. Lancet 1994;343:1207-1209.
6. Ngai SW, Tang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. Hum Reprod 1995;10:1220-1222.
7. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the 6th to 12 week of gestation. Contraception 1995;51:347-350.
8. Platz-Christensen JJ, Nielsen S, Hamberger L. Is misoprostol the drug of choice for induced cervical ripening in early pregnancy termination? Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:809-812.

9. Schaub B, Fuhrer P, Sainte-Rose D. Randomized study of sulprostone versus misoprostol in the cervical preparation before elective abortion in nulliparous women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:505
10. Ficiocioglu C, Tasdemir M, Tasdemir S. Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:54-56.
11. Lawrie A, Penney G, Templeton A. A randomised comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1117-1119.
12. Henry AM, Haukkamaa M. Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:540-543.
13. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for preoperative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: A randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14:2139-2142.
14. MacIsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-770.
15. Todd CS, Soler M, Castleman L, Rogers MK, Blumenthal Prenat Diagn. Buccal misoprostol as cervical preparation for second trimester pregnancy termination. *Contraception* 2002;65:415-418.
16. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion ripening in first trimester pregnancy termination. *Contraception* 2003; 67:295-297.
17. Ekerhovd E, Radulovic N, Norström A. Gemeprost versus misoprostol for cervical priming before first-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:722-725.
18. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998; 92:795-798.
19. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Evacuation interval after vaginal misoprostol for preabortion cervical priming: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:431-434.
20. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:413-417.
21. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Xiao B, Gu S, Du MK et al. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba and India. A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:431-437.
22. Grimes DA. Medical abortion in early pregnancy: A review of the evidence. *Obstet Gynecol* 1997;89:790-796.
23. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, Usfa M, Maria E, Bique C. Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. *Contraception* 1996;53:244-246.
24. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexate and misoprostol vs. misoprostol alone for early abortion. *J Am Med Assoc* 1994;272:1190-1195.
25. Esteve JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Cabezas E, Sanchez C. Early abortion with 800 micrograms of misoprostol by the vaginal route. *Contraception* 1999; 59:219-225.
26. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after 11 weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993; 24:319-323
27. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Ferenadez C. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1997;55:165-168.
28. Bughalho A, Bique C, Pereira C, Granja AC, Bergstrom S. Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy interruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:270-273.
29. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, Varela L, Tanda R. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999;59:11-16.
30. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2000; 15:1159-1162.
31. Jain JK, Meckstroth KR, Mishell DR. Early pregnancy termination with intravaginally administered sodium chloride solution-moistened misoprostol tablets: historical comparison with mifepristone and oral misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1386-1391.
32. Singh K, Fong YF, Dong F. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *Int J Obstet Gynaecol* 2003;110:175-180.
33. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR. A prospective randomized, double blinded, placebo controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17:1477-1482.
34. Ulmann A, Silverster L. RU 486: The French experience. *Hum Reprod* 1994;9(Suppl 1):126-130.
35. Aubeny E, Baulieu EE. Activite contraceptive de l'association au RU486 d'une prostaglandine active par voie orale. *C R Acad Sci III* 1991;312:539-545.
36. Thong KJ, Bairn DT. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:1004-1007.
37. Mc Kinley C, Thong KJ, Bairn DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod* 1993;8:1502-1503.

38. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-1513.
39. El Refaey H. Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception* 1994;49:111-114.
40. El Refaey H, Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol: A comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:792-796.
41. El Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone and oral of vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983-987.
42. Aubeny E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L, Ulmann A, Baulieu EE. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:85-91.
43. Baird DT, Sukcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. *Hum Reprod* 1995;10:1521-1527.
44. Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *J Fam Pract* 1997;44:353-360.
45. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: A report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998; 13:2962-2965.
46. Schaff EA, Eisinger SH, Stadalius LS, Franks P, Gore BZ, Poppema S. Low dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion. *Contraception* 1999;338:1241-1247.
47. Gouk EV, Lincoln K, Khair A, Haslock J, Knight J, Cruickshank DJ. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:535-539.
48. Bjorge L, Johnsen SL, Midboe G, Augestad G, Okland I, Helland H, Satry-Pedersen S, Iversen OE. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1056-1061.
49. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception* 2002;66:247-250.
50. Tang OS, Xu J, Cheng L, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol with mifepristone in termination of first trimester pregnancy up to 9 weeks gestation. *Hum Reprod* 2002;17:1738-1740.
51. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: a review of 483 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1315-1319.
52. Creinin MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993;48:339-348
53. Creinin MD. Methotrexate and misoprostol for abortion at 57-63 days gestation. *Contraception* 1994;50:511-515.
54. Creinin MD, Vittinghoff E, Galbraith S, Klaisle C. A randomized trial comparing misoprostol 3 and 7 days after methotrexate for early abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1578-1584.
55. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995;333:537-540.
56. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, Darney PD, Tiller G. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial 1. safety and efficacy. *Contraception* 1996;53:321-327.
57. Schaff EA, Eisinger SH, Franks P, Kim SS. Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Fam Med* 1996;28:198-203.
58. Wiebe ER. Abortion induced with methotrexate and misoprostol: A comparison of various protocols. *Contraception* 1997;55:159-163.
59. Ozeren S, Corakci A, Yucesoy I, Mercan R, Arslan A, Erhan G. Efficacy of methotrexate and misoprostol for early abortion. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:112-114.
60. Carbonell Esteve JL, Valera L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. Twenty-five mg or 50 mg of oral methotrexate followed by vaginal misoprostol 7 days after for early abortion: A randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:182-187
61. Creinin MD, Vittinghoff E, Schaff E, Klaisle C, Darney PD, Dean C. Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;90:611-616.
62. Creinin MD. Medical abortion with methotrexate 75 mg intramuscularly and vaginal misoprostol. *Contraception* 1997;56:367-371.
63. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1998;57:83-88.
64. Wiebe ER. Tamoxifen compared to methotrexate when used with misoprostol for abortion. *Contraception* 1999; 59:265-270.
65. Creinin MD, Mover R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997;89:768-772.
66. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1026-1028.

67. Herabutya Y, O-Prasertwat P. Misoprostol in the management of missed abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56:263-266.
68. Tang OS, Lau WN, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol for medical management of first trimester silent miscarriages. *Human Reproduction* 2003;18:176-181.
69. Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. Early intrauterine pregnancy failure: a randomized trial of medical versus surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:321-325.
70. Henshaw RC, Cooper K, El-Refaey H, Smith NC, Templeton AA. Medical management of miscarriage: non surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ* 1993;306:894-895.
71. De Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomized clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ* 1995;311:662.
72. El Refaey H, Hinshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. A randomized comparison with gemeprost in patients pre-treated with mifepristone (RU 486). *Hum Reprod* 1993;8:1744-1746.
73. 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.
74. Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: A randomised comparative trial. *Contraception* 1996;53:281-283.
75. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:735-738.
76. Bughalho A, Bique C, Almeida L, Batioglu S, Gokmen O. Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:226-229.
77. Jain JK, Mishel DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290-293.
78. Yapar EG, Senoz S, Urkatur M et al. Second trimester pregnancy termination including fetal death: Comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:97-102.
79. Srisomboon J, Tongsong T, Pongpisuttinun S. Termination of second-trimester pregnancy with intracervical misoprostol. *J Med Assoc Thai* 1997;80:242-246.
80. Nuutila M, Toivonen J, Ylikorlada O, Halmesmaki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1997;90:896-900.
81. Dickinson JE, Godfrey M, Evans SF. Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: A randomized controlled trial. *J Maternal Fetal Med* 1998; 7:115-119.
82. Wong KS, Ngai CS, Wong AY, Tang LC, Ho PC. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception* 1998 58:207-210.
83. Carbonell JL, Valera L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. Vaginal misoprostol for early second-trimester abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3:93-98.
84. Chittachoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101:70-3.
85. Ramin KD, Ogburn PL, Danilenko DR, Ramsey PS. High-dose oral misoprostol for mid-trimester pregnancy interruption. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:176-179.
86. Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1290-1294.
87. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003;101:1294-1299.
88. Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson D. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:853-857.
89. Jain JK, Kuo J, Mishell DRJ. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999; 93:571-575.
90. Herabutya Y, O-Prasertwat P. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:161-165.
91. Eng NS, Guan AC. Comparative study of intravaginal misoprostol with gemeprost as an abortifacient in second trimester missed abortion. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37:331-334.
92. Dickinson JE, Evans SF. The optimisation of intravaginal misoprostol dosing schedules in second trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:470-474.
93. Bamigboye AA, Merrell DA, Hofmeyr GJ, Mitchell R. Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:178-181.
94. Diab KM. The use of rectal misoprostol as active pharmacological management of the third stage of labor. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:327-332.

95. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrell DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage: A placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1043–1046.
96. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum haemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: A descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92:212–214.
97. Gerstenfeld TS, Wing D. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:878-882.
98. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, Moodley J, Rodeck CH. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835-839.
99. Karkanis SG, Caloia D, Salenieks ME, Kingdom J, Walker M, Meffe F, Windrim R. Randomized controlled trial of rectal misoprostol versus oxytocin in third stage management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:149-154.
100. El- Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:336-339.
101. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, De Jager M, Gelbart BR. A randomised, placebo-controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:971–975.
102. Surbek DV, Ferh PM, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:255-258.
103. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:304–308.
104. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Drakely A. Side-effects of oral misoprostol in the third stage of labour—a randomised placebo-controlled trial. *S Afr Med J* 2001;91:432-435.
105. Amant F. Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum haemorrhage: A double-blind, randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1066–1070.
106. Cook CM, Spurrett B, Murray H. A randomized clinical trial comparing oral misoprostol with a synthetic oxytocin or syntometrine in the third stage of labor. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:414-419.
107. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthewus K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1111-1115.
108. El Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abdalla M, Geary M, Walder J, Rodeck C. The misoprostol third stage of labour study: a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1104-1110.
109. Gulmezoglu AM. WHO multicenter randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:680-695.
110. Villar J, Gulmezoglu A, Hofmeyr GJ, Fornia F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;100:1301-1312.
111. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; (1) CD003249.
112. Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N, Al-Habib A, Kiserud T. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:245-250.
113. Collins PW. Misoprostol: Discovery, development and clinical applications. *Med Res Rev* 1990;10:149-172.
114. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:561-562.
115. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993;341:1258-1261.
116. Coelho HL Teixeira AC, Santox AP. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993;341:1261-1263.
117. Faundes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post abortion complication after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracept* 1996;12:1-9.
118. Ramsey P, Hogg BB, Savage KG, Winkler DD, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 183:1100-1102.
119. Schuler L, Ashton PW, Sanseverino MT. Teratogenicity of misoprostol. *Lancet* 1992;339:437.
120. Paumgarten FJ, Magalhaes de Souza CA, de Carvalho RR, Chahoud I. Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:355-361.
121. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63(Suppl I):S131–S139.
122. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881–1885.
123. Schonhofar PS. Brazil: Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet* 1991;337:1534-1535.

124. Gonzalez CHG, Vargas FR, Perez A, Kim CA, Brunonii D, Marques-Dias MJ et al. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;47:59-64.
125. Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Costa AE. Autismo and Mobius sequeunce: a exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatrua* 2003;61:181-185.
126. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624–1527.
127. Genest DR, Di Salvo D, Rosenblatt MJ, Holmes LB. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17-week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clin Dymorphol* 1999; 8:53–58.
128. Los FJ, Brandenburg H, Niermeijer MF. Vascular disruptive syndromes after exposure to misoprostol or chorionic villus sampling. *Lancet* 1999; 353:843–844.
129. Orioli IM, Castilla EE, Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:519-523.
130. Goldberg AB, Mara B, Greenberg BS, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.
131. Scott JR, Cramer DW, Peterson HB. Reading the medical literature: applying evidence to practice. Washintong, DC.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998:1