
METODOS DE MADURACION CERVICAL: MISOPROSTOL COMO OPCION TERAPEUTICA

Lorena de la Cruz Gimenez, Dr. Humberto Alejandro Del Balzo,
Dra. Laura Yudith Rodríguez, Dra. María Lorena Nolzco

RESUMEN

La intervención para desencadenar artificialmente el trabajo de parto, es un procedimiento habitual en la práctica obstétrica; se observa en alrededor del 20% de las embarazadas. Su objetivo es, disminuir los riesgos maternos y/o fetales, que supone la continuación de la gestación.

El éxito o fracaso de este proceder está directamente relacionado con las condiciones cervicales; cuanto más desfavorables sean éstas, se deberá proceder en un primer tiempo, a la "preinducción", para aumentar la probabilidad de éxito de la posterior "inducción". Para ello se cuenta con una amplia variedad de métodos: **naturales** (estímulo de la mama y en especial del pezón); **mecánicos** (despegamiento de las membranas ovulares: Maniobra de Hamilton, amniotomía, dilatación manual, colocación de sondas, etc.) y **farmacológicos** (estrógenos, relaxina, antagonistas de la progesterona, oxitocina, prostaglandinas y sus análogos.)

La amniotomía y la infusión de oxitocina, son los más frecuentemente aplicados para la inducción del trabajo de parto; pero no son efectivas cuando el cérvix es inmaduro. Las prostaglandinas y sus análogos como el misoprostol constituyen una alternativa efectiva en estos casos, aunque este último no está aprobada para dicho fin.

PALABRAS CLAVES: misoprostol, inducción al trabajo de parto y maduración cervical.

SUMMARY

The intervention to unleash artificially the work of childbearing, is to habitual procedure in the obstetric practice; it is observed in about 20 % of the pregnant women. His target is, to diminish the maternal fetal and/or risks, that supposes the continuation of the gestation.

The success or defeat of this one to proceed there are direct bearing on the cervical conditions; the dwells unfavorable plows these, it will have to proceed in the first Time, to the "preinduction", to increase the probability of success of the to later "induction". For it one is provided with to wide variety of methods: natives (stimulus of the breast and especially of the nipple); mechanics (despegamiento of the membranes you will ovulate: Hamilton's to maneuver, amniotomy, manual dilation, laying of probes, etc.) and pharmacological (estrogen, relaxina, antagonists of the progesterone, similar oxitocina, prostaglandins and his ones.)

The amniotomy and the oxitocina infusion of, they plows dwells frequently applied for the induction of the work of childbearing; but they plows not effective when the cervix is immature; the prostaglandins and his similar ones as misoprostol constitutes an effective alternative in these cases, although this complete not this approved for this aim.

KEY WORDS: misoprostol, induction to the work of childbirth and cervical maturation.

INTRODUCCION

Conceptualmente la inducción al trabajo de parto, consiste en desencadenar sus fenómenos fisiológicos después de las 20 semanas de gestación; para reproducir lo más fielmente posible el parto normal y espontáneo⁽¹⁾, estimulando artificialmente las contracciones uterinas que conducen al borramiento, dilatación del cuello uterino y posteriormente el nacimiento. El principal objetivo de la inducción es disminuir los riesgos maternos y/o fetales que supone la continuación del embarazo⁽²⁾. Entre sus indicaciones más frecuentes están el embarazo postérmino, los estados hipertensivos gestacionales y la diabetes, entre otras⁽³⁾.

Las condiciones cervicales son un factor clave a la hora de realizar una inducción del trabajo de parto⁽⁴⁾. La presencia de un cuello desfavorable pronostica que el parto tardara en desencadenarse; cuanto más inmaduro es un cervix, más probabilidad de fracaso de la inducción, por ello la maduración cervical previa

a la inducción del parto aumenta las posibilidades de éxito⁽⁵⁾. Para lograr la maduración cervical se cuenta con diferentes métodos: naturales, físicos y el más extendido, mundialmente conocido como farmacológico, fundamentado en el efecto oxitócico de diferentes medicamentos como el nonapéptido oxitocina ampliamente utilizado y generalizado al que hoy se suman las prostaglandinas (PG)⁽¹⁾; sobre todo la prostaglandina sintética PGE₁ conocida como "**Misoprostol**"⁽⁴⁾ que posee un efecto muy potente sobre las fibras colágenas del cuello y la dinámica uterina que favorecen la maduración del cervix, la expulsión del producto y la disminución del número de maniobras obstétricas⁽¹⁾.

OBJETIVO

Determinar la utilización y esquemas en el uso del "misoprostol" para la inducción y maduración cervical.

MATERIALES Y METODOS

Para la presente revisión nos basamos en la búsqueda de artículos médicos en Internet a través de los buscadores: "PubMed" y "Google" usando las siguientes palabras claves: misoprostol, inducción al trabajo de parto y maduración cervical. Siendo el criterio de inclusión; ser publicado en el período 1999-2006 y formar parte de página de Revistas y Asociaciones Científicas. También se consultó Revistas Científicas que se encuentran en el Centro Informático Biomédico (CIB) del Hospital "Dr. Julio C. Perrando" de Resistencia, Chaco, y libros de Obstetricia.

DESARROLLO

La inducción del trabajo de parto en el tercer trimestre del embarazo puede considerarse beneficiosa en muchas circunstancias clínicas (embarazo postérmino, estados hipertensivos gestacionales, diabetes, rotura prematura de membrana, crecimiento intrauterino retardado, oligoamnios, etc). Los principales problemas asociados a esta práctica son el trabajo de parto ineficaz y la actividad uterina excesiva, que puede causar sufrimiento fetal; condicionando ambos un mayor índice de cesárea⁽³⁾.

En casos en que la inducción se realiza con el cuello inmaduro, es decir, cuando el parto no ha transcurrido y el cuello no ha sufrido las modificaciones características de este período (borramiento, centralización, reblandecimiento, dilatación incipiente del orificio cervical interno hasta 2 o 3 cm), será necesario, antes de inducir el parto: "**inducir el parto**"^(2,3), denominado también "**preinducción**".

En una publicación reciente⁽⁵⁾ se acepta que la dilatación cervical es secundario a la degradación del colágeno cervical y depende de: citoquinas, leucotrienos, moléculas adhesivas y prostaglandinas. La PGE₂, otras hormonas como los estrógenos o la progesterona y el desarrollo de otros factores, tienen que ver en estos cambios.

Métodos de inducción al trabajo de parto:

- Naturales:

- **Estímulo de la mama y en especial del pezón**^(2,5): Se utiliza un sacaleches, 15 minutos en cada mama y después de 15 minutos de reposo nueva estimulación; de muy baja eficacia.

- Físicos:

- Dilatación manual⁽³⁾, colocación de sondas, laminarias y enemas⁽¹⁾, dilatadores higroscópicos^(3,4). De poca utilidad actualmente.
- **Despegamiento de las membranas ovulares: Maniobra de Hamilton**⁽¹⁻⁶⁾: Consiste en el despegamiento digital del polo inferior de la bolsa amniótica para

favorecer la liberación de prostaglandinas.

- **Amniotomía**^(1,3-6): Consiste en la rotura artificial de las membranas ovulares que estimularía la secreción endógena de prostaglandinas y la secreción posthipofisaria de oxitocina.

- Farmacológicos:

- **Estrógenos**^(3,5): Hace años se utilizó la administración parenteral de estrógenos para iniciar el parto, y es posible que actualmente puedan tener un papel en la maduración cervical.

- **Antagonistas de la progesterona como ser la mifepristona**^(4,5): Con su utilización se obtienen diferencias significativas con el grupo del placebo en cuanto a número de pacientes que inician un parto espontáneo (54 % / 28 %) y en el intervalo de inicio del parto.

- **Relaxina**⁽³⁻⁷⁾: Es una hormona producida por el cuerpo amarillo, decidua y corion; actúa formando proteasas y activando las colagenasas. Su mayor ventaja consiste en que inhibe las contracciones uterinas por lo que sería muy útil su empleo en el caso de tener que madurar el cérvix en gestaciones con un importante compromiso fetal en las que debemos de evitar las hiperestimulaciones⁽⁷⁾. Se necesitan más ensayos para calcular su verdadero efecto dentro de la práctica clínica actual.

- **Oxitocina**^(1-6,8-11): Se considera el **fármaco de elección para la estimulación de la actividad uterina, pero, es indudable que se trata de un método a aplicar con un cuello favorable**⁽⁶⁾, estimula y coordina la contractilidad uterina; la respuesta miometrial del útero grávido se incrementa progresivamente a medida que el embarazo avanza⁽¹¹⁾. Requiere de una monitorización fetal continua⁽⁵⁾. Existen diferentes protocolos de dosificación, todos se basan en un incremento gradual de la infusión hasta conseguir una dinámica adecuada^(2,11).

- **Prostaglandinas y sus análogos**^(1-6, 8-12): **Las prostaglandinas constituyen el preparado farmacológico más fisiológico que podemos utilizar para la maduración cervical**⁽⁵⁾. Son ácidos grasos, presentes en todos los tejidos humanos, considerados como reguladores metabólicos extracelulares y factores de inhibición y estimulación de varias hormonas, que poseen un amplio espectro de acción farmacológica, entre las que se destacan: inductor del parto, del aborto, inhibición de la lactancia y anticoncepción, entre otras⁽¹⁾. Son los agentes más utilizados en la actualidad y hasta hace pocos años

la PGE₂ llamada **dinoprostone** era la más comúnmente empleada⁽⁴⁾.

Se puede colocar localmente por vía vaginal y/o intracervical^(5,10,11).

- Vía endocervical: se utiliza en dosis de 0,5 mg/cada 6 horas/ 2 ó 3 dosis, nunca por encima del orificio cervical interno pues se podrían producir hiperestimulaciones.
- Vía vaginal: es más sencilla pero las dosis son mucho más altas, entre 1-4 mg/ 6 horas / 2-3 aplicaciones, se colocan en el fondo de saco vaginal posterior y en contacto con el cuello uterino.

La técnica implica tener un control monitorizado de la FCF y de la dinámica uterina. Existen circunstancias que impiden su utilización como ser: Alergias, asma, patología coronaria, insuficiencia cardíaca, glaucoma, bronquitis espástica, placenta previa, abruptio placentae^(5,10).

Esta droga posee alta eficacia en la estimulación de la maduración cervical y en la aceleración de la actividad del músculo uterino; esto explica porque su administración facilita significativamente el curso del parto disminuyendo la incidencia de cesáreas y aumenta la eficacia de la inducción del parto con respecto a otros métodos^(10,13). Sin embargo, su inestabilidad, la necesidad de almacenarse bajo refrigeración y sobre todo su elevado costo ponen un límite considerable a su aplicación⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En los últimos años se ha descubierto un análogo sintético de la PGE₁ conocido como "**misoprostol**", comercializado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y para disminuir el riesgo de gastropatía producida por la ingesta continua de AINES, se ha convertido en un fármaco utilizado ampliamente en indicaciones obstétricas y ginecológicas (maduración cervical, previo al aborto quirúrgico, etc), a pesar que no se lo ha registrado para ese uso^(3,4,9,10,14).

El misoprostol es de bajo costo, se almacena con facilidad a temperatura ambiente y posee pocos efectos secundarios sistémicos^(4,8,9,14,15). Aunque se pueden citar los siguientes: náuseas, vómitos, mareos, diarrea, fiebre, hemorragia posparto e hipotensión postural⁽³⁾.

Se cree que este fármaco produce la maduración cervical por un doble mecanismo: a) modificaciones a nivel del tejido colágeno del cervix (el más importante), y b) producción de contractilidad uterina⁽¹¹⁾, por la unión selectiva a los receptores de los prostanoides EP₂/EP₃⁽⁹⁾. Esto lo con-

vierte en una droga efectiva tanto para la "preinducción" como para la "inducción del trabajo de parto"⁽¹⁰⁾. Además el utilizarlo previo a la oxitocina disminuye significativamente la demanda de ésta última⁽³⁾. No se encuentra disponible en nuestro país para su administración en forma de tabletas vaginales por lo que sólo lo podemos obtener del fraccionamiento irregular de un comprimido de Oxaprost de 200 µg⁽¹⁶⁾.

La eficacia de esta droga ha sido confirmada por varios estudios^(1-6,9,12-15), sin embargo su seguridad, dosis optima, esquema y vía de administración no se han consensuado.

Vías de administración: Oral, sublingual, intraamniótica, extraamniótica, intracervical e intravaginal (fondo de saco posterior). Esta última es la más empleada y estudiada, aunque está relacionada con una mayor aparición de efectos secundarios: ⁽⁴⁾: taquisistolias, hipertónias y síndromes de hiperestimulación.

Contraindicaciones: además de las situaciones clínicas referidas como impedimento para el uso de las prostaglandinas, para el misoprostol se incluyen⁽³⁾: hipersensibilidad a la droga, cirugía uterina previa, presentación anómala del feto, sospecha de desproporción céfalopélvica, multiparidad (4 partos o más), corioamnionitis, peso fetal mayor 4.200 gramos, etc.

Se han publicado infinidad de trabajos que sugieren la utilización del misoprostol con el fin de madurar el cervix. Hemos escogido algunos, por su especial diseño y por sus interesantes resultados:

Puga y Cols. (1999) realizaron un estudio retrospectivo⁽¹⁵⁾ donde administraron 50 µg de misoprostol intravaginal cada 6 horas con un máximo de 3 dosis. Resultados: un 86% de partos vaginales dentro de las primeras 24 horas, el 81% requirió una solo dosis para lograr el inicio del trabajo de parto, un 16% presento polisistolía, con un 3% de síndrome de hiperestimulación.

How y Cols. (2001) estudiaron en forma randomizada 3 grupos doble ciego⁽¹⁷⁾: 25 µg de misoprostol vía vaginal, placebo vía oral + 25 µg de misoprostol vía vaginal y 25 µg de misoprostol vía oral + placebo vía vaginal. El porcentaje de partos vaginales dentro de las 24 horas fue mayor en el grupo en que se usó misoprostol vaginal: 67%. El tiempo promedio de duración del parto vaginal fue menor en los grupos con misoprostol vaginal y oral + misoprostol vaginal. La tasa de cesárea

fue menor en el grupo de misoprostol vaginal. La taquisistolia y la hiperestimulación uterina se observó con menor frecuencia en el grupo con misoprostol oral. **Carlan y Cols.** (2002) compararon la eficiencia del misoprostol administrado por vía oral versus intravaginal⁽¹⁸⁾: el tiempo durante el cual se administró la droga hasta el momento del parto fue similar en ambos grupos (23,5 horas versus 21,3 horas). El parto se produjo en 67% versus 62% dentro de las 24 horas.

Casagrandi Casanova y Cols. (2004) en este estudio⁽⁴⁾ se utilizó 25 µg de misoprostol intravaginal cada 3 horas hasta un total de 4 dosis. El promedio de dosis utilizada fue de 3,1 y el 45% requirió la cuarta dosis. El 72,7% comenzó con las contracciones en la primer hora postadministración y en un 32,3% se utilizó oxitocina. La tasa de partos vaginales obtenidas fue del 75,8% y el 70,2% ocurrió antes de las 24 horas.

En una **Revisión Cochrane**⁽¹⁹⁾: tres estudios compararon el misoprostol oral/sublingual respectivamente con un régimen vaginal (200 µg versus 50 µg) y con la administración oral (50 versus 50 µg y 50 versus 100 µg). La vía oral se asoció con una tendencia hacia menos cesáreas que con la vía vaginal. La vía sublingual se asoció con menos fracasos para lograr el parto vaginal en un plazo de 24 horas, reducción de la estimulación con oxitocina y de cesáreas.

Pino García y Cols. (2005)⁽³⁾ administrando 25 µg de misoprostol en el saco vaginal posterior cada 6 horas hasta llegar a un máximo de 4 dosis; con un 95,1% de resultados favorables cuando se partió de una puntuación de Bishop de 3-4 y un 100% cuando se partió de 5-6. Del total de la muestra (104) este esquema solo fracasó en 5 relacionado con aquellas pacientes cuyas condiciones cervicales eran muy desfavorables para la inducción (Bishop ≤ 3).

Reyna-Villasmil y Cols. (2005)⁽¹⁴⁾ utilizaron dosis de 50 y 100 µg de misoprostol por vía intravaginal cada 4 horas con un máximo de 6 repeticiones. El intervalo desde la primera dosis hasta el parto fue más corto con la mayor dosificación; las menores dosis requirieron la asociación de la oxitocina en 64,6% versus 31,9%. La tasa de cesárea fue el doble en el grupo que recibió 100 µg de misoprostol en comparación con el grupo que recibió 50 µg.

Hofmeyr y Col. (9): realizaron una Revisión para determinar los efectos del mi-

soprostol vaginal para la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto durante el tercer trimestre de gestación; en la cual se incluyeron 62 estudios clínicos:

- Comparado con el uso de placebo, el misoprostol se asoció con un incremento en la maduración cervical, con una reducción en la falla para lograr un parto vaginal en 24 horas. La hiperestimulación uterina, con o sin modificaciones de la frecuencia cardíaca fetal, fue mayor.
- Comparado con el uso de la prostaglandina E₂ vaginal, la prostaglandina E₂ intracervical y la oxitocina, el uso del misoprostol vaginal para la inducción del trabajo de parto se asoció con un menor uso de analgesia epidural, con mayores posibilidades de lograr un parto vaginal en un lapso de las 24 horas y con un aumento en la hiperestimulación uterina.
- En comparación con la prostaglandina E₂ vaginal o intracervical, la estimulación con oxitocina fue menos frecuente.
- En comparación con la prostaglandina E₂ intracervical, el cuello uterino desfavorable o sin modificaciones después de 12 a 24 horas fue menos frecuente con el uso de misoprostol.
- El misoprostol en dosis más bajas comparado con dosis más altas se asoció con una mayor necesidad de estimulación oxitócica, menor hiperestimulación uterina, con o sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal, y una tendencia no significativa hacia un menor número de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales.
- El uso de una preparación en gel de misoprostol versus comprimido se asoció con una menor hiperestimulación y con un aumento en el uso de oxitocina y analgesia epidural. Es factible que durante el proceso de preparación del gel se pierda algo de potencia o se reduzca la absorción.
- Misoprostol vaginal versus oxitocina: El misoprostol resultó ser más efectivo que la oxitocina para la inducción de la maduración cervical.

DISCUSION

No existen pruebas suficientes para evaluar la efectividad de los métodos físicos, en cuanto a la probabilidad de lograr el parto vaginal al cabo de 24 horas, las ventajas de estos métodos consisten en su disponibilidad, bajo costo y el fácil almacenamiento y preservación de los

dispositivos. El riesgo de hiperestimulación se redujo en comparación con las prostaglandinas. En las mujeres con cuello uterino desfavorable, la maduración cervical con un dispositivo mecánico parece ser más efectiva que la inducción con oxitocina⁽²⁰⁾.

La oxitocina presenta la desventaja de una tasa elevada de fracasos cuando el estado del cuello uterino es desfavorable y requiere el monitoreo continuo de la infusión intravenosa^(9,10).

La dinoprostone posee alta eficacia en la estimulación de la maduración cervical y en la aceleración de la actividad del músculo uterino; sin embargo, su inestabilidad, la necesidad de almacenarse bajo refrigeración y sobre todo su elevado costo ponen un límite considerable a su aplicación⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El misoprostol a través de la vía oral asegura una buena absorción, sin los inconvenientes de exámenes vaginales repetidos y puede interrumpirse en caso de hiperdinamia uterina, sin embargo, la alta incidencia de náuseas o vómitos y el gusto desagradable, en algunos casos, limitan su empleo^(12,19). Junto a la vía sublingual tienen la ventaja de iniciar la acción en forma rápida, mientras que las vías sublingual y vaginal tienen la ventaja de prolongar la actividad y alcanzar una mayor biodisponibilidad.

Los estudios clínicos muestran que el misoprostol parece ser más efectivo que la oxitocina o que la dinoprostona; pero con un incremento en las tasas de hiperestimulación uterina^(5,9). Las tasas de cesáreas no fueron uniformes, aunque tendieron a reducirse con misoprostol. Los regímenes de dosis más bajas de misoprostol (25 µg cada tres horas o más) resultaron un poco menos efectivos que los de dosis mayores, sin una mayor hiperestimulación uterina y con una menor tendencia de ingreso en cuidados intensivos neonatales^(3,4,8).

CONCLUSION

De la presente revisión podemos concluir: que la amniotomía y la oxitocina son los métodos rutinarios más frecuentemente utilizados aunque no son efectivos cuando las condiciones cervicales son desfavorables. Las prostaglandinas constituyen una alternativa ante esta situación; mejoran el éxito de partos vaginales y bajan la frecuencia de cesáreas. Su uso previo a la oxitocina, disminuye significativamente la demanda de esta.

En dosis de 25 µg cada tres horas o más por vía vaginal, el misoprostol resulta ser más efectivo que los métodos convencionales de maduración cervical e inducción del trabajo de parto; con una menor frecuencia de alteraciones de la contractilidad uterina, siendo éstas aún menor cuando se utiliza la vía oral; aunque

ambas situaciones se asociaron con una mayor necesidad de estimulación oxitócica.

Por lo tanto, aunque el misoprostol es utilizado en la actualidad como una alternativa para la maduración cervical, no está aprobada para dicho fin. Es necesario que se realicen más investigaciones para determinar la vía de administración, dosis ideales y seguridad. Los organismos gubernamentales y profesionales deberían acordar pautas generales para el uso del misoprostol.

BIBLIOGRAFIA

1. Fajardo Rodríguez O, Humaran Martínez I, Piloto Morejón M. Inducción del parto con oxitocina, prostaglandinas o ambas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001;27(2):135-40.
2. Valenti E. Guías de manejo: inducción al parto. *Rev Hosp Mat Inf Ramon Sardá* 2002;21(2):75-91.
3. Pino García T, Sabina Ituralde A, Pérez Días G. Misoprostol para la maduración cervical, una alternativa terapéutica en la obstetricia moderna. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea] 2005 [fecha de acceso 20 de enero 2006]; 31(1). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol31_1_05/gin08105.htm
4. Casagrandi Casanova D, Chio Naranjo I, Pouymiró Beltrán M, Carbonell JLI, Sánchez C. 25 µg de misoprostol vaginal para la maduración del cérvix e inducción del parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea] 2004 [fecha de acceso 20 de enero 2006]; 30(1). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin03104.htm
5. J. Sagalá Martín, MJ. Cerqueira Dapena, M. Casellas Caro. Maduración Cervical "Mito o Realidad." Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. [en línea] 1999 [fecha de acceso 15 de febrero 2006]. URL Disponible en: <http://www.sego.es/privado/actualizacion/maduracion/index.htm>
6. Filloy AC, Pla MJ, Nur Y, Bastus T, Campos R, Hernandez JL, Ros R. Inducción en la gestación prolongada. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2003;4(1):29-33.
7. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxina para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. *Biblioteca Cochrane Plus* [en línea] 2006 [fecha de acceso 15 de febrero 2006]. URL Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003103/frame.html>
8. Weaver SP, Cook J, Mashelsky J. Vaginal misoprostol for cervical ripening in term pregnancy. *Am Fam Physician* [en línea] 2006 [fecha de acceso 15 de febrero 2006] 1;73(3):511-2. URL Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20060201/fpin.html>
9. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. *Biblioteca Cochrane Plus*. [en línea] 2006 [fecha de acceso 15 de febrero 2006]. URL Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000941/frame.html>
10. Leszczyńska-Gorzela B, Laskowska M, Oleszczuk J. Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostaglandin E2 in the preinduction and induction of labor. *Med Sci Monit* 2001;7(5): 1023-1028.
11. Schwartz RL, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH. *Obstetricia 5º Ed (9º reimpression)* Buenos Aires: Editorial El Ateneo 1997; 230-232.
12. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* [en línea] 2006 [fecha de acceso 15 de febrero 2006] URL Disponible en:

- <http://bmj.bmjournals.com/cgi/rapidpdf/bmj.38729.5138.19.63v1>
13. Kelly A, Kavanagh J, Thomas J. Prostaglandina vaginal(PGE2 y PGF2A) para la inducción del parto a término. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 2006 [fecha de acceso 15 de febrero 2006]. URL Disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB003101-ES.htm>
 14. Reyna Villasmil E, Guerra Velásquez M, Torres Montilla M. Estudio comparativo del efecto del misoprostol intravaginal a dosis de 50 y 100 µg en la maduración cervical y la inducción del parto. Investigación Clínica 2005;46(2):179-86.
 15. Puga O, Gómez R, Nien JK, Rojas I. Administración vaginal de misoprostol como inductor de trabajo de parto. Rev Chil de Obstet Ginecol [en línea] 1999 [fecha de acceso 5 de enero 2006]. URL Disponible: <http://www.cedip.cl/Temas/Miso/MisoInducPuga1.htm>
 16. Casale RA, Ferreirós JA, Mónaco AM. Guías de procedimientos en obstetricia 2005. Colegio de Médicos de la Provincia de BS. As. Distrito Tres. Capitulo Cuatro:66-80.
 17. Ramírez Piña H. Comparación entre diversas vías y dosis de misoprostol para la maduración cervical e inducción del parto. Rev Chil Obstet Ginecol 2002;67(3):256-257.
 18. Ramírez Piña H. Misoprostol bucal versus intravaginal para la maduración cervical. Rev Chil Obstet Ginecol [en línea] 2002 [fecha de acceso 27 Febrero 2006];.67(4).URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000400014&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 19. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Misoprostol oral o sublingual para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 2006 [fecha de acceso 13 de febrero 2006].URL disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004221/frame.html>
 20. Borre Arrieta O, Rodríguez Yances B, Angarita Peñaranda W. Elective ambulatory labor induction with misoprostol in low risk obstetrical patients: a controlled clinical trial. Rev Colomb Obstet Ginecol 2004; 55(2):107-13.