

PROTOCOLO DE USO DE MISOPROSTOL

Fecha de Emisión: 01/11/2024		Revisión 01
Elaboración	Revisión	Aprobación
Dra. Lucía Corradi Dra. Patricia Panzeri. Dra. Virginia Bohne Dr. Alberto Contato	Dra. Martha Caratti Dra. Cecilia Barbieri	Dr. José Luis D'Angelo Dr. Pablo Amodei Dr. Daniel Cofone

Autoridades

Gobernador de la Provincia de Córdoba

Martín Miguel Llaryora

Ministro de Salud

Ricardo Pieckenstainer

Secretario de Salud

Carlos Gustavo Giordana

Subsecretario de Salud

Sebastián Faule

Dirección general de Hospitales de Capital

José Luis D'Angelo

Dirección General de Hospitales del Interior

Pablo Amodei

Dirección de Jurisdicción de Farmacia

Mariano Zaragoza

Coordinador de Salud Reproductiva

Daniel Gustavo Cofone

Dirección de Jurisdicción de Salud del Embarazo, Perinatal y Niñez

Mariana Van Ooteghem

Contenido:

Introducción.....	4
Información sobre la droga:.....	5
Objetivo:.....	7
Uso en Ginecología:.....	7
Uso en Obstetricia:.....	8
Uso de Misoprostol para Inducción de Partos:.....	8
Uso de Misoprostol para el manejo de la gestación detenida y retenida:.....	10
BIBLIOGRAFÍA.....	12

USO DE MISOPROSTOL EN TOCOGINECOLOGÍA

Introducción

Hay suficiente soporte con ensayos clínicos y en la medicina evidencial en los que el misoprostol ha sido empleado para diversas indicaciones ginecológicas y obstétricas, como en la inducción del trabajo de parto con feto vivo, inducción del trabajo de parto con feto muerto, hemorragia posparto, aborto terapéutico, manejo del aborto incompleto, manejo del aborto retenido, la evacuación del huevo anembrionado y la maduración cervical previo a la instrumentación en ginecología. La evacuación uterina cuando se presenta una falla temprana en el embarazo es una indicación de uso de misoprostol muy importante. Con frecuencia el curso del embarazo se ve alterado por muerte del embrión, ruptura precoz de las membranas amnióticas (espontánea, por infección, trauma, etc.) o crecimiento del saco gestacional sin evidencia ecográfica del embrión (huevo anembrionado), lo que genera la necesidad de evacuar la cavidad uterina; pero en la mayoría de las situaciones el cuello uterino se encuentra cerrado, firme, y debe ser manipulado para permitir su apertura y facilitar la expulsión del contenido y, si es necesario, la realización de un legrado uterino para limpieza de la cavidad. Es ahí donde el manejo farmacológico con misoprostol se convierte en el camino más expedito, facilitador y terapéutico para permitir que el cuello se dilate, reblandezca y permita la instrumentación quirúrgica con cureta rígida o a través de cánulas para aspiración, evitando de manera sustancial y contundente una serie de complicaciones posibles como: dolor intenso, perforación uterina, evacuación uterina incompleta, hemorragia intra y pos-procedimiento, desgarros cervicales, mayor tiempo anestésico, utilización de un mayor número de medicamentos durante el procedimiento. El bajo costo del misoprostol, su buena estabilidad a la temperatura ambiente, además del bajo riesgo de presentar complicaciones y la muy buena capacidad de estimular las contracciones uterinas, ha permitido que a nivel mundial su empleo se vea cada vez más favorecido. El misoprostol es económico, y por ello se convierte en una intervención farmacológica de bajo costo en el escenario intrahospitalario.

La intención de este protocolo es establecer las indicaciones y procedimientos para el uso apropiado del misoprostol, en todos los niveles de atención de los sistemas de salud de la provincia, permite contar con un instrumento de consulta inmediata por parte de los profesionales de la salud, en mayor proporción para manejo de los cuadros clínicos que pueden desarrollarse durante la gestación y el parto con complicaciones, incluyendo el aborto. Se presenta una selección de condiciones clínicas comunes y de mayor importancia en la salud de la mujer embarazada; se determinan los procedimientos, las dosis, las recomendaciones precisas y las mejores indicaciones terapéuticas a ser aplicadas.

Información sobre la droga:

El misoprostol, al igual que otras prostaglandinas, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino.

Propiedades farmacodinámicas

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1. La duración de la acción terapéutica es mayor y resiste mejor el metabolismo inmediato del efecto de primer paso que las prostaglandinas de síntesis natural. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial. También actúa sobre el tracto gastrointestinal inhibiendo la secreción de ácido actuando directamente sobre las células parietales gástricas, disminuyendo la producción de pepsina, estimulando la secreción duodenal de bicarbonato y aumentando la producción gástrica de moco.

Las prostaglandinas más relevantes en ginecología y obstetricia son las pertenecientes a los grupos E y F. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miometriales 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 e incluso fuera de él. Mediante cambios en la estructura molecular que permiten bloquear su rápido metabolismo, se consiguen modificaciones significativas en su duración de acción, consiguiendo una elevada eficacia con concentraciones bajas y una disminución en los efectos adversos indeseables. El misoprostol, al igual que otras prostaglandinas, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino. Estas propiedades del misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina en la inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia postparto o en la interrupción del embarazo,

ya sea solo o en combinación con otros fármacos abortivos. Por otro lado, al aumentar el flujo renal, el misoprostol mejora la función renal en pacientes con trasplantes renales, compensando la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina u otros Inmunosupresores.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: la biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal es tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos, y declina lentamente llegando hasta el 61 % del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.

Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave deben ajustar las dosis de misoprostol, ya que los valores de C_{max} y AUC pueden llegar a ser casi el doble que en pacientes sanos. Por otro lado, existen estudios que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol, cuando éste es administrado por esta vía, ya que puede influir en el grado de absorción del mismo, aunque los resultados no son concluyentes.

Distribución: el ácido de misoprostol, principal metabolito activo de misoprostol, se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con valores en torno al 80 - 90 %. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración plasmática de misoprostol o de sus metabolitos, cuando se administra a dosis terapéuticas. Esto hace que su administración no se vea afectada con la edad del paciente o con la administración concomitante de otros fármacos que se unan fuertemente a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: una vez absorbido, el misoprostol sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo, dando lugar a metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de su actividad. Dicho metabolito ácido sufre un metabolismo adicional mediado por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos (β y ω -oxidación), y una posterior reducción del grupo cetona genera compuestos carentes de actividad.

El misoprostol no induce ni inhibe el sistema enzimático oxidativo del citocromo P450, por lo que no produce interacciones con medicamentos como teofilina, warfarina, benzodiazepinas y otros medicamentos que utilizan esta misma vía de metabolismo.

Eliminación: el misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo, y posterior excreción en orina (73 %), apareciendo en ésta fundamentalmente en forma de metabolitos, y menos del 1 % en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15 %), probablemente por eliminación biliar.

Objetivo

Brindar recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible para la correcta indicación del uso del misoprostol a nivel provincial, para la maduración cervical en Obstetricia y la preparatoria de procedimientos ginecológicos.

Uso en Ginecología:

Se indicará maduración cervical a las pacientes no embarazadas, en quienes deba realizarse algún procedimiento que involucre apertura del canal cervical descripto a continuación, previa valoración del cérvix en:

- Nulípara, principalmente adolescente.
- Cérvix grueso, inmaduro.
- Cérvix con un orificio cervical externo puntiforme y cerrado.
- Estenosis cervical.
- Cirugías previas cervicales.
- Inserción o retiro del dispositivo intrauterino (DIU o un endoceptivo uterino medicado).
- Antes de cualquier procedimiento que involucre instrumentación transcervical en mujeres pre o peri menopáusicas:
 - Histeroscopia diagnóstica y operatoria (miomectomías, resección de pólipo endometrial, liberación de adherencias, etc.).
 - Toma de muestra para biopsia de endometrio.

Dosis y vías de administración:

- Misoprostol: 400 µg vía vaginal (a nivel del fondo de saco vaginal posterior); usarlo 2 a 3 horas previas al procedimiento.
- Misoprostol: 400 µg vía sublingual, para usar de 1 a 2 horas previas al procedimiento. Con estas dosis se obtiene maduración (reblandecimiento) y dilatación del cérvix, lo que facilita la instrumentación quirúrgica, acorta el tiempo quirúrgico y disminuye el riesgo de laceración y desgarros del cuello. También reduce la pérdida sanguínea y el dolor durante el procedimiento, y disminuye las posibilidades de que se presente una perforación uterina.

Posibles efectos secundarios

- Escalofríos.
- Fiebre.
- Náuseas.
- Vómitos y diarrea.

Los efectos secundarios que se pueden presentar son por lo general leves, y no necesitarán de tratamientos adicionales.

Uso en Obstetricia:

Uso de Misoprostol para Inducción de Partos:

Distintas situaciones médicas y obstétricas, requieren la inducción del trabajo de parto para finalizar el embarazo.

Esta circunstancia, tiene una incidencia en la práctica obstétrica de ente el 10 y 20 %. Cuando la inducción del trabajo de parto se realiza en condiciones desfavorables, se asocia a un mayor riesgo de parto distócico, o de inducciones fallidas, que conllevan a una mayor tasa de cesáreas.

La operación cesárea, al dejar una cicatriz en el útero, condiciona el futuro obstétrico de la mujer, ya que luego de una primera cesárea tiene altas chances de ser sometida a otra cesárea en futuros embarazos. Este hecho se ve directamente relacionado con mayor incidencia de implantaciones anómalas de la placenta caracterizado por acretismo placentario, situación que produce una importante causa de morbilidad ya que en el mejor de los casos la mujer puede sobrevivir luego de una histerectomía, y en muchos otros, a pesar de esta intervención, no se puede evitar la muerte.

La oxitocina, (agente inductor del trabajo de parto), presenta una alta tasa de fallos en la inducción del trabajo de parto, cuando el cérvix no reúne ciertas condiciones.

Es por esto que los análogos sintéticos de las prostaglandinas son utilizados como una alternativa efectiva.

Existe en el mercado, una presentación de misoprostol (comprimidos vaginales) en dosis de 25ug (microgramos) cuyas indicaciones autorizadas se remiten a:

Inducción del trabajo de parto a término con feto vivo:

Presentación cefálica y gesta única, cuando el cuello uterino está inmaduro (índice de Bishop ≤ 6) siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas.

Se administran 2 comprimidos vaginales de 25 microgramos (50ug) como dosis inicial, vía vaginal u oral.

- *De requerir otras dosis, mantener intervalos no menores a 4 horas.*
 - *Limitarse a 3 dosis durante el día.*
 - *Si la paciente no ha comenzado el trabajo de parto, descansar durante la noche y reevaluar a la mañana siguiente.*
-

Inducción del trabajo de parto con feto muerto:

18 a 24.6 semanas	Día 1: 800 mcg VV; a las 3 hs comenzar con 400 mcg VO cada 3 hs
	Día 2: 800 mcg VV; a las 4 hs comenzar con 400 mcg VO cada 4 hs
25 a 31.6 semanas	Día 1: 400 mcg VV; a las 3 hs comenzar con 200 mcg VO cada 3 hs
	Día 2: 400 mcg VV; a las 4 hs comenzar con 400 mcg VO cada 4 hs
32 o más semanas	Día 1: 50 mcg VV; a las 3 hs comenzar con 50 mcg VO cada 3 hs
	Día 2: 100 mcg VV; a las 3 hs comenzar con 50 mcg VO cada 3 hs

CONTRAINDICACIONES

Es importante distinguir las contraindicaciones para el uso de **misoprostol** en la inducción del parto y las del uso de **misoprostol** en general.

Contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto.

La principal contraindicación es el **antecedente de Cesárea(s)** o de otra cicatriz uterina, debido a un riesgo mayor de roturas uterinas.

El riesgo de rotura en una cicatriz de cesárea es 4 ó 5 veces mayor durante la inducción con misoprostol, que con oxitocina. A pesar que algunos autores defienden su uso en casos de cicatriz de cesárea, creemos que su uso debe ser formalmente contraindicado en presencia de cualquier cicatriz uterina.

Contraindicaciones para uso de misoprostol en general.

- Alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento
- Disfunciones hepáticas severas,
- Coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes

Uso de Misoprostol para el manejo de la gestación detenida y retenida :

La pérdida gestacional precoz es aquella que se produce antes de las 12 semanas de gestación. Es una patología muy frecuente, puesto que afecta del 10 al 20% de las gestaciones. La mayoría de las pérdidas se producen antes de las 10 semanas de gestación: 1/3 de las mismas se producen en el periodo preimplantacional y es menos frecuente la pérdida gestacional una vez ya se ha evidenciado un embrión con frecuencia cardíaca (FC) positiva a partir las 6-8 semanas.

La causa más frecuente de las pérdidas gestacionales precoces son las anomalías cromosómicas, presentes en un 65-70% de los casos. Otras causas menos frecuentes son alteraciones uterinas (miomas submucosos, septos) y factores inmunológicos (Sind. Antifosfolípido), disfunción tiroidea no tratada y tóxicos externos (tabaco, alcohol o fármacos). La edad materna avanzada (> 40 años) y el antecedente de pérdida gestacional precoz son los principales factores de riesgo que se pueden identificar.

El diagnóstico ecográfico es imprescindible

INDICACIONES:

- 5-6 semanas de gestación con embrión de 1 - 2 mm adyacente al saco vitelino.
- Ausencia de embrión en un saco que mida más de ≥ 25 mm.
- Ausencia de actividad cardíaca fetal con una CRL de 1 a 5 mm y un MSD de 13 a 18 mm.

PROCEDIMIENTO:

Se recomienda en todos los casos previo al procedimiento electivo para facilitar la dilatación cervical, disminuir la hemorragia y el riesgo de traumatismo cervical y uterino.

- **\leq de 12 semanas:**
 - Vía oral/vaginal/sublingual: 800 mcg cada 3 horas hasta la expulsión.
- **13 a 17 semanas:**
 - Vía oral/vaginal/sublingual: 400 mcg cada 3-4 horas hasta la expulsión

Contraindicaciones para uso de misoprostol.

- Alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento.
- Disfunciones hepáticas severas.
- Coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes

PRESCRIPCIÓN:

La prescripción de Misoprostol 25 mcg para uso en obstetricia se realiza a través de vía de excepción. El Servicio de Farmacia de cada hospital envía dicha documentación al Área de Farmacia Central para su entrega (el mismo es provisto, generalmente, por Programa Nacional).

La prescripción de Misoprostol 200 mcg para uso en obstetricia y ginecología se realiza a través de vía de excepción. El Servicio de Farmacia de cada hospital envía dicha documentación al Área de Farmacia Central para su entrega (el mismo es provisto por compra del Ministerio de Salud de la Provincia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:S168-S171.
2. el Rafaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet* 1994;343:1207-1209.
3. 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.
4. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:141–145.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion, evidence-based clinic guideline. 2004 vol 7. London. RCOG.
6. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod* 1997; 12(11):2373–2375.
7. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynecol Can* 2006;28(5):373-9.
8. Loffer FD. Complications of hysteroscopy: their cause, prevention, and correction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995;3:11–26.
9. Vilos GA, Vilos EC, King JH. Experience with 800 hysteroscopy endometrial ablations. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;4:33–38.
10. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006;86:990–994.
11. Lindelius A, Varli IH, Hammarström M. A retrospective comparison between lamicel and gemeprost for cervical ripening before surgical interruption on first-trimester pregnancy. *Contraception* 2003;67(4):299-303.
12. Krishna U, Gupta AN, Ma HK, Manuilova I, Hingorani V, Prasad RN, et al. Randomized comparison of different prostaglandin analogues and laminaria tent for preoperative cervical dilatation. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Prostaglandins for Fertility Regulation. *Contraception* 1986;34(3):237-51.
13. 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.
14. Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Hum Reprod* 2004;19(10):2391-4.
15. Celentano C, Prefumo F, Di Andrea O, Presti F, Di Nisio Q, Rotmensch S. Oral misoprostol vs. Vaginal gemeprost prior to surgical termination of pregnancy in nulliparae. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(8):764-8.

PROTOCOLO DE USO DE MISOPROSTOL

16. 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. USO DE MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA - 2013 91
17. Henry AM, Haukkamaa M. Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *BJOG* 1999; 106:540–543.
18. Rådestead A, Christensen NJ, Stromberg L. Induced cervical ripening with Mifepristone in first trimester abortion. A double-blind randomized biomechanical study. *Contraception* 1988;38(3):301-12.
19. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first-trimester termination of pregnancy: A randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):998-1002.
20. Ghosh A, Chaudhuri P. Misoprostol for cervical ripening prior to gynecological transcervical procedures. *Arch Gynecol Obstet*, Published Online 16 December 2012 DOI:10.1007/ s00404-012-2648-0.
21. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2008;115(5):663, e1–663, e9.
22. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17(2):332–6.
23. Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(3):221–225.
24. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001;16(7):1486–1488.
25. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(3):390–391.
26. Sordia-Hernández LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, Merino M, Iglesias JL, GarzaLeal JG, Morales A. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril* 2011;95(2):759–761.
27. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96(6):890–894.
28. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22(10):2647-2652.
29. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, DeTayrac R, Frydman R, Porcher R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a double-blind, placebocontrolled trial with three dose regimens. *Hum Reprod* 2004 July;19(7):1618–1621.
30. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:876–879. MANUAL FLASOG 92

PROTOCOLO DE USO DE MISOPROSTOL

31. Healey S, Bulter B, Kum FN, Dunne J, Huchens D, Crane JM. A randomized trial of oral misoprostol in premenopausal women before hysteroscopy. *J Obstet Gynecol Can* 2007;29(8):648–652.
32. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:141–145.
33. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008 April;89(4):966–973.
34. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod*. 2006;21:2167–2170.
35. Choksuchat Ch. Clinical use of misoprostol in non-pregnant women: Review Article. *J Minimal Invas Gynecol* 2010; 17:449–455
36. MANUAL FLASOG “Uso de Misoprostol en Obstetricia y Ginecología” (Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia).