

# COMPARACIÓN DEL EFECTO DEL MISOPROSTOL SUBLINGUAL Y LA OXITOCINA ENDOVENOSA EN LA PÉRDIDA SANGUÍNEA DURANTE LA CESÁREA.

Héctor Sosa Hernández\*, Francisco Yaremenko Delgado\*\*, Elba Sophia Rivas\*\*\*, Gidder Benítez Guerra\*\*\*\*.

**RESUMEN:** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, al azar, doble ciego para comparar la efectividad de la oxitocina endovenosa y el misoprostol sublingual en la reducción de la pérdida sanguínea durante la realización de cesárea electiva.

Se estudió una muestra de 58 pacientes con embarazo simple a término e indicación de cesárea electiva bajo anestesia regional, atendidas en el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas entre agosto de 2007 y febrero de 2009.

Se distribuyeron en 2 grupos de 29 pacientes cada uno. El grupo A recibió 400 µg de misoprostol sublingual y 100 mL de solución fisiológica en infusión endovenosa. El grupo B recibió una cantidad equivalente de placebo sublingual y 20 UI de oxitocina diluidas en 1200 mL de solución fisiológica en infusión endovenosa.

La variación de la hemoglobina y el hematocrito fue de  $1,5 \pm 0,9$  g/dL y  $4,2 \pm 2,6$  % en el grupo A y de  $1,2 \pm 0,7$  g/dL y  $3,7 \pm 3,2$  % en el grupo B. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El misoprostol sublingual y la oxitocina endovenosa son igualmente efectivas en la reducción de la pérdida sanguínea durante la cesárea electiva.

**Palabras clave:** Misoprostol, Oxitocina, Cesárea, Pérdida sanguínea, Anestesia regional.

**ABSTRACT:** It was made a prospective, descriptive and randomized, double blind study to compare the effectivity between endovenous oxytocin and sublingual misoprostol in the blood loss reduction during elective cesarean section.

It was studied a sample of 58 patients with term simple pregnancy and indication of elective cesarean under regional anesthesia, who were attended in the Obstetrician Service from the Hospital Universitario de Caracas between August, 2007 and February, 2009.

They were distributed in two groups of 29 patients each one. Group A received 400 µg of sublingual misoprostol and 100 mL of saline solution in endovenous infusion. Group B received equal dosis of sublingual placebo and 20 UI of endovenous infusion of oxytocin diluted in 100 mL of saline solution.

Hemoglobin and hematocrit variation was  $1,5 \pm 0,9$  g/dL and  $4,2 \pm 2,6$  % in group A and  $1,2 \pm 0,7$  g/dL y  $3,7 \pm 3,2$  % in group B. These differences were not statistically significative.

Sublingual misoprostol and endovenous oxytocin are equally effective in the reduction of blood loss during elective cesarean.

**Key words:** Misoprostol, Oxytocin, Cesarean, Blood loss, Regional anesthesia.

## INTRODUCCIÓN

Durante el alumbramiento, el postparto y posterior a la cesárea, se han utilizado sistemáticamente los oxitócicos con

la finalidad de disminuir la cantidad de sangre perdida y la incidencia de hemorragias, sin embargo el misoprostol es un agente farmacológico con propiedades uterotónicas bien conocidas que también puede contribuir con la disminución de la pérdida sanguínea.

En el presente estudio se pretende comparar el uso de la oxitocina endovenosa (EV) y el misoprostol sublingual (SL) en la reducción de la pérdida hemática durante la realización de la cesárea electiva.

La cesárea generalmente se acompaña de una importante pérdida sanguínea, que oscila entre 900 y 1000 mL<sup>(1,2)</sup>. La estimación clínica de dicha pérdida es inexacta, ya que se basa en

\* Especialista en Obstetricia, Ginecología y Perinatología.

\*\* Especialista en Obstetricia, Ginecología y Endocrinología Ginecológica.

\*\*\* Especialista en Obstetricia, Ginecología y Ginecología Infante – juvenil.

\*\*\*\* Especialista de Obstetricia y Ginecología. Profesor Agregado. Cátedra de Clínica Obstétrica "A". Facultad de Medicina UCV.

Recibido: 28-08-11.

Aceptado: 07-10-11.

la observación subjetiva del obstetra; quien consistentemente subestima la cantidad de sangre perdida cuando se compara con métodos como la determinación de glóbulos rojos radio-marcados o la extracción de hemoglobina ácida. Sin embargo, estos métodos precisos son complejos y su uso es limitado<sup>(3)</sup>.

La definición más aceptada de hemorragia postparto es una reducción del hematocrito de 10 % o más, o la necesidad de transfusión de concentrado globular<sup>(4)</sup>.

Esta definición tiene varias ventajas:

1. Es objetiva y relativamente precisa.
2. La determinación del hematocrito en la admisión y en el postoperatorio es un procedimiento simple y rutinario.
3. El hematocrito es una variable clínicamente relevante, frecuentemente utilizada para decidir la necesidad de transfusión o feroterapia.

En la práctica obstétrica es común el uso de oxitocina, como droga uterotónica para inducción y conducción del trabajo de parto<sup>5,6</sup> y constituye la droga de elección para promover la contracción uterina post parto y poscesárea<sup>7</sup>.

Varios estudios han investigado la dosis de oxitocina para inducción y conducción del trabajo de parto<sup>8-14</sup>. En cambio en la cesárea no existen criterios uniformes, los regímenes de dosis son muy variados y parecen ser empíricos<sup>15,16</sup>.

Generalmente se han usado 10 UI intramurales y simultáneamente oxitocina en infusión endovenosa, con la finalidad de disminuir el sangrado intra y postoperatorio<sup>17,18</sup>.

Con relación al uso de oxitocina intramural durante la realización de cesárea, no se ha observado diferencias en el sangrado intra y postoperatorio al compararlo con placebo; por lo que no aporta beneficios, incrementa los costos y expone al paciente a efectos secundarios potenciales<sup>17</sup>.

La oxitocina en bolus endovenoso puede causar hipotensión con náuseas y vómitos; además, tiene un efecto antidiurético que se puede asociar con retención hídrica y edema pulmonar; estos efectos son observados en casos de infusiones prolongadas<sup>18,19</sup>.

Las dosis empleadas en infusión endovenosa durante la cesárea oscilan entre 5 y 40 UI, complementando con dosis adicionales o con otros fármacos uterotónicos, de ser necesario<sup>7,20,21</sup>. Así mismo, la velocidad de infusión no está claramente establecida.

En el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas, entre julio de 2002 y febrero de 2003 se realizó un estudio para determinar la dosis más efectiva de oxitocina para reducir la pérdida sanguínea durante la cesárea, donde se concluye que 10,15 y 20 UI de oxitocina son las dosis más efectivas.<sup>22</sup>

Otros fármacos que han sido empleados en obstetricia por sus propiedades uterotónicas son las prostaglandinas (PG). Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos de 20 átomos de carbono, que contienen un anillo ciclopentano y son derivados del ácido araquidónico.<sup>23,24</sup>

Las prostaglandinas de interés obstétrico son la E1, E2, y F2a y los análogos sintéticos de PG que se han desarrollado con el fin de obtener compuestos más estables, más específicos y con efecto más prolongado<sup>25</sup>.

El misoprostol es un análogo sintético de PGE1, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1988 para la prevención y tratamiento de la úlcera gástrica en pacientes con uso prolongado de drogas antiinflamatorias no esteroideas<sup>26</sup>, sin embargo esta droga no cuenta con aprobación para uso obstétrico y ginecológico en muchos países<sup>27,28</sup>. El misoprostol se ha convertido en una importante droga en la práctica obstétrica debido a sus efectos uterotónicos<sup>29</sup> y la FDA reconoce que los médicos pueden usarlo en otras indicaciones basados en el conocimiento, la evidencia médica válida y el juicio clínico<sup>30,31</sup>.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, al azar, de casos y controles, doble ciego para comparar la efectividad de la oxitocina endovenosa (EV) y el misoprostol sublingual (SL) en la reducción de la pérdida sanguínea durante la realización de cesárea electiva.

Se estudió una muestra de 58 pacientes con embarazo simple a término e indicación de cesárea electiva bajo anestesia regional, atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas entre agosto de 2007 y febrero de 2009, previa autorización mediante la firma del respectivo consentimiento informado. Las pacientes fueron distribuidas al azar en dos grupos (Grupo A y Grupo B) de 29 pacientes cada uno.

El Grupo A recibió 400µg de misoprostol pulverizado SL y 100mL de solución fisiológica 0,9 % NaCl en infusión EV como placebo, y el Grupo B recibió cantidad equivalente de placebo pulverizado SL y 20UI de oxitocina diluidas en 100 mL de solución fisiológica 0,9 % NaCl en infusión EV.

Fueron excluidas las pacientes con embarazo múltiple, miomatosis uterina, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo, trabajo de parto, trastornos hemorrágicos y anestesia general.

Para la administración de la infusión endovenosa se emplearon viales descartables de 100 mL, que contenían la solución fisiológica o la oxitocina diluida en solución fisiológica (según el grupo) hasta un volumen de 100 mL; a una velocidad de 5mL por minuto, inmediatamente después de ligar el cordón umbilical. La duración de la infusión fue de 20 minutos. Simultáneamente recibieron la administración sublingual del contenido pulverizado de una cápsula elaborada por la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, las cuales contenían un volumen idéntico de placebo o 400 µg de misoprostol.

Los cirujanos determinaron el grado de contracción uterina con base en una escala visual analógica con rango de 0 a 10 puntos; donde cero correspondió a un estado de atonía total y diez completamente contraído. Las mediciones se realizaron a intervalos de 5 minutos después de iniciada la administración del tratamiento correspondiente. Los cirujanos y anestesiólogos desconocían el tratamiento administrado a las pacientes.

Para determinar la pérdida de sangre se midió la hemoglobina y el hematocrito antes de la intervención y a las 24 horas del postoperatorio ( $\Delta$  Hb y  $\Delta$  HTC).

Para las determinaciones hematimétricas se utilizó un equipo para hematología, perteneciente al Servicio de Bioanálisis del Hospital Universitario de Caracas. La muestra fue tomada en tubos de ensayo de 5 cc con EDTA como anticoagulante.

Se registraron los datos referentes a identificación de la paciente, número de historia, edad, paridad, edad de gestación, peso, talla, indicación de la cesárea, el tipo de anestesia regional, uso complementario de oxitocina, misoprostol u otros uterotónicos, y complicaciones de la cirugía. Simultáneamente con la medición de la contracción uterina, se cuantificó la duración de la cesárea, la presión arterial y la frecuencia cardíaca de la paciente cada cinco minutos luego del pinzamiento del cordón umbilical.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales sus frecuencias y porcentajes.

Los contrastes de las variables continuas entre los Grupos A y B se basaron en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; en el caso de los contrastes de las variables nominales y/u ordinales, se usó en la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Para los contrastes de las medidas de la contracción uterina entre los grupos A y B, se usó la prueba ANOVA de medidas repetidas.

Todos los contrastes fueron hechos con nivel de significación del 5 %. Se utilizó el software SPSS 14.0 para Windows en el análisis de datos.

## RESULTADOS

Las variables demográficas de los grupos estudiados son homogéneas, al comparar edad cronológica, tiempo de gestación, número de gestaciones, paridad, cesáreas y abortos (Tabla. 1)

Al comparar los valores de la hemoglobina previa y la hemoglobina posterior a la cesárea se evidenció una variación de  $1,5\pm 0,9$  para el grupo A, y de  $1,2\pm 0,7$  para el grupo B, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,137$ ) (Tabla. 2).

Los valores del hematocrito antes y después de la cesárea presentaron una diferencia de  $4,2\pm 2,6$  en el grupo A, y de

$3,7\pm 3,2$  en el grupo B, que no fue estadísticamente significativa ( $p=0,380$ ) (Tabla. 3).

Al comparar la duración en minutos de la cesárea entre los grupos A y B, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (Tabla. 4).

Con relación al uso de oxitocina y misoprostol y la necesidad de administrar un fármaco uterotónico adicional durante la cesárea, se encontró que, seis (06) pacientes del grupo A y un (01) paciente del grupo B ameritaron tratamiento adicional, sin embargo la diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,103$ ) (Tabla 5).

En cuanto a la variación media de la presión arterial sistólica durante la realización de la cesárea entre ambos grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa; así como tampoco al transcurrir el tiempo de evaluación (Tabla 6).

En la variación media de la presión arterial diastólica durante la realización de la cesárea entre ambos grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa a los 5 y 10 minutos. La presión arterial diastólica a los 15 y 20 minutos en el grupo A fue menor; diferencia que resultó estadísticamente significativa. Desde los 25 a los 40 minutos no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 7).

Al comparar la variación media de la frecuencia cardíaca durante la realización de la cesárea entre ambos grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa; así como tampoco al transcurrir el tiempo de evaluación (Tabla 8).

Al comparar la contracción uterina posterior a la administración de oxitocina y misoprostol se evidenció mejoría del grado de contracción uterina con la administración de ambos fármacos desde los 10 minutos de su aplicación, lo cual resultó estadísticamente significativo; sin embargo, la mejoría de la contracción fue mayor entre los 10 y 30 minutos en el grupo B lo cual resultó estadísticamente significativo, y después de 35 minutos, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Grafico 1).

## DISCUSIÓN

El misoprostol ha demostrado ser efectivo en la prevención y el tratamiento de la hemorragia post parto administrado por diferentes vías (29-31).

En un estudio realizado en Guinea-Bissau, la administración sublingual redujo la frecuencia de hemorragia postparto severa (32).

Vimala y col. en 2006 (33) compararon la variación de la hemoglobina posterior a la cesárea al administrar 400  $\mu$ g de misoprostol sublingual versus 20 UI de oxitocina endovenosa y concluyeron que la variación de la misma fue significativamente menor en el grupo que recibió misoprostol; en cambio en nuestro estudio, la variación de la hemoglobina del grupo que recibió misoprostol fue mayor que la del grupo que re-

cibió oxitocina, aunque no fue estadísticamente significativa.

Angarita y col. (34) compararon misoprostol sublingual, oxitocina y ergonovina endovenosa en el tercer período del parto, encontrando que el misoprostol presentó mayor eficacia que los otros uterotónicos. Sin embargo, tal diferencia no fue observada por Vimala y col. (33) y en el presente estudio durante la cesárea.

Es importante destacar, que el uso de misoprostol ha sido probado en el control de la hemorragia posparto y post cesárea en instancias en las cuales otros fármacos han fallado (35); no obstante, en la literatura consultada son escasos los estudios que comparan el misoprostol como principal agente uterotónico durante la cesárea.

En el estudio de Vimala y col. (33), se evidenció menor necesidad de uterotónicos adicionales en el grupo tratado con misoprostol. En cambio en nuestra investigación hubo mayor necesidad de usar estos agentes en el grupo que recibió

misoprostol; aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa en ambos estudios.

En el presente estudio no se evidenciaron variaciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica, tal como lo observaron Caso y Manzanilla (36) en su estudio, en el que compararon la acción de misoprostol transrectal, metilergotamina y oxitocina endovenosa en la prevención de hemorragias posparto.

La presión arterial diastólica, resultó menor a los 15 y 20 minutos después de la administración de misoprostol, diferencia que resultó estadísticamente significativa al compararlo con el grupo oxitocina. En esta investigación no se evidenciaron variaciones estadísticamente significativas de la frecuencia cardíaca.

En la literatura consultada no se encontraron otros estudios para comparar los resultados de la presente investigación.

**Tabla 1. Características de la muestra.**

Variables	Misoprostol	Oxitocina	p
n	29	29	
Edad cronológica	26,6 ± 7,4	26,1 ± 6,8	0,935
Edad gestacional	38,3 ± 1,2	38,9 ± 1,2	0,067
Gestación			0,986
Una	11 (37,9%)	10 (37,0%)	
Dos	8 (27,6%)	8 (29,6%)	
Mas de dos	10 (34,5%)	9 (33,3%)	
Paridad			0,770
Ninguna	22 (75,9%)	22 (81,5%)	
Una	3 (10,3%)	3 (11,1%)	
Dos	3 (10,3%)	2 (7,4%)	
Mas de dos	1 (3,4%)	0 (0,0%)	
Cesáreas			0,659
Una	7 (63,6%)	10 (76,9%)	
Dos	4 (36,4%)	3 (23,1%)	
Abortos			N/A
Uno	3 (100,0%)	4 (100,0%)	

**Tabla 2. Variación de la hemoglobina pre y post tratamiento con misoprostol y oxitocina.**

	Grupos	
Tiempo	Misoprostol	Oxitocina
Previa	12,3 ± 1,2	12,5 ± 1,2
Posterior	10,8 ± 1,2	11,3 ± 1,1
Diferencia	-1,5 ± 0,9	-1,2 ± 0,7

Diferencias intragrupalas:

Misoprostol: previa vs posterior: p = 0,001

Oxitocina: previa vs posterior: p = 0,001

Diferencias intergrupales:

Previa: misoprostol vs oxitocina: p = 0,560

Posterior: misoprostol vs oxitocina: p = 0,072

De la diferencia: misoprostol vs oxitocina: p = 0,137

Valores expresados como media ± desviación estándar

**Tabla 3. Variación del hematocrito pre y post tratamiento con misoprostol y oxitocina.**

Tiempo	Grupos	
	Misoprostol	Oxitocina
Previa	36,6 ± 3,6	38,2 ± 3,8
Posterior	32,4 ± 3,9	34,6 ± 3,2
Diferencia	4,2 ± 2,6	3,7 ± 3,2

Diferencias intragrupalas:

Misoprostol: previa vs posterior:  $p = 0,001$

Oxitocina: previa vs posterior:  $p = 0,001$

Diferencias intergrupales:

Previa: misoprostol vs oxitocina:  $p = 0,210$

Posterior: misoprostol vs oxitocina:  $p = 0,016$

De la diferencia: misoprostol vs oxitocina:  $p = 0,380$

Valores expresados como media ± desviación estándar

**Tabla 4. Duración de la cesárea en los grupos de misoprostol y oxitocina**

Variables	Misoprostol	Oxitocina	p
n	29	29	-
Duración de la cesárea	45,8 ± 10,2	45,6 ± 11,0	0,123

**Tabla 5. Comparación del uso de uterotónico adicional durante la cesárea en los grupos de misoprostol y oxitocina**

Uso de otro medicamento	Misoprostol		Oxitocina	
	n	%	n	%
Si	6	20,7	1	3,4
No	23	79,3	28	96,5
Total	29	100	29	100

$p = 0,103$

**Tabla 6. Variación media de la presión arterial sistólica según grupos.**

Tiempo	Misoprostol		Oxitocina		p
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.	
5 minutos	112,0	10,9	114,0	9,6	0,463
10 minutos	111,1	10,2	114,1	9,2	0,254
15 minutos	107,8	10,8	113,2	11,1	0,071
20 minutos	109,2	10,9	111,3	8,6	0,432
25 minutos	108,6	12,6	112,6	9,9	0,196
30 minutos	107,2	15,3	111,3	8,2	0,298
35 minutos	104,2	16,3	108,6	8,0	0,465
40 minutos	107,9	11,2	110,0	6,0	0,768

Misoprostol: Presión arterial 5 minutos versus Presión arterial 40 minutos  $p = 1,000$

Oxitocina: Presión arterial 5 minutos versus Presión arterial 40  $p = 0,184$

**Tabla 7. Variación media de la presión arterial diastólica según grupos.**

<b>Tiempo</b>	<b>Misoprostol</b>		<b>Oxitocina</b>		<b>p</b>
	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	
5 minutos	56,6	14,0	62,7	12,6	0,088
10 minutos	55,8	14,5	60,6	14,4	0,227
15 minutos	52,1	15,2	61,9	15,4	0,020
20 minutos	53,3	16,3	63,1	14,4	0,020
25 minutos	56,3	15,8	61,6	13,3	0,186
30 minutos	57,4	16,7	60,7	14,6	0,503
35 minutos	56,1	17,7	60,2	8,5	0,518
40 minutos	57,7	13,5	64,7	8,5	0,440

Misoprostol: Presión arterial 5 minutos versus Presión arterial 40 minutos  $p = 1,000$   $p = 0,760$

Oxitocina: Presión arterial 5 minutos versus Presión arterial 40  $p = 0,117$

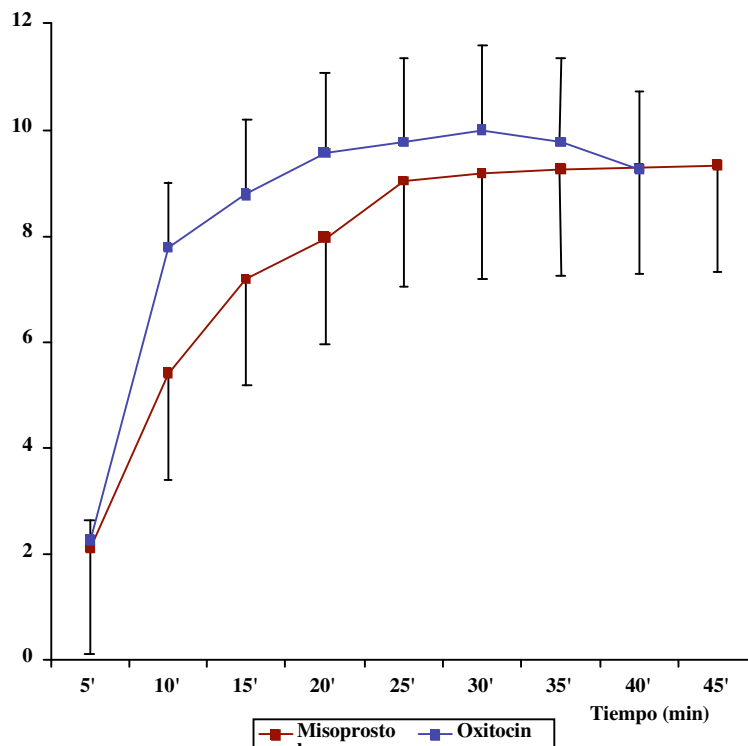
**Tabla 8. Variación media de la frecuencia cardíaca según grupos.**

<b>Tiempo</b>	<b>Misoprostol</b>		<b>Oxitocina</b>		<b>p</b>
	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	
5 minutos	88,28	13,77	86,22	10,14	0,594
10 minutos	89,07	11,99	87,96	11,09	0,309
15 minutos	90,85	17,36	84,41	9,03	0,182
20 minutos	91,19	18,32	85,48	10,88	0,283
25 minutos	92,85	17,88	85,59	8,21	0,065
30 minutos	92,50	18,44	83,80	5,73	0,058
35 minutos	88,82	17,10	84,56	4,39	0,766
40 minutos	82,87	10,21	80,33	9,29	0,481

Misoprostol: 5 minutos versus 40 minutos:  $p = 0,683$

Pitocin: 5 minutos versus 40 minutos:  $p = 0,109$

**Gráfico 1. Comparación de la variación de la contracción uterina entre misoprostol y oxitocina**



## CONCLUSIONES

1. El uso de misoprostol sublingual como la oxitocina endovenosa son métodos efectivos en la prevención y el tratamiento de la hemorragia poscesárea.
2. Actualmente no existe evidencia sólida, para apoyar el uso rutinario de misoprostol para prevenir la hemorragia postparto cuando está disponible oxitocina y/o metilergometrina, pero podría ser de utilidad si no se cuenta con estas drogas.
3. Misoprostol y oxitocina mejoran el grado de contracción uterina durante la cesárea; siendo mayor entre los 10 y 30 minutos con la administración de oxitocina.
4. No existen variaciones estadísticamente significativas de la tensión arterial sistólica ni de la frecuencia cardíaca de las pacientes que reciben misoprostol u oxitocina para la prevención de la hemorragia poscesárea.
5. La presión arterial diastólica es menor a los 15 y 20 minutos después de la administración sublingual de misoprostol respecto a la oxitocina endovenosa.

## RECOMENDACIONES

- Aumentar el período de estudio para obtener resultados de mayor confiabilidad.

- Considerar el uso de misoprostol como una alternativa efectiva para prevención y tratamiento de la hemorragia poscesárea cuando no se disponga de otros medicamentos.
- Mantener continuidad en las líneas de investigación que se dediquen a ensayar los efectos terapéuticos beneficiosos del misoprostol para fomentar el uso racional y seguro de este fármaco en obstetricia y de esta forma sea posible disponer de presentaciones comerciales más versátiles y cómodas dosificaciones.

## REFERENCIAS

1. Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum hemorrhage: A continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:67-71.
2. Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991;77:77-82.
3. Gahres EE, Albert SN, Dodek SM. Intrapartum blood loss measured with Cr51- tagged erythrocytes. *Obstet Gynecol* 1962;19:455-462.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Quality assurance in Obstetric and Gynecology. Washington, DC, 1989.
5. Jackson GM, Sharp HT, Varner MW. Cervical ripening before induction of labor: randomized trial of prostaglandin E2 gel versus low dose oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1092-1096.
6. Golberg CC, Kallen MA, Mc Curdy CM, Miller HS. Effect of intrapartum use oxytocin on estimated blood loss and hemato-

- crit change at vaginal delivery. *Am J Perinatol* 1996;13:373-376.
7. Cunningham FC, MacDonald PC, Gant NF. Parto por cesárea e histerectomía postcesárea. En: Williams Obstetricia. 20ª Edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1998.p. 477- 497.
  8. Mercer B, Pelgrim P, Sibai B. Labor induction with continuous low dose oxytocin infusion: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1991;77:659-663.
  9. Blakemor KJ, Petric RH. Oxytocin for the induction of labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:339-353.
  10. Dawood MY. Evolving concepts of oxytocin for induction of labor. *Am J Perinatol* 1989;6:167-172.
  11. Castillo J, González P, Donoso E, Ivankovic M. Éxito de la inducción oxitócica con malas condiciones obstétricas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1987;52:130-136.
  12. Uzcátegui O, Silva D, Armas D, Gallardo P. Inducción con desaminooxitocina. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1981;41:91-93.
  13. Pérez Marrero E, Carrillo A, Zapata L, Zighelboim I. Inducción en cesárea anterior. *Obstet Gynecol Lat Amer* 1986;44:165-172.
  14. Salamalekis E, Vitoratos N, Kassanos D, Loghis C, Panoyotopoulos N, Sykiotis C. A randomized trial of pulsatile vs continuous oxytocin infusion for labor induction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:21-23.
  15. Chou NM, MacKenzie IZ. A prospective double blind randomized comparison of prophylactic intramyometrial prostaglandin F2a 125 micrograms and intravenous oxytocin 20 Units, for the control of blood loss at elective cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1356-1360. Ezeli VO, Pearson M. The control of blood loss at cesarean section with intramyometrial prostaglandin F2a analog versus intravenous synthetic oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:353-354.
  16. Córdova G, Pizzi R, Millán A, Levy A, Potella P. Utilidad de los oxitócicos intramurales en la operación cesárea. *Bol Hosp Univ Caracas* 1993;23:40-42.
  17. Heytens L, Camu F. Pulmonary edema during cesarean section related to the use of oxytocin drugs. *Acta Anaesth Belg* 1984;35:155-164.
  18. Mosby's Drugs Consult: Oxytocin. [on line] 2002 [cited 2009 sept 29]. Available from: <http://www.mdconsult.com/das/drug/body.html>.
  19. Dansereau J, Joshi A, Helewa M, Doran T, Lange I, Luther E, et al. Double blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670-676.
  20. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, McAuliffe FM, Eogan M, Gleeson R. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective cesarean section: double blind, placebo controlled, randomized trial. *BMJ* 2011;343 Serial On line. [Created 2011 Aug 1] [Cited 2011 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
  21. Benítez G. Cesárea electiva. Efecto de la oxitocina endovenosa en la pérdida hemática transoperatoria. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2005; 65(2):59-64.
  22. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics [CD-ROM] 9th Ed. New York. Mc Graw- Hill 1998. Sec VII, Cap 39. Drugs affecting uterine motility.
  23. Prostaglandins.[online][Cited 2006 Sep15]. Available from: <http://www.en.wikipedia.org/wiki/prostaglandins>.
  24. Hidalgo A. Oxitocicos. Espasmodicos uterinos. En: Velasco A, Lorenzo P, Serrano J, Trillees F editores. Velásquez Farmacología. 16ª Edición. Madrid. Mc Graw – Hill – Interamericana, 1996. p. 774-789.
  25. Instrucciones para el uso de misoprostol. [on line] [Citado 2005 Dec 03]. Disponible en: <http://www.rhttp.org/news/publications/documents>.
  26. Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología. *Outlook* 2005;21(4). [Serial on line]. [Cited 2006 Jun 15]. Disponible en: [http://www.path.org/resourses/pub\\_outlook.htm](http://www.path.org/resourses/pub_outlook.htm).
  27. News uses for existing technologies, including misoprostol. [on line]. [Cited 2006 Jun 15]. Available from: <http://www.gynuity.org>.
  28. Blanchard K, Winikoff B, Ellerton C. Misoprostol used alone for the termination of early pregnancy: A review of the evidence. *Contraception* 1999;59:209-217.
  29. Rayburn WF. A physician's prerogative to prescribe drugs for off label uses during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:1052-1055.
  30. USFDA. Off label and investigational use of marketed drugs. Biologics and medical devices. Guidance for institutional review boards and clinical investigators. 1998. Update. [online]. [Cited 2006 Jun 15]. Available from: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.htm>.
  31. Hoj L, Cardoso P, Nielsen B, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea – Bissau: randomized double blind clinical trial. *Br Med J* 2005; 331:723-726.
  32. Langenbach C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: A meta – analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92: 10-18.
  33. Letcher H, Mc Can – Binns A. Rupture of the uterus with misoprostol (prostaglandin E1) used for induction of labor. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18:184-185.
  34. Dickinson JE. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynaecol* 2005; 105:352-356.
  35. Macones GA, Peipert J, Nelson DB, Odibo A, Stevens EJ, Stamillo DM, et al. Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1656-1662.
  36. Philip NM, Shannon LC, Winikoff B. Misoprostol and teratogenicity: reviewing the evidence. Report of a meeting at the Population Council. New York 2002. Population Council and Gynuity; 2004. Critical Issues in Reproductive Health.
  37. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. [on line] [cited 2008 jun 15]. Available from: <http://cat.inist.fr/?aM=odele=afficheN&cpsid=17467772>
  38. Angarita W, Borré O, Rodríguez B. Manejo activo del alumbramiento con misoprostol sublingual: Un estudio controlado en el Hospital Rafael Calvo de Cartagena. *Rev col de obst y gineco*, 2002; 53:87-91.
  39. Blue J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. Review article. *BJOG* 2007;99:5202-05.
  40. Caso G, Manzanilla O. Estudio comparativo entre Misoprostol, Metilergotamina y Oxitocina en la prevención de la hemorragia postparto. Trabajo Especial de Grado Nov 2001.
- CORRESPONDENCIA:** Dr. Francisco Yaremenco. Av Madrid entre Los Leones y calle 13 Centro Empresarial “Plaza Madrid”. Piso 4. Oficina 412. Tlf. 02512530098. Correo electrónico: [franciscoyaremenco@gmail.com](mailto:franciscoyaremenco@gmail.com).