

Artículo Original

Misoprostol y Oxitocina para prevención de la Hemorragia Posparto.

**Dr. Fred Morgan Ortiz¹, Dra. María Cruz Castañeda², Dr. Aurelio González Beltrán¹
Dr. Everardo Quevedo Castro¹ Dr. Jesús Tzirahuen Reyes Bazúa², Dra. Josefina Báez
Barraza², Dr. Constantino B. Cuetos Martínez³**

*¹Prof. e Inv. Tiempo Completo Asociado "D" Adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Coordinación Universitaria del Hospital Civil de Culiacán. Universidad Autónoma de Sinaloa. ²Especialista en
Ginecología y Obstetricia. ³Departamento de Investigación de la Coordinación Universitaria del Hospital Civil.*

Resumen.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del misoprostol vía oral en la prevención de la hemorragia posparto en el puerperio inmediato.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, en el cual se estudiaron 398 pacientes que fueron atendidas de parto eutócico con producto único, no complicado. Aleatoriamente fueron divididas en dos grupos: Grupo I: 200 pacientes, a las cuales se les administraron 400mcg de misoprostol vía oral como dosis única más 4ml de placebo diluido en 1000ml de solución glucosada al 5%. Grupo II: 198 pacientes a quienes se les administró 1000ml de solución glucosada al 5% más 20 UI de Oxitocina (4ml). Se midieron las siguientes variables: incidencia de hemorragia posparto, cantidad del sangrado posparto en las primeras 6 horas, incidencia de atonía uterina, determinación de la hemoglobina y hematocrito preparto y posparto e incidencia de efectos colaterales.

Resultados: La cantidad promedio de sangrado posparto en el grupo I fue de 292.5ml (DE±50.48) y de 324.5ml (DE±62.47) para el Grupo II ($p<0.05$, $t=5.6271$), solo una paciente del grupo II presentó un sangrado posparto mayor de 500ml y ninguna del grupo I ($p>0.05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la Hemoglobina control a las 6 hrs. posparto con una media de 11.66gr% (DE±1.79) para el Grupo I, y de 11.30gr% (DE±1.26) para el Grupo II ($p=0.0283$). No se encontraron diferencias entre el hematocrito preparto y posparto en el Grupo I y II. El único efecto colateral encontrado fue un incremento en la temperatura corporal en el Grupo I ($p>0.05$).

Conclusiones: El misoprostol administrado por vía oral es igual de eficaz que la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto, con escasos efectos colaterales, por lo que se puede considerar como una alternativa más para ser utilizada con este propósito.

Palabras clave: Misoprostol, hemorragia postparto, oxitocina, prevención.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia posparto sigue siendo una fuente de morbilidad y mortalidad materna en la medicina obstétrica moderna. Mientras que los factores de riesgo para la hemorragia posparto son bien descritos, muchas pacientes que desarrollan esta complicación no tienen factores de riesgo conocidos antes del parto. Por lo tanto, en cada parto atendido por el médico, debe vigilar los signos de hemorragia. La atonía uterina causa más del 90 % de los casos de hemorragia posparto. Las laceraciones de las vías genitales inferiores y los productos placentarios retenidos, son las causas más comunes cuando el útero se encuentra firme. El tratamiento exitoso de la hemorragia posparto requiere el reconocimiento temprano del sangrado en evolución,

seguido por masaje uterino y administración de oxitocina. La administración intramuscular de ergonovina o de preparaciones con prostaglandinas puede ayudar en el sangrado refractario. La mayoría de las muertes a partir de una hemorragia posparto no ocurren debido a la pérdida repentina de sangre, sino debido al manejo inefectivo del sangrado continuo de bajo grado¹⁻⁴.

La hemorragia posparto representa una seria emergencia obstétrica y es una causa significativa de morbilidad y mortalidad materna. En los E.U., el sangrado en evolución que sigue al parto es responsable del más del 4% de las muertes maternas. Se han reportado mayores tasas de mortalidad en países no desarrollados y en algunas áreas rurales en Estados Unidos.

La hemorragia posparto ocurre del 4% al 8% de los partos vaginales. Puesto que en ocasiones el sangrado

es difícil de detectarse, la incidencia real de esta complicación posparto puede ser aún mayor que los porcentajes reportados.^{3,4}

La hemorragia posparto es una pérdida sanguínea de más de 500 ml después del parto. De acuerdo con algunos investigadores, la hemorragia posparto debe definirse como una disminución en el hematócrito de 10% ó más entre el tiempo de admisión y en algún momento después del parto ó como la necesidad de transfusión de líquidos después del parto. Esta definición es más objetiva y más palpable que la definición tradicional de la hemorragia posparto⁴⁻⁶. A pesar de la definición, la hemorragia posparto puede dificultarse en su reconocimiento por varios motivos. Como se puede notar, los médicos frecuentemente subestiman la cantidad de sangre que se pierde en un parto e identifican el sangrado como lento ó continuo.

Existen controversias sobre el uso rutinario de oxitócicos para la prevención de hemorragia posparto: Wood y cols⁷, en 1998 comparó el manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto con manejo expectante, encontrando que el porcentaje de hemorragia posparto fue significativamente menor con el manejo de oxitócicos en relación con el manejo expectante; (6.8% vs 16.5%, RR: 2.42).

Nordstrom y cols⁸, en 1997 en un ensayo aleatorizado controlado con placebo sobre el uso rutinario de oxitocina en la tercera etapa del trabajo de parto concluyo que la administración intravenosa de oxitocina en la tercera etapa del trabajo de parto se asocia con una reducción del 22% en la pérdida sanguínea y 40% en la reducción de la hemorragia posparto (> 500ML 0 > 800ML) Y Hb posparto < 10g/dl. Según este estudio, la identificación de factores de riesgo no es tan importante ya que se considera la oxitocina es una droga, no tóxica y podría darse rutinariamente en la hemorragia posparto.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para ser administrado oralmente para la prevención y tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el empleo de medicamentos anti-inflamatorios. Este también se ha hecho un medicamento importante en la práctica de ginecología y obstetricia (pero aún no aprobado por la FDA), debido a su efecto estimulante en la contractilidad uterina; así como en la maduración cervical. Misoprostol en la inducción del aborto electivo, evacuación del útero en los casos de muerte embrionaria o fetal, inducción en el trabajo de parto y en los últimos años se ha utilizado para tratar y prevenir la hemorragia postparto^{6,9,10}.

Las concentraciones plasmáticas alcanzan su pico máximo en aproximadamente 30 minutos y disminuye rápidamente a partir de entonces; su absorción oral es de aproximadamente 2 minutos. Se metaboliza en el hígado y menos del 1% de su metabolito activo es excretado en la orina^{6,9}.

Los efectos colaterales son escasos pero existen, entre los que se han comunicado: temblor, fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea, dolor abdominal y pélvico^{6,9,11}.

Existen estudios realizados en los cuales, los efectos colaterales encontrados en común eran solo temblor, a una dosis de 400mcg vía oral^{12,13}.

Por sus efectos uterotónicos, misoprostol ha sido evaluado para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto. En un estudio observacional, prospectivo, se evaluaron 237 mujeres a las cuales se les administró 600mcg de misoprostol vía oral en el tercer estadio del trabajo de parto, asociando una pérdida sanguínea estimada de 500ml en el 6% de las mujeres, ninguna de las mujeres presentó pérdida sanguínea de 1000ml⁹⁻¹⁰.

El primer estudio que empleo el misoprostol por vía rectal para el tratamiento de la atonía uterina fue publicado por O'Briens en 1998, a partir de ello, se ha considerado esta vía como la ideal para pacientes con hemorragia posparto⁶.

Bamigboye y cols¹⁴ Investigaron la eficacia del misoprostol rectal en la prevención de hemorragia posparto; en un estudio controlado aleatorizado con placebo; fueron asignados al azar 2 grupos; grupo I (270pacientes) las cuales recibieron 400mcg de misoprostol vía rectal un minuto posterior al nacimiento del producto, grupo II (275 pacientes) siendo este el grupo control con placebo. En el grupo misoprostol presentaron pérdida sanguínea de 1000ml. 13 mujeres (4.8%) y 19 mujeres (7%) en el grupo control con placebo. (RR: 0.69) (IC: 0.35-1.37; (P: .37). Requirieron de un agente adicional oxitocico; del grupo misoprostol 9 mujeres (3.3%) y del grupo placebo 13 mujeres (4.7%) (RR:0.70) (IC: 0.31-1.62) (P: .54). 5 mujeres del grupo misoprostol requirieron infusión con oxitocina (1.8%) contra 13 (4.4%) en el grupo placebo; (RR: 0.42; IC: 0.15-1.18); P (.15). La reducción de 4.8% en el grupo misoprostol no alcanzo la importancia estadística en los números estudiados; la temprana utilización de agentes oxitocicos podría reducir el potencial del estudio para descubrir diferencias entre los dos grupos.

El-Rafaey y cols¹⁰ realizaron un estudio prospectivo, observacional: cuyo objetivo fue comprobar la tasa de hemorragia posparto en mujeres que se les

administró misoprostol vía oral para la prevención de hemorragia posparto encontrando un incidencia del 6% de hemorragia posparto.

Walley y cols.¹¹: Realizaron un ensayo clínico controlado seleccionado al azar doble ciego donde compararon 400mcg de misoprostol vía oral con oxitocina intramuscular 10 U en 400 mujeres. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la concentración de hemoglobina (0.60g/dl para misoprostol y 0.55g/dl para oxitocina), diferencia relativa 9.6%-95% CI 20.5-39.6%, P=0.54. Concluyeron que el misoprostol es eficaz en la reducción de pérdida sanguínea en la tercera etapa del trabajo de parto y tiene gran potencial, especialmente en países en vía de desarrollo.

Amant y cols.¹⁵ realizaron un ensayo clínico controlado doble ciego seleccionado al azar, 200 mujeres conformaron el estudio, 100 recibieron 600mcg de misoprostol vía oral y placebo, 100 mujeres recibieron 200mcg de metilergometrina y placebo. La hemorragia ocurrió 4.3% para el grupo metilergometrina y de 8.3% para el grupo misoprostol (p=0.065). El nivel de hemoglobina y hematocrito posparto fue de 11.0 y 11.2 para metilergometrina y misoprostol respectivamente (p=0.39), concluyendo que el uso de misoprostol y metilergometrina es similar, aunque misoprostol se asocia a más efectos colaterales.

MATERIAL Y MÉTODOS.

De septiembre del 2001 a enero del 2002, se llevó un ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, en el cual se estudiaron 398 pacientes que acudieron a la unidad de tococirugía del Hospital Civil de Culiacán para la atención del parto vaginal espontáneo no complicado, a las cuales se les dividió aleatoriamente en dos grupos: Grupo I : 200 pacientes a las que se les administró misoprostol vía oral para la prevención de la hemorragia posparto y grupo II: 198 pacientes a las que se les administró oxitocina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Culiacán y todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Los criterios para ser incluidas en el estudio fueron: embarazo a término con producto único en presentación céfalica, menor de 4 gestaciones al momento de su ingreso al estudio. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes con trabajo de parto prolongado, que se les haya administrado algún fármaco que interfiriera con la contractilidad uterina (Sulfato de magnesio, nifedipina, etcétera), pacientes con polihidramnios y alteraciones en la coagulación. En las pacientes asignadas al grupo I, posterior a la salida de la

placenta se le administra 400 mcg de misoprostol vía oral como dosis única (2 tabletas de 200 mcg) y 1000 ml de solución glucosada al 5% mas 4 ml de solución bidestilada como placebo para administrar en un lapso de 6hrs. En el grupo II, posterior al alumbramiento se le administró 20 UI de oxitocina (4 ampulas con 5 UI cada una) diluida en 1000 ml solución glucosada al 5% para pasar en un lapso de 6 hrs mas 2 tabletas de placebo vía oral.

A cada una de las pacientes se les midieron las siguientes variables: hemorragia posparto la cual fue definida como sangrado mayor de 500 ml posterior al alumbramiento y durante las primeras 6 horas posparto, el cual se cuantificó a través de la colección de sangre en un recipiente posterior a la salida de la placenta y pesando gases y apósitos utilizados en la atención del parto y por la paciente, además se realizó una determinación de Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Hto) pre y posparto. Se midió además la incidencia de Atonía uterina post-tratamiento, la cual fue definida como la sub-involución del útero por arriba de la cicatriz umbilical y con pérdida del tono posterior a la salida de la placenta, mediante palpación directa. Se determinó también la incidencia de efectos colaterales: siendo aquellos signos o síntomas que se presentan tras la aplicación de cada uno de los medicamentos como lo fueron: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipertermia y diarrea. En caso de que se presentara un caso de atonía uterina en algunos de los grupos de tratamiento se aplicaba como maniobra de rescate oxitocina en el grupo de misoprostol y misoprostol en el grupo de oxitocina. Se calcularon medias para variables continuas y proporciones para variables categóricas, como medidas de tendencia central con cálculo de intervalos de confianza del 95%. Para la comparación de variables numéricas continuas se utilizó la prueba "t" de student y para variables categóricas dicotómicas la prueba Ji cuadrada. El análisis de los datos se efectuó con el programa estadístico Epi-Info versión 6.04, considerando un alfa igual o menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La edad promedio fue de: 22.56 años (DE $\pm$ 4.34) y 22.07 años (DE $\pm$ 3.95) para el grupo I y II respectivamente y las características generales de la población estudiada fueron similares entre ambos grupos (Tabla I). En lo que respecta a los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes en cada uno de los grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de gestas, paridad y analgesia obstétrica (Tabla II).

TABLA I: CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION ESTUDIADA

CARACTERISTICA	GRUPO I	GRUPO II
EDAD (años)	22.36 (DE±4.37)	22.07 (DE±3.95)
MEDIO SOCIOECONOMICO (%)		
BAJO	135 (92.50)	179 (90.40)
MEDIO	15 (7.50)	19 (9.60)
ESCOLARIDAD (%)		
ANALFABETA	8 (4.00)	3 (1.52)
PRIMARIA	82 (41.00)	73 (36.87)
SECUNDARIA	81 (40.50)	83 (41.92)
PREPARATORIA	24 (12.00)	28 (14.14)
PROFESIONAL	5 (2.50)	11 (5.56)
ORIGEN (%)		
URBANO	81 (40.50)	70 (35.35)
RURAL	119 (59.50)	128 (64.65)
TOXICOMANIAS (%)		
NULO	200 (100)	198 (100)

TABLA III: ANTECEDENTES OBSTETRICOS

ANTECEDENTE	GRUPO I	%	GRUPO II	%	TOTAL
GESTAS					
1	81	40.50	92	46.46	173
2	54	27.00	64	32.32	118
3	42	21.00	34	17.12	86
4	23	11.50	18	9.09	41
PARAS					
1	80	40.00	91	45.96	171
2	54	27.00	62	31.31	116
SÓMAS	68	33.00	45	22.73	111
ABORTOS					
0	188	93.00	189	95.45	375
1	13	6.50	7	3.54	20
2	2	1.00	1	0.51	3
CESAREAS					
NULO	200	100.00	198	100.00	398
ANALGESIA					
SI	47	23.50	50	25.25	97
NO	153	76.50	148	74.75	301

En cuanto a las variables hematológicas; la Hb preparto fue similar entre ambos grupos con una Media de 11.93 gr % (DE±1.33) y de 11.98 gr % (DE±1.28) para el grupo I y II respectivamente ($p>0.05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la Hb control a las 6 hrs posparto con una Media de 11.66 gr % (DE±1.79) para el grupo I, y de 11.30 gr% (DE±1.26) para el grupo II ($p=0.0283$).

No se encontraron diferencias entre el Hto preparto y posparto en el grupo I y II; siendo el Hto preparto promedio de 35.52 % (DE±3.65) para el grupo I, y 35.56 (DE±3.47) para el grupo II; ($p=0.9110$); el Hto promedio posparto para el grupo I fue de 34.51 % (DE±3.68) y de 33.86 (DE±3.65) para el grupo II ($p=0.0908$) (Tabla III).

TABLA III: COMPARACION DE VARIABLES HEMATOLÓGICAS: (HEMOGLOBINA-HEMATOCRITO-HEMORRAGIA)

VARIABLE	GRUPO I	GRUPO II
Hemoglobina Preparto	11.93 (DE±1.33)	11.98 (DE±1.28)
Hemoglobina Posparto	11.66 (DE±1.79)	11.30 (DE±1.26)
Hematocrito Preparto	35.52 (DE±3.65)	35.56 (DE±3.47)
Hematocrito posparto	34.51 (DE±3.68)	33.86 (DE±3.60)
Hemorragia alumbriamiento	157.10ml (DE±48.64)	177.42ml (DE±61.27)
Hemorragia posparto	135.25ml (DE±31.51)	147.17ml (DE±41.61)
Sangrado Total	292.35ml (DE±54.58)	324.52ml (DE±59.19)

En lo que se refiere a efectos colaterales el único encontrado, fue un incremento de la temperatura en el grupo I (2%) y ningún efecto colateral en el grupo II, siendo estas diferencias no significativas desde el punto de vista estadístico. El efecto colateral encontrado más frecuentemente fue la hipertermia, la cual cedió después de las 6 hrs posparto. En cuanto a las variables hemodinámicas de FC y PAM estas fueron similares en ambos grupos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación al sangrado total posparto medido a las 6hrs siendo la cantidad promedio de sangrado para el grupo I de 292.5 ml (DE±50.48) y de 324.5 ml (DE±62.47) para el grupo II ($p<0.05$, $t=5.6271$), estas diferencias en el sangrado total son el acumulable de las diferencias encontradas al alumbramiento y a las 6hrs posparto. Del total de las pacientes estudiadas en ambos grupos, únicamente una presentó sangrado posparto de mayor de 500ml, la cuál fue del Grupo II).

DISCUSIÓN

El misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina (PG) E1, se ha hecho un medicamento importante en la práctica de ginecología y obstetricia, debido a su efecto estimulante en la contractilidad uterina, así como en la maduración cervical, que ha pesar de ser ampliamente utilizado en Ginecología y Obstetricia para la inducción de maduración cervical y del trabajo de parto, aun no cuenta con aprobación de la FDA para estos propósitos; el misoprostol se ha utilizado en la inducción del trabajo de aborto, trabajo de parto y en los últimos

años se ha utilizado para tratar y prevenir la hemorragia posparto. Sin embargo su uso no está exento de efectos colaterales, siendo estos en mínima presentación y el más frecuente que se presenta es un incremento en la temperatura corporal.

Por sus efectos uterotónicos, el misoprostol ha sido evaluado para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto, con el propósito de evaluar la utilización del misoprostol en el puerperio inmediato posterior a la salida de la placenta, se realizó el presente estudio para comparar el uso de misoprostol vía oral contra el manejo convencional con oxitocina de la tercera etapa del trabajo de parto, excluyendo pacientes con factores de riesgo con el objetivo de evaluar la incidencia de hemorragia posparto en cada uno de los grupos.

En la literatura existen datos satisfactorios en cuanto a la utilización del misoprostol en el manejo de la hemorragia posparto como una alternativa más.

El primer estudio de empleo de misoprostol por vía rectal para el tratamiento de atonía uterina fue publicado por O'Briens en 1998⁶; a partir de ello se ha considerado esta vía ideal para pacientes con hemorragia posparto.

Amant y cols¹⁵ compararon 2 grupos de pacientes con manejo de 600mcg de misoprostol vía oral y otro con metilergometrina. La hemorragia ocurrió en 4.3% grupo metilergometrine y 8.3% grupo misoprostol ($p=0.065$) el nivel de hb posparto fue de 11.0gr% y 12.0gr% para el grupo metilergometrine y misoprostol respectivamente ($p=0.39$). Concluyendo que el misoprostol y metilergometrine son similares aunque misoprostol se asocio a mas efectos colaterales. En el presente estudio la hemorragia posparto ocurrió en 0.5% en el grupo de oxitocina y del 0% grupo misoprostol. El nivel de Hemoglobina preparto y posparto fue de 11.9gr%/11.6gr% y 11.9gr% / 11.3gr% para misoprostol y oxitocina respectivamente.

Bagmiboye y cols¹⁴ compararon 2 grupos de pacientes, a un grupo se le administro 400mcg de misoprostol vía rectal y otro grupo con oxitocico convencional, no encontrando diferencia significativas entre los grupos en cuanto a la hemorragia posparto, pero la hipertensión sistólica era mas comun en el grupo oxitocina ($p=0.002$)

En el presente estudio la hemorragia posparto solo se presentó en una paciente del grupo II (tratamiento convencional con oxitocina) con una media del sangrado posparto de 292.50 ml y de 324.52 ml para el grupo misoprostol y oxitocina respectivamente.

El-Rafaey y cols¹⁰ compararon 2 grupos de pacientes, uno con manejo de 500mcg de misoprostol vía oral y otro se administra oxitocico convencional. Obteniéndose como resultado la perdida sanguínea de

hemorragia posparto fue del 12% para el grupo misoprostol y del 11% para el grupo con oxitocico. Concluyendo que misoprostol y oxitocico estándar es igual de eficaz para la prevención de hemorragia posparto. En el presente estudio la hemorragia posparto fue del 0% para el grupo misoprostol y del 0.50% para el grupo de oxitocina.

En el presente estudio consideramos que es importante la identificación de factores de riesgo para hemorragia posparto, ya que en este estudio se excluyeron pacientes con riesgo de atonía uterina y hemorragia posparto por lo que solo se presentó un caso de hemorragia posparto, medida por el sangrado total y en relación a la hemoglobina pre y posparto.

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo se puede concluir que el misoprostol es una droga que puede ser utilizada como una alternativa más para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto, ya que se considera una droga con escasos efectos colaterales, siendo el más común un incremento en la temperatura corporal, aunado a esto su vía de administración por vía oral y como dosis única la hacen más factible de utilizar.

REFERENCIAS

- 1.-Beischer-Mackay-Colditz. Tercera Etapa del Trabajo de Parto. En Obstetricia y Neonatología. ed 3ra Ed Mc Graw-Hil Interamericana, 2000;pag 419-427.
- 2.- Mota E. Hemorragia Posparto. Obstetricia y Ginecología Aplicada. Ed 1ra. Ed Panamericana 1998 pag; 215-220
- 3.- Cabero-Roura L. Hemorragia Del Parto y el Alumbramiento. Riesgo Elevado Obstétrico. Ed 1ra Ed Mason Ginecología y Obstetricia 1999; pag: 537-545
- 4.- Norris TC. DO. Management of postpartum haemorrhage. Am Fam Physician 1997: 635-640
5. - Llaca-Rodriguez V; Fernández-Alba J. Hemorragia Del tercer Periodo Del Trabajo de Parto. Obstetricia Clinica.ed 2da. Ed Mc Graw-Hill 2000 pag:433.441
6. - Angarita W, Rodriguez B, Polo CL, Borre O y cols. Prevención de la hemorragia postcesárea con misoprostol sublingual Vs. oxitocina. Rev Col Ginecol Obstet 2000; 12:32-37.
- 7.-Rogers J. Wood J MC Candlishr y cols: Active versus expectant management of third stage of labour: The inchingbrooke randomized controlled trial. Lancet:1998; 351(91): 693-699.
- 8.-Gleicher; Butino. El Kayam: Complicaciones obstetricas. Tratamiento de las complicaciones clínicas

del embarazo. Ed 3ra. Ed panamericana 2000 pag. 1756-1762

9.- Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Eng J Med 2001; 344 (1): 38-47.

10.- El-Rafaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck CH. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. British Journal Obstetrics Gynaecol :1997;104 336-339

11.- Walley RL, Wilson JB, Matthews 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. BJOG : 2000;107 (9): 1111-1115.

12.-Diab KM, Ramy AR Yehia Ma :The use of rectal misoprostol as active pharmacological management of the third stage of labour. J. Obstet Gynaecol ;1999; 25(5):327-332.

13.-Bamigboye AA, Hofmeyr G. Y cols: Misoprostol compared with oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage. Br J Obstet Gynaecol: 1999; 84(4):1190-1198

14. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrell DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum

haemorrhage: A placebo.-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1043-46.

15.-Amant F, Spitz B, Timmermon D y cols: Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised trial. Br J Obstet Gynaecol: 1999;106 (10):1066-1070

16.-Gulmezoglu AM y cols: Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage: A review.The Conchrane Library; 1,2001,. Oxford.

17.-El-Refaey H, Nooh R, O'Brien, 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. BJOG : 2000;107 (9) : 1104-1110.

18.-Hofmeyr GJ, Nikodem VC y cols: a randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the stage of labour. Br J Obstet Gynaecol:2000;105 (9): 971-975.

19.-Bamigboye AA, Merrell DA , Hofmeyr GJ, Mitchell R. Misoprostol compared with syntometrine for prevention of postpartum haemorrhage. Acta Obstetric Gynecol scand: 1998; 77(2): 178-181.

20.- Suberck DV, Peter M, Hosli I y cols: Oral misoprostol for third stage of labour: a randomized placebo controlled trial. Obstetrics Gynecology: 1999;4(2):1166-1177. **BM**