



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO 23-2005

MISOPROSTOL 200 ugr TABLETAS

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Instituto Especializado de Salud Materno Perinatal (IESMP)
Medicamento Solicitado:	Misoprostol 200 ugr tabletas
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento médico aborto frustrado Tratamiento de hemorragia uterina por atonía uterina Uso para maduración cervical
Dosificación señalada en solicitud: a) Adultos:	400-800ugr/día vía oral, vaginal o rectal
Número de casos estimados bimestre:	May-Jun 2004 300
Cantidad solicitada para un bimestre:	May-Jun 2004: 100

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Oxitocina 10UI/ml Ampolla Ergometrina 200 mg/ml Ampolla
ATC:	A02BB01 MISOPROSTOL
Grupo Terapéutico OMS:	22.Oxitócicos y antioxitócicos
Precio de venta unitario:	El IESMP reporta un costo de S/. 3.56 por tableta



”Año de la Infraestructura para la integración”

Dosis Diaria Definida: 400-800ugr/día por paciente

- Misoprostol es un medicamento considerado un medicamento esencial de la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹, no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales Vigente. ²
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 200 ugr de uso por vía oral y se encuentra disponible con 03 Registros Sanitarios vigentes a agosto del presente año y en tableta vaginal de 50 ugr con un registro sanitario vigente:³

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Misoprostol	200 ugr	Tableta oral	04 R. S.
Misoprostol	50 ugr	Tableta vaginal	01 R.S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :			
Ergometrina	0.2mg/ml	Ampolla	02 R. S.
Oxitocina	10UI/ml	Ampolla	07 R. S.

- Misoprostol, análogo de la prostaglandina E₁ es un inhibidor potente de la secreción gástrica. La FDA acepta su uso para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas y gastrointestinales inducidas por el uso de antiinflamatorios no esteroideos y como abortivo en combinación con la mifepristona. ⁴
- En adultos la dosis utilizada para la prevención de úlcera gástrica inducida por antiinflamatorios no esteroideos es de 100-400ugr cuatro veces al día, asimismo se utiliza igual dosis para el tratamiento de úlcera gastrointestinal en adultos. ^{5,6}
- Misoprostol es un medicamento con una absorción oral del 90% y con niveles plasmáticos altos luego de la ingesta por vía oral. ⁷ La tableta para



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

uso por vía oral ha sido utilizada en diversos estudios clínicos por vía vaginal.

- En la clasificación de riesgo de embarazo la FDA lo designa como un medicamento de categoría X.⁴ Se han reportado algunas malformaciones y síndrome de Mobius en los recién nacido cuyas madres tomaron misoprostol en el primer trimestre del embarazo en intentos fallidos de aborto.^{8,9} Su uso en gestantes para el tratamiento de úlcera gástrica se encuentra contraindicado.
- Los efectos adversos mas comunes del misoprostol son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, escalofríos, y fiebre, siendo todos dosis dependiente. Otros efectos adversos reportados son fatiga, cefalea, y sangrado vaginal^{9,4}. Hay reportes de ruptura uterina asociado al uso de misoprostol cuando se utilizó como inductor de parto en gestantes, sin reportes en mortalidad.^{10,11,12} Otros efectos reportados son anemia, púrpura trombocitopénica, dolor torácico, edema y ansiedad que tienen una rara frecuencia.
- La revisión Cochrane sobre el uso de métodos médicos para el aborto en el primer trimestre incluyó 39 ensayos en su revisión y los dividió en 6 subgrupos 1) El régimen combinado de mifepristona/prostaglandina: se observa una efectividad similar al comparar la mifepristona de 600mg con la de 200mg para lograr un aborto completo (cuatro ensayos). El misoprostol por vía oral es menos eficaz (mas fracasos) que por vía vaginal (RR 3,00, IC del 95%: 1.44 a 6,24) y puede asociarse con efectos secundarios más frecuentes como náuseas y diarrea. 2) La mifepristona sola es menos eficaz si se la compara con el régimen combinado de mifepristona/prostaglandina. 3) El régimen combinado es más efectivo que la prostaglandina sola. 4) El misoprostol 800 mcg es mas eficaz que el gemeprost 0.5mg (fracaso con gemeprost: RR 2.86, IC del 95%: 1.14 a 7,18). 5) No hay diferencia al utilizar una dosis fraccionada en comparación con la dosis única de misoprostol.¹³
- Un estudio clínico, controlado y randomizado evaluó la eficacia de dos regímenes de misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto. Se asignó 169 mujeres en forma randomizada a un régimen único o doble de 600mcg de misoprostol. Encontraron que el 66% de las mujeres en el grupo de dosis única y el 70% de las mujeres en el grupo de dosis doble tuvieron abortos completos con misoprostol. Los efectos adversos reportados son sangrado vaginal, náusea y dolor.¹⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Otro estudio randomizado prospectivo controlado comparó la eficacia y los efectos colaterales del misoprostol oral vs. el vaginal en el manejo médico del aborto incompleto. Concluye que la efectividad del misoprostol vaginal es similar al misoprostol oral en la evacuación uterina médica en pacientes con aborto incompleto.¹⁵
- Wood et al realizaron un estudio clínico randomizado que compara la eficacia del misoprostol vaginal vs placebo en el tratamiento de aborto frustrado. Encontraron que el porcentaje de abortos completos fue del 80% en el grupo del misoprostol y del 16% en el grupo placebo. Utilizaron dosis de 200mcg cada 4 horas y la dosis máxima fue de 800mcg. Concluyen que el manejo médico del aborto frustrado es efectivo y disminuye la necesidad de curetaje y legrado. Reportan sangrado vaginal, anemia y dolor abdominal como los efectos adversos más frecuentes.¹⁶
- Carbonell et al realizaron un estudio con 151 mujeres con gestaciones en el inicio del segundo trimestre del embarazo que recibieron 800mcg de misoprostol vaginal cada 24 horas hasta un máximo de 3 dosis. El aborto ocurrió en el 80% de los casos, sin necesidad de intervención quirúrgica posterior. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor abdominal (95%), escalofríos (59%), diarrea (32%) y vómitos (23%).¹⁷
- Un estudio clínico randomizado comparó el manejo médico con misoprostol y el manejo quirúrgico para el aborto frustrado; 491 mujeres recibieron misoprostol vaginal 800mcg una o dos veces, de las cuales el 71% a los 3 días y el 84% al día 8, el tratamiento falló en un 16% en el grupo de misoprostol y un 3% en el grupo quirúrgico, hubo una baja incidencia de hemorragia (1%) y endometritis (1%) en ambos grupos y sin diferencias.³⁵
- Winnikof en una editorial menciona que el misoprostol es una terapia alternativa a la quirúrgica para el tratamiento de los abortos frustrados e incompletos y que existen estudios que demuestran que el uso de misoprostol en comparación con aspiración quirúrgica reduce los costos de tratamiento. Así mismo refiere que el tratamiento por vía oral no requiere la disponibilidad inmediata de un equipo esterilizado, salas de operaciones o personal quirúrgico entrenado, aunque sin embargo aún hace falta más estudios para determinar la mejor ruta de administración del misoprostol.³⁷
- En la revisión sobre el uso del misoprostol en el embarazo los autores concluyen que el misoprostol es efectivo para el tratamiento de embarazos frustrados (embarazo anembrionario o muerte del embrión). En uno de los estudios mencionados 20 mujeres recibieron 400mcg de misoprostol oral u 800mcg de misoprostol vaginal. El porcentaje de expulsiones completas a



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

las 48 horas fue de 25% en el grupo de misoprostol oral y de 88% en el grupo de misoprostol vaginal.^{9,18,19}

- Una revisión Cochrane evaluó los efectos de misoprostol oral en la inducción del trabajo de parto en mujeres con feto viable en el tercer trimestre del embarazo. Encontraron que una estudio aleatorizado que incluyó 80 mujeres con rotura de membranas a término antes del trabajo de parto, mostró que comparado con placebo el misoprostol oral reduce la necesidad de infusión de oxitocina del 51% al 13% y acorta la duración del trabajo de parto en 8,7h. Al compararlo con las prostaglandinas vaginales, el misoprostol oral no demostró beneficios ni efectos perjudiciales. En siete estudios clínicos, con 1278 mujeres aleatorizadas, que compararon el misoprostol oral y el vaginal, la presentación oral pareció ser menos efectiva. En el grupo misoprostol oral hubo más mujeres que no lograron el parto vaginal en las primeras 24 horas posteriores a la aleatorización, en comparación 50%, en comparación con el 39% de participantes del grupo misoprostol vaginal. No encontraron diferencia en la hiperestimulación uterina con cambios de la frecuencia cardíaca fetal. No se informaron casos de morbilidad neonatal y materna graves. Concluyen que el misoprostol oral es un método efectivo para la inducción del trabajo de parto en el tercer trimestre, pero no cuentan con suficiente información sobre el tratamiento óptimo y los riesgos de estos medicamentos.²⁰
- Otra revisión Cochrane determinó los efectos del misoprostol vaginal para la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto durante el tercer trimestre de gestación. Incluyeron 45 estudios y encontraron que comparado con el uso de placebo, el misoprostol se asoció con un incremento en la maduración cervical. También se asoció con una menor necesidad de utilización de oxitocina y una mejor posibilidad de lograr el parto vaginal dentro de las 24 horas. Al comparar el uso de la prostanglandina E2 vaginal, la prostanglandina E2 intracervical y la oxitocina para la inducción del trabajo de parto, el uso de misoprostol vaginal dió como resultado una mejor posibilidad de lograr un parto vaginal dentro de las 24 horas y un aumento en la hiperestimulación uterina sin cambios y un aumento en la hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal. Concluyen que el misoprostol vaginal parece ser mas efectivo que los métodos convencionales de maduración cervical u de inducción del trabajo de parto. El aumento aparente de la hiperestimulación uterina es motivo de preocupación y que los estudios revisados no incluían un número suficiente de participantes como para excluir la posibilidad de efectos adversos poco frecuentes, aunque graves, en especial la rotura uterina, que se ha informado anecdóticamente luego del uso de misoprostol en mujeres con cesárea y sin cesárea previa.²¹



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Bartusevicius y colaboradores realizaron una revisión sistemática para evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes rutas de administración de misoprostol para la inducción del parto. Incluyeron 17 estudios sobre el tema y encontraron que en comparación a la administración vía vaginal, el misoprostol oral estaba asociado a tasas de falla más altas para lograr el parto vaginal a las 24 horas, mayores tasas de hiperestimulación uterina y menos tasas de cesáreas; así mismo encontraron que en comparación con el misoprostol vaginal, el misoprostol bucal tiene una mayor incidencia de falla en conseguir el parto vía vaginal. Los autores concluyen que esta revisión sistemática no demuestra diferencias en las consecuencias neonatales y maternas, pero que los trabajos no son lo suficientemente grandes para permitir una evaluación de las complicaciones neonatales y maternas más serias.³⁶
- El grupo Cochrane realizó una revisión para evaluar los efectos del uso profiláctico de la prostaglandina en el alumbramiento. Incluyeron 17 estudios clínicos con misoprostol y 8 con prostaglandina intramuscular. Concluyen que los uterótónicos inyectables convencionales son preferibles en lugar de las prostaglandinas intramusculares o el misoprostol como parte del manejo activo del alumbramiento, especialmente para las mujeres de bajo riesgo y las futuras investigaciones sobre el uso de prostaglandinas después del parto deben centrarse en el tratamiento de la hemorragia postparto, más que en su prevención.²³
- Millar et al, en su revisión del manejo de la hemorragia uterina postparto en sitios de pocos recursos económicos concuerdan que el uterótico más utilizado es la oxitocina sólo o en combinación con ergotamina, pero en los sitios donde no hubiere estos recursos, el misoprostol podría ser útil para el tratamiento de la hemorragia uterina aunque es menos efectivo que los medicamentos anteriores mencionados.²⁴
- En un estudio clínico, randomizado, doble ciego compararon el uso de misoprostol oral versus el uso de sintometrina en el tratamiento de la hemorragia postparto. Encontraron que no hubo diferencia significativa en pérdida de sangre entre los dos grupos. En el grupo que recibió misoprostol hubieron más mujeres que tuvieron necesidad de utilizar oxitócico.²⁵
- Uddin et al en su estudio sobre el perfil farmacocinético y efectos adversos del misoprostol administrado por vía rectal en el tratamiento de la hemorragia postparto concluyen que el misoprostol administrado por vía rectal se asocia con niveles pico menores que los alcanzados por vía oral y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

que puede tener mayor eficacia al aumentar la dosis, pero disminuye su aceptabilidad al tratamiento.²⁶

- Caliskan et al, compararon el uso de misoprostol oral versus oxitocina versus misoprostol oral+oxitocina versus oxitocina+metilergonavina. Encontraron que la hemorragia postparto en el grupo de misoprostol y oxitocina fue similar, pero fue significativamente mayor en comparación a los otros grupos. Concluyen que el misoprostol oral tiene igual efectividad que la oxitocina, pero tiene menos eficacia en comparación con los grupos de oxitocina+ misoprostol oral y oxitocina + metilergonavina.²⁷
- Un estudio prospectivo, observacional y comparativo comparó el misoprostol vaginal con oxitocina. Reportan menor sangrado en el grupo de pacientes que utilizaron misoprostol y menor de uso de transfusiones, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Concluyen que el misoprostol vaginal es efectivo para el control de la hemorragia postparto, pero cabe resaltar que su nivel de evidencia es menor al no haber aleatorización de los pacientes y no ser un estudio ciego.²⁸
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de misoprostol se tiene que:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de misoprostol oscila entre 200 – 800 mcg/día, con un costo diario* que oscila entre S/. 3.38 a 13.52 y del tratamiento promedio (1 a 3 días) entre S/. 13.52 y S/. 40.56.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 1800.
 - Coste estimado anual: fluctua entre S/. 16336 y S/.73008.

III. CONCLUSIONES

- A. El misoprostol es un medicamento con eficacia comprobada para el tratamiento del aborto frustrado y disminuye la necesidad del uso de métodos quirúrgicos, con el respectivo beneficio de la disminución del coste de tratamiento, pero cuyo uso debe estar reservado sólo para los establecimientos con alta capacidad de resolución de sus efectos adversos, los cuales pueden ser tratados

* Costo de Misoprostol 200 mcg = S/. 3.38 (MINS³²)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

efectivamente en establecimientos que tengan recursos y tecnología a la mano (cirugía de emergencia, transfusiones, monitorización permanente monitorización del paciente); sin que esto contraindique su uso.

- B. El misoprostol oral o vaginal por producir efectos adversos graves como rotura uterina y muerte neonatal reportados anecdóticamente contraindica su uso para el tratamiento de la inducción del trabajo del parto en el tercer trimestre del embarazo, a pesar de que podría constituirse un método efectivo para esta indicación, necesitando estudios adecuados de perfil de seguridad con dosis menores.
- C. El misoprostol oral, sublingual y rectal no ha demostrado ser superior a los medicamentos existentes en el petitorio nacional como oxitocina para el tratamiento de la hemorragia postparto, y sólo podría ser una alternativa de tratamiento en el caso de no haber disponibilidad de los otros medicamentos, que no es el caso del Instituto Especializado de Salud Materno Perinatal.
- D. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Misoprostol 200mcg tableta**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Materno Perinatal
- A. Se encuentra justificada para uso en los casos de aborto frustrado e incompleto.
 - B. No se encuentra justificada para el tratamiento de la hemorragia uterina postparto, ni en el tratamiento de la maduración del cervix uterino para la inducción del parto en el tercer trimestre del embarazo

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
5. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. Digestion. 2003;68(4):198-208.
6. Donnelly MT, Goddard AF, Filipowicz B, Morant SV, Shield MJ, Hawkey CJ. Low-dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14(5):529-34.
7. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
8. Yedlinsky NT, Morgan FC, Whitecar PW. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. Obstet Gynecol. 2005 May;105(5):1203-5.
9. Goldberg A, Greenberg B, Darney P. Misoprostol and Pregnancy. New Eng J Med vol 344(1)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

10. Vlahos NP, Bankowski BJ, Makrakis E. Non-puerperal uterine rupture after use of misoprostol and a Foley catheter for management of uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Mar;88(3):331-2.
11. Diab AE. Uterine ruptures in Yemen. *Saudi Med J.* 2005 Feb;26(2):264-9.
12. Bagga R, Chaudhary N, Kalra J. Rupture in an unscarred uterus during second trimester pregnancy termination with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Oct;87(1):42-3.
13. Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Métodos medicos para el aborto en el primer trimestre (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2, 2005.* Oxford: Update Software.
14. Blanchard K, Taneepanichkul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirirojana N, Mavimbel N. Two regimens of Misoprostol for Treatment of Incomplete Abortion. *Obstet Gynecol* 2004;103:860-5.
15. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod.* 2001 Nov;16(11):2283-7.
16. Creinin MD, Harwood B, Guido RS. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):382-3
17. Carbonell J, Varela L, Velasco A, Tanda R, Sanchez C. Misoprostol vaginal para el Aborto del Segundo Trimestre Temprano. *Rev Cub Obstetr Ginecol* 2000;26(1):28-35.
18. Creinin M, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical Evaluation of early pregnancy Failure. *Obstetr Gynecol* 1997 Vol 89:768-772.
19. Herabutya Y, O-Prasertsawar P. Misoprostol alone is Effective in the treatment of missed abortion. *Int J Obstetr Gynecol* 1997;56:263-266.
20. Alfirevic Z. Misoprostol oral para la inducción del trabajo de parto (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005.* Oxford: Update Software
21. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005.* Oxford: Update Software.
22. Langenegger EJ, Odendaal HJ, Grove. Oral misoprostol versus intracervical dinoprostone for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Mar;88(3):242-8.
23. Gülmezoglu AM, Fornal F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandinas para la prevención de la hemorragia postparto (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005.* Oxford: Update Software.
24. Miller S, Lester F, Hensleigh P. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: new advances for low-resource settings. *J Midwifery Womens Health.* 2004 Jul-Aug;49(4):283-92.
25. G. Justus Hofmeyr, Gijs Walraven, A. Metin Gülmezoglu, Babalwa Maholwana, Zarko Alfirevic, Jose Villar. (2005) Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112:5, 547-553.
26. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):968-74.
27. Caliskan E, Dilbaz B, Meydanli MM, Ozturk N, Narin MA, Haberal A. Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):921-8.
28. Quiroga R, Esparza M, Batiza V, Coronado O, Hernández S, Martínez J. Misoprostol Vaginal para la Prevención de la Hemorragia Postparto. *Ginecología y Obstetricia de México.* 2002; vol 70(11):572-575.
29. Sharma S. Prostaglandins in the prevention and management of postpartum haemorrhage. *Best Pract Research Clin Obstetr Gynecol* 2003 vol 17 (5):811-823.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

30. Hazem El-Refaey, Sunita Sharma, Dev Sooranna, Mike Stafford. Oral, Rectal, and Vaginal Pharmacokinetics of Misoprostol. *Obstet. Gynecol.*, May 2004; 103: 866 - 870.
31. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SIMED-DEAUM.
32. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Marzo 2005.
33. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
34. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List Nº 14.
35. Zhang J, Gilles J, Barnhart K, Creinin M, et al. A Comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353(8):761-769.
36. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstetr.* 2005;article in press.
37. Winikoff B. Pregnancy failure and Misoprostol-Time for a change. *New England J Med* 2005;353(8):834-836.

NOM/SVL/SRR/srr

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

