



Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio

(Vaginal isosorbide mononitrate or misoprostol before performing endometrial biopsy)

Darvis Amaya-Ordóñez¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Duly Torres-Cepeda¹, Joel Santos-Bolívar¹, Andreina Fernández-Ramírez¹

¹. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 24 de Agosto de 2016

Aceptado: 5 de Febrero de 2017

Publicación online: 2 de Marzo de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06004-O

Resumen (español)

El objetivo fue comparar la efectividad del mononitrato de isosorbide vaginal con misoprostol vaginal para realizar la biopsia de endometrio. Se seleccionaron y asignaron al azar mujeres a las que se les sometió a biopsia de endometrio para recibir por vía vaginal 40 mg de mononitrato de isosorbide (grupo A, n = 45) ó 400 µg de misoprostol (grupo B, n = 45) al menos 12 horas antes del procedimiento. Se evaluaron las características generales, intensidad del dolor, uso de dilatadores, necesidad de mayor dilatación cervical y efectos adversos en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en las características generales entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide y las mujeres tratadas con misoprostol (p = ns). Tampoco se encontraron diferencias significativas con relación a la intensidad del dolor, frecuencia de dolor severo, uso de dilatadores o necesidad de mayor dilatación cervical entre el grupo de mujeres del grupo A y aquellas en el grupo B (p = ns). La frecuencia de cefalea fue significativamente más elevada en las mujeres del grupo A y la incidencia de sangrado genital fue significativamente más alta en el grupo B (p < 0,05). Veinticinco mujeres en el grupo A y 17 mujeres en el grupo B indicaron que no utilizarían el fármaco si necesitaran otra biopsia endometrial (p = ns). Se concluye que el mononitrato de isosorbide vaginal tiene la misma efectividad que el misoprostol vaginal para la realización de la biopsia de endometrio.

Palabras clave (español)

Misoprostol; Isosorbide; Biopsia de endometrio.

Abstract (english)

The objective of research was to compare the efficacy of vaginal isosorbide mononitrate with vaginal misoprostol for performing endometrial biopsy. Women who were programmed to endometrial biopsy were selected and randomly assigned to receive vaginally 40 mg isosorbide mononitrate (group A, n = 45) or 400 mcg misoprostol (group B, n = 45) at least 12 hours before procedure. General characteristics, pain intensity, use of dilators, need of further dilatation and side effects were evaluated in both groups. There were not found significant differences in general characteristics between group of women treated with isosorbide mononitrate and women treated with misoprostol (p = ns). There were also not found significant differences in relation to pain intensity, frequency of severe pain, use of dilators and need of further dilatation (p = ns). Frequency of headache was significantly higher in women of group A and incidence of genital bleeding were higher in group B (p < 0.05). Twenty-five women in group A and 17 women in group B indicated that they will not use drug if they need another endometrial biopsy (p = ns). It is concluded that vaginal isosorbide mononitrate has same efficacy

than vaginal misoprostol for performing endometrial biopsy.

Keywords (english)

Misoprostol; Isosorbide; Endometrial biopsy

Introducción

La biopsia endometrial es la obtención de tejido para la revisión histopatológica, que es útil para establecer las causas de la hemorragia uterina anormal, sangrado menopáusico, infertilidad, pérdida recurrente del embarazo y uso del tratamiento de reemplazo hormonal. El método de obtención de las muestras de endometrio es mediante legrado uterino o la aspiración utilizando legras, cucharillas y/o cánulas. Las potenciales ventajas de estas últimas sobre el legrado uterino incluyen que se puede realizar en forma ambulatoria, con mínima dilatación cervical, generalmente no requiere del uso de anestesia y es menos costosa. Las complicaciones incluyen dolor, reacción vasovagal, sangrado y, en raras ocasiones, perforación uterina (1,2). Muchas de estas complicaciones están relacionadas con la dificultad de entrar a la cavidad uterina a través del cuello uterino.

El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, ha sido utilizado en la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas inducidas por el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Su uso se ha incrementado en obstetricia y ginecología como un agente de maduración cervical (3,4). Presenta varias ventajas con respecto a otras prostaglandinas disponibles: es estable a temperatura ambiente, puede ser administrado por vía oral, vaginal o rectal, tiene un rápido inicio de acción (después de su administración oral alcanza las concentraciones picos a los 12 minutos) y es económico (5). Una de las desventajas de su uso es la gran cantidad de efectos adversos. La presencia de náuseas diarrea y vómitos por cualquiera de las vías de administración limitan su utilidad clínica (6). Se ha demostrado que el misoprostol puede ser útil en la maduración del cuello uterino antes de la histeroscopia, particularmente en mujeres pre-menopáusicas (7,8).

Los agentes donadores de óxido nítrico son una clase de drogas que son efectivas y seguras para la maduración cervical. Varios donadores químicos de óxido nítrico están actualmente en uso en varios tipos de estudios experimentales y terapéuticos (9). Agentes donadores de óxido nítrico como trinitrato de glicerilo y nitroprusiato sódico, administrados durante el primer trimestre, tienen menos efectos adversos que el análogo de las prostaglandinas gemeprost (10). En

contraste con la acción estimuladora de las prostaglandinas, la activación del sistema de óxido nítrico lleva a relajación miometrial y puede ser usado en forma exitosa para inducir la maduración cervical (10,11). Sin embargo, no se conocen investigaciones que evalúen los beneficios del uso de mononitrato de isosorbide en mujeres con patologías ginecológicas sometidas a biopsia de endometrio. Por lo antes expuesto, el objetivo de la investigación fue comparar la efectividad del mononitrato de isosorbide vaginal con misoprostol vaginal para realizar la biopsia de endometrio.

Materiales y métodos

Selección de las pacientes. La presente investigación se realizó en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en el periodo de enero de 2013 a mayo de 2016. Se seleccionaron y asignaron al azar mujeres a las que se les realizó a biopsia de endometrio para recibir por vía vaginal mononitrato de isosorbide (grupo A) o misoprostol (grupo B). Basado en la diferencia supuesta de 50% en las características estudiadas entre ambos grupos, se calculó que este número de sujetos eran suficiente para cumplir los cálculos de poder del estudio (alfa = 0,05 y beta = 0,20). Esto permitiría rechazar la hipótesis nula que demostraría que no existen diferencias entre las características seleccionada entre las pacientes del grupo A y B.

Para obtener una distribución igual del uso de los medicamentos en cada uno de los grupos, se asignaron sobres sellados con una distribución al azar con números aleatorios que fueron generados por un programa estadístico. Los sobres fueron abiertos al momento del inicio del tratamiento por un único investigador que no realizó ninguno de los procedimientos y no debía informar a ninguno de las participantes ni a los médicos que realizaron las biopsias. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela y se obtuvo autorización por escrito (consentimiento informado) de todas las mujeres.

Se incluyeron mujeres entre 25 y 70 años de edad que estaban programadas para realizar la biopsia de endometrio por diferentes patologías ginecológicas.

Se excluyeron aquellas mujeres con antecedentes de intervenciones uterinas previas, con hipersensibilidad o alergia reconocida a los fármacos en estudio, convulsiones o epilepsia, antecedentes de enfermedad hepática, cardíaca, renal, endocrina o autoinmune. También se excluyeron aquellas que se negaron a participar en la investigación.

Uso del tratamiento y realización del procedimiento. Las pacientes del grupo A recibió 40 mg de mononitrato de isosorbide por vía vaginal, mientras que las pacientes del grupo B fueron tratadas con 400 µg de misoprostol. Ambos tratamientos se realizaron al menos 12 horas antes de la biopsia de endometrio, la cual se realizó en la consulta utilizando un catéter para biopsia de Novak. Tanto la paciente como el médico que realizó el procedimiento desconocía cual era el grupo de tratamiento al que pertenecía cada paciente. El médico procedió con un intento inicial a intentar pasar el catéter a través del orificio cervical interno. Si este no pasaba, realizaba la dilatación cervical con el instrumento apropiado.

Después de completar el procedimiento, un investigador independiente la asignación a los grupos y a la realización a la biopsia les solicitó a las mujeres de cada grupo completar la escala visual análoga para determinar el grado de malestar o dolor asociado con el procedimiento, siendo 0 sin dolor y 10 siendo el dolor más intenso. También se les preguntó con relación a los efectos adversos de los fármacos previos a la biopsia endometrial y su deseo de volver a ser tratadas con el fármaco nuevamente debe ser sometidas a otra biopsia endometrial. Al médico que realizó la biopsia se le solicitó información sobre la necesidad del uso de dilatadores para mejorar las condiciones de dilatación del cuello y entrar a la cavidad uterina para obtener la muestra de endometrio. Los efectos adversos de las mujeres se

establecieron por su presencia o ausencia y recibieron tratamiento para los efectos adversos sobre la base de sus necesidades y dependiendo de su severidad, la paciente podía o no ser retirada de la investigación.

Análisis estadístico. Los datos se presentan como valores absolutos y relativos. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos. Una vez comprobado el supuesto de normalidad de distribución para análisis paramétricos, los datos cuantitativos de las mujeres de ambos grupos se analizaron con la prueba de t de Student para muestras no relacionadas y los datos cualitativos fueron analizados con la prueba de chi cuadrado o exacta de Fischer. Se fijó la significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 90 mujeres fueron seleccionadas para el estudio. Cuarenta y cinco mujeres recibieron mononitrato de isosorbide vaginal (grupo A) y 45 mujeres recibieron misoprostol vaginal (grupo B). No se encontraron diferencias en las características generales entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide y las mujeres tratadas con misoprostol ($p = ns$, tabla 1). Aunque a las mujeres no se les indicó realizarlo, 17 mujeres (7 en el grupo A y 10 en el grupo B) tomaron medicamentos analgésicos previo a la realización de la biopsia endometrial y después de suministra el tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de uso entre las mujeres de ambos grupos ($p = ns$).

El uso de mononitrato de isosorbide o misoprostol antes de la biopsia endometrial no mostró diferencias estadísticamente significativa con relación a la intensidad del dolor, medida por la escala visual

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	p
Edad, Años	45,9 +/- 8,4	47,0 +/- 10,3	0,571
Paridad, n (%)			
0	5 (11,1)	8 (17,8)	0,270
1	21 (46,7)	25 (55,6)	
2	19 (42,2)	12 (26,7)	
Talla, Centímetros	158,9 +/- 13,2	160,5 +/- 13,0	0,555
Peso, Kilogramos	79,9 +/- 5,9	80,4 +/- 5,6	0,681
Índice de masa corporal, Kg/m ²	32,1 +/- 5,2	31,8 +/- 5,7	0,755
Tiempo entre la administración y la realización de la biopsia, horas	13,5 +/- 1,1	13,8 +/- 1,1	0,339
Uso de analgésicos antes del procedimiento, n (%)	7 (15,6)	10 (22,2)	0,296

análoga, que produce la realización del procedimiento (tabla 2, $p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la frecuencia de dolor severo (puntaje igual o mayor de 7 en la escala visual análoga), uso de dilatadores o necesidad de mayor dilatación cervical entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide vaginal y aquellas tratadas con misoprostol vaginal ($p = ns$). La biopsia endometrial se realizó en todas las mujeres en el grupo A y en 44 mujeres (97,8%) en el grupo B ($p = ns$).

Las mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide presentaron una mayor frecuencia de efectos adversos que las mujeres del grupo tratado con misoprostol (tabla 3). Los efectos adversos más frecuentes en el grupo A fueron cefalea y náuseas y en el grupo B fueron náuseas y sangrado genital. La frecuencia de cefalea fue significativamente más elevada en las mujeres del grupo A y la incidencia de sangrado genital fue significativamente más alta en el grupo B ($p = 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente). Veinticinco mujeres en el grupo A y 17 mujeres en el grupo B indicaron que no utilizarían el fármaco si necesitaran otra biopsia endometrial ($p = ns$).

Debido a que 17 mujeres tomaron medicamentos analgésicos, lo cual podría afectar las mediciones, se realizó un análisis excluyendo a las mujeres que recurrieron a la analgesia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la intensidad del dolor en la realización de la biopsia de endometrio (5,4 +/- 2,0 en el grupo A y 6,0 +/- 1,4 para el grupo B; $p = 0,176$). También se realizó un análisis en aquellas mujeres que tomaron analgésico y tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos (5,2 +/- 1,4 en las mujeres del grupo A y 5,6 +/- 2,0 en el grupo B; $p = 0,659$). Finalmente, se comparó la intensidad del dolor entre las mujeres que utilizaron o no analgésicos y no se encontraron diferencias ($p = 0,802$ para el grupo A y $p = 0,519$ para el grupo B).

Discusión

La maduración cervical está caracterizada por disminución del colágeno cervical, al igual que aumento en la hidratación y de sustancias activas. Es posible que los efectos citotóxicos del mononitrato de isosorbide pueda tener una acción indirecta sobre las células cilíndricas epiteliales. El óxido nítrico exógeno suministrado por drogas liberadoras reacciona con los iones superóxido o moléculas de oxígeno para formar especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, particularmente cuando la concentración local de óxido nítrico es alta por tiempo prolongado (12). Los productos del óxido nítrico comúnmente involucrados en la citotoxicidad de las células blanco son peroxinitrito y nitrotirosina, dos agentes que pueden alterar la actividad celular y causar apoptosis (13). Otro potencial mecanismo de acción es la interacción con la biosíntesis de prostaglandinas y la ruptura del colágeno por las metaloproteinasas de la matriz (14).

Las prostaglandinas actúan atrayendo células inflamatorias por quimiotaxis e inicia y mantiene la reacción inflamatoria local. A diferencia de las prostaglandinas, las cuales estimulan las contracciones endometriales, los nitratos parecen inducir reblandecimiento cervical sin producir dilatación cervical inducida por contracciones. Väisänen-Tommiska y col. (15) sugirieron que el misoprostol induce la liberación de óxido nítrico cervical confirmando el lazo fisiológico de los efectos de las prostaglandinas y óxido nítrico sobre el tejido cervical.

Investigaciones previas han reportado que tanto el mononitrato de isosorbide como el misoprostol son agentes farmacológicos efectivos para la maduración cervical e inducción del parto en el segundo y tercer trimestre del embarazo (3,4,16). De igual manera, diferentes informes han demostrado que ambos fármacos son útiles en el manejo del embarazo interrumpido y la maduración cervical antes

Tabla 2. Resultante del uso de Mononitrato de isosorbide o Misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio.

	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	p
Intensidad del dolor, puntos	5,4 +/- 1,9	5,9 +/- 1,6	0,165
Intensidad del dolor mayor de 7 puntos, n (%)	13 (28,9)	18 (40,0)	0,188
Uso de dilatadores, n (%)	21 (46,7)	23 (51,1)	0,417
Necesidad de mayor dilatación cervical, n (%)	4 (8,9)	3 (6,7)	0,500

Tabla 3. Efectos adversos

n (%)	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	
Cefalea	25 (55,6)	5 (11,1)	0,001
Náuseas	10 (22,2)	14 (31,1)	0,238
Sangrado vaginal	1 (2,2)	11 (24,4)	0,002
Vómitos	6 (13,3)	2 (4,4)	0,133
Diarrea	1 (2,2)	6 (13,3)	0,055
Dolor torácico	3 (6,7)	2 (4,4)	0,500
Hipotensión	1 (2,2)	4 (8,9)	0,180
Palpitaciones	2 (4,4)	0	0,247

del legrado uterino (17-19). El misoprostol, particularmente en mujeres pre-menopáusicas, ha demostrado ser útil en la maduración cervical antes de la histeroscopia, disminuyendo la necesidad de mayor dilatación cervical y la tasa de laceración cervical e incrementando la dilatación cervical (7). Los beneficios del uso del misoprostol son menos claros en mujeres menopáusicas o que reciben tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Aunque un estudio ha sugerido beneficios en este grupo de mujeres (20), la mayoría de los estudios no han encontrado mejorías significativas en la dilatación cervical cuando se utiliza misoprostol antes de la histeroscopia (7,21). Hasta la fecha no se conoce ningún estudio que haya utilizado mononitrato de isosorbide en estas condiciones.

Es importante tratar de identificar diferentes formas de realizar la biopsia endometrial con menos dolor. Investigaciones previas han demostrado que más de la mitad de las mujeres sometidas a este procedimiento experimentan dolor moderado o severo (22). Los resultados de la presente investigación demuestran que el mononitrato de isosorbide y el misoprostol vaginal producen los mismos beneficios cuando son administrados por lo menos 12 horas antes de la biopsia, produciendo una amplia variedad de efectos adversos. Un estudio clínico aleatorio previo que evaluó el uso del misoprostol antes de la biopsia endometrial y encontró que el uso de 400 mcg de misoprostol oral administrado 3 horas antes del procedimiento produjo una mayor intensidad del dolor asociado a la biopsia (23). El estudio incluyó 42 mujeres pre-menopáusicas y menopáusicas y no pudieron alcanzar una conclusión sobre los posibles beneficios del uso de misoprostol antes de la biopsia de endometrio en mujeres menopáusicas. De igual forma, solo evaluaron los

efectos adversos como dolor pélvico y no analizaron otros efectos adversos conocidos del misoprostol como náuseas mareos, vómitos y sangrado (7).

En esta investigación se decidió utilizar ambos fármacos por lo menos 12 horas previas al procedimiento. Se seleccionó este lapso debido a que en el estudio de Perrone y col. (23) no encontraron ningún beneficio cuando se administraba el misoprostol 3 horas antes de la biopsia de endometrio. En la mayoría de los estudios han reportado que el misoprostol produce maduración cervical antes de la histeroscopia cuando se administraba 8 - 12 horas antes del procedimiento (7,21,24,25). Se seleccionó la vía vaginal por lograr concentraciones más prolongadas y sostenidas comparado con la vía oral la cual logra una aparición de su acción más rápida y concentraciones pico más altas (6,26). Otros autores han reportado que el misoprostol vaginal es superior al oral para lograr la maduración cervical antes de la histeroscopia (27). Sin embargo, otro estudio encontró una eficacia similar para ambas vías de administración (28).

El mononitrato de isosorbide vaginal tiene más posibilidades de hacer su efecto sobre la dilatación cervical, al ser transportado desde la vagina hasta el cuello (29). De acuerdo con esto, dosis más altas de isosorbide se podrían alcanzar el cuello uterino induciendo maduración cervical sin actividad uterina. Por lo anteriormente expuesto, se ha propuesto que la administración local podría producir concentraciones significativamente más altas en el endometrio comparado con el suero, aunque esto aún no ha sido confirmado formalmente. Se necesitan más estudios para determinar la potencial de disociación de las drogas donadoras de óxido nítrico para facilitar la dilatación cervical

Una de las posibles explicaciones para los hallazgos de esta investigación es que la ruta y tiempo de administración de mononitrato de isosorbide o misoprostol utilizado no fue la óptima para demostrar beneficios. Por otra parte, el dolor durante la realización de la biopsia endometrial puede no solo ser causado por la resistencia cervical mientras el catéter o la cánula pasa a través del canal cervical, sino que también puede ser causado por el toque de las paredes uterinas o la movilización de la cánula dentro de la cavidad.

Existen otros aspectos importantes de esta investigación. Los resultados con las dosis de los fármacos por vía vaginal no pueden ser generalizados a otras vías de administración, como la vía rectal o sublingual. Por otra parte, 7 mujeres en el grupo de mononitrato de isosorbide y 10 mujeres en el grupo misoprostol tomaron algún fármaco analgésico antes de la biopsia del endometrio, se consideró que esto podría afectar los resultados de la escala de dolor evaluados por la escala visual análoga. Por lo tanto se realizó un análisis secundario excluyendo solo a estas mujeres y no se encontró ninguna diferencia entre los grupos.

Aunque esta investigación no encontró ningún beneficio del uso de mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal al menos 12 horas antes de la biopsia de endometrio, se debe evaluar si la administración por otras vías (sublingual para el isosorbide y oral o sublingual para el misoprostol) pudiese demostrar diferencias. Es posible que el misoprostol sublingual, el cual produce mayores

concentraciones plasmáticas pico que la administración oral o vaginal, pueda ofrecer beneficios (30).

La investigación tiene varias limitaciones. El legrado uterino y la biopsia endometrial fueron realizados por varios médicos, no solo por un operador único, con diferentes anestésicos. Aunque se les instruyó en forma individual para evaluar cada una de las características del estudio, es difícil estar seguro de que la valoración fuese homogénea. Las biopsias fueron planificadas independientemente del ciclo menstrual, lo cual puede modificar los efectos farmacológicos. Por otro lado, existe la posibilidad que en algunas mujeres con hemorragia genital abundante al momento del inicio del tratamiento el fármaco fuese "lavado" de la vagina antes de producir efectos farmacológicos significativos. Estudios futuros deben considerar la evaluación económica en el contexto de los resultados de esta investigación.

Sobre la base de los hallazgos de la investigación se puede concluir que el mononitrato de isosorbide vaginal tiene la misma efectividad que el misoprostol vaginal para la realización de la biopsia de endometrio.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, Sultana S, Waseem S. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26: 145-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Revel A. Multitasking human endometrium: a review of endometrial biopsy as a diagnostic tool, therapeutic applications, and a source of adult stem cells. *Obstet Gynecol Surv*. 2009; 64: 249-57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6: CD001338. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, Navaratnam K, Caldwell DM. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h217. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Zangeneh M, Malek-Khosravi S, Veisi F, Rezavand N, Rezaee M, Rajatee M. Multiple-dose vaginal misoprostol and single-dose misoprostol plus oxytocin for termination of second-trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 117: 78-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*. 2009; 24: 1862-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD005998. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Saha M, Chakraborty A, Chattopadhyay S, Saha S, Paul J, Das A. Effect of misoprostol for cervical priming before gynecological procedures on nonpregnant premenopausal women. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6: S123-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Arteaga-Troncoso G, Villegas-Alvarado A, Belmont-Gomez A, Martinez-Herrera FJ, Villagrana-Zesati R, Guerra-Infante F. Intracervical application of the nitric oxide donor isosorbide dinitrate for induction of cervical ripening: a randomised controlled trial to determine clinical efficacy and safety prior to first trimester surgical evacuation of retained products of conception. *BJOG*. 2005; 112: 1615-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bullarbo M, Norström A, Andersch B, Ekerhovd E. Isosorbide mononitrate induces increased cervical expression of cyclooxygenase-2, but not of cyclooxygenase-1, at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 130: 160-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Väisänen-Tommiska M, Butzow R, Ylikorkala O, Mikkola TS. Mifepristone-

- induced nitric oxide release and expression of nitric oxide synthases in the human cervix during early pregnancy. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2180-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bowman LA, McLean S, Poole RK, Fukuto JM. The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress close cousins but not identical twins. *Adv Microb Physiol.* 2011; 59: 135-219. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Elahi MM, Naseem KM, Matata BM. Nitric oxide in blood. The nitrosative-oxidative disequilibrium hypothesis on the pathogenesis of cardiovascular disease. *FEBS J.* 2007; 274: 906-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Keller T, Plesková M, McDonald MC, Thiemermann C, Pfeilschifter J, Beck KF. Identification of manganese superoxide dismutase as a NO-regulated gene in rat glomerular mesangial cells by 2D gel electrophoresis. *Nitric Oxide.* 2003; 9: 183-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Väisänen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 790-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 16. Perche S, Guerra M, Reyna E, Hidalgo M, Santos J, Mejia J, Reyna N, Torres D. Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal para la maduración cervical en embarazos a término. *Clin Invest Guin Obst.* 2009; 36: 203-8. [[Google Scholar](#)]
 17. Mittal S, Sehgal R, Aggarwal S, Aruna J, Bahadur A, Kumar G. Cervical priming with misoprostol before manual vacuum aspiration versus electric vacuum aspiration for first-trimester surgical abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112: 34-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 18. Hidalgo M, Guerra M, Reyna E, Santos J, Mejia J, Reyna N, Torres D. Mononitrato de isosorbide o misoprostol en maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre. *Clin Invest Gin Obst.* 2010; 37: 218-22. [[Google Scholar](#)]
 19. Chen QJ, Hou SP, Meads C, Huang YM, Hong QQ, Zhu HP, Cheng LN; EBM-CONNECT Collaboration. Mifepristone in combination with prostaglandins for termination of 10-16 weeks' gestation: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159: 247-54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 20. 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; 89: 966-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 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: 663, e1-9. [[PubMed](#)]
 22. Api O, Ergen B, Api M, Ugurel V, Emeksiz MB, Unal O. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 28.e1-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 23. Perrone JF, Caldito G, Mailhes JB, Tucker AN, Ford WR, London SN. Oral misoprostol before office endometrial biopsy. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 439-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 24. 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: 141-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 25. Inal HA, Ozturk Inal ZH, Tonguc E, Var T. Comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in nulliparous women. *Fertil Steril.* 2015; 103: 1326-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 26. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 582-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 27. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2010; 93: 2400-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 28. 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: 2167-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 29. Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granström L, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 50.e1-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 30. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzel B, Schweer H, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1912-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Amaya-Ordóñez D, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Fernández-Ramírez A. Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio. *Avan Biomed* 2017; 6: 22-8.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.