



11217 96 20j
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
ISS.S.T.E.

APLICACION LOCAL DE PGE2 COMO
INDUCTOR DE MADUREZ CERVICAL

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:

DRA. ELSA PATRICIA JAEN HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAMIRO TORRES HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. CARLOS VARGAS GARCIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1988





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	2
AFECTOS FARMACOLOGICOS:	
PROSTAGLANDINAS	13
OXITOCINA	16
METODOS DE MADURACION CERVICAL	18
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y METODOS	24
RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	32
DISCUSION	33
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUCCION

Existen numerosas situaciones en Obstetricia en las que se hace necesaria la terminación de un embarazo, como en el caso de Degeneración del Trofoblasto, Aborto Diferido, Grandes malformaciones Congenitas, Muerte Fetal Intrauterina o Ruptura Prematura de Membranas, sobre todo si a estas entidades se agregan complicaciones como infección ó alteraciones en los factores de coagulación.

La inducción y conducción del trabajo de parto y aborto se realiza en nuestro medio con oxitocina, pero cuando el cérvix es inmaduro existen serias dificultades para la resolución del embarazo.

La dificultad para vencer la resistencia del cérvix prolonga el tiempo desde que se detecta la necesidad de resolver dicho embarazo y se inicia la inducción, hasta el momento en que se logra la expulsión de los productos de la concepción.

Entre mas tiempo se mantenga un Huevo Muerto ó un Óvulo fetal Intrauterino, o bien entre mayor sea el tiempo de latencia de una Ruptura de Membranas, mayor será la probabilidad de que se agreguen complicaciones como infección corioamniótica o alteraciones en los factores de coagulación, complicaciones ambas severas, que ponen en peligro la vida de la madre y que pueden dejar secuelas que repercutiran a largo plazo.

De gran importancia son las repercusiones psicológicas y emocionales sobre la madre, que se derivan del tiempo que tarda la resolución de un embarazo en el cual el producto ya se ha perdido, del malestar y dolor al que se somete a la paciente durante la inducción y conducción, y del tiempo de estancia hospitalaria el cual se prolonga en el caso de complicaciones agregadas. Si bien es importante esta situación sobre la madre, es tambien importante la repercusión sobre la familia, y aún sobre el médico que se encuentra imposibilitado para acelerar la resolución de estas situaciones.

Desde otro punto de vista, si bien el tiempo de estancia hospitalaria no es tan importante en función de una paciente que finalmente se egresa con un problema resuelto, si lo es en cuanto a costos de medicamentos, costo día/cama, y costo de personal médico y paramédico que se encuentra a su cuidado.

Estas situaciones analizadas individualmente y en conjunto, nos hacen buscar un método mediante el cual se reduzca el tiempo de resolución de un embarazo que por su naturaleza debe terminarse

GENERALIDADES.

Se admite que la pérdida de un producto de la gestación tiene un impacto importante en la esfera psicológica y emocional de la paciente. Con frecuencia los familiares no escapan a este impacto.

Si a esto agregamos el stress de ser admitida en un servicio de urgencias y permanecer en él durante un tiempo variable, generalmente largo en el cual exista el peligro latente de aparición de complicaciones severas, - podemos apenas darnos cuenta en forma vaga de las graves repercusiones que esta situación traerá a nuestra paciente y sus familiares.

En la mayoría de los casos bien poco podemos hacer por preservar un producto de la concepción cuando se ha diagnosticado alguna situación que hace necesaria la terminación de un embarazo, pero definitivamente si podemos actuar en cuanto al método de resolución y el tiempo que éste implique. Se hace necesario disponer de un medicamento que acorte el tiempo de resolución de cualquier embarazo cuando el cérvix es inmaduro, y de esta manera disminuir la posibilidad de complicaciones agregadas, de las cuales en los casos que nos ocupan, las alteraciones en los factores de coagulación y la infección corioamniótica son las mas importantes.

El fármaco ideal para la inducción de la maduración cervical debe reunir ciertas características que lo hagan accesible en nuestro medio, siendo indispensable conocer su farmacología y mecanismo de acción sobre el cérvix.

La evolución de los cambios clínicos en el cuello uterino que ocurren antes del comienzo del parto, se denomina maduración y es un proceso - que lleva consigo un reblandecimiento físico, un acortamiento y una dilatación del cuello. No está bien delucidado el momento en el cual se inicia este proceso de maduración en relación al inicio del parto, pero se ha sugerido - que ocurre entre 12 hr. como mínimo y 6 a 8 semanas como máximo, antes de iniciarse el parto. Existen numerosas circunstancias en las cuales está indicada la inducción de trabajo de parto, aún cuando el cuello no está preparado para responder a las contracciones uterinas, estas situaciones se dan por - ejemplo, en el caso de un aborto diferido, enfermedad trofoblástica, anomalías congénitas ó ruptura prematura de membranas, en las que se requiere de la - terminación del embarazo.

Bishop, Anderson, y Turnbull, han señalado que la duración del comienzo del parto una vez que se ha evaluado el estado cervical está directamente relacionado con la madurez del cuello. La infusión de oxitocina para la inducción del parto, aún cuando se combine con amniotomía puede fallar - cuando el cérvix es desfavorable y el fracaso en la inducción asciende en algunos casos hasta el 50% (3). Cuando la terminación del embarazo se hace necesaria a una edad gestacional temprana, se requiere de una maduración a-traumática del cérvix, ya que la dilatación forzada del cérvix puede predisponer a pérdidas en embarazos futuros.

EVALUACION DEL CERVIX

Antes de elegir cualquier método, procedimiento, fármaco o modalidad terapéutica que favorezca la preparación del cérvix para que responda a la actividad uterina, se debe diferenciar entre un cérvix no preparado y que requiere de maduración y aquel en el que éste proceso ya ocurrió espontáneamente. Los métodos más usados para hacer esta valoración dependen de las características físicas del cuello. Bishop ha sido el primero en lograr una cuantificación del examen físico del cuello introduciendo un sistema de numeración por puntos (Tabla 1). Con este método de evaluación es posible predecir el tiempo óptimo para el inicio de la inducción así como también del tiempo que va a requerir una paciente con un test determinado para empezar a ponerse en trabajo de parto. Cualquier paciente con un test de Bishop de 9 puntos ó más, conseguirá una inducción satisfactoria en un tiempo menor de 4 horas.

Con un test de Bishop alto, puede asegurarse que aquellos cambios que constituyen la maduración cervical han ocurrido ya y que no se necesita de otro procedimiento para madurar el cuello. En estas condiciones el cuello responderá óptimamente al estímulo contráctil. Esto fue evaluado más tarde por Friedman y cols. confirmando que el éxito o el fallo de la inducción se correlaciona directamente con el test cervical. Con un test de 9 puntos ó más, no hubo ningún fallo en la inducción. Hubo un 5% de fallos con un test entre 5 y 8 puntos y un 20% de fallos cuando el test cervical fue de 4 puntos ó menos (3). Se puede concluir que la maduración cervical sería especialmente beneficiosa si el test cervical es menor ó igual a 4 puntos. Estos autores demostraron que el test cervical está directamente relacionado con la duración de la fase latente. Aún cuando todos los períodos del trabajo de parto se acortan cuando el test de Bishop es alto estos cambios son más notables en la fase latente. Finalmente concluyeron que de todos los parámetros que entran dentro del Test de Bishop, se considera a la dilatación cervical como el de peso específico o importancia y la posición del cuello la de menor importancia en la predicción en el inicio del trabajo de parto.

CARACTERISTICAS DEL FARMACO IDEAL

El fármaco ideal para la maduración cervical sería aquel que produjera el cambio que más se pareciera al que ocurre durante el proceso normal de maduración cervical.

No deberá producir contracciones uterinas, ni deberá tener efectos sobre el flujo uteroplacentario.

No debe afectar el bienestar materno, es decir, no debe producir náusea, vomito, o diarrea ni infecciones.

No debe afectar embarazos futuros, para lo cual no debe dañar el cuello, y sobre todo no debe producir su rotura.

TEST DE BISHOP

PUNTUACION	0	1	2	3
DILATACION	0	1	2	3
ROTAMIENTO	30%	50%	70%	100%
ALTURA DEL CERVIX	-3	-2	-1 -2	+1 +2
CONSISTENCIA	DURO	MEDIO	BLANDO	-
POSICION	POSTER.	MEDIO	ANTER.	-

TABLA No. 1

No debe requerir de una preparación dificultosa una vez en manos del personal que lo emplea. La aplicación debe ser fácil tanto para el personal médico como para la paciente.

Debe ser seguro y práctico y económicamente debiera estar a disposición de cualquiera que requiera su uso. (1)

MORFOLOGIA DEL CUELLO UTERINO

Diferente a otras estructuras, el cuello uterino no tiene una morfología definida. Teniendo en cuenta la forma y estructura del cérvix, se tienen dos sistemas:

- 1.- La mucosa, incluyendo el epitelio escamoso que recubre la parte vaginal, la unión escamocolumnar, y la mucosa del endocérvix, todos los cuales sufren cambios en los diferentes períodos del ciclo menstrual, embarazo y parto.
- 2.- La pared o sustancia del cérvix, que determina su forma y estructura y le permite llevar a cabo sus funciones vitales de actuar como barrera para retener la gestación y abrirse adecuadamente para permitir la salida del feto.

CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS Y MEDIOS DE SUJECION

El cérvix normal de la mujer tiene 2.5 a 3 cm. de longitud. Su diámetro anteroposterior es de 2 a 2.5 cm. y el lateral o transversal de 2.5 a 3 cm. La diferencia es debida a la forma del canal cervical: recto en el plano sagital y plano en el frontal, con forma de uso. La pared del cérvix objeto de nuestro interés tiene 1 cm. de espesor en toda su longitud.

El cérvix se divide en dos partes, la parte supravaginal y la parte vaginal, correspondientes a las zonas superior e inferior respectivamente de la reflexión vaginal. Esta reflexión esta localizada en la unión del tercio inferior y del tercio medio del cérvix.

Los elementos de fijación del útero, ligamentos pubovesical anterior, ligamentos úterosacros, y los mas importantes, los ligamentos cardinales se fijan en un punto inmediatamente superior a la reflexión vaginal. En la mujer no embarazada, estabilizan el cuello en el centro de la pelvis y durante el embarazo son los elementos en los que el útero se fija para expulsar el feto durante el parto.

El cuello no gestante se compone fundamentalmente de tejido conectivo denso en un 85%, tejido elástico en 1% y músculo en un 10 a 15% según diversos autores. La unión fibromuscular difícil de delimitar sucede en un trayecto de 2 a 3 cm. siendo la transición mas brusca en unos que en otros sitios. La línea de demarcación entre ambas zonas unas veces es recta y otras es ondulada. (1) (12)

HISTOQUIMICA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

En forma general es aceptado que el cérvix desempeña un papel activo durante el embarazo y parto, y que el borramiento y dilatación no es el simple resultado de la acción de las contracciones uterinas, sino que depende en forma importante de la interacción de un proceso de maduración activa del cuello.

Cualquier anomalía en este proceso puede causar considerables problemas obstétricos, que ponen en peligro tanto la vida del feto como la de la madre. Una extensa maduración antes del término puede conducir a un aborto ó a un parto pretérmino, mientras que la ausencia de una maduración normal al final del embarazo es un signo de mal pronóstico, indicando un embarazo prolongado ó un parto posttérmino. Existen además otras condiciones en que sin haber llegado el embarazo al término y por lo tanto sin haber ocurrido este proceso de maduración, es necesario terminar el embarazo con el mínimo de trauma cervical, el mínimo riesgo materno y en el menor tiempo posible.

El cérvix se ablanda durante las primeras etapas del embarazo pero la mayor parte del proceso de maduración tiene lugar en las últimas semanas de esta. Esto probablemente se debe a los cambios en el tejido conectivo que constituye la parte principal del cérvix. (12) . El papel fisiológico del tejido muscular lizo aún no ha sido elucidado.

Bryman y cols. realizaron en 1985 un estudio obteniendo tejido cervical humano por biopsia, y midieron la actividad contractil isométrica. El patrón de contractilidad mas frecuentemente encontrado fué alta frecuencia y baja duración. Las prostaglandinas E2, I2 y F2 alfa tienen un papel inhibitorio de la actividad muscular en embarazos tempranos y no tienen ninguna actividad en el cérvix de mujeres no gestantes, pero fué demostrado que en mujeres gestantes el tejido muscular lizo fué altamente sensible a la estimulación de PGE2. Estos hallazgos pueden poner a punto el papel que las prostaglandinas desempeñan tanto en la preservación del embarazo como en la resolución al final del mismo. (26)

ASPECTOS GENERALES DEL TEJIDO CONECTIVO FIBROSO

La matriz extracelular del tejido conectivo fibroso está formada por fibras colágenas y elásticas, separadas por sustancia fundamental. La colágena proporciona tensión y dureza, la elastina es responsable de la elasticidad muscular, y la función de los componentes de la sustancia intercelular solo se conoce en parte. (1)

COLAGENA

Es la proteína más abundante del organismo. La molécula básica,

llamada tropocolágeno tiene un peso molecular de alrededor de 500 000 daltons, rígida y con dimensiones poco frecuentes, 300 nm de largo por 1.5 nm de diámetro, se compone de tres cadenas individuales y paralelas de polisacáridos entrecruzados en un superhélice. La fibra colágena natural (60 nm de espesor) se compone de moléculas de tropocolágeno que se orientan paralelamente y disponen de tal manera que aparecen formando bandas claras y oscuras, cuando se observan al microscopio electrónico. La composición de los aminoácidos no es frecuente: a excepción de los polipéptidos cortos y en el final de la molécula uno de cada tres residuos es glicina, el aminoácido más pequeño. Además la concentración de aminoácidos tan poco frecuentes como es la hidroxi prolina y la hidroxi lisina es muy alta.

La fibrilla es sujeta mediante enlaces cruzados entre los residuos de hidroxiprolina situados en los telepéptidos y la triple hélice respectivamente. La determinación de hidroxiprolina se emplea a menudo para la cuantificación del colágeno. Se conocen por lo menos siete formas de colágeno genéticamente distintas: Tipo I, estriado cruzado típico. Tipo III, fibras reticulares. Tipo II, en cartilago. Tipo IV, en las membranas basales. Las formas V y VI están presentes únicamente en pequeñas cantidades en diferentes tejidos.

Ekman, Malmstrom y Ulldberg realizaron un estudio en 1986 que provee una evidencia clara de la relación cercana entre la composición bioquímica del cérvix y el curso clínico del parto y de la dilatación cervical. Estudiaron tres grupos de pacientes a los cuales se les tomó biopsia del cérvix determinando la cantidad de colágeno extraíble en los tres grupos. El primer grupo constó de 10 pacientes grávidas con cérvix favorable y trabajo de parto espontáneo, el grupo B incluyó 12 pacientes con cérvix desfavorable a las que se les administró en forma local 0.5 mg. de PGE₂ intracervical, y un tercer grupo de 5 pacientes con cérvix desfavorable y trabajo de parto espontáneo. La dilatación cervical fue significativamente mas larga (18 hr.) para el grupo C comparada con el grupo A (6.7 hr.) y el grupo B (5.0 hr.) (P menor de 0.001). El monto total de colágeno en el grupo C fue significativamente más alto con 8.85 microgramos/mg. comparado con 6.7 para el grupo A y 5.47 para el grupo B.

El monto total de colágeno no extraíble también fue alto en el grupo C, 23.6% comparado con 11.3% en el grupo A y 12.4% en el grupo B (P menor de 0.01). La actividad colagenolítica fue significativamente más alta en las biopsias cervicales del grupo tratado con prostaglandina E₂ 520 U/100 mg. comparado con 360 U/100 mg. del grupo A. De esto se concluyen dos cosas:

- A.- La colágena cervical juega un papel importante en la función cervical en el trabajo de parto a término.
- B.- La actividad de las prostaglandinas E₂ se involucran importantemente en la maduración cervical y en la iniciación y progreso del trabajo de parto. (12)

E L A S T I N A

Se encuentra en la mayor parte de los tejidos conectivos junto al colágeno y a los proteoglicanos. Es el componente principal de las fibras elásticas que pueden ser estiradas en varias veces su longitud para volver rápidamente a su tamaño y forma original al ceder la tensión.

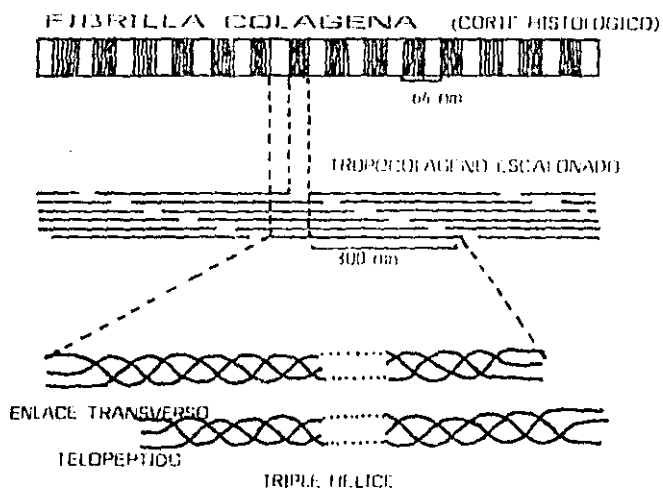


FIG. 1 FIBRILLA COLAGENA.

Se sabe que hay relativamente poca elastina en el cérvix constituyendo el 1% de la cantidad total del tejido conectivo. Entrecruzados formados por cuatro residuos de lisina condensados dentro de la desmosina e isodesmosina parecen ser únicos para la elastina. Algunos autores concluyen que aunque la cantidad de elastina es baja en el cérvix y su distribución caprichosa, su presencia podría tener que ver con la dilatación rápida del cuello durante el período de dilatación y con la rápida involución a su forma normal tras el parto (1).

PROTEOGLICANOS

Son también típicos del tejido conectivo. Están formados por un número de glicosaminoglicanos (mucopolisacáridos ácidos) conectados a un núcleo proteico. Un glicosaminoglicano es una cadena larga y repetida de disacáridos que contienen una hexosamina (glucosamina o galactosamina) y un ácido urónico (ácido glucurónico o ácido idurónico).

Un gran número de grupos sulfato también están presentes a menos en los glicosaminoglicanos dándole a la molécula un aspecto abultado. El condroitín sulfato contiene exclusivamente disacáridos con ácido glucurónico y galactosamina, que son característicos de los proteoglicanos encontrados en el cartílago.

La síntesis de sulfato de dermatán es similar a la del condroitín sulfato, pero algunos residuos de ácido glucurónico son convertidos a ácido idurónico después de incorporarse a la cadena. El sulfato de dermatán, sin embargo, puede ser más o menos como el condroitín sulfato, todo depende del número de residuos de ácido idurónico que contenga.

Los proteoglicanos sulfato de dermatán (80.000 a 400.000 daltóns) son más pequeños que los proteoglicanos del cartílago y se los encuentra principalmente en los tejidos conectivos fibrosos, el ácido hialurónico presente en casi todos los tejidos conectivos probablemente no está unido a ningún núcleo proteico. El sulfato de heparán, al igual que la heparina representada por la N-glucosamina sulfatada, está asociada con las membranas celulares.

Una interacción entre el proteoglicano sulfato de dermatán y el colágeno ha sido recientemente demostrada mediante microscopía electrónica.

Los proteoglicanos están colocados en copas alrededor del colágeno, el núcleo proteico se une a las fibras a intervalos de 64 nm (correspondiendo a la banda D del colágeno). Las cadenas laterales están libres para poder interactuar con otras partes de la fibra colágena o con otras cadenas laterales del sulfato de dermatán. El significado fisiológico de esta interacción es desconocida, pero se ha visto que la orientación y propiedades físicas, in vitro, del colágeno, están modificadas por los glicosaminoglicanos.

DEGRADACION DEL COLAGENO

La triple hélice es resistente a la mayor parte de las proteinasas

extracelulares de los mamíferos, excepto a la collagenasa y leucocito-elastasa

La actividad de la collagenasa se considera esencial para la regulación de la degradación del colágeno, mientras que la elastasa puede estar relacionada principalmente con la degradación de la colágena en las reacciones inflamatorias granulocitodependientes. La fagocitosis seguida de la degradación intracelular por la cataprepaina II y cataprepaina colagenolítica pueden tener su importancia, pero no se sabe si ello ocurre antes de que la fibrilla haya sido parcialmente degradada por la colágena.

Un gran número de células, entre las que se incluyen fibroblastos y leucocitos polimorfonucleares, son capaces de producir collagenasa. Los fibroblastos no contienen un pool intracelular de collagenasa y por lo tanto su secreción depende de la intensidad de su síntesis que es un proceso relativamente lento. Los leucocitos por otra parte contienen collagenasa en sus gránulos y en consecuencia pueden ser importantes en la rápida e imprevista degradación colágena que se ve en las reacciones inflamatorias.

La collagenasa a menudo es aislada en una forma latente inhibida por un péptido de 20 000 daltóns que puede eliminarse por digestión proteolítica. Se piensa que esta forma latente de collagenasa está unida a un sustrato. Si éste es así la producción de pequeñas cantidades de activadores (enzimas o glutatión) puede inducir un incremento drástico en la actividad de la collagenasa, de esta forma se compensa la falta de pool de collagenasa intracelular de los fibroblastos. La anticollagenasa BI y microglobulina A2 son los inhibidores de la collagenasa y probablemente juegan un papel importante en la regulación y eliminación de la enzima. Los agentes quelantes del calcio como EDTA son efectivos inhibidores *in vitro*.

La elastasa leucocitaria es una proteasa sérica localizada en los gránulos azulófilos de los leucocitos polimorfonucleares, degrada no solo elastina, sino también colágena, fibrina, fibronógeno, y proteoglicanos del cartilago. Esta acción degradativa sobre el colágeno es diferente a la ejercida por la collagenasa pero quizá no menos efectiva. Se piensa que estas dos enzimas pueden actuar en forma sinérgica. La elastasa puede tener importancia para la degradación inespecífica del tejido conectivo durante las reacciones inflamatorias, mientras que la collagenasa juega un papel más importante en una regulación controlada. La acción de la elastasa es inhibida por el inhibidor inespecífico antitripsina A1.

TEJIDO CONECTIVO CERVICAL

El cérvix uterino de mujeres fértiles no gestantes, contiene un 80% de agua. La molécula dominante en el material seco es el colágeno (85% del peso seco) el 70% del tipo I y el 30% del tipo III. La sustancia básica contiene elastina y proteoglicanos. El sulfato de dermatán es el glicosaminoglucano cuantitativamente dominante, pero también se encuentra sulfato de heparán en el 15% y ácido hialurónico en el 15%. El sulfato de heparán está poco sulfatado y puede originarse en los vasos.

El sulfato de dermatán del cérvix humano es relativamente pequeño con un peso molecular de 100 000 daltóns tiene un núcleo proteico con dos o tres cadenas laterales de glicosaminoglucanos y un oligosacárido. El núcleo proteico tiene pocos residuos de treonina pero altas concentraciones de aspartato, glutamato, leucina y residuos de cisteína. La mitad del glicano de los proteoglicanos es exclusivamente sulfato de dermatán con una estructura copolimérica y cantidades iguales de ácido idurónico y glucurónico en los disacáridos.

Se puede concluir en base a éstos datos que la composición química del tejido conectivo fibroso cervical, es muy parecida a la de la piel y esclerótica. La cantidad y tipo de colágeno así como la estructura de los proteoglicanos dermatán sulfato son similares. Esto no sorprende ya que las propiedades físicas del tejido cervical fuera del embarazo son similares a las de la piel.

Durante el embarazo la distribución de la colágena en el cérvix decrece en un 19% (peso en seco) a un 13%, en el postparto inmediato, algunos autores han encontrado que la cantidad de colágena degradada era alta en las biopsias de mujeres en el postparto inmediato mientras que era baja en mujeres sin gestación.

Es por lo tanto obvio que el colágeno juega un papel fisiológico en el parto ya que existe una relación proporcional entre la concentración del colágeno de la parte más baja del cérvix y la duración del periodo de dilatación. (12)

Uldbjerg, Dimsten y Ekman igual que otros autores (1) (12) han encontrado y determinado la concentración media de colágena en muestras cervicales tomadas inmediatamente después del parto. Los autores mencionados encontraron que la concentración de colágena después del parto fue de 22 mg cromogramos/mg. en las mujeres cuya dilatación duró 4 hr. y de 83 microgramos/mg. en aquellas que la dilatación llegó a 10 hr. El análisis estadístico de éstos resultados demostró que las pacientes con un trabajo de parto no complicado (por ejemplo en las que la duración del trabajo de parto no superó las 12 hr.) el tiempo gastado en pasar de 2 a 10 cm. de dilatación dependió en un 85% de la concentración de colágena y sólo en un 15% de otros factores tales como la actividad uterina. Por ello se deduce que las pacientes con un alto contenido de colágena probablemente sean las que tienen partos prolongados.

Esto es apoyado por otros autores (12) (16), pero aún requiere de mas estudios para su comprobación. Por otro lado no se ha evidenciado que el tipo de colágena cambie durante el proceso de maduración cervical.

Los proteoglicanos también se muestran en menor concentración en el cérvix de mujeres gestantes pero no fué tan llamativo como la disminución en la colágena, la elastina del cérvix tiene baja concentración pero podría tener relación importante con la recuperación del cuello inmediatamente después del parto.

De lo anteriormente expuesto se puede sugerir que la colágena inmadura encontrada en mujeres no gestantes está ya desecha en el embarazo temprano y reemplazada por colágena extractable en el embarazo a término. Esto significa que tanto el metabolismo como la síntesis del colágeno es alta durante el embarazo existiendo una continua remodelación del cuello. La concentración del tejido conectivo (colágena y proteoglicanos sulfato de dermatán) disminuyen marcadamente en el embarazo avanzado y la concentración a término es un tercio de la existente en los cuellos no gestantes. La mayor parte del metabolismo ha tenido lugar antes del inicio del parto, aunque también pudiese tener alguna degradación más durante el período de dilatación. Esto puede explicar por qué, por ejemplo la prostaglandina E2 es superior en eficacia a la oxitocina para la inducción del parto en aquellas pacientes con cuello muy inmaduro, ya que la PGE2 en contraste con la oxitocina induce la destrucción de la colágena. En aquellas pacientes con un cérvix maduro y que no necesitan la degradación de la colágena antes de iniciar la dilatación, la inducción con oxitocina simplemente es suficiente.

CATABOLISMO DEL COLAGENO

Recientemente se ha podido extraer colagenasa del cérvix de mujeres y se ha encontrado que el 69% de la colagenasa está formada por un complejo con la macroglobulina A2, el 27% está en forma activa libre, mientras que un 4% existe como proenzima. La macroglobulina A2 es una molécula grande que existe principalmente en la sangre y el tejido perivascular. En diversos estudios Kitamura y col. por un lado y Ekman y col. por otro se ha comparado la acción de la colagenasa en muestras cervicales tomadas en pacientes en el postparto inmediato y de pacientes no gestantes ó pacientes con trabajo de parto prolongado. El primer autor en biopsias tomadas del cérvix durante una cesárea y de cérvix de pacientes no gestantes, encontró que la actividad total de la colagenasa se incrementaba de 38 U/100 mg. a 123 U/100 mg. durante el embarazo (1). Ekman y col. por su parte determinaron que la actividad colagenolítica fué significativamente más alta en biopsias de pacientes tratadas con PGE2 520 U/100 mg. comparado con 380 U/100 mg. de pacientes con trabajo de parto espontáneo y cérvix maduro y significativamente mas alta en estos dos grupos que en un grupo de pacientes con un cérvix desfavorable y sin tratamiento previo con PGE2 (12).

REGULACION HORMONAL DEL METABOLISMO DEL TEJIDO CONECTIVO CERVICAL

Parece que los estrógenos, progesterona, relaxina, prostaglandinas, reocotrienes y catabolinas pueden ser mediadores de importancia en la regulación de la síntesis y catabolismo del tejido conectivo del cérvix.

La prostaglandina E2 puede regular el nivel de AMP-C en la célula diana obteniendo efectos rápidos. En los fibroblastos del granuloma de rata "carreginen" sin embargo, la PGE2 alfa aumenta la actividad de la sintetasa de ácido hialurónico por un mecanismo de inducción enzimática que ocurre media hora después de añadirla. Ambos mecanismos (regulación de AMP-C e inducción enzimática) pueden ser importantes en el proceso de maduración cervical mediante prostaglandinas. La modulación en la síntesis de la colágena, proteoglicanos, ácido hialurónico y también otros componentes del tejido conectivo corren a cargo de las prostaglandinas. Así se puede explicar la remodelación del cérvix durante el embarazo, pero difícilmente la repentina maduración que ocurre al final del embarazo.

La aplicación local de PGE2 en pequeñas dosis se ha podido comprobar que ocasiona en muy pocas horas una maduración cervical aún en ausencia de contracciones uterinas. Este proceso conlleva en la mayoría de los casos una enorme actividad proteolítica, degradándose la colágena y demás componentes del tejido conectivo. Szalay y col. han comprobado un 50% de incremento en la actividad colagenolítica de pacientes tratadas con PGE2 en comparación con pacientes no tratadas, esto es apoyado por Bryman y col. (26)

El tipo de célula responsable de la actividad enzimática de la prostaglandina E2 no se ha identificado. Su efecto relativamente rápido hace pensar que se trata de una liberación de colagenasa/elastasa almacenadas en los leucocitos. El exámen en microscópio electrónico sin embargo indica la posible intervención de los fibroblastos. Después del tratamiento estas células expuestas a PGE2 se llenan de vesículas localizadas cerca de la membrana plasmática. Los fibroblastos alertados pueden fagocitar los productos de degradación y segregar colagenasa y activadores. Los prostanoídes pueden tener también un papel fisiológico en la maduración del cuello. Se ha estudiado el metabolismo del ácido araquidónico en homogenizados de cuello uterino humano, el producto predominante fué la prostaciclina pero también aparecieron pequeñas cantidades de PGE2 (26).

Hay buenas razones para creer que los estrógenos están involucrados en la maduración cervical, algunos autores como Machizuki y col. han podido observar que la inyección intravenosa de sulfato de dehidroepiandrosterona provocó un incremento en los niveles de 17- β -estradiól tanto en el suero como en el tejido cervical de 20 pacientes con embarazo de término. Además cuando la colagenasa aumentó como se determinó por cultivo celular, la maduración cervical ocurrió en las cuatro horas siguientes.

Una hipótesis especulativa señala que los estrógenos (17- β -estradiól) sensibilizan el cuello uterino a las prostaglandinas. Esto podría explicar porque la potencia farmacológica de la PGE2 aumenta durante el embarazo. (1) (26)

El efecto de los estrógenos pudiese estar mediado por dos vías, por la síntesis de receptores de prostaglandinas, ó bien por la producción extracelular latente de colagenasa que estaría preparada para ser activada por las prostaglandinas.

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

PROSTAGLANDINAS.

Como resultado de observaciones independientes efectuadas en 1933 y 1934 por Goldblatt y Euler, que hallaron material vasodestructor y constríctor del músculo lizo en el plasma seminal humano, se inició la investigación de este material existente en el extracto de próstata al cual Euler le dio el nombre de prostaglandina. 25 años después Bergstrom y Sjövall aislaron dos prostaglandinas PGE₁ y PGE₂ alfa de las glándulas vesiculares del carnero y en 1962 Ryhago y Samuelsson elucidaron la estructura y demostraron que eran derivados del ácido prostanoico. Posteriormente se encontró que en varios tejidos de la economía existen numerosos derivados de este ácido graso y a esta familia de compuestos se les ha dado el nombre genérico de PROSTAGLANDINAS.

En los últimos años existe un gran interés en estas sustancias debido a que sus múltiples efectos se pueden detectar prácticamente en toda la economía. Las prostaglandinas son ácidos grasos que contienen 20 carbonos en una molécula, con dos cadenas laterales que se extienden desde un anillo de ciclopentano, en general se distinguen tres categorías, 1, 2 y 3 denominadas así debido al número de dobles ligaduras existentes en las cadenas laterales. La nomenclatura E, Z, A, y R se utilizan para cambios presentes en el anillo ciclopentano. FIG. 2

Se ha sugerido que las prostaglandinas son hormonas, sin embargo éstas, por definición, son sustancias que se secretan en el torrente sanguíneo y actúan a distancia de un órgano efector, mientras que las prostaglandinas se sintetizan en la mayor parte de los tejidos y producen su efecto en la célula que las formó ó muy cerca de ella. Por otro lado, la difusión en el torrente sanguíneo, causan dilución y reducción en sus concentraciones a niveles inefectivos para su acción además de metabolizarse a formas inactivas.

Los agentes responsables de la síntesis de prostaglandinas o sintetetasas, son enzimas microsomales que catalizan la formación de sustancias a partir de ácidos grasos. La formación de PGF es la terminación de esta vía metabólica, sin embargo, la PGF se forma a partir de PGE y esta a su vez puede ser convertida a PGA ó PGB. (6)

La etapa inicial en la síntesis de prostaglandinas (y compuestos relacionados) incluyen la rotura del ácido araquidónico para las prostaglandinas de la serie 2 ó ácido dihomo-gama-linoléico para la serie 3 y probablemente del ácido eicosapentatenoico para la serie 5, de lugares de esterificación de fosfolípidos de la membrana, y en menor grado en triglicéridos y ésteres de colesterol. Las prostaglandinas de la serie 2 parecen tener mayor importancia en los tejidos humanos.

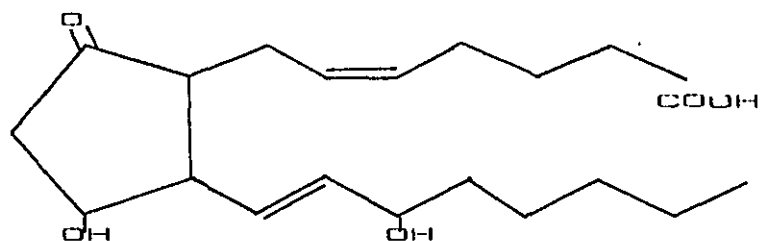


FIG. 2 PROSTAGLANDINA E2

El ácido araquidónico esterificado no puede convertirse en prostaglandinas a menos que esté hidrolizado y en forma no fijada (FIG. 3 ETAPA 1). Una enzima que tiene mucha importancia para esta acción en algunas células es la fosfolipasa A2 que rompe el ácido araquidónico de la fosfatidilcolina, el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina. Además, datos recientes sugieren que una fosfolipasa C puede separar una porción inositol del fosfatidilinositol en las plaquetas, a partir del cual puede liberarse ácido araquidónico por acción de una lipasa de diacilglicerido.

Una vez liberado el ácido araquidónico debe alcanzar los microsomas (y quizá la cubierta nuclear) que es el principal lugar de síntesis de prostaglandinas, en donde se encuentra un complejo enzimático que sirve para dos funciones:

A.- La primera (ciclooxigenasa FIG. 3 ETAPA 2) añade oxígeno molecular al ácido graso y lo cicliza dando el endoperoxido cíclico PGG2.

B.- Luego actúa sobre PGG2 la segunda función enzimática (la actividad Peroxidasa FIG. 3 ETAPA 3) convirtiendo así la PGG2 en PGH2 con la producción de radicales de oxígeno inestables y tóxicos.

Diversos cofactores contribuyen a la actividad máxima de síntesis de prostaglandina, incluyendo hem, glutatión reducido (GSH), triptófano, hidroquinona y adrenalina. Aunque varios de estos agentes tienen en común la propiedad de ser sustancias reductoras aromáticas (fenólicas) no está comprobado que su acción estimulando la síntesis de prostaglandina tenga lugar por vía de tal capacidad. PGH2 puede ser convertida por otras enzimas (isomerasas y reductasas) ó por vía de la síntesis de prostaciclina o la síntesis de tromboxano, hasta prostaciclina (PGI2) ó tromboxano (Tx) respectivamente FIG 3 ETAPA 4-7 con producción de metanildaldehído y H₂O₂.

Además de esta vía bien estudiada, ha despertado interés recientemente, una segunda vía gracias a lo cual el ácido araquidónico se convierte por vía de la enzima lipoxigenasa (FIG. 3 ETAPA 8) en una serie separada de metabolitos.

El primero ("HPFIE") puede convertirse en otros productos, los leucotrienos, que ejercen acciones importantes en la cascada inflamatoria (2)

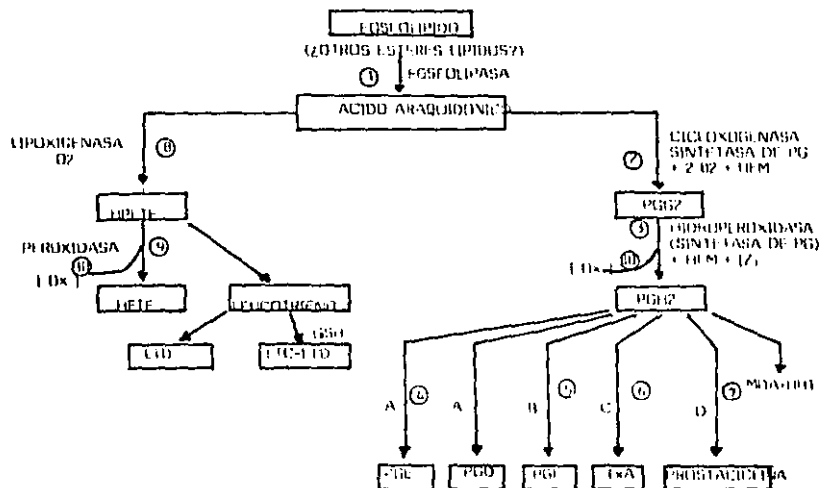
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Se han descrito muchos efectos en diversos aparatos y sistemas y es claro que cada uno varía mucho en actividad y potencia y aún más algunos miembros de esta familia tienen efectos que se contraponen.

APARATO DIGESTIVO:

Ejercen su acción casi enteramente en el músculo lizo estimulando

CASCADA DEL ACIDO ARRAQUIDONICO



- A.- ISOMERASA GSH
- B.- REDUCTASA
- C.- SINTETASA DE TX GSH
- D.- SINTETASA DE PG

FIG. 3

el estómago y el intestino a la contracción casi sin ningún componente neural. Esto se traduce clínicamente en aparición de náusea, vómito ó diarrea.

APARATO CARDIOVASCULAR:

Acción básicamente depresora del sistema cardiovascular, siendo lo más llamativo la caída de TA. (4)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Sedación y catatonía por inyecciones ventriculares, reflejos espinales aumentados o deprimidos.

EFFECTOS METABOLICOS:

Las prostaglandinas estimulan la lipólisis en los depósitos grasos, aumentando con ello la cantidad de ácidos grasos libres en sangre. (4)

Sigue siendo objeto de discusión si la PGE es estimulador ó inhibidor de la secreción de insulina. La mayor parte de los datos parecen favorecer un papel inhibitor in vitro. La importante observación in vivo según la cual PGE puede tener efectos estimulantes con las concentraciones normales de glucosa, pero efecto inhibitor en presencia de concentraciones elevadas de la misma puede dar la pista para resolver este problema.

Ello plantea la posibilidad de que el principal papel fisiológico de PGE en el islote pancreático sea el modular negativamente la liberación de insulina estimulada por la glucosa, y en tal sentido contrarrestar las acciones moduladoras positivas del AMP-cíclico. Si es así cabría suponer que PGE es un agonista débil de la adenilciclase de la célula beta, que interfiere con la estimulación para la generación de AMP-cíclico por agonistas más potentes. Aunque se comprueba que PGE y PGD pueden estimular la secreción de glucagón y la producción de glucosa, se necesita mas información antes de admitir éstas conclusiones. (2)

O X I T O C I N A .

DuVigneaud y col. en 1953 y 1954 determinaron la estructura química de la HDA y la oxitocina y efectuaron la síntesis completa de la misma.

Inicialmente estos dos octapéptidos fueron estudiados en forma conjunta en los extractos de neurohipófisis, encontrando que producían vasoconstricción (principio presor) y estimulación del músculo lizo uterino y de la glándula mamaria (principio oxitócico).

De la neurohipófisis de buey Van Dyke y col. en 1952 aislaron una proteína, la neurofisiña, que poseía todas estas propiedades en la misma proporción que los extractos brutos de la glándula. Sin embargo con procesos relativamente fáciles es posible separar de ésta proteína los dos polipéptidos HAD y Oxitocina, que son los que poseen la actividad biológica de los extractos. Empleando el procedimiento de Van Dyke modificado se ha logrado identificar en el extracto de la glándula dos proteínas muy afines, los neurofisiñas I y II cuyo peso molecular está al rededor de 20 000 y selectivamente se unen con una a tres moléculas de HAD o de Oxitocina. Las actividades características de estos octapéptidos dependen de la parte pentapeptídica cíclica y de la cadena lateral tripeptídica. (FIG. 4)

Estos octapéptidos neurohipofisarios son comunes en todos los mamíferos excepto en el cerdo, en el que se ha encontrado que la HAD contiene lisina en lugar de arginina. (4)

Es evidente que la oxitocina desempeña un papel fisiológico muy distinto al de la HAD. Sin embargo, hay una íntima relación en la formación, almacenamiento y liberación de ambas hormonas. Las respuestas fisiológicas - (antidiuresis, eyección de leche y cambios en la contractilidad uterina) indican que hay liberación simultánea aunque el estímulo sea distinto, adecuado para la secreción de HAD como la hiperosmolaridad, adecuado para la secreción de oxitocina, como la succión mamaria, parto o coito, ó inespecífico como el dolor o la aprensión.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Hasta hace pocos años, la oxitocina que se empleaba en terapéutica y en investigación estaba en forma de extractos purificados del lóbulo posterior de la hipófisis, contaminados con una pequeña cantidad de HAD. Hoy se emplea oxitocina sintética pura, y los efectos que describiremos, en lo que

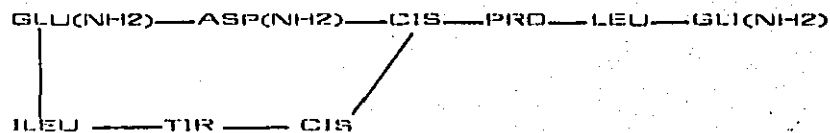


FIG. 4 FORMULA ESTRUCTURAL OXYTOCINA

sigue, son los efectos de la hormona pura. Sin embargo, debe recordarse que la oxitocina misma tiene una ligera pero no insignificante actividad antidiurética y vascular que puede manifestarse cuando se emplean altas dosis.

UTERO:

La oxitocina estimula la actividad eléctrica del músculo uterino así como la actividad contráctil. Con altas dosis se produce sostenida morrea del potencial de membrana en reposo. Estos efectos dependen en alto grado de la presencia de estrógenos. Cuando el nivel de estrógenos es bajo, el efecto de la oxitocina está muy reducido. La sensibilidad del útero aumenta paulatinamente durante la gestación, y después en forma brusca en un lapso breve anterior al parto.

La inyección de oxitocina directamente en el miométrio produce contractura sostenida.

Paradójicamente el útero no gravido humano, da siempre una respuesta mucho mayor al principio antidiurético que al oxitócico de la hipófisis posterior. En la gestación a término el útero responde mucho mas al principio oxitócico. El hecho de que el útero humano no gravido responda con más facilidad a la HAD ha sido confirmado por los estudios de Torpin y col. sobre la dismenorrea, quienes encontraron que el dolor menstrual podría relacionarse con una elevación del tono uterino y que la presión intrauterina podía ser provocada con regularidad con HAD pero no con oxitocina aún en grandes cantidades. (4)

GLÁNDULA MAMARIA:

Favorece la eyección de leche estimulando la contracción del músculo lizo que rodea las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria.

APARATO CARDIOVASCULAR:

Produce un transitorio pero marcado efecto relajante del músculo lizo vascular, favoreciendo la disminución de la presión sistólica y más aún de la diastólica, esta situación se acompaña de taquicardia refleja y aumento de gasto cardíaco. (4)

EFECCIÓN ANTIDIURÉTICA:

Otro importante efecto secundario de la oxitocina es la antidiuresis, provocada por la resorción de agua libre. En mujeres sometidas a una diuresis como respuesta a la administración de agua, la infusión continua de 20 mU/min. de oxitocina suele producir una reducción demostrable del flujo urinario. Cuando la tasa de infusión se eleva a 40 mU/min., el flujo urinario dis-

minuyó en forma notoria. Con dosis de esta magnitud es posible provocar una intoxicación acuosa si se administra oxitocina en un gran volumen de solución dextrosa sin electrolitos. En general es preferible aumentar la concentración de hormona que elevar la velocidad de infusión de una solución muy diluida - durante un período relativamente largo. El efecto antidiurético de la oxitocina administrada por vía intravenosa desaparece al cabo de unos minutos de - suspendida la infusión. La inyección de 5 a 19 U de oxitocina en bolo también tiene efecto antidiurético, pero la posibilidad de una intoxicación acuosa es menor ya que el vehículo no consiste en grandes cantidades de solución acuosa sin electrolitos. (5)

MÉTODOS DE MADURACIÓN CERVICAL

La evolución de los cambios clínicos en el cuello uterino que ocurren antes del comienzo del parto, se denomina maduración cervical, y es un proceso que lleva consigo un reblandecimiento físico, un abortamiento y una dilatación del cuello. No está bien delucidado el momento exacto en el cual ocurre éste proceso, pero se postula que puede ocurrir entre 12 hr. como mínimo y 6-8 semanas como máximo antes del parto.

Aún cuando se conoce el hecho de que el cérvix influye en el resultado del parto, se tiene la tendencia a considerarlo como un elemento pasivo. Actualmente este concepto debe abandonarse al aumentar los conocimientos de la histología y bioquímica del cérvix, por lo que hoy que considerar - que el cérvix juega un papel mucho mas importante y activo de lo que se había considerado.

Debe de insistirse, sin embargo que una buena interacción entre miometrio y cérvix es indispensable para obtener un resultado satisfactorio.

Cada día es mas evidente que la prostaglandina E2 juega un papel esencial en la iniciación y mantenimiento del parto en la especie humana. Se ha podido conseguir la inducción del parto administrando prostaglandina E2 - por vía intravenosa, mucosa nasal, extraamniótica, intravaginal o intracervical.

Karin y Sharma en 1971 fueron los primeros que intentaron la inducción clínica del parto a término mediante la administración oral de prostaglandina E2 logrando inducir con éxito 19 de 60 pacientes en las que se emplea la droga.

Desde ese momento se han publicado diversos trabajos que informan de una proporción de éxitos en un promedio del 85%. La mayor parte de los estudios estan orientados a evaluar eficacia, dosificación, resultados, efectos secundarios y desventajas.(1)

PGE2: INDUCTOR DE MADUREZ CERVICAL

Ya que las prostaglandinas se definen como hormonas de acción local, parece lógico que el método mas efectivo sea el encaminado a aplicarlas lo mas cerca posible de la célula diana. La administración debe conseguir la mayor eficacia con el mínimo de efectos secundarios. (??)

En 1977 Calder y Embrey indujeron partos a término con cuellos muy desfavorables, mediante la aplicación única de prostaglandina E2 diluida

en un medio viscoso (hidroxietilmetilcelulosa-Tylosa) con dosificación de 0.2 y 0.4 mg. por medio de un catéter colocado en el canal cervical. En una gran parte de las pacientes el parto fue inducido con éxito y tuvo lugar sin necesidad de una estimulación posterior con oxitocina. Estos datos y otros que son semejantes han sido publicados posteriormente por diversos autores.

Kristoffersen y col. en 1986 publicaron un trabajo en el cual comparan un grupo tratado con prostaglandina F2 y otro sin prostaglandina, en relación a la valoración cervical a las 12 hr. de aplicación, reportando que 10 de las pacientes tratadas tuvieron un parto vaginal sin necesidad de una estimulación adicional de oxitocina. (7)

Ulmsten y col. en su estudio publicado en 1976 utilizaron un gel de PGE2, siendo el gel Hidroxipropilmetilcelulosa, con dosificación distinta, 0.1 y 0.5 mg. aplicada en dosis única en el canal cervical, concluyendo que los resultados obtenidos fueron tan buenos con una dosis como con otra. Rath, Mayor y Hildebrandt, más recientemente publicaron los resultados de un estudio doble ciego en 30 mujeres nulíparas con similar edad gestacional a las que se les aplicó 0.1 y 0.5 mg. de PGE2 en gel para madurar cérvix antes del parto en el primer trimestre, encontraron que si bien no existe diferencia en cuanto al grado de reblandecimiento con una ó otra dosis, si la hubo en cuanto a la aparición de dolor y efectos sistémicos cuando la dosis fue mayor. (22)

Numerosos estudios han sido destinados a determinar la elevación en los niveles séricos de oxitocina, progesterona, y un metabolito de prostaglandinas, la 13-14 dehidro-15-ceto-PGE2 alfa. Entre ellos podemos describir el de Grubermer en 1986 con un estudio prospectivo al azar con 30 pacientes con embarazos postérmino e índice tocotónico bajo, tratadas con aplicación cervical de 1.5 mg de PGE2 al grupo de estudio y 3 c.c. de solución salina al grupo control. 12 pacientes del grupo de PGE2 y 2 del grupo control tuvieron su parto dentro de las 24 hr. posteriores a la aplicación (P menor de 0.001). En todas las mujeres que iniciaron trabajo de parto la PGFM se elevó progresivamente y los niveles de progesterona disminuyeron conforme aumentaba la dilatación cervical. Fue evidente que la concentración de PGFM fue mayor en las pacientes tratadas con PGE2 que en la no tratadas. Esto lo comprobaron por radioinmunoensayo en 8 muestras tomadas a cada paciente. Ellos postulan que que la elevación de PGFM podría ser debida a estimulación endógena de PGE2 alfa producida por estimulación local de PGE2. (8)

Estos datos no son apoyados por Fuchs y col. quienes obtuvieron éxito en la inducción del parto sin encontrar elevación en los niveles plasmáticos de PGFM. (19)

Otro autor sin embargo encontró en su estudio que la PGFM no se incrementó significativamente durante las primeras 8 hr. posteriores a la aplicación pero cuando la dilatación fue superior a 6 cm. se observó un incremento significativo de este metabolito. Igualmente hizo notar que los niveles plasmáticos de oxitocina fueron elevados a los 60 minutos de aplicación y que se incrementó conforme avanzaba la dilatación. (24)

La importancia de este metabolito PGFM fue puesto de manifiesto en 1984 por Reddi, Kambaran, Norma y Joubert, quienes midieron las concentraciones plasmáticas de PGE2, PGE2 alfa, 13-14 dehidro-15-ceto PGE2 alfa y trom

boxano por RIA en muestras de líquido amniótico de 22 multigestas durante el trabajo de parto. El trabajo de parto se asoció con un incremento significativo de PGE, PGF y PGFM con correlación cercana a la dilatación cervical (P menor de 0.05). En 12 pacientes con trabajo de parto demorado hubo un descenso significativo de PGE y PGFM (P menor de 0.002 y 0.05 respectivamente) sin otra diferencia en los otros prostanoídes. La administración de oxitocina en el grupo tratado no mostró efectos en la concentración de los prostanoídes en cuestión. (17)

En cuanto a la progresión en la dilatación cervical o al incremento del índice tocolítico se han publicado numerosos estudios todos apoyando la efectividad de PGE2 para inducir la maduración del cérvix, tanto en embarazos tempranos como en embarazos tardíos.

Los reportes van desde un 92% de efectividad, al modificar el índice de Bishop hasta en 3 puntos (9) después de 12 hr. hasta reportes de progresión en 6 puntos después de 8 hr. de tratamiento. (13)

Diversos estudios apoyan de una forma u otra la efectividad de PGE2 sobre oxitocina. (9) (11) (14) (22)

En cuanto a la progresión en el índice de Bishop, dilatación cervical y resolución del embarazo, se publicó un estudio realizado con 100 mujeres con índice de Bishop bajo y embarazo de término, se les aplicó 0.5 mg. en 2.5 ml. de gel. 12 hr. antes de iniciar estimulación con oxitocina. Un grupo control solo recibió estimulación con oxitocina. Cada grupo consta de 50 pacientes. Encontraron que 46 de 50 pacientes pretratados con 0.5 mg. de PGE2 el índice de Bishop progresó 3 puntos en comparación con el grupo no tratado en el cual no hubo incremento significativo. Después de la aplicación del gel 16 pacientes tuvieron un parto vaginal en un intervalo de 12 hr. sin estimulación adicional de oxitocina en comparación con solo 3 del grupo no tratado. (9)

Aún cuando se ha demostrado la eficacia de PGE2 para modificar las condiciones cervicales y favorecer la dilatación cervical, son pocos los estudios que indican las características del trabajo de parto. La mayoría coincide en afirmar que la dilatación cervical progresó con una menor actividad uterina en los grupos tratados con PGE2. (16) (10) (25) (34)

Un estudio significativo es el presentado por Chattopadhyay y col. en el cual comparó 150 granmultíparas entre 38-42 semanas de gestación a las cuales se les aplicó PGE2 en tabletas vaginales, comparado con un grupo de 150 granmultíparas con igual edad gestacional inducido con oxitocina. En el grupo de estudio 142 de 150 pacientes (94.6%) se logró una inducción satisfactoria y 142 de las 150 (94.6%) tuvieron un parto vaginal. El promedio de duración de la fase activa del trabajo de parto fue de 2.1 ± 0.29 hr. cuando el parto fue el primer día de la inducción, en comparación con 4.7 ± 2.2 hr. en el grupo control. De igual manera la duración del segundo y tercer período fue más largo en el grupo control y las complicaciones mayores. Ellos concluyen que en base a las características del trabajo de parto inducido con PGE2 aplicadas localmente, es un método seguro para la madre y el feto. (10) (21) (30) (32) (34)

En general todos los reportes mencionan un riesgo mínimo para

para el feto, indicando que es bajo el riesgo de hiperestimulación uterina.

Se han ensayado diversos métodos de aplicación de PGF₂, siendo lo más frecuente la aplicación mediante un vehículo viscoso o gel, otros métodos incluyen la vía oral, mostrando una efectividad variable en cada caso.

El gel más frecuentemente utilizado es la hidroxipropilcelulosa, que proporciona un medio viscoso firme que facilita la aplicación. Se ha documentado mediante distintos estudios que el gel en su forma inerte no aumenta la efectividad de la PGF₂ y que en los grupos control no hubo modificaciones de los parámetros estudiados. (4) (19) (30) (31)

Además del vehículo se han estudiado diversos métodos de aplicación, bien mediante sonda foley aplicada en el canal cervical, hasta adaptados que mantienen el gel en el canal durante todo el tiempo de la inducción. (21)

Si bien la dosis no logra establecerse con claridad dada la disparidad entre los estudios reportados, no es distinto lo que sucede en cuanto al sitio de aplicación para lograr una mayor respuesta, si bien se sabe que las prostaglandinas actúan cerca de la célula efectora y que una vez en la circulación general estas pueden inactivarse, sería deseable que la aplicación en el órgano efector en este caso el cérvix, sea el sitio más adecuado. Existen reportes de efectividad alta aún cuando la aplicación sea por vía oral. Veland y Conrad postulaban que la PGF₂ es un método seguro y efectivo cuando la aplicación es por vía oral para inducir parto en pacientes con embarazo de término que no habían iniciado trabajo de parto y que tenían un índice tocográfico menor de 5. Ellos estudiaron este grupo comparado con otro que desarrolló trabajo de parto espontáneamente y encontraron que la dilatación cervical en la fase activa fue de 2.73 cm/hr. comparado con lo reportado por Hendricks y col. para el trabajo de parto ideal de 2.12 cm/hr. y esto sin aumentar en forma significativa la actividad uterina. (32)

Friedman y Sachtheman en 1974 publicaron un trabajo similar en el que reportaron una fase activa con dilatación más rápida en las pacientes tratadas con PGF₂ de 3.3 cm/hr. comparado con 2.98 cm/hr. para el grupo control. (32)

Siendo la aplicación local la más deseable aún hay discrepancia en cuanto al sitio exacto de aplicación. Algunos autores postulan que la aplicación de tabletas o supositorios vaginales es efectiva, otros como Fuchs encuentran que la aplicación extramniótica es más efectiva que la aplicación intracervical, ya que en su grupo de estudio el trabajo de parto se inició espontáneamente en el 80% de los pacientes que recibieron PGF₂ extramniótica y en 50% de las pacientes que recibieron PGF₂ intracervical, comparado con el grupo control en el que ninguna inició trabajo de parto espontáneo. (19)

En cuanto a embarazos tempranos que deben ser terminados por indicación médica, es un método igualmente efectivo. Dicha indicación puede derivar de situaciones como ruptura prematura de membranas, degeneración del trofoblasto, nuevo muerto retenido o muerte fetal intrauterina. Diversos estudios apoyan esta afirmación. Un estudio realizado con pacientes con aborto fallido aplicando 1.0 mg. de PGF₂ y otro grupo con muerte fetal y embarazo avanzado con el mismo esquema de manejo y otro esquema de 0.5 mg. concluye

que en embarazos tempranos la dilatación cervical fué mas evidente con dosis de 1.0 mg. que con 0.5 mg. al contrario de los embarazos avanzados en los que una dosis de 0.5 mg. es suficiente. Postulan concluyendo que la instalación de 1.0 mg. de PGE₂ intracervical es un método efectivo y seguro para inducir dilatación cervical antes de evacuar el útero y que la frecuencia de lesiones cervicales es significativamente menor en el grupo pretratado. Igualmente aseguran que es efectiva la dosis de 0.5 mg. para inducir trabajo de parto en pacientes con muerte fetal intrauterina y embarazo avanzado. (25)

Un estudio similar con 30 pacientes embarazadas en el primer trimestre nullíparas, con indicación de terminación del embarazo recibieron en un estudio randomizado doble ciego, 0.5 mg, 0.05 mg, y 0.1 mg. de PGE₂ intracervical 8 hr. antes del legrado, se evaluó el número de pacientes que expulsaron completos o incompletos los productos de la concepción, la facilidad para pasar a través del canal cervical midiendo con un tonómetro, el grado de dolor experimentado por las pacientes y la frecuencia de complicaciones sistémicas. Observaron que la aplicación de 0.1 mg. de PGE₂ es el método mas efectivo, sin embargo en comparación con los otros dos esquemas de dosificación, también es el que causa mas dolor y mas necesidad de utilizar analgésicos. La aplicación de 0.05 mg. sin embargo logró una dilatación aceptable antes del legrado y no causó efectos sistémicos gastrointestinales ni dolor en bajo vientre que requiriera de analgésicos. (27)

Los efectos secundarios mas frecuentemente descritos con las dosis utilizadas se refieren a: dolor tipo cólico hipogástrico principalmente en embarazos tempranos, sintomatología gastrointestinal, del tipo náusea, vómito y evacuaciones diarreicas. No se han reportado efectos adversos sobre sistema nervioso central, y a las dosis utilizadas no hay respuesta sobre sistema cardiovascular. (6) (13) (21) (25) (27)

O B J E T I V O S

OBJETIVOS PRIMARIOS

En el presente estudio nos proponemos evaluar un método de maduración cervical en cuanto a:

1.- EFECTIVIDAD

2.- SEGURIDAD

3.- APLICABILIDAD

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- DISMINUIR EL TIEMPO DE RESOLUCION DE PROBLEMAS QUE REQUIEREN DE ESTE METODO.
- 2.- DISMINUIR LAS COMPLICACIONES MATERNAS.
- 3.- REDUCIR EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, en el cual se incluyeron 68 pacientes admitidas en la UTQ del HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" de Julio a Diciembre de 1987 que tuvieron los siguientes diagnósticos:

- 1.- FUEVO MUERTO RETENIDO
- 2.- DIFERENCIACION DEL TROFOLASTO
- 3.- RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CON PRODUCTO NO VIABLE.
- 4.- MUERTE FETAL INTRAUTERINA
- 5.- GRANDES MALFORMACIONES FETALES

Las pacientes fueron valoradas mediante exploración vaginal del cérvix, calificadas con escala de BISHOP e incluidas en el estudio siempre que tuvieran un índice de 5 puntos o menos.

Fueron distribuidas desde su ingreso al azar alternadas en ambos -- grupos totalizando 24 pacientes en el grupo 1 de estudio y 24 pacientes en el -- grupo 2 de control.

En el grupo de estudio las pacientes recibieron una dosis de 0.05 mg de PGE₂ intracervical y posteriormente sometidas a estimulación con oxitocina.

El grupo control fue sometido únicamente a estimulación con oxitocina con los esquemas usuales.

TECNICA DE APLICACION

PROSTAGLANDINA E₂

Se diluyó el contenido de 2 cápsulas de prostaglandina E₂ (GARDIN)

CON 3 c.c. de agua bidestilada en una jeringa adaptada a un cateter flexible -- No. 18.

La técnica de aplicación fué con la paciente en posición ginecológica, exponiendo el cérvix con espejo de Graves y aplicando con la jeringa el medicamento en el canal cervical lo mas cercano posible al orificio interno y por arriba de éste cuando fué posible.

OXITOCINA

Se diluyeron 20 unidades de oxitocina en 500 c.c. de Sol. Glucosada - al 5% iniciando la infusión a una velocidad de 10 mU/min. incrementando en proporción geométrica cada 30 min. dependiendo de la respuesta hasta un máximo de 80 mU/min.

Se determino:

- 1.- TIEMPO DE RESOLUCION
- 2.- DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA
- 3.- COMPLICACIONES MATERNAS

R E S U L T A D O S

E F E C T I V I D A D .

Se calificó como buena respuesta al tratamiento cuando la resolución de cada caso fué en 12 hr. o menos, considerando como resuelto el caso - cuando el cérvix sufrió las modificaciones necesarias para permitir la expulsión de los productos de la concepción y legrado complementario sin traumatizar el cérvix.

Consideramos como fracaso en el tratamiento cuando después de 48 hr. de inducción con el esquema indicado y los lineamientos establecidos de inducción, no hubo modificaciones cervicales que permitieran la expulsión de los productos de la concepción y el legrado complementario.

Del grupo de estudio 24/24 pacientes (100%) se resolvieron en un tiempo de 12 hr. o menos, en comparación con 5/24 pacientes (20.8%) del grupo control que tuvieron resolución en el mismo tiempo (P de 0.01) estadísticamente significativo.

En el grupo control las 19 pacientes restantes se resolvieron como sigue: 6/24 pacientes (25%) tuvieron fracaso en el tratamiento con oxitocina, requiriendo de dilatación cervical con métodos mecánicos o incluso la aplicación de PGE2 complementaria.

En este mismo grupo 7/24 pacientes (29.17%) requirieron de 12-24 hr y 6/24 (25%) de 24-48 hr. para su resolución.

E F E C T I V I D A D

	BUENA*	MALA **	TOTAL
PGE 2	24	0	24
OXITOCINA	5	19	24
TOTAL	29	19	48

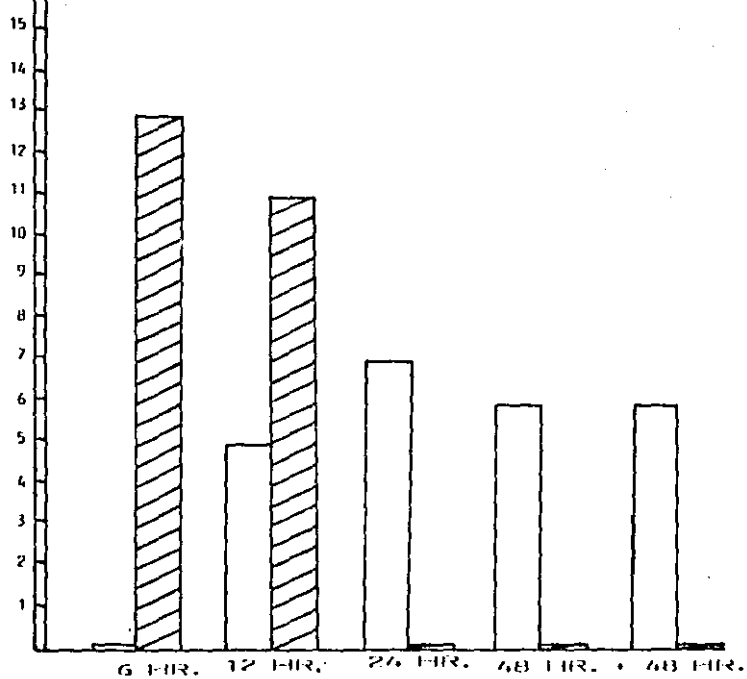
* RESOLUCION EN 12 HR. O MENOS.

** RESOLUCION EN MAS DE 12 HR.

$\chi^2 = 6.635$

P MENOR DE 0.01

No. PACIENTES



GRUPO CONTROL.

GRUPO TRATADO CON PGE 2

TIEMPO DE RESOLUCION POR GRUPOS.

SEGURIDAD

No hubo complicaciones derivadas de la utilización de los medicamentos en ninguno de los dos grupos. Por las características del estudio, al haber utilizado oxitocina en ambos grupos es difícil determinar cuando los efectos secundarios se debieron a uno u otro medicamento.

Los efectos secundarios más frecuentemente detectados fueron náusea, vómito y dolor hipogástrico, sin requerir en ningún caso la utilización de antieméticos ni analgésicos, cediendo con la disminución en la velocidad de infusión de oxitocina.

En ninguno de los dos grupos se detectaron datos de retención hídrica o encefalopatía asociada, concluyendo que la aplicación de PGF2 no incrementa la aparición de efectos secundarios o complicaciones en el grupo tratado en comparación con el grupo control.

Náusea, vómito y dolor hipogástrico se presentaron en 5/24 pacientes (20.8%) del grupo de estudio y 7/24 pacientes (29.1%) del grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa, con una χ^2 de .4445.

Una paciente del grupo control se complicó con corioamnionitis con un período de resolución de 7 días y diagnóstico previo de embarazo de 28 semanas y RPM, respondiendo al tratamiento médico y egresándose sin complicaciones 10 días después de su ingreso. En ningún grupo se detectó alteraciones de factores de coagulación ni por clínica ni por laboratorio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

SEGURIDAD

SIN EFECTOS CON EFECTOS TOTAL

PGE 2

19

5

24

OXITOCINA

17

7

24

TOTAL

36

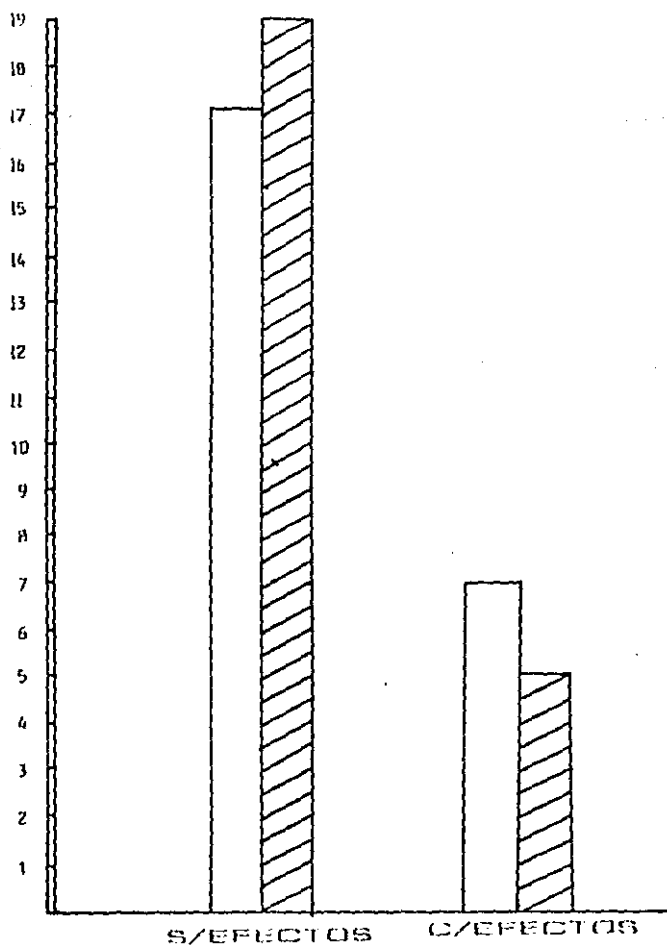
12

48

* EFECTOS SECUNDARIOS

$\chi^2 = .4442$ ESTADISTICAMENTE NO SIGNIFICATIVO

NO. PACIENTES



GRUPO CONTROL.



GRUPO TRATADO CON PGE2.

EFFECTOS SECUNDARIOS POR GRUPOS

APLICABILIDAD

La aplicabilidad que tiene éste estudio y sus resultados en nuestro medio esta en función de la reducción del tiempo de resolución de los problemas planteados, lo que se traduce en un menor tiempo de estancia hospitalaria.

Otros parámetros para calificar la aplicabilidad son la simplicidad de la técnica de aplicación y el bajo costo por paciente que el medicamento empleado implica.

Los días de estancia hospitalaria en el grupo tratado con PGE2 fué de dos días en 21/24 pacientes (87.5%) y sólo en 3/24 pacientes (12.5%) el tiempo de estancia hospitalaria fué de tres días pero no más.

En el grupo control 14/24 pacientes (58.4%) tuvieron una estancia de dos días, pero 10/24 pacientes (41.6%) tuvieron una hospitalización de 3 días o más, lo cual es estadísticamente significativo (P menor de 0.05).

En este mismo grupo 5/24 pacientes (20.8%) tuvieron una estancia de 4 - cuatro días y 1 permaneció 10 días en hospitalización por coriomniotita agregada.

La técnica de aplicación es sencilla y se requiere de un mínimo entrenamiento en el personal médico. No se detectaron complicaciones derivadas de la técnica de aplicación en el grupo de estudio.

El costo del medicamento es en realidad bajo si consideramos que la dosis de 0.05 mg. se obtiene utilizando dos cápsulas de un frasco de 30, de manera que cada paciente ocasiona un gasto del 6.6% del costo total cada frasco. Esto es significativo si se compara con el costo de un dia/cama y la utilización de soluciones parenterales, oxígeno y demás recursos.

APLICABILIDAD

	CORTA*	LARGA**	TOTAL
PGE 2	21	3	24
OXITOCINA	14	10	24
TOTAL	35	13	48

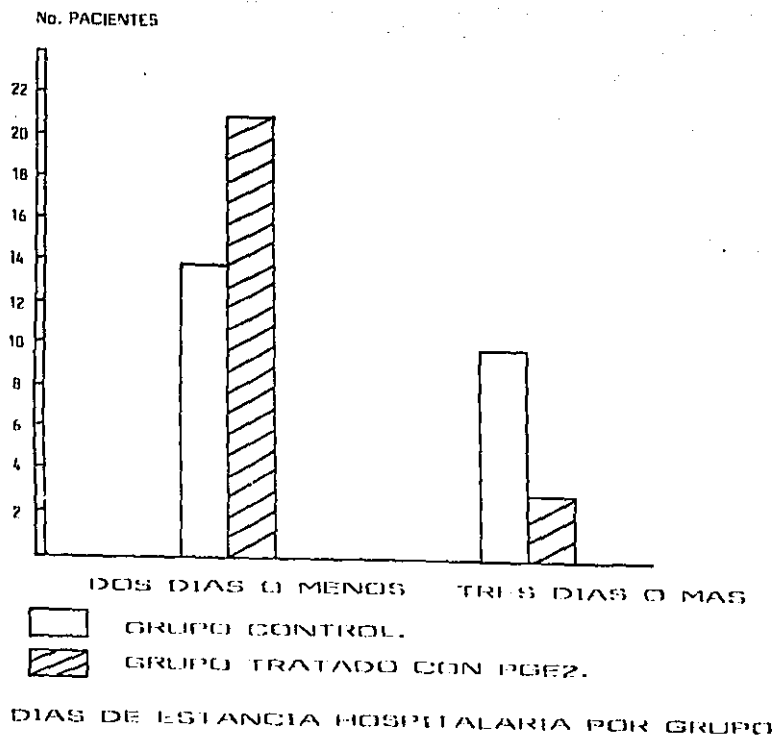
ESTANCIA HOSPITALARIA

* DOS DIAS O MENOS.

** TRES DIAS O MAS.

$\chi^2 = 5.16$

P MENOR DE 0.05



C O N C L U S I O N E S

- 1.- La aplicación de PCSE2 Intracervical en dosis única de 0.05 mg. es efectiva para lograr la maduración del cérvix en corto tiempo, reduciendo el tiempo de resolución de los problemas planteados.
- 2.- La dosis utilizada es segura ya que en nuestro estudio no se incrementó la aparición de efectos secundarios sistémicos en relación con el grupo control.
- 3.- Se logró una reducción significativa en el número de días de estancia hospitalaria por paciente en el grupo tratado con PCSE2.
- 4.- A pesar de que en nuestro medio no disponemos de PCSE2 en un vehículo adecuado para su aplicación, la técnica utilizada se mostró inocua para la paciente, no requirió de entrenamiento especializado para el personal médico y no agregó complicaciones por la técnica de aplicación.
- 5.- El costo del medicamento es bajo tomando en cuenta que un frasco es suficiente para 15 pacientes y que el gasto que implica cada paciente es menor que cuando se maneja con oxitocina.

DISCUSION

La aplicación local de prostaglandina E₂ como inductor de madurez cervical ha sido un método empleado desde hace 2 decadas en embarazos que por su naturaleza debe ser terminados antes de que este proceso ocurra en forma natural.

Cada día es mas evidente que las prostaglandinas juegan un papel esencial en la iniciación y mantenimiento del parto en la especie humana. Los pacientes en embarazos a término en un gran porcentaje presentaron un cérvix maduro, de 6-8 semanas como máximo y 12 hr. como mínimo antes del inicio del parto, ocasionalmente una paciente llega al término del embarazo con un cérvix desfavorable o inmaduro, lo cual tiene sus consecuencias en la resolución obstétrica de dicho embarazo. En las pacientes que no han llegado al término es mas común encontrar cérvix inmaduro, lo cual es normal, pero cuando en un embarazo se determina la necesidad de inducir la expulsión de los productos de la concepción por diversas patologías obstétricas, y el cérvix es inmaduro las dificultades para resolver dicho problema. Es en este caso cuando la aplicación local de prostaglandinas tiene su mejor indicación.

Diversos estudios reportar la inducción del parto con prostaglandinas con un buen porcentaje de éxito incluso sin la estimulación complementaria de oxitocina.

Proponemos en el presente estudio la utilización de PGE₂ intracervical con una técnica de aplicación simple, aunque poco ortodoxa, ya que en nuestro medio no disponemos de este medicamento en un vehiculo adecuado para su aplicación.

En nuestro estudio se demuestra que este método es efectivo y logra reducir en forma significativa el tiempo de resolución de los problemas planteados, reduciendo por lo tanto la posibilidad de complicaciones agnagadas, y el tiempo de estancia hospitalaria.

Coincidimos con otros autores en cuanto a la efectividad del método y consideramos que el éxito obtenido en el 100% de los pacientes se debe también a que empleamos estimulación simultánea con oxitocina. Es posible que en otros estudios el porcentaje de fallos se redujera si se empleara la estimulación con oxitocina simultáneamente.

No encontramos complicaciones derivadas del empleo del medicamento lo cual concuerda con lo reportado por diversos autores. Consideramos que la dosis baja y la aplicación local contribuye a que no aparezcan efectos secundarios importantes. En muchos estudios se ha determinado concentraciones séricas de PGE₂ y su metabolito la PGFM (8) encontrando que este aumenta progresivamente conforme aumenta la dilatación cervical. Fue comprobado por radioinmuno ensayo en 8 muestras tomadas a cada paciente que la concentración de PGFM fue mayor en las pacientes que fueron pretratadas con PGE₂.

Consideramos en base a nuestros resultados que la oxitocina es un método valioso en la inducción de actividad uterina, siempre que actúe sobre un cérvix maduro, bien sea por un proceso natural o mediante el empleo de PGE₂.

Es justificada concluir que con la aplicación local de prostaglandinas es posible madurar el cuello e inducir el parto en condiciones seguras en aquellas pacientes con cuellos muy desfavorables en las que hay una indicación médica para terminar el embarazo. La aplicación intracervical parece tener un efecto madurativo sobre el cuello sin incrementar en forma significativa la actividad uterina. En lo que concierne a la aplicación la vía intracervical se demuestra superior cuando el cérvix es muy desfavorable. Si se le compara con la administración sistémica, la aplicación local produce pocos efectos secundarios y su aplicación puede combinarse con infusión de oxitocina sin incrementar el riesgo.

Aunque esperamos mas resultados de estudios prospectivos, con los datos de que se dispone actualmente se puede concluir que la aplicación intracervical de PGE₂ reduce el tiempo de resolución de problemas obstétricos con cuellos muy desfavorables.

R E S U M E N

Realizamos un estudio prospectivo en el HOSPITAL REG. "GRAI. IGNA-CIU ZARACIOZA", incluyendo en este a todas las pacientes con los siguientes diag-nósticos: huevo muerto retenido, degeneración del trofoblasto, ruptura prema-tura de membranas con producto no viable, muerte fetal intrauterina y malforma-ciones fetales. Las pacientes fueron valoradas a su ingreso o incluidas en el es-tudio siempre que tuvieron una valoración con escala de BISHOP de 5 puntos o - menos. Las pacientes fueron admitidas en UTI de Julio a Diciembre de 1987.

El grupo de estudio recibió la dosis de prostaglandinas con la técni-ca descrita e inmediatamente se inició infusión de oxitocina con el esquema indi-cado, determinando el tiempo necesario para que el cérvix se dilatara lo suficien-te para permitir la expulsión de los productos de la concepción y el logro de un plementario sin traumatizar el cérvix.

El grupo control se maneja con estimulación de oxitocina únicamente valorando igualmente el tiempo de resolución.

Los resultados son satisfactorios, habiendo reducido el tiempo de re-solución en el grupo de estudio, así mismo se redujo en forma significativa el tie-po de estancia hospitalaria a dos días en un gran porcentaje de las pacientes. - En el grupo control 20,8% de las pacientes tuvieron una estancia de 4 días.

No detectamos complicaciones derivadas de la aplicación de los me-dicamentos en ninguno de los dos grupos, y los efectos secundarios fueron los que conocemos previamente por infusión de oxitocina, tampoco detectamos com-plicaciones por aplicación intracervical con la técnica propuesta.

Todas las pacientes fueron egresadas del servicio en buenas condi-ciones, con su problema resuelto y sin secuelas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS. LAS FUERZAS DEL PARTO: CONTRACCIONES UTERINAS Y RESISTENCIA DEL CUELLO. VOLUMEN 1/1983.
- 2.- CLINICAS MEDICAS DE NORTEAMERICA. PROSTAGLANDINAS EN SALUD Y ENFERMEDAD VOLUMEN 4/1981.
- 3.- SHEPARD JH, KNUPEL RA, THE ROLE OF PROSTAGLANDINS IN RIPENING THE CERVIX AND INDUCING LABOR. CLINICAL PERINATOLOGY 1981; 8:49.
- 4.- GOODMAN Y GILMAN. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA SEPTIMA EDICION AÑO 1985.
- 5.- WILLIAMS, OBSTETRICIA. TERCERA EDICION AÑO 1986.
- 6.- E. PEREZ PEÑA. INFERTILIDAD ESTERILIDAD Y ENDOCRINOLOGIA DE LA REPRODUCCION. AÑO 1981, PAG. 190-193.
- 7.- KRISTOFFERSEN M; SANDE HA; SANDE OS. RIPENING OF THE CERVIX WITH PROSTAGLANDIN E2-GEL. A RANDOMIZED STUDY WITH A NEW READY-TO-USE COMPOUND OF TRIACETIN-PROSTAGLANDIN-E2-GEL. INT J GYNAECOL OBSTET. 1986 AUG;24 (4) : 297-300.
- 8.- GRUMBERGER W; SPONA J. THE EFFECT OF PERICERVICAL PGE2 INSTILLATION ON LEVELS OF MATERNAL SERUM 13,14-DIHYDRO-15-KETO-PGF2 ALFA AND PROGESTERONE. ARCH GYNECOL 1986;239 (2): 93-9.
- 9.- KIEBACK DG; ZAHRADNIK HP; QUAAAS L; KRONER-FEHMEL EE; LIPPERT TH. CLINICAL EVALUATION OF ENDOCERVICAL PROSTAGLANDIN-E2-TRIACETIN-GEL FOR PREINDUCTION CERVICAL SOFTENING IN PREGNANT WOMEN AT TERM. PROSTAGLANDINS 1986 JUL;32 (1): 81-5.
- 10.- CHATTOPADHYAY SK; SENCUPITA BS; EDREES YB. INTRACERVICAL APPLICATION OF PROSTAGLANDIN E2 TABLETS FOR EFFECTIVE INDUCTION OF LABOR IN GRAND MULTIPARAE: A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY. J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL 1986 JUN;22 (1-2):7-15.
- 11.- MAD WT; HUBER M; BADER M; KRAUER C. PREOPERATIVE CERVICAL DILATATION FOR FIRST TRIMESTER INDUCED ABORTION: COMPARISON OF TWO PROSTAGLANDIN ANALOGUES. CONTRACEPTION 1986 FEB;33 (2):195-201.
- 12.- EKMAN G; MALMSTRÖM A; LÖDBERG N; ÖLMSTEN U. CERVICAL COLLAGEN: AN IMPORTANT REGULATOR OF CERVICAL FUNCTION IN TERM LABOR. OBSTET GYNECOL 1986 MAY;67 (5): 633-6
- 13.- RATH W; KUHN W. CERVICAL RIPENING AND INDUCTION OF LABOR BY INTRACERVICAL AND EXTRA-AMNIOTIC PROSTAGLANDIN GEL APPLICATION IN CASES OF INTRAUTERINE FETAL DEATH. J GYNAECOL OBSTET 1985 OCT;23 (5):387-94.

- 14.- INVERSEN T; SKJELDESTAD FE. INTRACERVICAL ADMINISTRATION OF PROSTAGLANDIN E2 PRIOR TO VACUUM ASPIRATION. A PROSPECTIVE DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY. J GYNAECOL OBSTET 1985 APR;23(2):95-9.
- 15.- KILLICK SR; VAUGHAN WILLIAMS CA; EUSTEN M. A COMPARISON OF PROSTAGLANDIN E2 PESSARIES AND LAMINARIA TENTS FOR RIPENING THE CERVIX BEFORE TERMINATION OF PREGNANCY. J OBSTET GYNAECOL 1985 MAY;92(5):518-21.
- 16.- FENTON DW; SPEEDIE J; DUNDAN SI. DOES CERVICAL RIPENING WITH PGE2 AFFECT SUBSEQUENT UTERINE ACTIVITY IN LABOUR?. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1985; 64(1):27-30.
- 17.- REDDICK K; KAMARAV SR; NORMAN RJ; DOUBERT SM; PHILPOTT RH. ABNORMAL CONCENTRATIONS OF PROSTAGLANDINS IN AMNIOTIC FLUID DURING DELAYED LABOUR IN MULTIGRAVID PATIENTS. J OBSTET GYNAECOL 1984 AUG;91(8):781-7.
- 18.- ANTHONY GS; FISHER J; COLLETS JR; CALDER AA. THE EFFECT OF EXOGENOUS HORMONES ON THE RESISTANCE OF THE EARLY PREGNANT HUMAN CERVIX. J OBSTET GYNAECOL 1984 DEC;19(12):1249-53.
- 19.- FUCHS AR; GOESCHEN K; RASMUSSEN AB; REHNSTROM JV. CERVICAL RIPENING AND PLASMA PROSTAGLANDIN LEVELS. COMPARISON OF ENDOCERVICAL AND EXTRA-AMNIOTIC PGE2. PROSTAGLANDINS 1984 AUG;78(2):217-27.
- 20.- BREMME K; NILSSON B. PREDICTION OF TIME TO DELIVERY FROM START OF CONTRACTIONS IN INDUCED LABOR: A LIFE TABLE ANALYSIS APPROACH. J GYNAECOL OBSTET 1984 JUN;27(3):225-9.
- 21.- GRUNBERGER W; HUBER J; HUSSLEIN P. LOCAL APPLICATION OF PGE2 BY MEANS A PORTIO-ADAPTER. A NEW METHOD OF INDUCTION OF LABOR. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1984;63(4):293-7.
- 22.- NILSSON B; BREMME K. PREDICTION OF START OF CONTRACTIONS IN LABOR INDUCED WITH ORAL PROSTAGLANDIN E2 OR OXYTOCIN: A LIFE TABLE ANALYSIS APPROACH. J GYNAECOL OBSTET 1984 APR;27(2):145-50.
- 23.- BRUNDIN J; CHRISTENSEN NJ; FUCHS T; LARSSON M. THE A-ROD-A NEW POSSIBILITY FOR CERVICAL DILATION AND/OR INDUCTION OF UTERINE CONTRACTIONS FOR ABORTION OR DELIVERY BY COMBINED PHARMACOLOGICAL AND MECHANICAL ACTION. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1983;113:159-62.
- 24.- FUCHS AR; GOESCHEN K; RASMUSSEN AB; REHNSTROM JV; SALING E; FUCHS F. CERVICAL RIPENING WITH INTRACERVICAL PROSTAGLANDIN E2 GEL. I. CLINICAL RESULTS AND EFFECT ON PLASMA LEVEL OF OXYTOCIN AND 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 ALFA. J PERINATOL 1983 OCT;1(1):64-9.
- 25.- LKMAN G; ULDBERG N; WINGBERG L; ULMSTEN U. INTRACERVICAL INSTALLATION OF PGE2-GEL IN PATIENTS WITH MISSED ABORTION OR INTRAUTERINE FETAL DEATH. ARCH GYNECOL 1983;233(4):261-5.
- 26.- BRYMAN I; NORSTROM A; LINDBLOM B. HAS CERVICAL SMOOTH MUSCLE ANY PHYSIOLOGICAL ROLE IN THE HUMAN?. ACTA PHYSIOL HUNG 1985;65(3):327-30.

- 27.- RATH W; MEYER D; HILDEBRANDT J; HILGERS R; KUHN W. COMPARATIVE STUDY OF VARIOUS INTRACERVICALLY ADMINISTERED PG-GEL PREPARATIONS FOR TERMINATION OF FIRST TRIMESTER PREGNANCIES. CONTRACEPTION 1983 SEP;28(5):209-22.
- 28.- MANABE Y; OKAZAKI T; TAKAHASHI A. PROSTAGLANDINS E AND F IN AMNIOTIC FLUID DURING STRETCH-INDUCED CERVICAL SOFTENING AND LABOR AT TERM. GYNECOL OBSTET INVEST 1983;15(6):343-50.
- 29.- FUCHS AR; HUSSEIN P; KOFLER E; GRUNBERGER W; RASMUSSEN A; REINSTRÖM J. EFFECT OF CERVICAL APPLICATION OF PROSTAGLANDIN E2 ON PLASMA 15,14-dihydro-15-keto-PGF2 ALPHA AND OXYTOCIN IN PREGNANT WOMEN AT TERM. J OBSTET GYNAECOL 1983 JUL;90(7):612-7.
- 30.- NELSON DR JR; PRINS RP; BOLTON RN; MARK C; WATSON P. A COMPARISON OF PROSTAGLANDIN E2 ALPHA GEL FOR PREINDUCTION CERVICAL RIPEING. J OBSTET GYNECOL 1983 JUL 1;146(5):526-32.
- 31.- WINGERUP L; EKMAN G; ULMSTEN V. LOCAL APPLICATION OF PROSTAGLANDIN E2 IN A NEW TECHNIQUE TO RIPEN THE CERVIX DURING PREGNANCY. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1983;113:131-6.
- 32.- VELAND K; CONRAD JT. CHARACTERISTICS OF ORAL PROSTAGLANDIN E2-INDUCED LABOR. CLIN OBSTET GYNECOL 1983 MAR;26(1):87-94.