

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "1o. DE OCTUBRE"
I.S.S.S.T.E.

122

20j



MADURACION CERVICAL E INDUCCION DEL
TRABAJO DE PARTO CON PROSTAGLANDINAS
(E2)

TESIS DE POSTGRADO

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

DRA. NELVA MERUVIA VILLARROEL



ISSSTE

MEXICO, D. F.



1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

Generalidades	1
Objetivo y justificación	18
Material y Métodos	19
Hipótesis	23
Resultados	24
Discusión y Conclusiones	33
Bibliografía	36

INTRODUCCION

La inducción del trabajo de parto, por razones obstétricas y médicas es parte aceptada en la práctica actual de la especialidad. Como un requisito indispensable para lograr dicho propósito, el estado del cuello uterino que será un factor determinante en los buenos resultados de la inducto conducción. Un cuello largo, cerrado y no maduro, constituye un signo de mal pronóstico, y se induce el parto en esta situación será prolongado y conllevará a diversas secuelas. La frecuencia de cesareas en caso de inducción fallida en --tales pacientes llega incluso a al 50%, por lo que se expuso se necesita algún método para reblandecer el --cuello, lo que permitirá una culminación más satisfactoria cuando se induzca el trabajo de parto.

Con el propósito de mejorar las condiciones cervicales se utilizaron varios métodos como tallos de --laminaria, estrógenos locales e inducción con oxitocina, etc.

Actualmente con el advenimiento de los nuevos conocimientos de las fuerzas desencadenantes en la dinámica uterina, y maduración cervical así como el aislamiento de la sustancia endógena y la disponibilidad que se tiene de ellas, denominadas prostaglandinas, principalmente las P2 alfa y PG2 y sus análogos sintéticos ha abierto un nuevo capítulo en la investigación obstétrica.

Así fueron estudiadas inicialmente como inductoras de trabajo de parto capaz de producir contracciones miométriales en forma sincrónica y rítmica y posteriormente se fueron conociendo otras acciones sobre las fibras de la colágena delcervix (colagenolíticas), produciendo borramiento y dilatación cervical.

Con este objeto, como una alternativa se realizó este estudio utilizando PG E2 sintética para aplicación local comparándola con otro grupo donde se utilizó oxitocina y ambos simultáneamente.

HISTORIA.- A principio de la década de 1930 Kurzrok y Lee en N. York, informaron que el semen fresco del varón podía causar contracción y relajación de la musculatura uterina. Poco tiempo después Goldblat en Londres observó el mismo efecto del semen en el músculo liso. Por la misma época Von Euler en Suecia demostró acciones semejantes en animales, dando que la fuente de estos extractos eran las glándulas accesorias de los mamíferos los denominó PROSTAGLANDINAS para el factor activo. Término que a la luz de los conocimientos actuales no es adecuado, puesto que estas substancias están distribuidas en forma extensa en todos los tejidos y líquidos corporales de los mamíferos.

Bergtrom y Sjoval en 1940 fueron los primeros en aislar las prostaglandinas y demostraron que no constituía una sola substancia, sino una familia de varios compuestos con estructura química afín, derivado de un ácido prostanóico hipotético y aclararon la estructura de las PG E y PG F; los compuestos E son captados en fase de éter en tanto que los F permanecen en la solución amortiguador, difosfato.

Posteriormente se descubrió una actividad biológica atribuible a un tercer tipo de prostaglandinas en la médula renal del conejo (Lee y col. en 1963). Esta tercera clase de PG, originalmente llamada medulina -- fué aislada por primera vez en 1965 de la médula renal del conejo y posteriormente se identificó como PG A, al mismo tiempo también aislaron PGE y PGF en la médula renal. En 1964 Bergtrom y Van Dorp, independientemente sintetizaron PGE₂ a partir del ácido linoléico, constituyente esencial en la dieta. En 1967 Robert y col. informaron que las PGE₂ inhiben la secreción gástrica.

En 1968, Karim logró inducir el trabajo de parto con una prostaglandina, comunicó la inducción del aborto por la PGF₂ alfa. En 1974, Hamberg y col. comunican el descubrimiento de los precursores, ahora conocidos como PGG₂ y PGH₂ y en 1975 se describe la posible transformación de estas sustancias en Tromboxano (TXA₂) o compuestos que promueven la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. En 1976 Vane Moncada describió una sustancia de acción contraria a los tromboxanos y originada en los vasos (paredes vasculares), este compuesto se ha llamado prostaciclina PGI₂.

Del conocimiento así acumulado, se estableció que los precursores endoperóxidos de las prostaglandinas, PGG₂ y PGH₂, pueden originar además de las prostaglandinas clásicas, los tromboxanos por una vía y la prostaciclina por la otra, siendo este concepto el que prevalece en la actualidad.

Karim demostró la presencia de PG en sangre del cordón umbilical, vasos placentarios y líquido amniótico y sangre venosa de la madre durante el parto, apareció un nivel máximo antes de cada contracción por lo que propuso que intervenían en el trabajo de parto y más tarde pudo inducir en forma satisfactoria un parto a término. (10)

CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES.-

Se componen de ácido graso básico de 20 carbonos con un anillo ciclopentano denominado ácido prostanoico. Los carbonos se enumeran del 1 al 20 a partir del radical carboxilo hasta el grupo metilo terminal. Las prostaglandinas se diferencian entre sí por los grados variados de sustitución e insaturación en el anillo, así como en las cadenas laterales alifáticas, las cuales les confieren sus distintas actividades biológicas.

La PG E difiere de la F en que en la posición 9 de la PGE existe un grupo cetónico, mientras que en la misma posición en la PGF, existe un grupo OH, lo cual da lugar a dos tipos estereoquímicos de PGF, de los cuales la PGF₂ alfa es la que se produce en la naturaleza. Las denominaciones de PGE₁-PG₂ etc., difieren únicamente del número de dobles enlaces en las cadenas alifáticas. De todas estas prostaglandinas las Gs y G₂s constituyen la clase más abundante en la naturaleza.

BIOSINTESIS Y METABOLISMO.-

En el hombre, la síntesis de prostaglandinas se inicia a partir de ácidos grasos que derivan a su vez del ácido linoleico ingerido en la dieta. Este ácido insaturado posee 18 carbonos y se elonga para originar tres ácidos de 20 carbonos, que difieren en su grado de insaturación:

- a) ácido hemolinoleico
- b) ácido araquidónico
- c) ácido eicosapentano.

El ácido araquidónico es el precursor graso más importante de donde derivan las PGF₂ alfa y PGE, las cuales son biológicamente más activas; del sitio de su formación, el ácido araquidónico es enviado por la sangre a todo el organismo y se incorpora a los componentes fosfolípidos de la membrana celular, tras lo cual mediante un estímulo apropiado se activa la fosfolipasa A con liberación del aminoácido esencial como consecuencia la síntesis de prostaglandinas.(21)

Para las PG E₁ y F₁ alfa, el precursor es el ácido dihomogamma alfa linoleico y las E₃ se pueden formar igual que la PGE₁.

Una vez liberado el ácido araquidónico, participan dos enzimas en el posterior metabolismo: a) la lipooxigenasa que forma un 12 dihidroperóxido de ácido araquidónico inestable, junto con el hidróxido de ácido araquidónico estable.

La otra b) ciclooxigenasa, que forma el endoperóxido biológicamente activo PGG₂, reacción que se inhibe con aspirina, indometacina, etc.

Fosfolípidos

		fosfolipasa	
	Acido araquidónico		*Indometacina
		ciclooxigenasa	*Aspirina
TXA ₂	endoperoxidasa	PGI	
	PGA ₂		
PGD ₂	PGH ₂	PGF ₂ alfa	
	PGE ₂		

La PGG₂ se convierte en PGH₂ de la cual derivan las PGE₂, PGD₂ y PGF₂ alfa. La formación enzimática de PGA₂ (deshidratación de PGE₂ en la posición 10 del anillo) es bastante controvertida.

En las plaquetas se encuentran prostaglandinas PGG₂, PGH₂ inestables, las cuales pueden metabolizar por medio de la Tromboxano sintetasa, dando lugar al potente agente agregante plaquetario y vasoconstrictor que es el TXA₂ tromboxano A₂ inestable, que a su vez se convierte en TXA₂ inactivo estable, siendo la primera de esta reacción inhibida por el imidazol. Fig.

	<u>PGG₂</u>	<u>PGH₂</u>	*Imidazol
Prostaciclina sintetasa		Tromboxano sintetasa	
	PGI	TX A ₂ inestable	
		TX A ₂ inactivo	

Por último la PGG₂ y PGG₂ liberadas de las plaquetas pueden convertirse por medio de la prostaciclina sintetasas en el seno del endotelio vascular en PGI₂ inestable con acción vasodilatadora e inhibidora de plaquetas, la cual a su vez se metaboliza a 6 ceto PGF alfa inactiva.

CATABOLISMO.- A excepción de una discreta isomerización, las PG no sufren cambios en su estructura en la sangre, aunque se degradan rápidamente en el hígado y los pulmones, de manera que entre el 80 y 90 % se degrada por un solo paso por estos órganos.

Las PGE y PGF son metabolizadas por completo a su paso por el pulmón por medio de la 15 PG deshidrogenasa y las formas inactivas 15 ceto PGE o PGF respectivamente, no actúan como hormonas circulantes en el sentido clásico. Por otra parte, los compuestos PGA, PGI (vasodilatadores) escapan selectivamente de la metabolización del pulmón y en consecuencia podrían actuar (teóricamente) como compuestos circulantes. Los 15 ceto PGE o PGF son posteriormente reducidos a 15 ceto 13-14 dihidroprostaglandinas por medio de la prostaglandina reductasa.

Posteriormente la 15-13-14 dihidro prostaglandina son transformados en compuestos hidrosolubles: Tetranor que aparecen en la orina por medio de un proceso de oxidación del radical carboxilo con pérdida de un fragmento de cuatro carbonos y por medio de la oxidación del carbono terminal de la cadena omega.

Los 15 ceto 13-14 dihidro prostaglandinas, también pueden convertirse en 13-14 dihidro prostaglandinas que bajo determinadas circunstancias poseen una actividad biológica equivalente, sino mayor que los compuestos progenitores.

LIBERACION DE PROSTAGLANDINAS.- Una vez sintetizadas las PG, son liberadas localmente donde pueden actuar como mediadores locales de la acción celular originando una amplia gama de modificaciones funcionales seguidas de su metabolismo local o de su liberación masiva secundaria a la circulación venosa para su metabolización pulmonar.

Los estímulos para la síntesis y liberación de PG son diferentes : Estimulación neurógena

Hipoxia

5 hidroxitriptamina (serotonina)

Acetil colina

Histamina

Norepinefrina

Vasopresina

Angiotensina II

Bradiquinina.

Las acciones de las PG liberadas son inespecíficas, así la misma PG estimula algunas acciones de la célula diana e inhibe otras; cualquier especificidad de acción de las PG se deriva de la interacción de las mismas con receptores específicos de un genotipo celular determinado y no de la PG en particular, lo cual origina una respuesta característica mediante la cual la función celular será estimulada o inhibida por las prostaglandinas.

MECANISMO DE ACCION.- La acción de las PG en los procesos celulares no ha sido bien definida. Probablemente actúe a nivel de receptores de membrana diferentes y esto explica acciones diferentes, por ej. contracción o relajación del músculo liso..

Lo que sí ha sido prometedor, es la relación que se ha encontrado con la adenilciclase y la for-

... mación de AMP cíclico y GMP cíclico.

De este modo, las PG intervendrían en uno de los sistemas reguladores más importantes del organismo. Los estudios realizados en tejido adiposo aislado (de rata y humano) han dilucidado en parte los posibles sitios de acción de las PG.

Se ha propuesto la hipótesis de que las PG actúan inhibiendo a la adenilciclase, evitando el paso de ATP a AMPc, inhibiendo el AMP cíclico formando o estimulando la fosfodiesterasa que degrada al AMPc.

Finalmente, se piensa que puede antagonizar las hormonas que estimulan la adenilciclase. Una segunda hipótesis de retroalimentación negativa: las hormonas que actúan estimulando la adenilciclase para iniciar la formación de AMPc, al mismo tiempo estimulan la liberación o formación de PG, que tienen acción inhibidora sobre la adenilciclase, tendiendo así a limitar la acción de las hormonas del órgano efector, de suerte que el AMPc considerado hasta ahora como el segundo mensajero. (3)

FUNCIONES DE LAS PROSTAGLANDINAS.- Tienen múltiples acciones, principalmente en la función reproductiva.

EN EL EMBARAZO.

DINAMICA DEL TRABAJO DE PARTO. CONTROL DE LA ACTIVACION.-

La interacción actomiosina ATP que origina trapomiosina es encendida por la liberación, desde los sitios de la membrana de CA-A, es apagada por la reunión de CA-A a estos sitios en la membrana, así se libera Tp. en forma cíclica cada vez que un potencial de acción desencadena el aflujo de Ca. El estado activo así generado se mantiene por las siguientes espigas de la descarga de ondas, permitiendo el aflujo de Ca. Cuan-

... do el Ca está unido a los sitios de almacenamiento o es extraído de la membrana, el miometrio se hace refractario a los estimulantes, a pesar de su máxima capacidad contráctil. Sin embargo, cuando se dispone de Ca-A, la actividad del miometrio puede ser aumentada por estimulantes uterinos.

Así la función endocrina juega un papel importante para la movilización de Ca-A. La progesterona, controla sensibilidad uterina a la estabilidad de la membrana haciendo el músculo refractario a acción estimulante de substancias endógenas, principalmente prostaglandinas cuya función es movilizar Ca-A de los sitios de membrana modificando los potenciales de acción y produciendo contracción uterina.

Un aspecto característico del miometrio es su capacidad para desarrollar una tensión casi máxima en forma espontánea y cíclica.

La evidencia de que la actividad del útero es espontánea la brinda la demostración de que se mantiene después de la remoción de este músculo del organismo y su ubicación a 37,5°C en solución oxigenada de mamífero de Krebs a pH 7.4. Esta actividad espontánea in vitro demuestra que el útero sintetiza su propio estimulante intrínseco. La hormona hística prostaglandina promueve la actividad uterina espontánea in vitro. Este hallazgo implica que la PG es el estimulante uterino intrínseco, sintetizado y liberado por el propio tejido. La supresión de la síntesis de PG (por inhibidores como Naproxen-ibuprofen) elimina la actividad espontánea, excitabilidad eléctrica y reactividad farmacológica indicando que los estimulantes uterinos intrínsecos son PGs. La importancia clínica de estos hallazgos se hizo evidente recientemente por

... el tratamiento exitoso de la dismenorrea primaria con inhibidores de la síntesis de PG.(20)

Hay cierto número de compuestos endógenos con acciones estimulantes similares a las PG, la mejor conocida es la oxitocina, que actualmente se está discutiendo si es apropiada o no como agente terapéutico. Los agentes terapéuticos sólo son seguros y efectivos cuando el útero humano grávido es reactivo (mas que refractario) a bajos niveles de estimulación, así la respuesta al interrogante de que controla la sensibilidad del útero grávido a los estimulantes es un problema mayor en el manejo obstétrico.(15)

Una variedad de estudios con modelos animales y pacientes indica que la progesterona (P) contribuye en el control endógeno de la sensibilidad uterina. Esta afirmación es avalada por la evidencia obtenida por lutectomía, que demuestra que la respuesta cíclica del útero humano grávido a las PGs y oxitocina está controlada por los niveles de progesterona y hasta cierto punto por acción indirecta de aumento de estrógenos.(11)

Otra fuente de producción principal de PG también constituyen las membranas fetales, que tienen importancia en la iniciación del trabajo de parto, con una superficie de 0.6 m² la capa amniótica avascular está plegada al líquido amniótico y por otro lado a la decidua y desde allí se continúa con el miometrio. Desde luego es fácil ver un mecanismo por el cual el feto comunica con su madre mediante una sustancia secretada por el riñón, pulmón, piel, capaz de desencadenar la metabolización de prostaglandinas.

Se hicieron estudios para confirmar los mecanismos.

... mos bioquímicos que están implicados en la formación de PG y aminoácidos en el líquido amniótico y que están aumentados durante el parto y en proporción a la dilatación cervical.(12)

Así se determinó la composición de ácidos grasos del corion amniótico en las membranas fetales obtenidas después del comienzo del parto. Había un descenso significativo (20%) en el contenido de aminoácidos comparado con el contenido en las membranas fetales obtenidas a término antes del comienzo del trabajo de parto.(17)

Los mecanismos por los cuales se liberan aminoácidos a partir de fosfatidil etanol amina y fosfatidil inositol son como sigue: aparece en el corion amniótico como sustrato para el que libera ácido graso, de la actividad de estas enzimas depende fundamentalmente de los iones de Ca. La liberación de aminoácidos a partir de fosfatidil inositol era el resultado de acciones sucesivas de enzimas.

Fosfatidil etanol amina

———— Fosfolipasa A

Fosfatidil glicerol lipasa

Acido graso

PI ————— Fosfolipasa C

A.A. ————— diacilglicerol lipasa.

Además de las actividades específicas de la fosfolipasa A2, fosfolipasa C, en el amnios estas dos son dependientes de Ca.

Por otro lado la enzima diacilglicerol quinasa, que cataliza la conversión de diacilglicerol a A.fosfatídico por tanto previene la liberación de ácido araquidónico, que se encuentra en el amnios, corion y decidua y es inhibida por el ion Ca. Así, la movilización de AA puede estar regulada al menos en parte por la --

... concentración, bajo condiciones fisiológicas en las que la concentración de Ca se encuentra aumentada, durante el parto, la liberación de sus reservas está favorecida mediante diversas técnicas, muchos investigadores han demostrado que el aminoácido libre es convertido en prostaglandina en el amnios, corion y decidua vera, mediante la prostaglandin sintetasa, cuya actividad específica es mayor en el amnios. Específicamente en el amnios el AA se convierte en PGE2 y ésta formada ya no se metaboliza más en el amnios. Así en la decidua se forma PGE2, PGF2 alfa. En el corion y en la decidua con contraste con el amnios se encuentra la 15 OH prostaglandina deshidrogenasa de alta actividad específica, esta enzima cataliza la conversión de PG a metabolitos inactivos. Así hay la gran evidencia en favor de la proporción de que las membranas fetales y la decidua son tejidos que originan AA y prostaglandinas para el líquido, amniótico,.

Puede decirse fácilmente que la cascada de sucesos que implican la liberación de AA y la producción de PG en cantidades aumentadas y que conducen a las contracciones miométriales en el parto deben implicar un sistema de comunicación entre feto y madre y estaría dado por la orina fetal que es la proteína.(24)

Así se tiene un entendimiento de los mecanismos por los que el feto maduro produce biosíntesis de PG en el amnios, lo que produce contracciones uterinas, lo que conlleva a borramiento y dilatación cervical además por la acción colagenolítica que produce organización de fibras del colágeno cervical intensificando borramiento cervical.

CONSIDERACIONES CLINICAS:

TERMINACION DEL EMBARAZO.- La disponibilidad de las PGs naturales o PGF2 alfa, PGE2 y sus análogos sintéticos han abierto un nue

... vo capítulo en la investigación obstétrica, la idea de que estos poderosos compuestos ocitócicos terminan el embarazo humano por acciones ocitócicas directas no es aclarada por las evidencias experimentales.

La resolución del trabajo de parto culmina cuando, los niveles de progesterona disminuyen por debajo del 50% del valor inicial, mucho después de que la PG exógena ha sido metabolizada. Luego del tratamiento con PG mediciones secuenciales de la presión intrauterina, flujo sanguíneo útero placentario y niveles de estrógenos y progesterona revelaron la siguiente secuencia por la cual el impacto de PG prepara el útero para la terminación del embarazo.

El efecto de la Pf sobre la evolución de la PIU cíclica y el aborto se refleja bien en las correlaciones entre el tiempo, entre la instilación y el aborto y la tasa de Pf, se ha demostrado que sino se produce, el tratamiento con PG fracasa.

El mecanismo de acción de las PG se aclarará más por el efecto sobre el embarazo humano de la aplicación vaginal de PG, tal tratamiento termina el embarazo por el mecanismo descrito.

**VASOCONSTRICCIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS
UTEROPLENTARIOS**

- Anoxia contracción sostenida
- supresión de la función endocrina del feto
- disminución de OCH, P, E2
- disminución del umbral, aumento de la síntesis de prostaglandinas endógenas
- conversión del útero refractario en un órgano reactivo
- evolución de la actividad y reactividad uterina avanzada
- PIU cíclica máxima, progreso de dilatación cervical.

EXPULSION DEL CONTENIDO UTERINO.

El blanco primario de la PG exógena es el feto y que el embarazo termina por el impacto de la PG exógena sobre la función endógena del feto más que por una acción ocitócica directa.

Así las pruebas clínicas con PGs amplían la evidencia de que la progesterona es indispensable para el mantenimiento del embarazo humano, ya sea que origina en el cuerpo lúteo o en la placenta. También demuestran que independientemente de la edad gestacional, una Pf efectiva convierte el útero refractario en un órgano reactivo y que una vez que las PGs han provocado una Pf de grado crítico; las PGs endógenas rápidamente activan el miometrio y terminan el embarazo.

Ciertos estudios clínicos demuestran que una Pf significativa precede a los abortos del primer trimestre y segundo trimestre, inducidos por las PGs. Cuando el embarazo es interrumpido por una interferencia en la biosíntesis de progesterona, rápidamente se detecta Pf incluso en plasma periférico, sin embargo, el grado de Pf es más notable en la placenta que en la periferie.

En la mujer embarazada se ha demostrado que la PGE2 y PGP alfa provocan contracciones miometriales en cualquier estadio de la gestación después de su administración local o por otras vías.

Además como efecto importante, sobre la composición química del cérvix modificándola, por reorganización de las fibras de colágena, con acción colagenolítica, produciendo reblandecimiento cervical.(4)

Se observó que los niveles de PG y sus metabolitos aumentan durante el parto, coincidiendo en cada contracción uterina.

OTRAS ACCIONES :

CUERPO AMARILLO.- Pharrise y Wynagaarden comunicaron en 1969 que la PGF alfa poseía acción luteolítica, con regresión de la producción de progesterona. El cuerpo amarillo recién formado es resistente a la acción de PGF₂ al parecer por que los receptores para esta hormona están enmarcados por los receptores para la LH y se requiere que gradualmente se disocie LH de su receptor para permitir la acción de la PG, en el cuerpo amarillo de la mujer provoca supresión de progesterona y rápido comienzo de la menstruación.

TROMPAS DE FALOPIO.- La prostaglandina E son inhibidores y la prostaglandina F es estimuladora de la motilidad tubárica.

INHIBICION DE LA LACTANCIA.- La administración de la PG al 4^o-5^o día postparto suprime los niveles de prolactina sérica de la madre y si son administrados el primero o segundo día después del puerperio los niveles de prolactina de la madre no se alteran.

Se describe una doble acción de la prolactina en la inhibición de la lactancia.

La primera es un efecto inhibitorio sobre la secreción de PG, y la segunda acción es un efecto directo de vasoconstricción sobre el tejido mamario mismo.

Además actúa sobre otros muchos sistemas: son potentes vasodilatadores. Esta acción puede variar un poco de acuerdo con el agente y el área del sistema vascular en estudio. El volumen cardiaco aumenta por disminución de la resistencia vascular periférica.

La PGF contrae, mientras que la PGE relaja la musculatura bronquial y traqueal, es por eso que hay

... que tener cuidado en aplicar PGF en pacientes asmáticos.

También aumentan la secreción de la mucosa gástrica intestinal, por lo tanto provocan diarrea.

OBJETIVO Y JUSTIFICACION

OBJETIVO : Demostrar la maduración cervical con el uso de prostaglandinas locales del tipo E2 (aplicación local).

JUSTIFICACION :

- 1.- Debido a la elevada frecuencia de observada en nuestro servicio de tocoquirúrgica, de pacientes ingresadas con antecedente de ruptura prematura de membranas, embarazos prolongados, toxemia, óbitos, etc. con cervix inadecuado con índice de Bishop bajo y que requieren pronta resolución del embarazo por vía vaginal.
- 2.- Además con el propósito de disminuir los días de hospitalización en este centro hospitalario, con un rápido inicio de parto : a) preparando el cervix
b) para inductoconducción posterior.
- 3.- Para disminuir la incidencia general de cesáreas como causa de inductoconducción fallida, esto secundaria generalmente a cervix desfavorable.

MATERIAL Y METODOS.-

Este estudio se realizó en el centro hospitalario 1º de Octubre ISSSTE en el Servicio de Tococirugía, por el periodo comprendido entre el 1º de Julio a Diciembre de 1.987

El tipo de investigación usada fué un estudio prospectivo, longitudinal y abierto.

Se aplicó prostaglandina E2 intravervicalmente, en todas las mujeres embarazadas que por razones médicas u obstétricas necesitaban inducción del trabajo de parto, y para lo cual era necesario además mejorar las condiciones cervicales.

Se formaron dos grupos de estudio, dependiendo o no de la vitalidad fetal.

GRUPO I: Con productos no viables o sin vitalidad (grupo inicial).

GRUPO II: Con productos vivos o viables.

Fueron incluidas en el estudio 35 mujeres de las cuales 25 ingresaron en el grupo I y 10 en el grupo II.

Se usó aplicación local de prostaglandina sintética (Gardrin) cápsulas de 0.5 mg intracervicalmente y comparativamente con otro grupo con oxitocina (retrospectivo) sola y un tercer grupo en las que necesitaron prostaglandinas más oxitocina.

PACIENTES DEL GRUPO I.-

Toda paciente que llegaba al Servicio de Tococirugía del hospital que traía consigo un embarazo con producto sin vitalidad como :

- Huevo muerto y retenido (segundo trimestre)
- Abortos del segundo trimestre
- Embarazo molar
- Obitos fetales
- Otros.

Edad promedio entre 20-35 años, tanto primigestas como multigestas; edad gestacional desde 16 semanas de

gestación a 42 SDG, con productos sin vitalidad cu ya principal característica es que requieran madura--
ción cervical y/o inductoconducción seguidamente, con
índice de Bishop menor o igual a 3.

CRITERIOS DE EXCLUSION.-

- Hipersensibilidad a las prostaglandinas
- Cirugía uterina previa
- Sangrado transvaginal.

También se excluyeron a pacientes en quienes a pesar de reunir los datos de cervix desfavorable y que ada
más presentaban problemas obstétricos como presentae
ción transversa, placenta previa sangrante que contra
indican la resolución vaginal.

A) Una vez seleccionada la paciente, en posición de litotomía con ayuda de un espejo se visualiza el cervix y se inyecta con una jeringa preparada previa
mente a un catéter de 10 cm. de largo por 2.5 mm de diámetro, estéril, con PG E2 0.5 mg, dicho catéter se introduce en endocervix donde se deja caer dicha suba
tancia, posteriormente se retira instrumental y pacien
te pasa a tococirugía, sala de labor, previa toma de muestra de sangre para exámenes de laboratorio donde se incluye :

- Biometría hemática
- TP, PTP
- Examen general de orina.
- No se realizan exámenes de funcionamiento hepático ni renal, ya que solo funcionan programados, al igual que plaquetas.

La paciente pasa a sala de labor donde bajo control estricto se controla actividad uterina, siguiendo curva de Friedman.

Así como también se toman signos vitales inicial.

... mente cada hora y posteriormente por turno c/4 horas.

A las 4 horas se revalora índice de Bishop, y se volvía a inyectar con la misma técnica y la misma dosis, al cabo de 5 horas otra vez se revalora, en caso de existir cambios en cervix con modificaciones en índice de Bishop mayores de 7 se dejaba evolución de trabajo de parto. En caso de índice menor, se añadía oxitocina a dosis bajas de 2 mUI por min. aumentando en forma progresiva hasta conseguir buena actividad uterina, 3 en 10 min. de 30" de duración. Este estudio para la aplicación de PG se tomó al azar comparativamente con otro grupo donde se usó placebo, sólo jalea y otro grupo donde se inició inductoconducción con oxitocina a mayores dosis de hasta 10 mUI al inicio, todas tenían comparativamente edad de gestación y patología semejante, y en algunas que se consideraba fallida la inducción con método B o C se aplicaba seguidamente el A.

GRUPO II.- En este grupo fueron estudiadas 15 pacientes con productos vivos o con buena vitalidad fetal y que necesitaban pronta resolución del embarazo o tensión cervix desfavorable.

CRITERIOS DE INCLUSION.-

- Embarazos mayores de 36 SDG (corroborado)
- Marcador de Bishop menor de 3.
- Presentación cefálica
- Producto único
- Ruptura prematura de membranas con cervix desfavorable
- Embarazo prolongado con cervix desfavorable.
- Y otros.

CRITERIOS DE EXCLUSION.-

- Hipersensibilidad a las prostaglandinas

- Cirugía uterina previa
- Compromiso fetal
- Sangrado transvaginal
- Productos prematuros
- Desproporción cefalopélvica
- Presentación transversa
- Presentación pélvica
- Embarazo múltiple
- Grandes múltiparas.

Distribución al azar abierto administrando PGE2 0.5 mg, intracervicalmente Vs.oxitocina IV y placebo.

Distribución al azar abierto administrando PGE2 0.5 mg Vs.oxitocina y placebo en grupos comparativamente semejantes.

Previamente se monitorizó por el lapso menor de 10', con controles de exámenes de laboratorio de :

- Biometría hemática
- TP-TPT
- EGO.

Si no se determinaba anormalidad, se determinaba el índice de Bishop, después de esto bajo visualización cervical directa, de la misma forma que en el grupo I, se administraba PGE2 0.5 mg posteriormente la paciente pasa a sala de labor bajo control estricto de la FCF, ocasionalmente monitorización y controles periódicos de signos vitales, siguiéndose la curva de Friedman se vigilaba actividad uterina y condiciones cervicales.

El trabajo de parto se definía como contracciones regulares y dilatación mayor de 3 cm, si no se establecía el trabajo de parto, se revaloraba a las 4 horas para practicar prostaglandina, en caso de mejorar las condiciones cervicales, sólo se seguía vigilancia, ca

... si contrario se volvía a aplicar y/o administración de oxitocina, inicialmente a 2 mUI aumentando progresivamente.

En aquellos casos en que ningún trabajo de parto se detectó o no hubo modificaciones cervicales con administración de más de 4 dosis de prostaglandinas y/o oxitocina, se calificó como inducción fallida recurriendo en estos casos a abordaje abdominal.

HIPOTESIS

De que las prostaglandinas, principalmente la E2 producen maduración cervical y actividad uterina subsecuente.

RESULTADOS

De las 35 pacientes que integran el estudio, 20 corresponden al grupo I y 10 al grupo II.

En primigrávidas, 17 pacientes (48%) como en múltiples, 18 pacientes (52%). Edad de las pacientes: la menor de 20 años de edad y la mayor de 35 años, con edad promedio de 27 años, y con edades gestacionales entre 15 SDG (menor edad) y 40 SDG (mayor edad), con edad promedio de 27.5% con el grupo I; y en el grupo II, edad gestacional de 36 semanas de gestación (menor edad) y 42 SDG (Mayor edad gestacional) y con un promedio de 39 SDG.

Se realizó estudio comparativo con oxitocina sola y otras que requirieron prostaglandinas además de oxitocina (revisión teórica).

Cuadro 8.

Observamos que sí produce borramiento y dilatación cervical como acción local y además de desencadenar trabajo de parto, con actividad uterina de menor intensidad que oxitocina (no significativa) pero empleándose menor tiempo hasta la resolución del embarazo con el uso de prostaglandinas (cuadro 8-10).

No se observaron complicaciones materno fetales, reportados en la literatura.

La resolución del embarazo fue comparativamente similar al grupo testigo.

CUADRO 1

RELACION DE EDAD GESTACIONAL Y PATOLOGÍA MAS FRECUENTE
GRUPO I

Grupos de Edad	Embarazo molar	H.M.R.	R.P.M.	Obito fetal	Nº	Promedio
-20 SDG	4	6	4	-	14	56%
21-30 SDG	-	-	1	3	4	14%
31-40 SDG	-	-	-	7	7	25%
TOTAL	4	6	5	10	25	100%

De las cuales la patología más frecuente corresponde a obito fetal (25%). Y mayor número de pacientes antes de la semana 20 (56%).

GRUPO II

Grupos de Edad	Toxemia	R.P.M.	Diabetes Mellitus	Embarazo Prolongado	Promedio
36-38 SDG	2	1	1	-	15%
39-41 SDG	1	2	-	-	30%
42 SDG	1	-	-	3	35%
TOTAL	4	3	1	3	100%

Los grupos comparativamente iguales en cuanto a distribución por grupos de edad gestacional (32%), cuya principal patología fué embarazo prolongado 40% y toxemia.

CUADRO 2:

DISTRIBUCION DE EDAD GESTACIONAL E INICIO DE ACTIVIDAD UTERINA POSTERIOR A ADMINISTRACION DE PROSTAGLANDINA E2 (LOCAL).

Grupos de Edad	Inicio de actividad uterina en horas
- 20 SDG	2.9 horas
21-30 SDG	1.8 horas
31-40 SDG	1.6 horas
- 41 SDG	1.5 horas

A mayor edad gestacional se observa inicio de actividad uterina más rápida, con una diferencia de 1.4 horas en edades límites de la población estudiada.

De las 35 pacientes en estudio, se logró buena actividad uterina en 73% (eficaz) y un 81% de actividad uterina ineficaz.

Motivo por el que se administró oxitocina a dosis convencional.

No obstante el tiempo de inicio de la actividad uterina fué menor comparativamente que en el grupo testigo.

$P = 0.1$

C U A D R O 3

EDAD GESTACIONAL E INICIO DE MADURACION CERVICAL
CON PG L2

Grupos de Edad	Inicio de maduración cervical.
- 20 SDG	3.07 horas
21-30 SDG	2.0 horas
31-40 SDG	1.6 horas
- 41 SDG	1.6 horas

A menor edad gestacional, mayor tiempo en horas de inicio de maduración cervical (reblanqueamiento, acortamiento, y dilatación cervical).

C U A D R O 4

INFLUENCIA DE EDAD GESTACIONAL SOBRE ACTIVIDAD UTERINA, MADURACION CERVICAL, Y RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO.

Grupos de Edad	Actividad uterina	Maduración cervical	Resolución del embarazo
- 20 SDG	2.9 horas	3.07 horas	12.9 horas
21-30 SDG	1.8	2.0	8.3
31-40 SDG	1.5	1.6	5.8
-41 SDG	1.6	1.6	5.9

Por lo que observamos anteriormente, también se empleó mayor tiempo en resolución del embarazo en edades gestacionales menores.

CUADRO 5

INFLUENCIA DE LA PARIDAD SOBRE LA ACTIVIDAD UTERINA, BORRAMIENTO CERVICAL (MADURACION CERVICAL) Y RESOLUCION DEL EMBARAZO.

Grupos de Edad	Modificaciones cervicales		Actividad uterina		Resolución del embarazo	
	P	M	P	M	P	M
S.O.G.						
- 20	2.7	1.5	3.5	2.7	15.25	11.63 horas
21-30	2.5	2.0	2.7	2.0	9.0	8.2
31-40	1.6	1.57	1.5	1.57	7.0	6.85
- 41	1.7	1.58	1.56	1.58	7.2	1.86

P : Primigrávidas

M : Multigrávidas

Cuadro que nos enseña que se emplea mayor tiempo tanto en conseguir maduración cervical como en inicio de actividad uterina hasta la resolución del embarazo en primigrávidas que en multigestas.

Esto principalmente se observa en embarazos del 2º trimestre, tiempo que posteriormente se va nivelando en las últimas semanas de gestación. Probablemente por factores tanto nerviosos, mecánicos y humorales (intrínsecos) materno fetales.

C U A D R O 6

RELACION DE SEMANAS DE GESTACION Y DOSIS DE PROSTAGLANDINAS (LOCAL)

GRUPO I

Grupos de edad G.	Frecuencia de dosis de PGE ₂	Promedio
- 20 SDG	4 - 5 dosis	4.54 dosis
21-30 SDG	3 - 4 dosis	3.5 dosis
31-41 SDG	2 - 3 dosis	2.5 dosis

GRUPO II

36-38 SDG	2.0 dosis	2.0 dosis
39-40 SDG	1-2 dosis	1.5 dosis
-41 SDG	1-2 dosis	1.5 dosis

Cada dosis contiene 0.5 mg de PG E₂.

Se aplica cada 4 horas.

Lo que nos demuestra que a mayor edad gestacional, menor dosis de prostaglandinas.

Se empleó mayor dosis en el grupo I comparativamente al del grupo II, en las edades 31-41 SDG (porque tuvimos tres fetos anencefálicos), con cervix desfavorable, con liegra resistencia de maduración cervical.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 7

INFLUENCIA DE INDICE DE BISHOP SOBRE DOSIS DE
PROSTAGLANDINA E2

Indice de Bishop	Dosis de PG E2	Promedio
1	4 - 5 dosis	4.5 dosis
2	4 - 3	3.5
3	1 - 3	1.75

Ya que el indice de Bishop nos dá las condicig nes cervicales (grado de madurez), es lógico suponer que a mayor indice de Bishop, se requiere menor número de dosis, para conseguir maduración cervical y/o actividad uterina.

Así como también a menor edad gestacional, aún no se encuentran los mecanismos nerviosos y humorales capacitados o aumentados para desencadenar el trabajo de parto.

C U A D R O 8

GRUPO DE PACIENTES QUE REQUIRIERON ADEMÁS DE PROS-
TAGLANDINAS, ADMINISTRACION DE OXITOCINA IV

DISTRIBUCION SEGUN GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL --
INDICE DE BISHOP - DOSIS DE PROSTAGLANDINA - DO-
SIS DE OXITOCINA Y RESOLUCION DEL EMBARAZO

GRUPOS I / II

Grupos de Edad	Indice Bishop	Dosis FG E2	Dosis Oxitocina	Resolucion Embarazo
- 20 SDG	1-2	2-3	20 MI/ml	12 horas
	2-3	1-2	10-20 MI/ml	
21-31 SDG	1-2	2-3	10-15 MI/ml	8 horas
	2-3	1-2	10-5 MI/ml	
31-42 SDG	1-2	1-2	5-2 MI/ml	5.7 horas
	2-3	1-2	2-1 MI/ml	

De las 35 pacientes de la población estudiada, 11 pacientes (35%) requirieron además administración de oxitocina parenteral iniciándose a dosis convencional. Pacientes con embarazos del primer trimestre fueron las que más requirieron (85%), ya que si bien existían modificaciones cervicales, pero en cuanto a la dinámica uterina fué ineficaz. Además a menor edad gestacional se requirió mayores dosis de oxitocina.

Además a mayor puntuación de Bishop, menor dosis de oxitocina al igual que prostaglandina.

También se usaron intervalos más cortos de oxitocina conjuntamente con prostaglandinas comparativamente con grupo testigo.

C U A D R O 9

RESOLUCION DEL EMBARAZO Y EVALUACION DE APGAR AL NACIMIENTO

Resolución del embarazo	Apgar	Complicaciones	
		Maternas	Fetal
Parto vaginal 30(1%)	8-9	Ninguna	- Ninguna
Fórceps 2(4%)	8-8	Vómitos	- Ninguna
Cesarea 3(5%)			
- S.F.A. 1	6-7	Ninguna	- Ninguna
- inducción fallida 1	8-9	Ninguna	- Ninguna
- O.P.O. 1	8-8	Ninguna	- Ninguna

Fue comparativamente, tanto la resolución del embarazo como la evaluación de Apgar tanto con administración de PGE2 como con el grupo testigo (revisión teórica).

En cuanto a las complicaciones, sólo una paciente presentó vómitos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.-

Al revisar varios estudios, han permitido evaluar la eficacia de las prostaglandinas E2 para facilitar el borramiento cervical o iniciar el trabajo de parto, varias vías de administración: parenteral, oral y local; varias formas de administración: tabletas, cápsulas, gel, supositorios con dosificaciones variadas así como también diferentes horarios fueron aplicados.

Como se establece en la introducción, nuestra meta es determinar un método seguro y realizable de establecer una inducción indicada exitosamente para la madre y el feto: "la calidad de la vida de la madre y de su hijo son nuestra principal preocupación".

La aceptación amplia de la PGE2 ha reunido, alguna resistencia debido a la absorción no previsible y en relación a la toxicidad sistémica e hipertensión uterina, aunque aparentemente esto se ve con dosis elevadas. En reportes más recientes puede parecer que dosis menores de PGE2 tales como 0.5 mg pueden ser seguros e inofensivos (por dosis) y eficaces.

La investigación clínica en esta área ha sido notable por la carencia de una proporción estable de dosis uniforme.

El producto usado, PGE2 0.5 mg, dosis múltiples (hasta 4 aplicaciones) c/4-6 horas en embarazos menores, este estudio facilitó el borramiento cervical e indujo trabajo de parto en un porcentaje significativo de pacientes.

En aquellos casos que no alcanzaron el parto, la inducción subsecuente fué facilitada por la aplicación de prostaglandinas como preinductor, para luego a dosis bajas de pitocina se alcanzara el efecto deseado.

Los medicamentos parecen estar libres de efectos colaterales tanto para la madre como para el feto, de be ser recordado sin embargo que este ensayo fué llevado fuera de las técnicas de vigilancia estricta.

El gel de prostaglandina E2 (solución en este particular estudio), induce contracciones uterinas y puede ocasionalmente resultar en hipertonia uterina (si no se vigila adecuadamente).

Debido a las condiciones que más frecuentemente necesitan una inducción del trabajo de parto para la resolución del embarazo, son embarazos de alto riesgo por patología agregada, como toxemia, embarazos prolongados. Más frecuentemente en la mayor parte de los casos pueden asociarse con insuficiencia placentaria por eso que el periodo de borramiento tiene que ir acompañado de monitorización cuidadosa a través de toda la fase latente del parto, especialmente 1-2 horas primeras.

También con el propósito de que siendo efectiva para el borramiento cervical, como consecuencia representaría una disminución de la incidencia general de cesáreas, ya que algunos pocos se debieron a inducción fallida, se puede concluir que una inducción fallida puede ser indicación de cesárea siendo definido el beneficio con el uso de prostaglandinas.

EN CONCLUSION.- La aplicación de prostaglandinas PGE2 intracervicalmente a dosis de 0.5 mg proporciona una vía segura, fácilmente aplicable, no invasiva para conseguir borramiento cervical seguida de trabajo de parto, con efectos colaterales mínimos.

TABLA COMPARATIVA DE ACTIVIDAD UTERINA, MADURACION CERVICAL Y RESOLUCION DEL EMBARAZO EN PACIENTES, EMPLEANDO PROSTAGLANDINAS, PROSTAGLANDINAS Y OXITOCINA, ASI COMO OXITOCINA SOLA.

Grupos de Edad	Actividad uterina			Maduración			Resolución		
	PG	O-PG	O	PG	O-PG	O	PG	O-PG	O
- 20 SDG	2.9	2.7	12	3.7	3.7	14	12.9	12	48
21 - 30 SDG	1.8	1.5	6	2.0	2.0	12	8.3	8	16
31 - 42 SDG	1.5	1.3	2.7	1.6	1.5	10	5.8	5.7	10

Esta tabla comprativa nos demuestra que se emplea menor tiempo tanto en actividad uterina, maduración cervical hasta la resolución del embarazo, en relación con el grupo testigo.(o).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BERNSTEIN P., LEXLAND N., GURLAND P., GARE D., Cervical ripening and labor induction with prostaglandin E2 gel: a placebo controlled study. Am J Obstet Gynecol 1987 Feb;156(2):336-40
- 2.- CHATTOPADHYAY SK., SENGUPTA BS., EDREES YB., Intracervical application of prostaglandin E2 tablets for induction of labor in grand multiparas: a prospective controlled study. Am J Obstet Gynecol 1986 Jun; 154(6):1275-9
- 3.- DYSON DC., MILLER PD., ARMSTRONG MA., Management of prolonged pregnancy: induction of labor versus antepartum fetal testing. Am J Obstet Gynecol 1987 Feb;156(2):341-3.
- 4.- EKMAN G., MALMSTRÖM., ULDBERG N., ULMSTEN U., Cervical collagen an important regulator of cervical function in term labor. Obstet Gynecol 1986 May;67(5):633-6
- 5.- EKMAN G., PERSSON PH., ULMSTEN U., Induction of labor in postterm pregnant women. Int. J Gynecol Obstet 1986 Feb;24(1):47-52.
- 6.- EKMAN G., GRANSTRÖM L., ULMSTEN U. Induction of labor with intravenous oxytocin or vaginal PGE2 suppositories. A randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65(8):857-9.
- 7.- FISCHER U., CHALISZ K., MICHA., KIEWICZ W., Termination of normal and pathological pregnancy with prostaglandins. Acta Chir Hung 1986;27(3):151-6.
- 8.- GLAZER G., HULME MA., Prostaglandin gel for cervical ripening. MCM 1987 Jan-Feb;12(1):50-5.
- 9.- GOODLIN RC., RESCHL L., CLEWELL VH. Absence of maternal side effects from prostaglandins used for cervical ripening. J Reprod Med 1986;239(2):93-9.

10.- SOYERT GL., MARIONA FG. Management of uterine hyperstimulation after prostaglandin E2 administration. *Obstet Gynecol* 1987 Sep;70(32):468-70.

11.- GRUNBERGER W., SFOKA J. The effects of pericervical PGE2 instillation of levels of maternal serum 13-14 dihidro 15 keto PGE2 alpha and progesterone. *Arch Gynecol*. 1986;239(2):93-9.

12.- HALLE H. Prostaglandin gel for cervical ripening before induction of labor. *Act Chir Hung* 1987;28(1):31-4.

13.- DYSON DC., MILLER PD. ARMSTRONG MA., JACOBS MM. Clinical use of arachidonic acid metabolites and potential adverse effects. *Semin Perinatol* 1986 Oct;10(4):299-315.

14.- KIKBLAD U., ERKKOLA R. Intracervical prostaglandin E2 gel for cervical ripening. *Ann Chir Gynaecol Suppl*:1987;282:23-5.

15.- KIMBALL F.A., RUPPEL PL., NOAT ML., DECOSTER JM., DE LA FUENTE P., CASTILLO JM., HERNANDEZ JM., The effect of endocervical PGE2 gel (Prepidil)gel on plasma levels of 13,14 dihidro 15 keto PGE2 (FGEN) in women at term. *Prostaglandins* 1986 Oct;32:527-37.

16.- LAUBE DW., ZLATNIK FJ., PITKIN RM. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 intercervical gel. *Obstet Gynecol* 1986 Jul;68(1):54-7.

17.- MAINFRIZET, NIMROD C., DOLD G., PERSAUD D. Clinical utility of multiple dose administration of prostaglandin E2 gel. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Feb;156(2):341-3.

18.- MANABE Y., SAGAWA W., MORI T. Condition of the cervix for the increase of plasma levels of 13-14 dihidro 15 keto prostaglandin F2 alpha after amniotomy at term. *Prostaglandins* 1987 May; 33(5):735-66.

19.- MEHTA AC., Bucal and oral drug; Induction of labor. Acta Chir Hung 1986; 27(3):157-63.

20.- NOAH ML., DECOSTER JM., FRASER TJ., ORR JD. Induction cervical softening with endocervical PGE2 gel. A multi-center trial. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66(1):3-7.

21.- O'BRIAN WF., KNUPPEL RA., COHEN GR. Plasma prostaglandin metabolite levels after use of prostaglandin E2 gel for cervical ripening. Am J Obstet Gynecol 1986 Nov;155(5):1037-40.

22.- FADAYACHI T., NORMAN RJ., REDDI K., SHEENI MP., PHILPOPT RM., SORBERT SM. Changes in amniotic fluid prostaglandins with oxytocin induction labor. Obstet Gynecol 1986 Nov;68(5):610-3.

23.- SCHIMAN H., FARMAKIDES G. Role of unfavorable cervix in the induction of labor. Clin Obstet Gynecol 1987 Mar;30(1):50-5.

24.- STIRNAT GM., THOMAS TA. Prescribing for labour. REVIEW ARTICLE; 47 Refs. Chin Obstet Gynecol 1986;13(2) 215-29.

25.- THOMAS IL., CHENOWETH JN., TRONC GN., JOHNSON IR. Preparation for induction of labour of ten unfavorable cervix and foley catheter compared with vaginal prostaglandin. Aust NZ Obstet Gynecol 1986 Feb;(1):30-5.

26.- VIEGAS OA., SINGH K., ADAIKAN PG., KARIM SM., RATNAM SS. The prostaglandins E2 vaginal film; an alternative to conventional induction in multiparas with poor cervical scores. Prostaglandins Leukotriens Med 1987 Jan;26(1):1-9.

27.- WILKEN H. Is primeng an unripe cervix with PGE2 alpha effective. Acta Chir Hung 1986;27(3):127-30.

28.- WIDVIST I., NORSTROM A., WIKVIST N. Induction of labor by intracervical PGE2 in viscous gel. Mechanism of action and clinical treatment routines. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65(5):458-92.