

11217
157 2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Tacuba
I. S. S. T. E.

“EFECTOS DE ENPROSTIL-OXITOCINA EN LA
MADURACION CERVICAL Y LA INDUCCION
DEL TRABAJO DE PARTO EN LOS
OBITOS INTRAUTERINOS”.

T E S I S

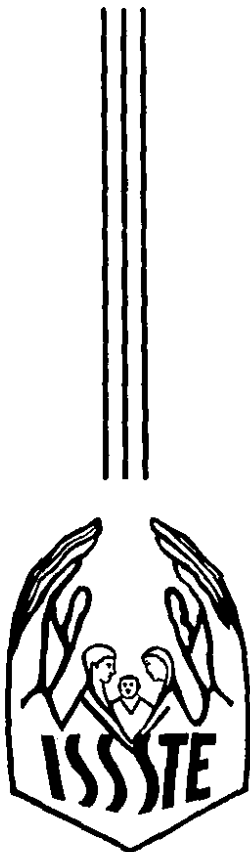
Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta el:

Dr. Salvador Plaza Paredes

Director de Tesis: Dr. Francisco J. Guerrero Carreño



México, D. F.

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

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

	Pag.
I.---INTRODUCCION.....	1
II.---GENERALIDADES.....	3
III.--JUSTIFICACION.....	31
IV.---OBJETIVOS.....	32
V.---MATERIAL Y METODOS.....	33
VI.---RESULTADOS.....	36
VII.--CONCLUSIONES.....	41
VIII.-COMENTARIOS.....	42
IX.---BIBLICGRAFIA.....	43

I N T R O D U C C I O N

Aunque se conoce el hecho clínico de que el cuello influye mucho en el resultado del parto, éste -- siempre ha sido considerado como un elemento pasivo de la parte inferior del útero. Actualmente este concepto debe -- ser abandonado ya que al aumentar el conocimiento de la -- histología y bioquímica del cuello, se puede decir que éste órgano juega un papel mucho más activo y destacado de -- lo que se pensó anteriormente. Aunque, como se acaba de se -- ñalar, el estado cervical influye decisivamente en el parto humano, debe insistirse, sin embargo, en que una buena -- interacción entre el miometrio y el cuello es indispensable para obtener un resultado final satisfactorio.

Generalmente, es difícil establecer cuan -- de comienza exactamente el trabajo de parto. Habitualmente, las contracciones se desencadenan después de un cierto pe -- ríodo de tiempo durante el cual el cuello ha madurado.

Indudablemente el útero y el cuello de -- ben un estímulo común para el comienzo del parto. Aunque -- no hay evidencia de que esto ocurra en los seres humanos, -- parece confirmarse que las prostaglandinas y sobre todo la PGE2 juega un papel importante en la iniciación del parto -- así como en la maduración del cuello uterino. Parece lógico pues, su administración en aquellos casos en que la di -- námica sea irregular y el estado cervical muy desfavorable.

La infusión de oxitocina para la inducción del trabajo de parte o de aborto, aún cuando es combinada con amniotomía puede fallar cuando el cuello es no favorable, o bien se puede incrementar el tiempo para la expulsión del producto, comparado con otras pacientes a las que les fué realizada una previa maduración del cuello.

También la terminación temprana del embarazo puede necesitar una maduración atraumática y previa del cuello uterino. Las pacientes a las que se les realiza un aborto en el primer trimestre de la gestación, pueden sufrir lesiones sobre el cuello uterino. Estas pacientes, como consecuencias de una dilatación forzada del cuello, pueden sufrir posteriormente pérdidas fetales en futuros embarazos. Existe, pues la necesidad de instituir algún procedimiento que facilite la maduración del cuello cuando así lo amerite la situación clínica de la paciente, es por este que el propósito del presente trabajo sea mostrar nuestras experiencias clínicas tras la administración de prostaglandina E2 administradas por las vías local y sistémica conjuntamente con oxitocina, comparada con la sola administración de oxitocina en la expulsión de productos malogrados como: Mola Hidatidiforme, Obito Fetal y Huevo Muerto y Retenido.

GENERALIDADES

Al contrario de otras estructuras, el --cuello uterino no tiene una morfología definida. En efecto, los cambios que tienen lugar durante el embarazo y parto--son únicos en el cuerpo humano.

Teniendo en cuenta las formas y estructuras del cérvix, se deben tener en cuenta dos sistemas distintos: 1) la mucosa, incluyendo el epitelio escamoso que recubre la portio vaginal, la unión escamo-columnar, y la mucosa del endocérnix, todas las 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. Las características de la pared cervical le permiten llevar a cabo sus funciones vitales de actuar como barrera para retener la gestación y abrirse adecuadamente para permitir la salida del feto. (1)

CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS:

El cérvix normal de la mujer tiene 2.5 a 3.0 cm de longitud. Su diámetro anteroposterior es de 2.0 a 2.5 cm y el lateral o transversal de 2.5 a 3.0 cm. La diferencia es debido a la forma del canal cervical; este en el plano sagital y plano frontal, con forma de huso. La pared del cérvix tiene 1.0 cm de espesor en toda su longitud.

El cérvix se divide en dos partes, la --portio supravaginal y la vaginal, correspondientes a las --

zonas superior e inferior respectivamente, de la reflexión vaginal. Esta reflexión está localizada en la unión del tercio inferior y medio del cérvix. (1)

Los elementos de fijación del útero (ligamento pubovesical anterior, ligamentos úterosacros y los 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 pélvis y durante el embarazo son los elementos en los que se fija para expulsar el feto durante el parto. (1)

COMPOSICION HISTOQUIMICA DEL CERVIX:

El cérvix uterino de las mujeres fértiles no gestantes, contienen un 80% de agua (2). La molécula dominante en material seco es el colágeno (85%) el 70% del tipo I y el 30% del tipo III. La sustancia básica contiene elastina (3) y proteoglicanos. El sulfato de dermatan es el glicosaminoglicano cuantitativamente dominante, pero también se encuentra en el sulfato de heparan en un 15% y el ácido hialurónico también en un 15%. El sulfato de heparan está poco sulfatado y puede originarse en los vasos.

Colágeno: es la proteína más abundante del organismo (4,5). La fibra colágena natural (60 nm) se compone de moléculas de tropocolágeno que se orientan paralelamente y se disponen de tal manera que aparecen forman-

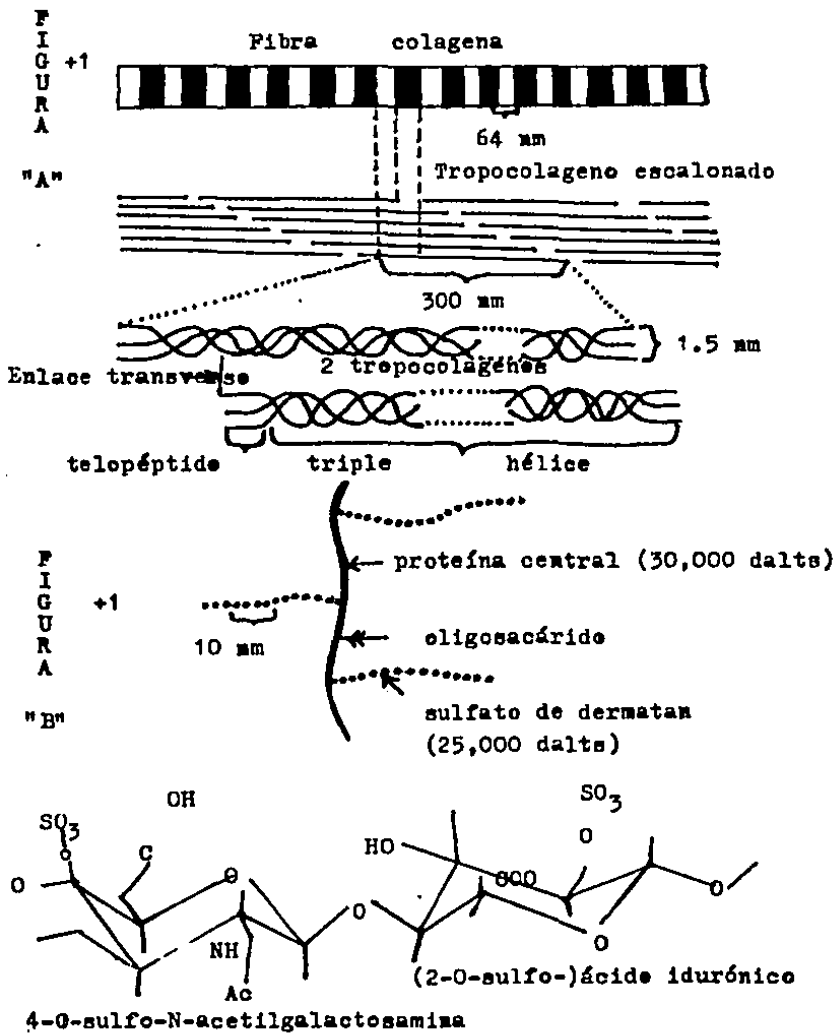
do bandas claras y oscuras cuando se ven al microscopio electrónico (Figura 1 A). Se compone de tres cadenas individuales y paralelas de polipéptidos enrollados en una superhélix como los extremos de una cuerda.

Por lo menos se conocen siete tipos genéticos distintos de colágeno y las más comunes son: tipo I (estriado cruzado típico) y tipo III (fibras reticulares)-encontrándose tejido conectivo fibroso tipo II en el cartílago y tipo IV en las membranas basales. Las formas V y VI están representadas únicamente en pequeñas cantidades de diferentes tejidos.

Elástica: se encuentra en la mayor parte de los tejidos conectivos junto al colágeno y a los proteoglicanos (3). 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.

Proteoglicanos: son también típicos de los tejidos conectivos (6), están formados por un número de glicosaminoglicanos conectados a un núcleo proteico (--- figura 1 B). Un glicosaminoglicano es una cadena larga y repetida de disacáridos que contienen hexosamina y un ácido urónico.

COMTE HISTOLOGICO DE LA FIBRILLA COLAGENA



CATABOLISMO DEL COLAGENO:

Es difícil estudiar la síntesis del colágeno y de los proteoglicanos en la mujer y el esperado --aumente en los primeros meses de gestación aún no ha sido--demostrado. Más se conoce el poder de destrucción del colágeno por la colagenasa. Se considera que esta enzima es difícil de extraer de los tejidos. Durante muchos años, se --ha podido identificar solamente en cultivo de tejidos. Recientemente, sin embargo, Kitamura y cols (7,8,9) han pedido extraer colagenasa del cérvix uterino de la mujer, y --han encontrado que el 69% está formado por un complejo con la macroglobulina alfa 2, que el 22% está en forma libre --mientras que un 9% existe como proenzima. La macroglobulina alfa 2 es una molécula grande que se encuentra en la --sangre y en el tejido perivascular. La interacción colagenasa-macroglobulina alfa 2 puede ser el resultado del procedimiento de extracción: si así fuere, la mayor parte de --la colagenasa (91%) in vivo, estaría en forma activa. El --Instituto de Péptidos del Japón ha sintetizado un péptido-DNP con la misma composición de aminoácidos que la frac---ción sensible de la colagenasa de la molécula de trepecolágeno. (10)

La elastasa de los granulocitos tiene su importancia en las reacciones inflamatorias. La concentración en el cuello uterino aumenta en el embarazo de forma similar a la actividad hidrolítica del péptido DNP. La en-

zima degrada a la mayor parte de los componentes del tejido conectivo y puede tener importancia en el proceso de maduración del cuello. Juqueira y col (11) han descrito la infiltración y degranulación leucocitaria en muestras cervicales tomadas en el postparto y han visto que eran muy similares a las observadas en las reacciones inflamatorias. Los mismos autores refieren también una zona de degradación del tejido conectivo alrededor de las células lo que sugiere secreción de colagenasa o elastasa.

Otras muchas enzimas proteolíticas han sido descritas en el cuello uterino; una proteínasa neutra (10), una proteínasa alcalina sólo presente durante el embarazo y una PZ peptidasa cuya actividad es un 64% más alta en el postparto que fuera del embarazo (12). El significado fisiológico de estas enzimas es desconocido. Posiblemente degradan el colágeno ya adherido a la colagenasa o elastasa o bien juegan un papel importante en el catabolismo de los proteoglicanos y otros componentes de la sustancia fundamental.

BASES DEL CAMBIO CERVICAL:

Aunque se conoce que el cuello antes del comienzo del parto sufre cambios químicos, histológicos y físicos, existen puntos contradictorios en cuanto si estos dependen o no de la actividad uterina. Aunque recientes estudios señalan que en embarazos a término con un cuello --

desfavorable, algunas formas de dilatación mecánica como - por ejemplo la amniotomía, logran cambios en el cuello, no se pudo sin embargo, acortar el tiempo de inducción del -- parto (13). Como la estimulación uterina conseguía un acor-- tamiento de este intervalo se pensó que las contracciones- uterinas eran necesarias para lograr los cambios cervica-- les. Se han señalado también que la estimulación repetida- de contracciones uterinas cerca del término del embarazo, - pudiera eventualmente estimular la secreción de prostaglan-- dinas con lo que favorecería tanto la maduración cervical- como el trabajo de parte. Sin embargo, Styes y col (14), - en estudios realizados en ovejas gestantes a término, seña-- laron que una disminución en la resistencia cervical es -- bastante independiente de la actividad uterina antes del - comienzo del trabajo de parte. Se ha observado también clí-- nicamente que la maduración del cuello en pacientes primí-- paras antes del comienzo del parto, puede no estar directa-- mente relacionadas con la actividad uterina.

EVALUACION DEL CERVIX:

Antes de la elección de cualquier procedi-- miento, fármaco o modalidad terapéutica que favorezca la preparación del cuello para que responda a la actividad -- uterina. Se debe diferenciar entre un cuello no preparado- y que requiere maduración y aquel otro en el cual este pro-- ceso ya ha ocurrido. Los métodos más fácilmente usados pa--

ra hacer esta evaluación dependem de las características físicas del cuello. Bishop (15) ha sido el primero en cuantificar el exámen físico del cuello introduciendo un sistema de numeración por puntos (tabla 1). Con su método de evaluación es posible predecir el tiempo que va a requerir la paciente para su inducción así como el momento óptimo de la misma.

<u>METODO DE BISHOP</u>				
<u>P U N T U A C I O N</u>				
<u>Factor</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Berramiento(%)	0-30%	40-50	60-78	80
Altura present.	-3	-2	-1	+1,+2
Consistencia	firme	media	blanda	--
Posición	posterior	media	anterior	--

Tabla 1.

INDUCTORES DE LA MADURACION CERVICAL

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

El fármaco ideal para la maduración cer-

vical no debe afectar el bienestar materno, es decir, no debe producir náuseas, vómito, diarrea ni infecciones o malestar. No debe afectar tampoco a embarazos futuros para lo cual se requiere que no dañe el cuello y sobre todo que no produzca ruptura de membranas.

MADURACION MECANICA:

A lo largo de los años muchas técnicas se han propuesto para lograr la maduración del cuello, estos incluyen muelles, bujías, dilatadores, raícos, talles, catéteres, esponjas, tornillos, alicates, bolsas y balones. El cuello se ha intentado madurar desde arriba y abrir desde abajo, ha sido engrasado, calentado, dividido y sacudido. Ha sido inyectado, digerido y sometido a vibraciones. Ha sido sometido a los efectos anestésicos, hormonas, narcóticos y paralizantes (16). La laminaria es uno de los métodos usados antiguamente en los Estados Unidos de Norteamérica, pero esta técnica es lenta, puede requerir de 20-hrs o más para alcanzar un efecto parcial. Existe la posibilidad de que produzca ruptura de membranas durante la inserción y como consecuencia de ello, que aparezca una infección (17).

HORMONAS LOCALES:

Se ha informado que se puede conseguir la maduración del cérvix mediante aplicación local de hormonas. MacLennan y cols (18), informaron la utilización de

relaxina porcina purificada administrada intravaginalmente, la cual sustancialmente aumenta la puntuación del test cervical si se le compara con un grupo control. No existen efectos secundarios y hay pequeños incrementos en la actividad uterina. El exacto mecanismo de acción permanece sin descubrirse, pero en especies subprimates la relaxina parece que estimula a los fibroblastos cervicales para liberar proteasas que destruyen el enlace protéico que la sujeta fuertemente al armazón del colágeno. Esta interacción puede estar en dependencia con las interacciones de la relaxina con los estrógenos y progesterona.

Pinto y cols (19) describieron el efecto oxitócico de altas dosis de 17-B-estradiol, por vía intravenosa, así como su efecto favorable para la maduración cervical. Posteriormente Tremans y cols (20), encontraron que la aplicación vaginal de un gel de estradiol no era comparable en cuanto a sus efectos sobre la maduración cervical con la aplicación vaginal de un gel de prostaglandina E2.

HORMONAS INTRAVENOSAS:

La oxitocina es el único fármaco acreditado para la inducción del parto, y se emplea tanto para la maduración previa como para el desencadenamiento del parto. Sin embargo, aunque actúa eficazmente en la inducción de contracciones miométriales, no se ha probado

su total eficacia como agente madurador del cuello. La cantidad de oxitocina requerida para un trabajo de parto va desde 600 hasta 60,000 miliunidades.

PROSTAGLANDINAS:

El papel de las prostaglandinas como fármacos que actúan en la maduración del cuello, ha sido puesta de manifiesto desde hace muchos años. Embrey y col (21, 22) estudió los efectos de la PGE2 y la PGF2 alfa aplicadas intravenosamente en ratas gestantes en 1969. Encontraron que ambas tenían un efecto estimulante sobre el miometrio, pero que la PGE2 era más efectiva en el desencadenamiento de contracciones uterinas.

Varios autores han estudiado el efecto intravenoso de las prostaglandinas aunque la mayor parte con las miras puestas en la inducción del parto (23). Se han descrito efectos secundarios tales como hipertonia uterina, náuseas, vómitos y flebitis superficial (23,26) tras la aplicación intravenosa de prostaglandinas.

Se ha informado también que la PGF2 alfa administrada intravenosamente, puede ser usada como agente de maduración cervical.

La PGE2 administrada localmente en forma de óvulos o de gel puede ser el método más deseable para inducir la maduración cervical e inclusive como inductora-

del trabajo de parto (24,25,26,27,28,29).

La aplicación local de prostaglandinas, - digase intracervical, intravaginal, extra o intraamniótica, han demostrado ser los agentes más efectivos en la maduración cervical con el mínimo de efectos colaterales (24,25, 26,27,28,29).

La vía intravaginal para la aplicación - de prostaglandinas parece ser la más fácil que la intracervical, o que los métodos extraamnióticos, y quizás con menos riesgos, como la ruptura de membranas o el desencadenamiento de una infección.

En cuanto a la maduración cervical lograda con la PGE₂, son significativos los resultados. Los estudios varían en cuanto a la dosis empleada, duración del tratamiento y al intervalo entre la primera dosis de maduración y el comienzo de la inducción (30,31,32).

En general, en la mayor parte de los estudios (33) con PGE₂ sobre maduración cervical no hay diferencias en las respuestas observadas entre nulíparas y múltiples.

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Las prostaglandinas no se almacenan en los tejidos, pero se forman con una gran rapidez a partir de algunos ácidos grasos cuando estos quedan libres de la-

unión covalente en fosfolípidos, triglicéridos, ésteres -- del colesterol y otros compuestos de ácidos grasos. Dependiendo del ácido precursor (ácido dihomo-gamma linoleico, ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico), se forman -- prostaglandinas con 1,2 y 3 dobles enlaces, respectivamente. En la mayor parte de los sistemas fisiológicos, incluyendo la reproducción, las prostaglandinas de la serie 2 - (por ejemplo:PGF2 alfa y PGE2) formadas a partir del ácido araquidónico, es un componente común de los fosfolípidos, donde está habitualmente presente en la posición C2, desde el cual es liberado por una hidrolasa, la fosfolipasa A2.- Menos frecuentemente, otras acilhidrolasas como la lipasa--triglicérida o lipasa-lipoproteína, pueden estar involucradas.

El ácido araquidónico es transformado -- por la incorporación de dos moléculas de oxígeno, en un en doperóxido altamente inestable, PGG2, que cuando pierde un radical oxígeno, se convierte en PGH2, desde el cual se -- forman todas las prostaglandinas de la serie 2, así como - el tromboxano A2 (txA2). La ciclooxigenasa, enzima que cata liza la formación de PGG2, a partir del ácido araquidónico, está presente principalmente en las células en forma inactiva que es rápidamente activada por el sustrato. En cualquier caso, es probable que en la mayor parte de las cir--cunstancias el ritmo de la síntesis de prostaglandinas esté controlado por el ritmo de liberación de ácido araquidó

nico a partir de sus depósitos más que por la actividad de la ciclooxigenasa. Así, considerando los factores que pueden estimular la liberación de prostaglandinas al comienzo del parto, debemos estar más interesados en los factores que activan la acilhidrolasa, como la fosfolipasa A2, que los que activan la ciclooxigenasa (34).

SITIOS DE PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS:

Estudios sobre la producción de prostaglandinas a partir del útero fetal, tanto in vivo como in vitro, han señalado frecuentemente que la fuente principal de prostaglandinas F2 alfa es el miometrio. Posteriormente, hemos comparado la frecuencia relativa de producción de varios prostanoïdes por el epitelio y por el miometrio en el útero de rata tratado con estrógenos in vitro por medio de un sistema en el cual la superficie interna y externa del útero eran perfundidos simultaneamente. El epitelio uterino era fuente mayor de prostaglandinas F2 alfa, mientras que el miometrio produjo predominantemente prostaciclina-- (PGI2), aunque la suma sustancial de PGF2 alfa también fué sintetizada. Identicos resultados se obtuvieron cuando el epitelio uterino fué separado del miometrio y los tejidos fueron perfundidos en camaras separadas (35) asimismo, en el útero humano no gestante, el epitelio uterino es la principal fuente de PGF2 alfa. La separación de células rotas de endometrio convirtieron principalmente el ácido--

araquidónico marcado a PGF2 alfa y PGE2 mientras que el re-
lativamente pequeño producto del miometrio fué PGI2. Cuan-
do el ácido araquidónico marcado es incubado con una mez-
cla de endometrio y miometrio, la producción de PGI2 está-
aumentada, sugiriendo que bajo las condiciones de estos ex-
perimentos el miometrio tiene una limitada actividad de la
ciclouoxigenasa y es dependiente de endoperóxidos generados
por el endometrio. La mayor parte de la actividad de la ci-
clooxigenasa del endometrio puede tener la capacidad de me-
tabolizar no solo ácido araquidónico formada dentro de las
células endometriales, sino también usar ácido araquidóni-
co de los tejidos circundantes, como el amnios y el corión.

Un lugar más en la síntesis de prosta-
glandinas es el cuello uterino. La incubación del cérvix -
de ovinos está asociada con la liberación, dentro del me-
dio, de cantidades sustanciales de prostanoïdes, de las --
cuales PGE2 y PGI2 son predominantes. Los cuellos de las -
parturientas liberan más cantidades que las de las no par-
turientas. La concentración de PGE2 y PGI2 en la vena cer-
vical de la oveja aumenta fuertemente en el momento en que
comienza la maduración cervical (32) Figura 2.

CONTROL DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS:

El mecanismo que controla la síntesis --
uterina de prostaglandina en aquellas especies que tienen-
17-alfa-hidroxilasa placentaria, se conoce muy bien. El --

SITIOS DE PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS

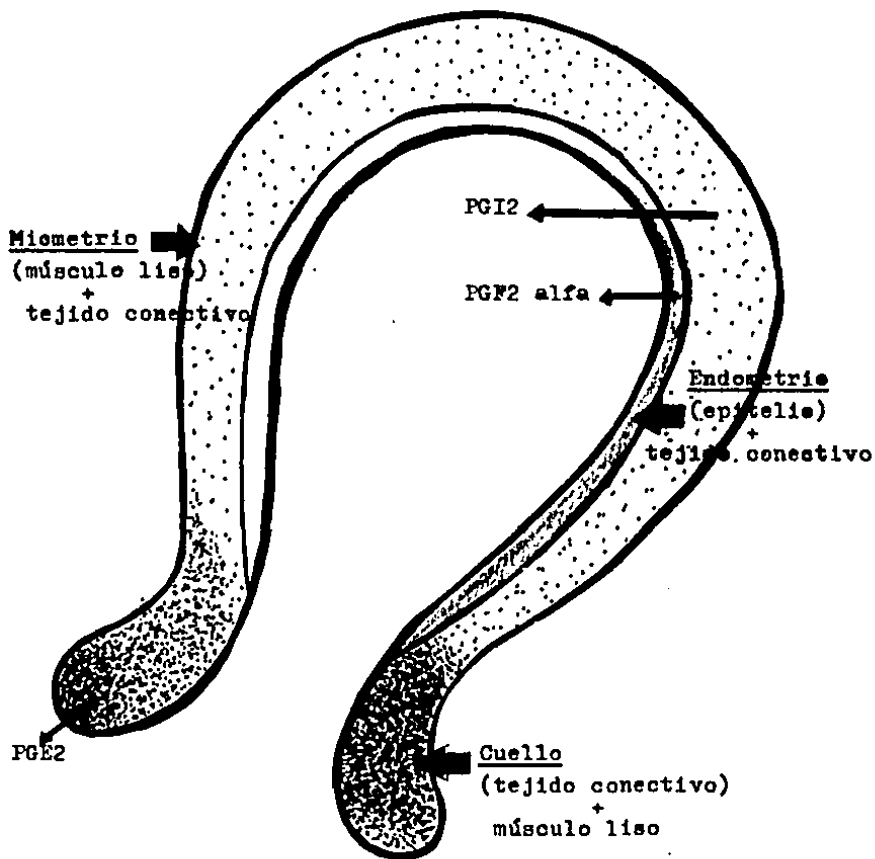


Figura 2.

efecto del aumento de los niveles de cortisol en la circulación fetal es desviar la síntesis de progesterona hacia la síntesis de estrógenos; De esta manera se producen menos progesterona y se grega más estrógenos. La progesterona tiene una compleja acción en la síntesis uterina de prostaglandina; por un lado, aumenta la capacidad de síntesis mientras que por la otra inhibe su secreción. Los estrógenos estimulan la síntesis de prostaglandinas particularmente en los tejidos que previamente han estado expuestos a la acción de la progesterona.

Así, un marcado incremento en el cociente estrógenos-progesterona cerca del término es un poderoso estímulo para la liberación de prostaglandinas. Experimentalmente la síntesis de prostaglandinas se puede ver estimulada fácilmente por aquellos procedimientos que aumentan el cociente (estrógenos exógenos, lutectomía y corticosteroides), o está inhibida por otros procedimientos que mantienen o disminuyen el cociente (progesterona exógena e adrenalectomía fetal) (37).

INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS:

La inhibición de la liberación de prostaglandinas desde la fase luteal endometrial de los humanos es necesario si se quiere mantener el embarazo. La secreción continua de progesterona por el cuerpo lúteo juega, probablemente un importante papel en el mantenimiento de -

de la inhibición de la producción de prostaglandinas ya -- que la lutectomía antes de la séptima semana de embarazo -- conduce al aborto. Hay evidencia, sin embargo, de que otro factor puede intervenir al respecto. Se ha encontrado que las concentraciones de PGF2 alfa y PGE2 en el endometrio -- de las mujeres en embarazos tempranos eran menores que las concentradas en la fase lútea endometrial. Más aún, informaron que las concentraciones de prostaglandinas en el endometrio en mujeres con embarazos ectópicos eran similares a aquellas encontradas en el endometrio de mujeres con embarazos intrauterinos, y que los efectos inhibidores del feto no dependían directamente del contacto con el endometrio. Sin embargo ya que todos los embarazos ectópicos --- eran tubáricos, es posible que un factor segregado por el feto pudiera pasar desde la luz tubárica a la cavidad uterina, más que a alcanzar el endometrio a través de la circulación.

La identidad de los inhibidores de prostaglandinas en el lugar de acción, no está claro. Se ha informado que un inhibidor sería la fracción globulina del plasma humano. Esta proteína parece ser un inhibidor de la ciclooxigenasa, pero en cualquier sistema fisiológico la síntesis de prostaglandinas estaría regulada más por hidrolasas que por la ciclooxigenasa. Los sistemas biológicos -- para detectar la presencia de inhibidores específicos de --

la fosfolipasa son más complejos que las preparaciones --- simples microsomales usadas para detectar los inhibidores de la ciclooxigenasa.

Permanece incierto si la inhibición de la síntesis de prostaglandinas durante el embarazo se mantiene por la progesterona sola o si la inhibición depende de la presencia de un inhibidor específico (38).

ESTIMULACION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS:

Se conocen numerosos estudios físicos, químicos y hormonales, que tienen que ver con la liberación uterina de prostaglandinas en condiciones experimentales y patológicas, pero el estímulo específico para la liberación de prostaglandinas al comienzo del parto se desconoce.

Estímulos físicos: la lesión física de la decidua y/o de las membranas fetales por el paso de instrumentos extraños, toxinas bacterianas o soluciones irritantes, son un potente estímulo para la liberación de prostaglandinas, en consecuencia, para la iniciación del aborto o parto. La hipoxia decidual o la acidosis, se cree que -- sean causantes de la actividad uterina y maduración cervical. Estas observaciones sugieren la respuesta a la manipulación cervical puede estar mediatizada por una liberación refleja de oxitocina.

Estímulos hormonales: aunque los estrógenos y la progesterona tienen un efecto poderoso en la síntesis de prostaglandinas en los animales de experimentación y, probablemente, tienen un importante papel en la regulación de síntesis de prostaglandinas en el útero humano no gestante durante la menstruación, no ha podido evidenciarse su acción en la mujer al término del embarazo. La respuesta probablemente se basa en el hecho de que tanto los receptores citosólicos como los nucleares de los estrógenos a lo largo del embarazo están totalmente ocupados -- por estrógenos endógenos con lo que el estrógeno exógeno no puede por lo tanto ejercer su acción (39). La retirada de la progesterona particularmente en el endometrio sensibilizado con el estrógeno es un estímulo poderoso para la liberación de prostaglandina y por ende tanto para la iniciación del parto como para la menstruación. No hay evidencia de la retirada de la progesterona en las mujeres antes del parto, por lo que es necesario buscar otros mecanismos para explicar el desencadenamiento del parto.

La oxitocina estimula la liberación endometrial de prostaglandinas en ovejas gestantes. Más aún, los estrógenos y la progesterona estimulan e inhiben respectivamente los receptores de la oxitocina en ratas, lo cual prevé un camino secundario por el cual las hormonas ováricas pueden regular la liberación de prostaglandinas.

El número de receptores de oxitocina en el miometrio humano y en la decidua alcanza valores máximos alrededor del comienzo del parto. Aunque el estímulo para la formación de receptores es desconocida, estos hallazgos rejuvenecen la vieja hipótesis que sugería que la liberación de oxitocina por la hipófisis era capaz de iniciar el parto. La hipótesis cayó en desgracia cuando se encontró que los niveles sanguíneos de oxitocina no estaban elevados en el primer período del parto, pero, a pesar de ello, no puede dejar de considerarse ya que la acción de la oxitocina pudiera aumentar la formación de receptores, sin necesidad de que sus concentraciones plasmáticas estén elevadas.

Las investigaciones actuales están dirigidas hacia la posibilidad de que el feto controle la liberación a partir de las membranas o de la decidua y existe un estímulo específico para la síntesis, no solo de prostaglandinas, sino también de complejos hormonales que incluyen la prolactina y relaxina.

ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Conocida la naturaleza de las prostaglandinas en el organismo y conocidas sus diferentes acciones en los tejidos no uterinos, se piensa que actúen en todos los componentes tisulares del útero gestante incluyendo el músculo liso, tejido conectivo, el epitelio y los vasos --

sanguíneos. Existen evidencias para sostener este punto de vista, las cuales distinguen las prostaglandinas de otros agentes como la oxitocina, que tienen más alta especificidad en los tejidos diana.

MUSCULO LISO:

Tanto la PGE₂ alfa estimulan la actividad contráctil en el útero humano gestante, pero el mecanismo de su acción oxitócica no está totalmente aclarado. En particular hay dudas en cuanto a si la respuesta a las prostaglandinas depende de la unión a los receptores específicos de la superficie de la membrana plasmática o si la prostaglandina entra en la célula y actúa en los organelos intracelulares. En términos generales, la acción de la prostaglandina en la proteína contráctil de la célula muscular lisa se piensa que depende de un aumento en el transporte del calcio a través de la membrana plasmática e de las membranas de los organelos intracelulares. La prostaglandina E₂ y la PGE₂ alfa liberan calcio a partir de preparaciones microsomales del miometrio de los bovinos de forma similar a la de los ionóforos o fármacos del calcio. La PGE₂ alfa estimula la entrada de calcio dentro de la célula y esta acción es impedida por inhibidores específicos de la entrada de calcio.

ENDOMETRIO:

Mientras que la síntesis de las prostaglandinas por el endometrio han sido escasamente estudiada se ha prestado poca atención a las posibles acciones de -- las mismas. Es probable, sin embargo, que la PGF2 alfa y -- la PGE2 estimulen la función de prostaglandinas en el endo-- metrio in vivo, ya que la administración intravaginal de -- PGE2 para lograr abortos hacia la mitad del embarazo es -- seguida por una aguda elevación en las concentraciones --- plasmáticas de prostaglandinas F2 alfa, lo que presumible-- mente refleja la síntesis endógena en la liberación desde-- la decidua. Okazaki y cols (37), ha sugerido que la libera-- ción de PGE2 a partir de amnios, es el estímulo para la -- síntesis decidual de prostaglandina F2 alfa, la cual ini-- cia el parto.

TEJIDO CONECTIVO:

El útero contiene una considerable pro-- porción de tejido conectivo, que sería entre un 60% en la-- parte baja del cérvix hasta un 70% en el fondo. Las propie-- dades físicas de este tejido conectivo son, por lo menos, -- tan importantes para el éxito del embarazo como las propie-- dades del músculo uterino; un fallo en la función normal -- del tejido cervical durante el embarazo, puede conducir al aborto si el cuello falla en el mantenimiento del cierre, -- o puede producirse un fracaso del parto a término si el --

cuello no puede distenderse y dilatarse.

Los cambios bioquímicos de la maduración del cérvix son análogos a los tejidos inflamados. Las bases patológicas de la reacción inflamatoria es conocida e incluye una liberación de prostaglandinas desde los fibroblastos y otros tipos de células. Este, naturalmente, es la base para el éxito de las drogas antiinflamatorias, las cuales pueden ser inhibidoras de la ciclooxigenasa (aspirina, indometacina) o inhibidores fosfolipasa A2 (corticosteroides). Así, hay una evidencia que sugiere un prometedor papel de las prostaglandinas en la maduración cervical.

INHIBIDORES DE LA PROSTAGLANDINA SINTETASA:

La síntesis local de prostaglandinas juega, probablemente, un papel importante en la maduración cervical, así como la activación miometrial que se necesita tanto para la iniciación como para el mantenimiento del parto prematuro y del parto a término. De acuerdo con esto, una vía para lograr inhibir la actividad uterina es, desde luego, evitar la síntesis de prostaglandinas. Hay varios fármacos capaces, con más o menos efectos específicos sobre la enzima ciclooxigenasa, la cual metaboliza el ácido araquidónico o endoperóxidos, esto es, los propulsores de las prostaglandinas, como la de la PGF2 alfa y PGE2. -- estos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo; indometacina, naproxén, flueran, ácido flucenámico, -

han sido probados con éxito en la inhibición de la actividad uterina durante el embarazo (40). El más ampliamente utilizado ha sido la indometacina (41). El modo de acción general de ese tipo de fármacos implica efectos sistémicos. El feto puede, ser afectado y el tratamiento con indometacina durante el embarazo se ha asociado con un gran número de efectos secundarios como: el cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión pulmonar, diátesis hemorrágica, y efectos negativos en la función renal (42).

EFFECTO DE LOS BETA-MIMETICOS SOBRE LAS PROSTAGLANDINAS:

La efectividad de los B-miméticos sobre la inhibición de las contracciones producidas tras la aplicación de prostaglandinas ha sido poco estudiada, no así las producidas por la oxitocina de la cual se ha visto y probado su efectividad. (43).

Por el lado de los efectos indeseables - Douglas W. et al (44) encontró hipotensión arterial, náuseas, vómito e hiperestimulación uterina tras la aplicación de prostaglandinas E2 intracervical. Otros encontrados cuando es administrado por vía sistémica son: diarrea, constipación, dolor abdominal, etc.

ENPROSTIL, ANALOGO SINTETICO DE LA PROSTAGLANDINA E2:

En el año de 1930 dos investigadores neoyorquinos descubrieron que tiras de músculo uterino aislado presentaban contracciones en presencia de plasma seminal; más sorprendente aún fué el hecho de que la misma muestra muscular podía contraerse o relajarse al ponerse en presencia de plasma seminal de diferentes individuos.

Tres años más tarde Von Euler denominó a estas sustancias prostaglandinas, ya que erróneamente pensó que estas solo se encontraban en la prostata.

En los 50's y 60's las prostaglandinas fueron cristalizadas, químicamente descritas y sintetizadas, ampliándose así la posibilidad de profundizar en su investigación.

Actualmente se conocen 20 tipos de prostaglandinas en el organismo, presentes en casi todos los tejidos. Esencialmente las prostaglandinas son ácidos grasos formados en las células con la ayuda de enzimas.

Químicamente pertenecen a una familia derivada de ácidos carboxílicos poli-insaturados de 20 átomos de carbono clasificados como: A, B, C, D, E y F basándose en la estructura de sus anillos y como 1,2 y 3 dependiendo de si tienen uno o más dobles enlaces en las cadenas laterales. Debido a su enorme complejidad, aún se des-

conoce mucho de éstas, lo que si se sabe es que son muy activas y altamente versátiles.

Desde el punto de vista ginecoobstétrico la de mayor funcionalidad e importancia es la PGE₂, teniendo como producto análogo el ENPROSTIL con el cual se llevó a cabo el presente estudio de investigación.

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS DEL ENPROSTIL:

Nombre químico: Metil ([±])-7-(-1-R', 2R', 3R'
-3-hidroxi-2-(hidroxi-4-fenoxi-1-butenil)-5-oxiciclo-pentil
4-5-heptadienoato.

Formula condensada: C₂₃ H₂₈ O₆

Peso molecular: 400.48

Enprostil es un sólido blanquecino de agpecto seroso que se reblandece a 30°C y se licua a 45°C. - Es muy poco soluble en agua y muy soluble en alcohol y propilenglicol.

FARMACOCINETICA:

La administración oral de 1 mcg x Kg de enprostil (70mcg) en humanos tuvo niveles máximos de isótopos en plasma de 0.94 ng eq/ml en el transcurso de 1 hr. - se recuperó un promedio del 90% de isótopos administrados, aproximadamente un 53% fué excretado en la orina (la mayoría dentro de las 24 hrs posteriores a la dosis) y otro --

37% en heces. Enprostil no fué detectado en el plasma en ningún momento, pero los metabolitos siempre fueron detectados en plasma y orina. Las vidas medias de los metabolitos y los totales equivalentes del enprostil calculados sobre un intervalo de 0-6 hrs después de la administración del medicamento fúa a los 50 y 105 minutos, respectivamente. La vida media calculada a partir de los niveles plasmáticos del enprostil libre no marcado fué aproximadamente de 72 minutos. Enprostil no reduce el flujo sanguíneo hepático. Con dosificaciones repetidas del enprostil no se acumuló en el plasma. No se han visto efectos carcinogénicos. No hubo datos de mutagenicidad. La sobredosis del medicamento se observó con la administración de 500 mcg del fármaco (14 cápsulas) presentando dolor abdominal, náuseas y diarrea, siendo tratados sintomaticamente (45).

J U S T I F I C A C I O N

La inducción de trabajo de parto o de -- aborto por razones obstétricas y médicas es parte aceptada de la práctica actual de la especialidad. Los métodos más- empleados son la amniotomía de la bolsa de aguas o la in- ducción médica de exitocina intravenosa, y a veces se em- plean combinaciones de ambos métodos.

El estado del cuello uterino será uno de los factores determinantes en los buenos resultados de la inducción. El cuello largo, cerrado y no maduro constituye un signo de mal pronóstico y si se induce el trabajo de -- parto o de aborto en ésta situación, será prolongado y con- llevará diversas secuelas. La frecuencia de cesáreas en ca- so de inducción fallida, en los óbitos intrauterinos del - tercer trimestre del embarazo, es porcentualmente importan- te, además de oscurecer el futuro obstétrico de las pa--- cientes. Por lo expuesto, consideramos que se requiere de algún método que permita resolver de manera satisfactoria- la expulsión del producto, por tal motivo intentamos deter- minar la utilidad del análogo de la prostaglandina E2, --- (ENPROSTIL) en la maduración cervical así como en la pron- ta y efectiva expulsión del producto cuando así lo amerite la situación clínica de la paciente.

O B J E T I V O S

- 1.-Determinar el tiempo de expulsión de productos de embarazos malogrados en el grupo testigo comparado con el grupo problema.
- 2.-Determinar la cantidad de oxitocina requerida en la expulsión de productos de embarazos malogrados en el grupo testigo comparado con el grupo problema.
- 3.-Determinar la influencia del Índice de Bishop, edad gestacional, paridad y edad cronológica en la expulsión de productos de embarazos malogrados, en el grupo testigo-comparado con el grupo problema.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Tacuba, ISSSTE, del 1 de Marzo al 18 de Noviembre de 1987, en donde se incluyeron las pacientes que reunieron los criterios de inclusión, realizando el diagnóstico de Obito Fetal, Mola Hidatidiforme y Huevo Muerto Retenido por medio de la exploración física, análisis clínico, radiográfica y/o ultrasonográficamente.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de embarazo "malogrado" sin interesar edad de la paciente, tiempo de embarazo, ni paridad; solamente se consideró como requisito indispensable que tuvieran un Índice de Bishop menor de 4.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

No se incluyeron a las pacientes con trabajo de parte o de aborto efectivo ni tampoco quienes tenían un índice de Bishop mayor de 4, desproporción cefalopélvica, cesarea previa ni pacientes con diagnóstico agregado de placenta previa.

DESCRIPCION GENERAL DEL TRABAJO:

Se realizó un estudio de manera prospectiva, longitudinal, abierto, transversal y comparativo en pacientes con diagnóstico de embarazo malogrado en un pe--

ríodo de 8 meses, en el cual se incluyeron un total de 15-pacientes.

Se formaron dos grupos de pacientes: --- Grupo A constituido por 5 pacientes a las cuales solamente se les administró oxitocina a dosis-respuesta, con aumentos progresivos, iniciando con 2 miliunidades por minuto, - diluida en solución glucosada al 5%, posteriormente aumentando a 4,8,16,32,64, etc, miliunidades por minuto, según la respuesta de la paciente, por vía intravenosa. El grupo B constituido por 10 pacientes a quienes se les administró 1.05 mg de enprostil diluido en 2 cc de agua bidestilada, - por medio de una jeringa insertada con un cateter K 21 de aspiración nasogástrica, intracervicalmente, así como 0.35 mg por vía oral durante 3 horas, cada hora y posteriormente se continuó con oxitocina en la forma de aplicación que en el grupo A.

La valoración cervical se llevó a cabo - previo a toda administración de medicamentos tomando en -- consideración para ello el método descrito por Bishop.

El diagnóstico de embarazo malogrado se realizó por medio de exploración física, análisis clínico, radiografica y/o ultrasonograficamente.

El control de la paciente se inició desde la primera aplicación de alguno de los medicamentos ya-

mencionados, recabando y anotando los datos de una cédula-recolectora, donde se incluye; Índice de Bishop, edad de embarazo, paridad, inicio de aplicación de oxitocina, dosis total requerida de oxitocina, inicio de aplicación del enprostil, tiempo de total de expulsión del producto, así como edad cronológica de la paciente, sexo y número de expediente.

Los resultados fueron tabulados, graficados y sometidos a métodos estadísticos como es la "t" de Student para determinar la significancia entre un grupo y otro; y finalmente se enuncian conclusiones y comentarios.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 15 pacientes, las cuales - fueron divididas en dos grupos. El grupo I (5 pacientes) - tenía una edad cronológica de 27 ± 5 años, una paridad promedio de 3.4 ± 2 y una edad gestacional de 17.7 ± 2.3 semanas; en este grupo para inducir el trabajo de aborto o parto se utilizó solamente oxitocina cuyos requerimientos - en promedio fueron de 51,665 miliunidades con un error estandar de 30,184 miliunidades; se midió el tiempo en horas requerido para la expulsión del producto cuyas cifras promedio fueron 18.4 hrs con un error estandar de 6 hrs. En - el grupo II (10 pacientes) la edad cronológica de las pacientes fué de 26.6 ± 2 años, la paridad promedio fué de 2.3 ± 0.8 y la edad gestacional en semanas fué de 23.5 ± 8.6 (cuadro 1). En este grupo, para inducir el trabajo de parto o de aborto y la expulsión del producto se utilizó también oxitocina cuyos requerimientos promedio en miliunidades fué de 5,192 con un error estandar de 795, en este grupo además de utilizar la oxitocina se agregó al manejo, -- Exprostil a dosis ya mencionadas anteriormente; el tiempo - en hrs requerido para la expulsión del producto en dicho grupo fué de 8.7 con un error estandar de 0.7 hrs. Los requerimientos de oxitocina entre ambos grupos fueron comparados mediante una "t" de student para muestras independientes en donde $N_1 \neq N_2$, encontrando una $P < 0.001$. -- Gráfica 1.

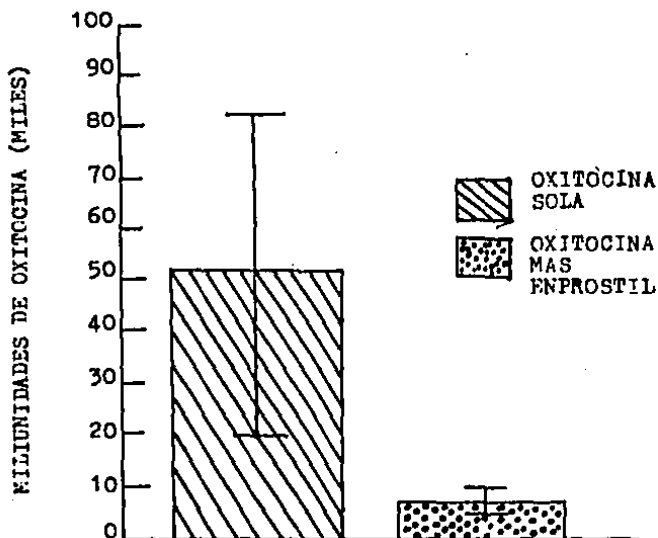
En cuanto al tiempo requerido para la expulsión del producto en ambos grupos también fué comparado con los mismos métodos estadísticos, encontrando una $P < 0.05$. Gráfica 2.

Se compararon además la edad gestacional, paridad, índice de Bishop y edad cronológica de las pacientes de ambos grupos mediante una "t" de student para muestras independientes, encontrando: $P > 0.20$, $P > 0.10$ ----
 $P > 0.10$ respectivamente.

G R A F I C A 1

REQUERIMIENTO DE OXITOCINA PARA
LA EXPULSION DEL PRODUCTO.

P << 0.001



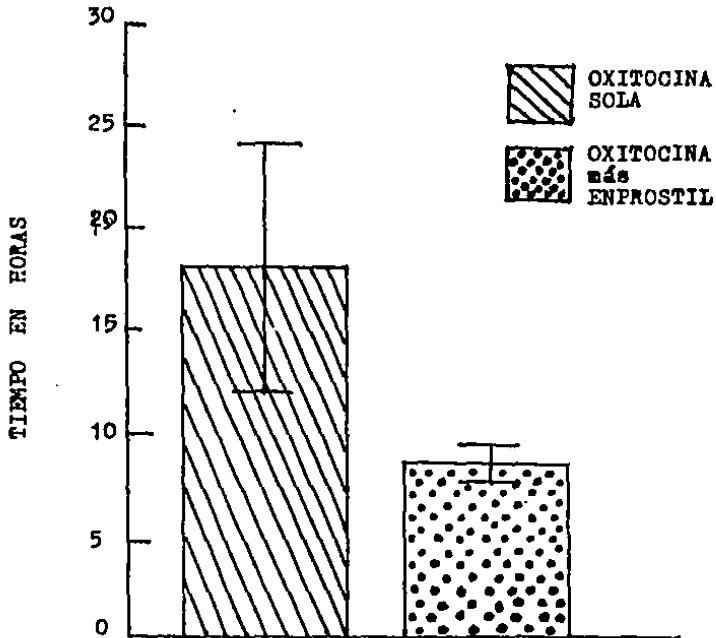
"Se muestran promedios y errores estandar.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

G R A F I C A 2

TIEMPO REQUERIDO PARA LA EXPULSION DEL PRODUCTO.

P < 0.05



"Se muestran promedios y errores estandar.

G U A D R O 1

	GRUPO I	GRUPO II	t STUDENT
EDAD GESTACIONAL" (semanas)	17.7 \pm 2.3	23.5 \pm 8.6	P > 0.20
PARIDAD"	3.4 \pm 2	2.3 \pm 0.8	P > 0.10
EDAD CRONOLOGICA" (años)	27 \pm 5	26.6 \pm 2	P > 0.20

" Se muestran promedios y desviaciones estandar.

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

- 1.-El tiempo de expulsión de productos de embarazos malogrados en el grupo testigo (grupo con oxitocina sola),- comparado con el grupo problema (Grupo con oxitocina y Enprostil) es estadísticamente significativo, teniendo un valor de $P < 0.001$, lo que habla a favor del grupo problema.
- 2.-La cantidad de oxitocina requerida en la expulsión de productos de embarazos malogrados, comparativamente entre el grupo problema y el grupo testigo, resultó también altamente significativo con un valor de $P < 0.05$, lo que habla en favor del grupo problema.
- 3.-En cuanto a la expulsión de productos malogrados, en relación al índice de Bishop, edad gestacional, paridad y edad cronológica comparados entre el grupo testigo y el grupo problema, se llega a la conclusión de que ninguno de estos factores son estadísticamente significativos.

C O M E N T A R I O S

En primer término, consideramos que debido a la poca homogeneidad de las muestras, los resultados obtenidos sobre la edad gestacional no concuerdan con los reportados en la literatura mundial, por lo que es necesario que en próximos trabajos a realizar sobre el mismo tema, se tome éste punto en consideración.

A pesar de que el medicamento utilizado en el estudio no tiene la presentación idónea para la realización de dicho trabajo, el resultado obtenido, como está expresado en párrafos anteriores, fué satisfactorio; además de que no presenta prácticamente ningún efecto tóxico sobre la paciente con la dosis utilizada, ya que cuenta con un amplio margen de seguridad en cuanto a su dosificación se refiere: es necesario mencionar también que dado las propiedades del medicamento (análogo de la PGE₂), recomendamos no utilizar el fármaco en pacientes que cursan con un embarazo normal, debido a su efecto tocodinámico.

Por lo anterior creemos que la investigación del presente trabajo abre un camino que a nuestro parecer tiene como finalidad primordial la de disminuir la morbilidad materna, los costos intrahospitalarios y la aplicación de una obstetricia más científica y mejor planeada.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-Danforth N. David. Tratado de Obstetricia y Ginecologia 1987, 149,150,565,567,569,593,599,766,761.
- 2.-Danforth DN, Vels A, Breen M. The effect of pregnancy - and labor on the human cervix; changes in collagen glycoproteins and glycosaminoglycans. Am J Obstet Gynecol -- 1974;120;641.
- 3.-Leppert PC Keller S Ceretta J. Mandl, I. Conclusive evidence for the presence of elastin in human and monkey - cervix. Am J. Obstet Gynecol 1982;142;179.
- 4.-Eyre DR. Collagen; molecular diversity in the body's protein scaffold. Science 1980;207;315.
- 5.-Bornstein P, Sage H. Structurally distinct collagen types. Annu Rev Connect Tissue Res 1976; 7; 159.
- 6.-Hasall Vc, Kimura DH. Proteoglycans; isolation and characterization. Methods Enzymol 1982; 82; 769.
- 7.-Scott JE, Orford GR. Dermatatan sulphaterich proteoglycan associates with rat tailtendon collagen at the D band - in the Gap region. Biochem J 1981; 197: 213.
- 8.-Von Maillet K, Stuhlsatz HW. Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor. Am J. Obstet Gynecol -- 1979; 135: 503.
- 9.-Kitamura K Ito A, Mori Y. The existing forms of collagenase in the human uterine cervix. J Biochem 1980: 87: 753.
- 10.Ito A, Ihara H, Mori Y. Partial purification and characterization of a novel neutral proteinase from human uterine cervix. Biochem J. 1980; 185: 443.
- 11.Junqueira Icu, Zugaib M, Montes OS, Toledo OMS, Kristan RM, Shigihara K.M. Morphologic and histochemical -- evidence for the occurrence of collagenolysis and for - the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes - during cervical dilatation. Am J. Obstet Gynecol 1980:- 138: 273.

- 12.-Hutchins CJ, Parking EN. PZ-Peptidase activity in the pregnant and nonpregnant human cervix. Br J Obstet Gynecol 1981: 88: 150.
- 13.-Jagani N, Shulman H, Fleischer A, et al. Role of the cervix in the induction of labor. Obstet Gynecol 1982: 59: 21.
- 14.-Stys S J, Clewel WH, Meschia G. Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. Am J Obstet Gynecol 1978: 130: 414.
- 15.-Bishop E H. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964; 24: 266.
- 16.-Newton BW. Laminaria tent: Relic of the past or modern medical device. Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 442.
- 17.-Agress RI, Benedetti TJ. Intrauterine fetal death during cervical ripening with laminaria. Am J Obstet Gynecol 1981: 141: 587.
- 18.-Maclean AH, Green RC, Bryant-Greenwood GD Greenwood-FC, Seaman RF. Ripening of the human cervix and induction of labor with purified porcine relaxin. Lancet 1980: 1: 220.
- 19.-Pinto RM: Rabow W Votta RA. Uterine cervix ripening in term pregnancy due to the action of estradiol. 17-B. -- Am J Obstet Gynecol 1965: 92: 319.
- 20.-Tromans PM, Beazley JM, Shenouda P.I. Comparative study of estradiol and prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the unfavorable cervix before induction of labour. Br Med J 1985: 282: 679.
- 21.-Valentine BH. Intravenous oxytocin and oral prostaglandin E2 for ripening of the unfavorable cervix. Br J Obstet Gynecol 1977: 84: 846.
- 22.-Embrey NP. The effect of prostaglandin on the human pregnant uterus. J Obstet Gynecol Br Commonw 1969: 76: 783.

- 23.-Roberts G, Turnbull AC. Uterine hypertonus during labour induced by prostaglandins. Br. Med J. 1971 ;1: -- 702.
- 24.-Shepherd JH Bennet MJ Laurence. D. et al:Prostaglandin vaginal suppositories. Obstet Gynaecol 1984; 63-659.
- 25.-Ekman G, Formana, Marshal K, et al:intravaginal versus intracervical application of prostaglandins E2 in viscous gel for cervical priming and induction of labour at term in patients with an unfavorable cervical state. Am J Obstet Gynaecol 147; 657, 1983.
- 26.-Douglas W. Laube, MD, Zlantink Frank J. and Pitkin R.- MD:preinduction cervical ripening with prostaglandins-E2 intracervical gel. Obstet Gynaecol 68:54, 1986.
- 27.-Prims RP, Bolton RN, Mark C, et al:cervical ripening - with intravaginal prostaglandin E2 gel. Obstet Gynaecol 61; 659, 1984.
- 28.-Buchanan D Macer J Yonekura MI:cervical ripening with prostaglandin E2 vaginal suppositories. Obstet Gynaecol 63: 659, 1984.
- 29.-Lorenz RP, Bottijj, Chez RA, et al:variations of biological activity of low-dose prostaglandin E2 on cervical ripening. Obstet Gynaecol 64:123, 1984.
- 30.-Varma TR Norman J. A comparison on three dosages of -- prostaglandin E2 pessaries for ripening the unfavorable cervix prior to induction of labour. Acta Obstet - Gynaecol Scand 1984; 63:17.
- 31.-Theiry M. Preinduction cervical ripening. Obstet Gynaecol Annu 1983: 12: 103.
- 32.-Yonekura MD, Sougster G, Smith. Wallace T. Preinduction cervical priming with PGE2 intracervical gel. Am J Perinatol 1985; 2:305.
- 33.-Trofatter KF, Bowers D, Gall SA Killam AP. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 gel. Am - J Obstet Gynaecol 1985; 153:268.

- 34.-Macdonald PC, Porter JC Schawarz BE, Johnson JM. Initiation of parturition. *Semin Perinatol* 1978; 2: 273.
- 35.-Campos GA Liggins GC, Seemark RF. Differential production of PGF and 6-KetoPGF 2 alfa by the rat endometrium and myometrium in response to oxytocin catecholamines and calcium ionophore. *Prostaglandins* 1980: 20:-297.
- 36.-Ellwood DA, Anderson AHM, Mitchell MD, Murphy G Turnbullac. Prostanoides, collagenase and cervical softening in sheep. In : ellwood DA, anderson AHM, eds. *The cervix in pregnancy and labour*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1981: 139: 373.
- 37.-Okazaki T, Casey ML, Okita JR, Macdonald PC, Johnston JM. Initiation of human parturition. XII. Biosynthesis and metabolism of prostaglandin in human fetal membranes and uterine decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1981: 139 373.
- 38.-Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE, Gap Junctions formation in myometrium: control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238: 681.
- 39.-Alexandrea M. Seleff MS. Oxytocin receptors and parturition. II concentrations of receptors and oxytocin an estrogens in the gravid and nengravid uterus at term: *Endocrinology* 1980: 106: 730.
- 40.-Niebyl JR. Prostaglandin synthetase inhibitors. *Semin Perinatol* 1981; 5: 274.
- 41.-Niebyl JR, Bloke DA, White RD, et al: The inhibition of premature labor with indometacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980: 136: 1014.
- 42.- Catterton Z, Sellers. Inulin clearance in the premature infant receiving indometacin. *J Pediatr* 1980: 96:--737.

- 43.--Jeffrey Lipshitz, MB, and Elspeth M. Lipshitz. Uterine and cardiovascular effects of fenoterol and hexoprenaline in prostaglandin E2-induced labor in humans. ---- Obstet Gynecol 63: 396, 1984.
- 44.--Douglas W. Laube, MD, Zlantik Frank J. And Pitkim RMD. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 - intracervical gel. Obstet Gynecol 68: 54, 1986.
- 45.--Garay H.L. Eaprostil a Synthetic antiulcer prostaglandin has a long duration of action and prevents erosive gastric damage in arthritic rats. DPT. Of Pharmacology. Syntex Research, Palo Alto, Calif, Gastroenterology -- Vol. 86 No. 5 May 1984.