

11217



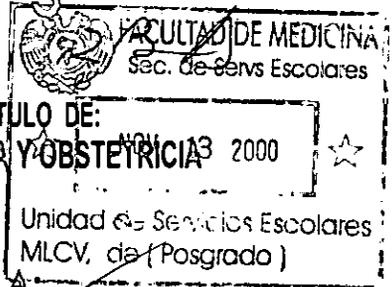
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

"EFICACIA DEL MISOPROSTOL INTRAVAGINAL VS DINOPROSTONA
INTRACERVICAL PARA LA MADUREZ CERVICAL E
INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



2856-11

PRESENTA:

DRA. INDIRA XOCHITL FLORES MIRANDA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ASESORES DE TESIS:

DR. CARLOS QUESNEL GB.
DRA. MAGDALENA ENRIQUEZ PEREZ



DIRECCION DE ENSEÑANZ:

Handwritten signatures and scribbles



MÉXICO, D.F.,

2000



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.

A DIOS
POR QUE POR SUS DESIGNIOS VIVO Y ME OTORGA LA
CAPACIDAD FISICA E INTELECTUAL PARA LOGRAR LAS
METAS PROPUESTAS

A MIS PADRES ENRIQUE τ Y MARIA LUISA τ .QUIENES ME HAN
LEGADO LOS PRINCIPIOS Y VALORES HUMANOS QUE RIGEN MI
VIDA, ASI COMO EL DESEO DE SUPERACION, Y DE QUIENES LA
HERENCIA MÁS PRECIADA ES MI CARRERA.

A MIS HERMANOS, ESPECIALMENTE ARMINDA Y YURI,
QUIENES ME BRINDAN SU APOYO INCONDICIONAL Y ME
LEVANTAN EN CADA TROPIEZO, LAS QUIERO MUCHO.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
QUE ABRE SUS PUERTAS PARA ABRIGARME EN EL MUNDO DE
LA CIENCIA

A MIS MAESTROS
QUE AL TRASMITIR SUS EXPERIENCIAS ENRIQUECEN MIS
CONOCIMIENTOS

A LAS PACIENTES
QUE ME PERMITEN ALLANAR SU MUNDO
QUIENES SON UN LIBRO ABIERTO Y SIN ELLAS NO EXISTE LA
RAZON DE NUESTRO ESTUDIO

INDICE

INTRODUCCION	2
MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACION	12
OBJETIVOS	13
HIPOTESIS Y TIPO DE ESTUDIO	14
ASPECTOS ETICOS	15
MATERIAL Y METODOS	16
CRITERIOS DE INCLUSION	16
CRITERIOS DE EXCLUSION	17
METODOLOGIA	18
CAPTURA DE DATOS	20
ANALISIS ESTADISTICO Y RESULTADOS	21
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

Para la mayoría de las mujeres el trabajo de parto inicia espontáneamente y resulta en un parto vaginal cerca del término, sin embargo por complicaciones medicas del embarazo, la madurez cervical y la inducción del parto es a veces requerida.

Los mecanismos que controlan el inicio del trabajo de parto aun no están bien establecidos y es difícil predecirlos.

A través de la historia se han intentado diferentes métodos para la inducción de la madurez cervical desde catéteres, dilatadores osmóticos, hormonas, y en nuestros días prostaglandinas. En los últimos 20 años ha habido avances significativos en los conocimientos acerca de los eventos celulares que ocurren en las contracciones uterinas y madurez cervical y en el mecanismo de acción de las prostaglandinas y oxitocina, pudiendo ser entendidos a nivel subcelular, particularmente en la madurez cervical. La dinoprostona y el misoprostol tienen excelente seguridad y eficacia, reportándose en algunos estudios que ambos tienen la misma eficacia y seguridad en embarazos de término viables.

La inducción del trabajo de parto es un mecanismo necesario para la terminación del embarazo en un 10 a 20% de las pacientes; la maduración cervical involucra cambios químicos y estructurales que incluyen la degradación de la colágena, cambios en la vascularidad, retención de agua y un incremento en el ácido hialuronico que ocurre antes del trabajo de parto. En nuestra institución ocurre un promedio de nacimiento de aproximadamente 6000 por año, de los cuales la resolución abdominal ocurre en aproximadamente 55%. Las indicaciones de cesárea son diversas, ocupando un porcentaje importante la indicación de un cervix desfavorable para inductoconducción

ó una inductoconducción no exitosa ¿Acaso la vía abdominal suplirá la vía natural para el nacimiento?

MARCO TEORICO

ANATOMIA Y FISIOLOGIA CERVICAL

El cervix esta formado por tejido conectivo compuesto por una matriz extracelular que consiste de colágena con elastina y proteoglicanos, y una porción celular que consiste de músculo liso y fibroblastos, epitelio y vasos sanguíneos, el tejido conectivo y el músculo liso no están distribuidos uniformemente, la porción distal tiene un radio mayor de tejido conectivo y músculo liso que la porción proximal al miometrio.

Durante la gestación ocurre un remodelado complejo.

La matriz extracelular consiste de 2 tipos:

I (70%) y II(30%), en su estado primitivo es una fibra única helicoidal, estas fibras son rígidas inextensibles, la síntesis de la triple hélice requiere modificaciones co-translacionales. Cuando se convierte en triple hélice puede sintetizarse a fibrillas fibras y bandas, las fibras de colágena deben medir por lo menos 20 μ para mantener tensión y el proceso de síntesis incrementa la tensión.

La peptidil lisina oxidasa es la enzima que sintetiza las fibras de colágena, el cobre es un factor para la peptidil lisina oxidasa y su deficiencia esta asociada con una resistencia anormal del tejido conectivo, el tabaquismo inhibe esta enzima.

La vitamina C es otro cofactor para su síntesis.

Otra molécula importante involucrada en la estructura de la colágena es un pequeño proteoglicano Decorin sulfato que cubre las fibrillas de colágena, las células cervicales secretan Decorin sulfato en el embarazo, en el termino del embarazo y en el trabajo de parto se incrementan, cuando el diámetro del Decorin aumenta en las fibras de colágena

ó una inductoconducción no exitosa ¿Acaso la vía abdominal suplirá la vía natural para el nacimiento?

MARCO TEORICO

ANATOMIA Y FISIOLOGIA CERVICAL

El cervix esta formado por tejido conectivo compuesto por una matriz extracelular que consiste de colágena con elastina y proteoglicanos, y una porción celular que consiste de músculo liso y fibroblastos, epitelio y vasos sanguíneos, el tejido conectivo y el músculo liso no están distribuidos uniformemente, la porción distal tiene un radio mayor de tejido conectivo y músculo liso que la porción proximal al miometrio.

Durante la gestación ocurre un remodelado complejo.

La matriz extracelular consiste de 2 tipos:

I (70%) y II(30%), en su estado primitivo es una fibra única helicoidal, estas fibras son rígidas inextensibles, la síntesis de la triple hélice requiere modificaciones co-translacionales. Cuando se convierte en triple hélice puede sintetizarse a fibrillas fibras y bandas, las fibras de colágena deben medir por lo menos 20 μ para mantener tensión y el proceso de síntesis incrementa la tensión.

La peptidil lisina oxidasa es la enzima que sintetiza las fibras de colágena, el cobre es un factor para la peptidil lisina oxidasa y su deficiencia esta asociada con una resistencia anormal del tejido conectivo, el tabaquismo inhibe esta enzima.

La vitamina C es otro cofactor para su síntesis.

Otra molécula importante involucrada en la estructura de la colágena es un pequeño proteoglicano Decorin sulfato que cubre las fibrillas de colágena, las células cervicales secretan Decorin sulfato en el embarazo, en el termino del embarazo y en el trabajo de parto se incrementan, cuando el diámetro del Decorin aumenta en las fibras de colágena

probablemente causa dispersión de las fibras de colágena, ocasionando una desorganización de las fibras.

Al final del primer trimestre las bandas llegan a ser menos firmes, esto ocasiona una disminución en la concentración de fibras de colágena; Las fibras de colágena se alinean paralelas unas a otras y entonces el cervix es mas blando que el cervix de las mujeres embarazadas.

Al final del embarazo hay una disminución en concentración de fibras de colágena la cual es aparentemente por dilución de la colágena que es dispersada y transformada a fibras finas por un incremento en el diámetro de Decorin, como las fibras se dispersan la concentración de agua incrementa así como el acido hialuronico.

El acido hialuronico es un glicosaminglicano secretado por fibroblastos y tiene gran afinidad por las moléculas de agua, la disminución en fibras de colágena es evidente clínicamente como un reblandecimiento del cervix.

Algunos de estos cambios están asociados con la dispersión que puede ocurrir tempranamente en el embarazo resultando en una patología: incompetencia cervical, cuando la colágena se dispersa hay un aumento en el metabolismo asociado con el aumento de la cantidad de colágena presente. Hay infiltración de macrófagos y neutrófilos, los cuales liberan proteasas, colagenasa y elastasa, los fibroblastos junto con las células musculares también contribuyen al aumento de enzimas degradantes, las cuales son además estimuladas por el acido hialuronico.

Cuando inicia el trabajo de parto hay cambios significativos en los niveles de acido hialuronico, citocinas y colagenasas.

La elastina es otro componente de la matriz extracelular, estas fibras están organizadas paralelas y entre las fibras de colágena.

en una banda de 20-30 μ m de ancho y son capaces de estrecharse en cualquier dirección, colapsada mantiene el feto en el útero durante la gestación, con el estrés mecánico el componente de elastina puede distenderse al doble y llevar al cervix a la dilatación cervical.

Las células del músculo liso y fibroblastos son el componente celular del cervix. En el embarazo temprano el cervix sufre hiperplasia de éstas células y conforme el embarazo avanza fisiológicamente estas células mueren, las células pasan de una fase proliferativa a una fase de quiescencia y la muerte celular ocurre, siendo regulada por el Decorin que suprime la proliferación celular y ayuda a dispersar las fibras de colágena, esta desorganización de la colágena se suma a un influjo de agua e incrementa la capacidad del cervix para distenderse, fisiológicamente la muerte celular induce una invasión del estroma cervical por neutrófilos y macrófagos, que incrementan el nivel de metaloproteasas.

Las células del estroma cervical y neutrófilos producen distintas metaloproteinasas (MMP): MMP1 ,producida por el cervix y MMP8 producida por neutrófilos, que en el embarazo de termino junto con la elastasa en el tejido cervical están elevadas como resultado del incremento de la secreción celular, las MMP son inhibidas por una metaloproteasa y alfa-2 macroglobulina, que se encuentran en el cervix durante la gestación, pareciendo haber un balance entre enzimas degradantes y sus inhibidores. Durante el trabajo de parto la producción entre metaloproteinasas é inhibidores incrementa, hasta haber un balance en favor de la degradación de la colágena.

las citoquinas, interleucina 1β y 8 , incrementan la actividad de la colagenasas y elastasas, en procesos inflamatorios la $IL1\beta$ puede inducir la expresión de MMPS, regular la expresión de los inhibidores é inhibir la síntesis de la matriz, en el cervix las interleucinas 1β estimulan la producción de $IL8$ y la liberación de la colagenasa y elastasa de los fibroblastos cervicales.

La $IL8$ es un potente quimiotáctico y activador de neutrófilos. Los metabolitos de bacterias son un posible estimulante externo de $IL\beta$. El ácido hialurónico estimula la síntesis de las enzimas proteolíticas por los fibroblastos, los niveles de ácido hialurónico son disminuidos en el embarazo y aumentan en el trabajo de parto, es producido por los fibroblastos y estimulado por agentes como la $IL-1$ y

prostaglandinas, tiene papel importante en el aumento del contenido de agua del cervix al termino del embarazo y aumenta la respuesta quimiotáctica de neutrófilos, además incrementa la IL-8.

El cervix tiene receptores de estrógenos y progesterona, los estrógenos y sus precursores han sido demostrados que estimulan la producción de colagenasa, la progesterona mantiene niveles altos de enzimas que degradan el acido hialuronico manteniendo niveles bajos hasta el termino y también inhibe la producción de IL-8 .₁

La importancia de los factores cervicales en el proceso del trabajo de parto ha sido reconocida por muchos años, algunas veces el cervix presenta cambios espontáneos que han sido llamados como proceso de maduración cervical, los cuales incluyen acortamiento, dilatación y reblandecimiento, siendo el estado del cervix un importante predictor del éxito de la inducción del trabajo de parto ._{1,2,3}

Un cervix rígido y firme resulta en un trabajo de parto prolongado y difícil, requiriendo de un mayor trabajo uterino para regularizar el trabajo de parto 3 a 4 veces mayor que con un cervix maduro, lo anterior a llevado a buscar métodos para disminuir la resistencia cervical antes de la conducción. ₄

La eficacia de la PGE₂ conocida como dinoprostona (Prepidil de los laboratorios UpJohn) es la única prostaglandina autorizada por la administración Federal de Drogas (FDA) en Estados Unidos y la que más estudios tiene sobre su eficacia en madurez cervical.

En la actualidad otra prostaglandina, el Misoprostol (PGE₁) resulta ser barata, eficaz y con menos efectos colaterales.₅

La oxitocina es una droga actualmente aprobada por la FDA para la inducción del trabajo de parto y está bien establecido que puede ocasionar intoxicación hídrica y otros efectos debidos a su mal uso.₅

Las prostaglandinas fueron introducidas en los años 1960, en este tiempo sus propiedades no estaban bien establecidas.

El misoprostol es un análogo sintético de las prostaglandinas E_1 . Cuando es administrado por vía oral inhibe la secreción del ácido clorhídrico, es usado para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, es usado para la úlcera gástrica como un antiinflamatorio no esteroideo como citoprotector de la mucosa gástrica.

Aunque el misoprostol no ha sido registrado para su uso este ha sido ampliamente usado en la obstetricia y ginecología como inductor del aborto o trabajo de parto. El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandinas E_1 . Cuando es administrado de forma oral inhibe la secreción del ácido clorhídrico. Ha habido un gran interés en el uso de misoprostol para la inducción y madurez cervical y como inductor del trabajo de parto. La presentación es de tabletas de 100 y 200 μ g sin alteraciones químicas a temperatura ambiente, con un precio accesible. En México sólo contamos con presentación de tabletas de 200 μ gr

Numerosos estudios indican que el misoprostol es un agente efectivo en la maduración cervical y en la inducción del trabajo de parto que muestra una disminución en el índice de nacimientos por cesárea y un aumento en la incidencia de parto vaginal en las primeras 24 horas posteriores a su aplicación, se propone que el efecto directo al miometrio vía canal cervical quizá sea debido a un mecanismo de transferencia de la droga del plexo venoso paravaginal a las arteriolas uterinas. cuando se le administra por vía oral su concentración es más alta y su efectividad sobre el órgano blanco probablemente mas alta que cuando se administra por vía vaginal.,

En muchos estudios las prostaglandinas se han utilizado extensamente para la inducción del trabajo de parto, las cuales son mas comúnmente utilizadas por vía intravaginal y recientemente intracervical, no incrementando en esta forma los efectos colaterales internos(nauseas, vómito y diarreas), ó hiperestimulación uterina, por lo que el misoprostol utilizado en forma extramniótica es seguro y efectivo en la madurez cervical.,

Se realizó un meta análisis de 26 estudios del misoprostol en la madurez cervical el cual fue asociado con una reducción en el uso de oxitocina (riesgo relativo de 0.47 e intervalo de confianza de 0.23-0.93). El misoprostol fue más efectivo que la prostaglandinas E₂ para la inducción del trabajo de parto (riesgo relativo de falla en la resolución vaginal de 24 has de 0.61-0.75). La hiperestimulación uterina y liquido amniótico meconial fueron complicaciones mas frecuentes con el uso de misoprostol. Pequeñas dosis de misoprostol comparadas con altas dosis de prostaglandinas no mostraron una diferencia significativa excepto una mayor dosis de oxitocina. El resultado obtenido en este estudio fue:

Misoprostol vaginal versus placebo: mostró un claro efecto de la utilidad del misoprostol para la maduración cervical.

Misoprostol vaginal versus oxitocina: el misoprostol fue más efectivo que la oxitocina en cuanto a la efectividad de la inducción del trabajo de parto dentro de las 24 horas posteriores a su aplicación (intervalo de confianza de 0.35-0.66). La hiperestimulación uterina fue la complicación mas frecuente asociados o no con cambios en la frecuencia cardiaca fetal. La tasa de partos instrumentados fue similar con respecto a las cesáreas y los resultados fueron inconsistentes, no hubo diferencias en los resultados perinatales ó maternos.

Misoprostol Vs prostaglandinas: La falla de madurez cervical en las primeras 12 horas fue menor con el misoprostol, el uso de oxitocina fue menor con el misoprostol, la hiperestimulación sin cambios en la frecuencia cardiaca fetal fue más común con el misoprostol, con bajas dosis no hubo incremento, la hiperestimulación uterina asociada con cambios en la frecuencia cardiaca fetal fue variable en los estudios.

Misoprostol a bajas dosis vs altas dosis: Las dosis bajas no mostraron fallas más significativas para la resolución del parto dentro de las 24 has siguientes, requirió mas uso de oxitocina, no hubo diferencias en la forma de resolución, liquido meconial ó efectos secundarios maternos, hubo menos hiperestimulación con cambios en la

frecuencia cardiaca fetal así como pocos apgares bajos a los 5 minutos, sólo se reportó una complicación seria en un estudio: una muerte materna ocurrida en una mujer primipara nueve horas después de la aplicación única de 25mcgrs de misoprostol y después de analgesia peridular presentó embolia de líquido amniótico, se reportaron 2 cesáreas histerectomías por hemorragia uterina, 13 y 30horas después de dosis única de 25 µgr de misoprostol, una primipara reportó corioamnioitis, había tenido un trabajo de parto prolongado con altas dosis de oxitocina, no se reportaron otras muertes maternas ni rupturas uterinas o muertes perinatales, demostrándose en estos estudios que la dosis de 25µg cada 2-3 horas ó 50µgr cada 4 horas y de 100µg cada 6-12 horas parecen ser mas efectivas que la oxitocina ó dinoprostona en la inducción del trabajo de parto, con incremento de la hiperestimulación uterina pero sin cambios de la frecuencia cardiaca fetal, la dosis baja de misoprostol son menos efectivas que las altas con la posible reducción de la hiperestimulación uterina.,

un análisis en el que incluyeron 5 estudios usando misoprostol oral, al usarse con las preparaciones vaginales de prostaglandinas, demostró que no hay diferencias en la hiperestimulación uterina, en la instrumentación de partos vaginales, presencia de meconio, ni en el Apgar.,

Un estudio que incluyo 104 mujeres para comparar la inducción del trabajo de parto con misoprostol vía oral vs vaginal, demostró que ambas prostaglandinas son efectivas, pero que hay una mayor ocurrencia de alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal en el grupo con misoprostol vaginal, no ocurrió asfixia neonatal en ningún grupo y hay un intervalo menor en la resolución con la aplicación vaginal.¹⁰

Un análisis de 8 estudios incluyó 966 pacientes, demostró que las mujeres que recibieron misoprostol tuvieron un bajo índice de cesáreas y una mayor resolución en las siguientes 24 horas, el misoprostol fue usado cada 4 a 6 horas y la incidencia del trabajo de parto espontaneo fue significativamente mayor en el grupo de misoprostol, el porcentaje de mujeres que requirió oxitocina fue significativamente menor,

demostrando la seguridad y eficacia de misoprostol en la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto.¹¹

Un estudio comparativo de misoprostol y dinoprostona demostró que no hay diferencias significativas en las rutas de resolución, tampoco en la frecuencia de hiperestimulación ó hipertensión, no diferencias en la valoración de Apgar ni resucitación neonatal ó ingreso a terapia neonatal, concluyendo que la administración vaginal de misoprostol es tan efectiva para la madurez cervical y la inducción. la incidencia de taquisistolia con el misoprostol cada 4 horas fue significativamente menor con la dinoprostona.¹²

Otro estudio en el que se comparo la seguridad y eficacia del misoprostol con el gel de dinoprostona para madurez cervical e inducción del trabajo de parto demostró que el 100% de las pacientes con prostaglandinas E₂ requirió oxitocina comparado con el 66% de las que recibieron prostaglandinas E₁, el tiempo de la resolución fue mayor y se requirió 2 veces mas la resolución abdominal para el grupo de prostaglandinas E₂ sin diferir en los resultados neonatales ni hiperestimulación.¹³

Además otros estudios han referido que el misoprostol intravaginal vs dinoprostona intracervical tiene un menor tiempo de resolución, ocurriendo taquisistolia mas frecuentemente con el misoprostol, pero sin diferencias significativas respecto a las complicaciones intraparto, incluyendo estimulación uterina, forma de nacimiento y efectos adversos neonatales o maternos , refiriendo además que el misoprostol es mas barato y efectivo.¹⁴

Otro estudio de igual forma comparativo observó que la resolución del parto y la necesidad de oxitocina fue menor para las pacientes con misoprostol sin diferencia en la incidencia del síndrome de hiperestimulación ó cesárea entre ambos grupos.¹⁵

Otros han reportado que el misoprostol es más efectivo sin incremento en las anomalías de la frecuencia cardiaca fetal.^{16,17,18.}

En un metanálisis de un total de 3999 pacientes el impacto de la cesárea fue menor en las pacientes con misoprostol, asociándose su uso con reducción de cesáreas.¹⁹

Otros estudios mas demuestran que no hay diferencias significativas para el tiempo de resolución en la aplicación de misoprostol a dosis de 50 y 100µgrs, mientras los rangos de hiperestimulación no son estadísticamente significativos hay un incremento en la actividad uterina con la dosis de 100mcgr.²⁰

Todo lo anterior sugiere que la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas ofrece la ventaja de promover la maduración cervical y contractilidad uterina, sin ocurrir frecuentemente efectos colaterales maternos y sin observarse efectos colaterales fetales ó neonatales, la incidencia de taquisistolia hiperestimulación uterina, baja reserva fetal ú otros resultados perinatales adversos son similares a aquellos reportados en estudios de inductoconducción con oxitocina.

JUSTIFICACION

Las indicaciones para la inducción del trabajo de parto son diversas, está bien establecido que un cérvix desfavorable, catalogado así aquel que no tiene condiciones propicias para el trabajo de parto en relación al índice de Bishop (altura, borramiento, consistencia, dilatación y posición), dificulta la inducción ó hay un fracaso en la misma, teniendo que terminar el embarazo por cesárea en un 60% aproximadamente cuando se intenta la conducción con un cérvix con Bishop menor de 4.

En nuestra institución el fármaco más frecuentemente usado para la maduración cervical es la Dinoprostona por aplicación intracervical.

En este estudio se propone además el uso de Misoprostol como un agente efectivo y tan seguro como la dinoprostona para la maduración cervical é inducción del trabajo de parto y por lo tanto disminución de la incidencia de cesáreas con un incremento de los nacimientos por vía vaginal disminuyendo de ésta manera los costos y días de estancia intrahospitalaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia y seguridad del Misoprostol comparado con la Dinoprostona en la maduración cervical e inducción del trabajo de parto.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.-Comparar la eficacia del misoprostol intravaginal Vs Dinoprostona intracervical para la madurez cervical.
- 2.-Determinar que porcentaje de pacientes requirió cesárea por falla en la madurez cervical.
- 3.-Determinar el tiempo en que se tuvo la resolución vaginal en cada uno de los grupos.
- 4.-Determinar la necesidad de uso de oxitocina en cada grupo
- 5.-Determinar complicaciones por grupo y comparar la presencia de efectos adversos con la utilización de ambas drogas.
- 6.-Evaluar los resultados perinatales.

HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION

HIPOTESIS DE ESTUDIO El misoprostol es más eficaz en un 22% que la dinoprostona para la maduración cervical é inducción del trabajo de parto sin presentar mayores efectos colaterales que ésta.

HIPÓTESIS ALTERNA.- El misoprostol es igual de eficaz que la dinoprostona en la maduración cervical e inducción del trabajo de parto y presentan la misma frecuencia de efectos colaterales

HIPOTESIS NULA. El misoprostol no es más eficaz que la dinoprostona en la maduración cervical é inducción del trabajo de parto y presenta más efectos colaterales que ésta.

TIPO DE ESTUDIO

Se reportan resultados de un estudio PRELIMINAR:

Según manipulación del factor de estudio:

Experimental o ensayo clínico .

Según el numero de mediciones:

Longitudinal.

Según la relación cronológica entre el inicio de estudio y la observación de las variables de interés:

Prospectivo.

ASPECTOS ETICOS

Los procedimientos aquí descritos están apegados a los estándares éticos del comité de Etica de la Dirección de investigación y Enseñanza del INPer, los que a su vez están acordes a la declaración de Helsinki de 1975 y a su revisión de 1983, para la investigación en los seres humanos, es una investigación con riesgo mayor que el mínimo ya que se emplea un método con asignación a dos esquemas terapéuticos, se aplicó con consentimiento informado de las pacientes, que participaron en forma voluntaria y con la opción de abandonar el estudio si lo desea sin repercusión alguna en su atención médica

MATERIAL Y METODOS

Se realizo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de Agosto a octubre de 2000 un estudio preliminar , el cual continuará hasta hasta obtener la muestra descrita en protocolo previo.

POBLACION

Mujeres embarazadas atendidas en el INPer con embarazo de termino viable y con indicación de interrupción del embarazo, sin condiciones cervicales favorables para la conducción del trabajo de parto y sin contraindicaciones para la resolución vaginal del mismo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Embarazos de termino 40 y 41 semanas, sin patología, viables
- Trastornos hipertensivos con embarazo de termino viables (Hipertensión arterial Sistémica Crónica y Enfermedad Hipertensiva Inducida por el embarazo).
- Trastornos del metabolismo de los carbohidratos, con embarazo de termino viable (Intolerancia a los Carbohidratos y Diabetes Gestacional)
- Embarazos de termino con patologías que no contraindiquen la vía vaginal

Y QUE ADEMAS CUMPLAN CON LOS SIGUIENTES REQUISITOS:

Producto único

Presentación cefálica

Membranas integras.

Puntuación de la escala de Bishop menor ó igual a 4.

Presencia de menos de 3 contracciones uterinas en 10 minutos.

Fondo uterino menor ó igual a 34 cm.

MATERIAL Y METODOS

Se realizo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de Agosto a octubre de 2000 un estudio preliminar , el cual continuará hasta hasta obtener la muestra descrita en protocolo previo.

POBLACION

Mujeres embarazadas atendidas en el INPer con embarazo de termino viable y con indicación de interrupción del embarazo, sin condiciones cervicales favorables para la conducción del trabajo de parto y sin contraindicaciones para la resolución vaginal del mismo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Embarazos de termino 40 y 41 semanas, sin patología, viables
- Trastornos hipertensivos con embarazo de termino viables (Hipertensión arterial Sistémica Crónica y Enfermedad Hipertensiva Inducida por el embarazo).
- Trastornos del metabolismo de los carbohidratos, con embarazo de termino viable (Intolerancia a los Carbohidratos y Diabetes Gestacional)
- Embarazos de termino con patologías que no contraindiquen la vía vaginal

Y QUE ADEMAS CUMPLAN CON LOS SIGUIENTES REQUISITOS:

Producto único

Presentación cefálica

Membranas integras.

Puntuación de la escala de Bishop menor ó igual a 4.

Presencia de menos de 3 contracciones uterinas en 10 minutos.

Fondo uterino menor ó igual a 34 cm.

EXCLUSION

Evidencia de desproporción cefalopélvica

NO INCLUSION

Peso fetal estimado mayor 4 kg

Embarazo múltiple.

Presentación fetal anormal.

Cirugía uterina previa, incluso cesárea.

Ruptura de membranas.

Placenta previa total

Presencia de sangrado transvaginal inexplicable.

Infecciones virales activa (Virus Papiloma Humano, Herpes Simple).

Contraindicaciones para el uso de prostaglandinas(asma, glaucoma ó enfermedad cardiovascular).

METODOLOGIA

Se envió a la paciente del servicio de CE al servicio de urgencias que cumplieran los criterios de inclusión y requisitos.

En el servicio de Urgencias, con previo consentimiento de la paciente se realizó valoración de la patología de la paciente, edad gestaciones y revisión clínica a fin de cumplir los criterios de inclusión y valorar las condiciones cervicales, realizándose esta valoración por el autor del presente estudio.

se designo al azar la aplicación de prostaglandinas a cada paciente

Pacientes designadas para aplicación de prostaglandinas E_2 , se les aplicó misoprostol 50 μ gr en fondo de saco posterior, tableta de 200 μ grs con nombre comercial citotec, previamente fraccionada por el servicio de farmacología, se colocó con espejo vaginal.

Pacientes designadas para aplicación de Prostaglandinas E_2 se les aplicó Dinoprostona intracervical 0.5mgr, medicamento en gel previamente preparado por los laboratorios y con nombre comercial Prepidil, se colocó con espejo vaginal.

Después de la primera dosis de prostaglandinas las pacientes se hospitalizaron.

6 horas posteriores a l aplicación se realizo una segunda revisión clínica de frecuencia cardiaca fetal, actividad uterina y modificaciones cervicales, en base al índice de Bishop se valoró la aplicación de una segunda dosis de prostaglandinas.

Las pacientes con Bishop mayor de 4, con actividad uterina regular, evidencia de polisistolía ó alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal no fueron candidatas a una

segunda dosis de prostaglandinas, y se enviaron a la unidad tocoquirurgica para conducción del trabajo de parto.

Las pacientes que antes de 6 horas desarrollaron actividad uterina regular y condiciones cervicales para conducción de trabajo de parto se enviaron a la unidad tocoquirúrgica para conducción del mismo

Las pacientes con Bishop menor de 4, sin actividad uterina ó evidencia de polisistolia se les aplicó una segunda dosis de prostaglandinas.

En ausencia de alteraciones de la frecuencia cardiaca ó polisistolia, las pacientes que recibieron una segunda dosis de prostaglandinas se dejaron a libre evolución hasta lograr condiciones cervicales para conducción del trabajo de parto y a las 12 horas posterior a la aplicación del medicamento se valoró la resolución por la vía mas conveniente de acuerdo a las condiciones cervicales. Las pacientes con alteración del frecuencia cardiaca fetal ó polisistolia se enviaron a la unidad tocoquirúrgica para monitorizar frecuencia cardiaca fetal y actividad uterina y en caso de compromiso fetal resolver el embarazo por la vía más conveniente de acuerdo a condiciones obstétricas.

La recolección de datos se realizó en una hoja diseñada para el protocolo, en la que se anota nombre y registro de la paciente, edad, numero de gestaciones, paridad, edad gestacional, prostaglandina utilizada, patología y tratamiento, fondo uterino, talla, hora de aplicación de la 1a y 2a dosis de prostaglandinas con Bishop al momento de aplicación, hora en que inicia oxitocina y Bishop, cuadro descriptivo del índice de Bishop, hora de nacimiento y tipo de resolución, así como indicación de la resolución abdominal, resultados neonatales y complicaciones matoneas y fetales.

No requirió de prueba piloto. Los recursos humanos el autor de la tesis para la valoración de Bishop y personal medico del instituto para la resolución del embarazo. capacitado para el proyecto.

El financiamiento fue interno

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

DINOPROSTONA VS MISOPROSTOL

NOMBRE DE PACIENTE _____ REGISTRO _____

EDAD _____ GESTA _____ PARA _____ ABORTOS _____ SDG _____

MISOPROSTOL _____ DINOPROSTONA _____

SANA _____

EHIE _____ HASC _____ TX _____

DG _____ DM _____ TX _____

FU _____ TALLA _____

	DOSIS	1*	2a
HORA DE APLICACIÓN		_____	_____
BISHOP TOTAL		_____	_____
HORA EN QUE INICIA CONDUCCION CON OXITOCINA		_____	BISHOP _____

ESCALA DE BISHOP

PUNTOS	0	1	2	3	1*	2*	OXITOCINA
A PRESENTACION	-3(LIBRE)	-2(1°,2°)	-1,0(3°)				_____
BORRAMIENTO	0-30	40-50	60-70	+80			_____
CONSISTENCIA	DURA	MEDIA	BLANDA				_____
DILATAcion	0	1-2	3-4	+5			_____
POSICION	POSTERIOR	INTERMEDIA	ANTERIOR				_____

RESOLUCION: HORA DE NACIMIENTO _____

VAGINAL: EUTOCIA _____ INSTRUMENTADO: INDICACION _____

CESAREA _____ INDICACION _____

RN: PESO _____ SEXO _____ APGAR _____ SILVERMAN _____

CAPURRO _____ LIQUIDO AMNIOTICO _____

DESTINO RN _____

COMPLICACIONES

MATERNAS _____

NENONATALERS _____

ANALISIS ESTADISTICO Y RESULTADOS

Las pruebas estadísticas que se utilizaron para examinar las diferencias estadísticas entre los dos grupos fueron: para las variables que arrojaban valores categóricos se utilizó la prueba de chi cuadrada, para los valores numéricos que guardan el intervalo (edad, peso, etc.) se utilizó la prueba t de Student y para los valores numéricos que resultaban de una valoración clínica se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. En todos los casos el nivel de significancia fue de $p < 0.05$.

En primer lugar se analizaron las variables de edad, número de gestas, número de partos, número de abortos, talla, fondo uterino, semanas de gestación, patología previa, sexo y peso al nacer. En estos casos se esperaba no encontrar diferencias entre los grupos, dado que son variables que dependían de condiciones ajenas a la aplicación de determinada prostaglandina durante el parto. Estas variables son un control para determinar si las diferencias que se pudieran observar entre los dos grupos pudieran deberse a una distribución aleatoria sesgada de los grupos, antes de su inclusión en uno u otro grupo. Para las variables numéricas se muestran en la Tabla IA los valores de la media, desviación estándar y error estándar. Para las variables categóricas se muestran en la Tabla IB sus frecuencias.

Tabla I: Resultados de las mediciones de las variables de control para cada uno de los grupos experimentales. A. Estadígrafos para variables numéricas. B. Estadígrafos para variables categóricas. Gesta, número total de gestaciones; Para, número total de partos anteriores; SDG, semanas de gestación; FU, fondo uterino; EHIE, enfermedad

hipertensa inducida por el embarazo; HASC, hipertensión arterial sistémica crónica; DMG, diabetes melitus gestacionario; Int CHO, intolerancia a carbohidratos; Ins Renal, insuficiencia renal.

IA . ESTADIGRAFOS PARA VARIABLES NUMERICAS

VARIABLE	GRUPO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	ERROR ESTANDAR
Edad	M	30.9	6.7	1.7
	D	29.3	7.3	1.9
Gesta	M	3.0	2.6	0.6
	D	2.3	1.4	0.4
Para	M	1.7	2.6	0.7
	D	0.9	0.8	0.2
Abortos	M	0.4	0.6	0.2
	D	0.5	0.9	0.2
SDG	M	40.3	1.0	0.3
	D	40.8	0.3	0.1
Capurro	M	39.1	0.9	0.2
	D	39.8	1.5	0.4
FU	M	32.3	1.0	0.3
	D	32.3	1.3	0.3
Talla	M	156.9	5.7	1.4
	D	154.6	8.7	2.2
Peso	M	3159. 7	474.3	118.6
	D	3195.	409.2	105.7

		0		
--	--	---	--	--

IB ESTADIGRAFO PARA VARIABLES CATEGORIGAS

PATOLOGIA PREVIA	Total	MISOPROSTOL	DINOPROSTONA
Sana	1 7	7	10
EHIE	1	1	0
HASC	3	3	0
DMG	6	4	2
Int CHOs	2	0	2
Epilepsia	1	1	0
Ins Renal	1	0	1
Sexo:	0	0	0
Femenino	1 8	11	7
Masculino	1 3	5	8

Como se puede apreciar en la Tabla I, los valores para todas las variables de control son similares entre ambos grupos, lo que permite suponer que las diferencias entre los grupos son debido a los efectos diferentes de las prostaglandinas. Cabe notar que el número de partos previos sí mostró una diferencia entre los grupos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (t-Student), ya que se debió a la inclusión de una paciente con un número inusualmente grande de partos previos (10).

El posible efecto diferencial entre el Misoprostol y la Dinoprostona se midió en primera instancia por el número de partos vaginales comparado con el de cesáreas que resultaron después de la aplicación de cada uno de los medicamentos. En la Figura 1 se muestran las frecuencias de partos vaginales contra cesáreas para cada uno de los grupos experimentales.

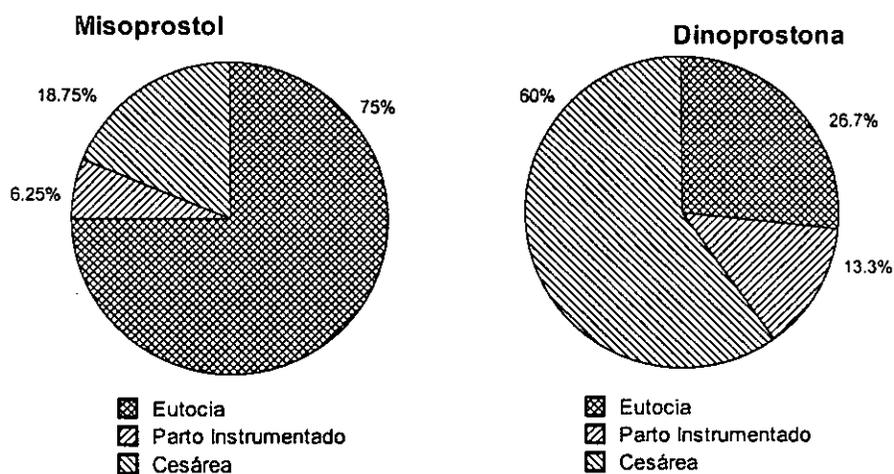


Figura 1. Frecuencias de tipo de resolución para los grupos de Misoprostol (n=16) y Dinoprostona (n=15). Existen diferencias significativas entre los grupos a nivel $p < 0.05$.

El porcentaje de partos vaginales que se reportaron después del uso del Misoprostol (81.25%) fue significativamente mayor que en el grupo al que se le aplicó la Dinoprostona (40%), medido por medio de la chi cuadrada ($p < 0.05$). En la Figura 1 se representan estos datos, además con la indicación de si los partos vaginales fueron

eutócicos o instrumentados. Como se puede observar, la proporción de partos instrumentados con respecto a eutócicos en el caso del Misoprostol (7.7%) fue menor que el caso de la Dinoprostona (50%), aunque el bajo número del total de partos vaginales de este grupo no permite observar diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de los resultados de un mejor pronóstico de parto vaginal con el uso de Misoprostol, los índices de Bishop medidos a los diferentes tiempos no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos (utilizando la prueba U de Mann-Whitney). Como era de esperarse, la primera valoración del cérvix antes de la administración de los medicamentos no presentó diferencias (ver Figura 2). La segunda valoración hecha seis horas después, no mostró diferencias en las mediciones de cada grupo, a pesar de que el grupo al que se le administró Misoprostol tendría después un mejor índice de partos vaginales (Figura 1). Tampoco hubo diferencias en las valoraciones hechas a las pacientes que requirieron oxitocina para la inducción del parto.

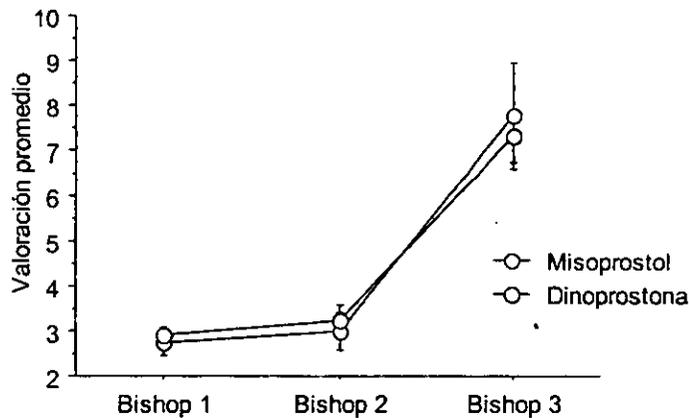


Figura 2. Valuación promedio (\pm error estándar) de la maduración cervical de los dos grupos experimentales. Bishop 1: valoración antes de la aplicación de las

prostaglandinas (Misoprostol, M, n=16; Dinoprostona, D, n=15). Bishop 2: valoración a las 6 horas (M, n=7, D, n=8). Bishop 3: valoración antes de la aplicación de oxitocina (M, n=5, D, n=9).

Con respecto a las complicaciones neonatales se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (medidos con chi cuadrada), debido a que en ambos grupos la gran mayoría de los casos no tuvieron ninguna complicación (100% en el caso de Misoprostol y 86.7% en el caso de Dinoprostona). Cabe señalar que los dos únicos casos de asfixia se encontraron en el grupo de Dinoprostona.

En el caso de las complicaciones maternas sucedió un fenómeno parecido. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos (chi cuadrada), debido a que en ambos grupos la mayoría no tuvo complicaciones (Misoprostol: 81.25%; Dinoprostona: 80%). En este caso es de notar que el grupo de Misoprostol tuvo dos casos de polisistolia, mientras que el de Dinoprostona ninguno.

Para el análisis de los tiempos de resolución, se descartaron las cesáreas, debido a que estos tiempos responden a cuestiones independientes de la fisiología (disponibilidad de quirófanos, etc.). El tiempo de resolución para cada grupo se muestra en la Figura 3. No mostró diferencias estadísticas entre los grupos (prueba t de Student), aunque el grupo de Dinoprostona tuvo tiempos ligeramente mayores que el Misoprostol (674.8 in en promedio contra 618.5 min.). Es posible que no se alcanzara una diferencia estadísticamente significativa debido al número reducido de pacientes que tuvieron parto vaginal en el grupo de Dinoprostona, así como la gran variabilidad en este mismo grupo (desviación estándar 468.5 comparado con 182.6 del grupo de Misoprostol).

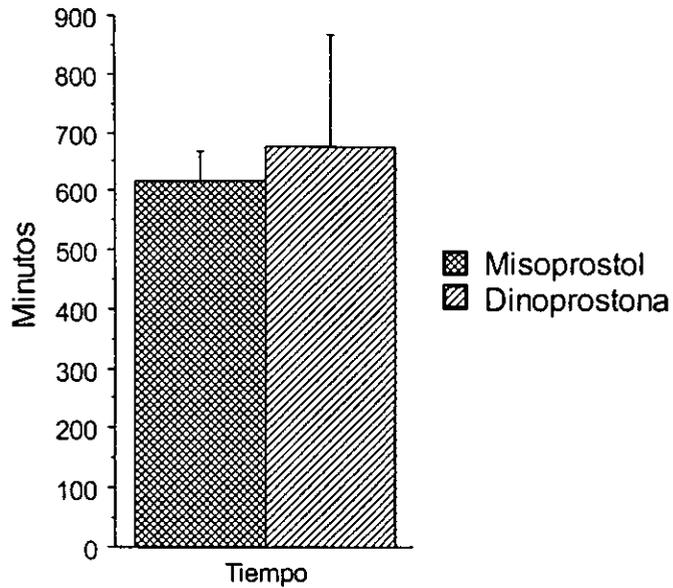


Figura 3. Tiempo de resolución de partos vaginales. Las barras representan el promedio en minutos (\pm error estándar) para cada grupo.

Con respecto a la necesidad de utilizar oxitocina en la inducción del parto, se observaron diferencias entre los grupos experimentales (Figura 4). La prueba de chi cuadrada mostró que la proporción de partos que requirieron oxitocina en el grupo de Misoprostol (23.1%) fue significativamente menor que la del grupo de Dinoprostona (72.7%) a nivel de $p < 0.05$. Es interesante notar que este efecto se conserva aunque se hayan descartado los partos por cesárea, que fue significativamente mayores en el grupo de Dinoprostona, y en los que no se suele aplicar esta hormona.

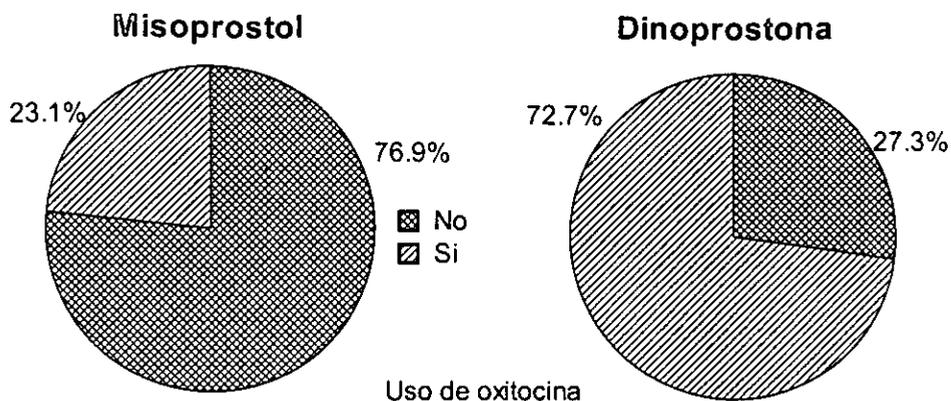


Figura 4. Proporción de pacientes que requirieron administración de oxitocina en cada uno de los grupos (Misoprostol, n=13; Dinoprostona, n=11). Existen diferencias significativas entre los grupos a nivel $p < 0.05$.

La evaluación de Apgar (Figura 5) tanto al momento del parto como a los 5 min., No mostró diferencias significativas entre los grupos (prueba U de Mann Whitney), aunque hay un pequeño incremento del grupo de Misoprostol (media 7.9) con respecto a la Dinoprostona (7.7) en la primera evaluación.

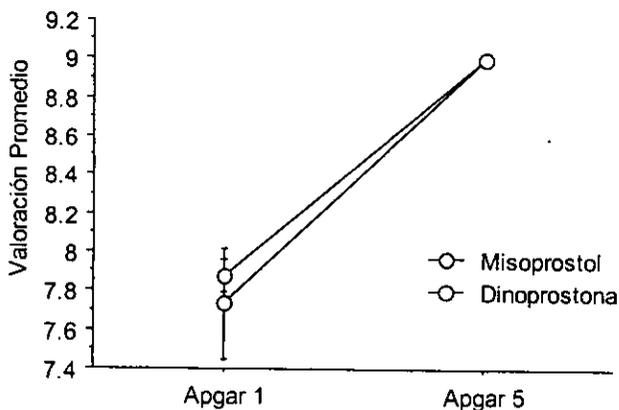


Figura 5. Valoración promedio (\pm error estándar) de Apgar en el momento de parto (Apgar 1) y a los 5 min. (Apgar 5) para cada uno de los grupos.

La valoración de Silverman tampoco arrojó diferencias estadísticas entre los grupos, debido a medias muy parecidas (prueba U de Mann-Whitney, media de Misoprostol: 1.9, Dinoprostone: 2.0).

Estos resultados muestran que el uso del Misoprostol aumenta la probabilidad de que el parto se pueda resolver de manera vaginal, además de disminuir la necesidad de utilizar oxitocina, si bien no parece disminuir el tiempo de trabajo de parto. El uso del Misoprostol en lugar de Dinoprostone no parece afectar la evaluación clínica del recién nacido ni aumenta las complicaciones neonatales ni maternas.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

La eficacia del misoprostol con relación a Dinoprostona se midió con relación a las pacientes que sin condiciones cervicales favorables, una vez aplicada la prostaglandina resolvieron el embarazo por vía vaginal, demostrando que las pacientes a las que se les aplicó Misoprostol tienen más posibilidades de resolución vaginal, siendo la resolución para misoprostol de 81.25% y 40% para la Dinoprostona, con una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$).

Catalogándolo a la inversa la resolución por cesárea fue mayor para la dinoprostona en un 60% y para el Misoprostol de un 18.75 con una diferencia significativa ($p < 0.05$).

El tiempo de resolución fue menor para el grupo de Misoprostol, aunque este no fue estadísticamente significativo.

El uso de oxitocina en el grupo de misoprostol fue significativamente menor en relación a la dinoprostona 23 vs 72.7% con una $p < 0.05$.

Con relación a las complicaciones maternas sólo se encontró polisistolia en 2 pacientes del grupo de misoprostol.

Los resultados perinatales demostraron que no se afectaron los índices de evaluación neonatal sin haber diferencias entre el Apgar inicial y Apgar a los 5 minutos con una media de 7.5 y 9 puntos para ambos grupos.

Con relación a complicaciones neonatales el 100% de misoprostol sin complicaciones y en el grupo de Dinoprostona 86.7% sin complicaciones, el 13.3% de complicaciones neonatales en este grupo correspondió a 2 casos de asfixia neonatal, resultado de 2 cesáreas que se realizaron por Baja Reserva Fetal.

Con relación a los resultados que no fueron significativos es importante mencionar que muy posiblemente se deba al tamaño de la muestra, por lo que es necesario continuar el estudio hasta obtener una muestra suficiente y alcanzar valores significativos en relación a presencia de polisistolia para el Misoprostol y asfixia neonatal para la dinoprostona.

En relación a los estudios descritos en el marco teórico se confirma en este estudio preliminar que el misoprostol es una droga eficaz y segura como la Dinoprostona para la madurez cervical

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Pitkin RM, Scott JR. **Clinic Obstet and Gynecol 2000**, Sep Vol 43. No3433-446
- 2.-Burnhil MS, Danazis J,Cohen J Uterine contractility during labor, studied by intraamniotic fluid pressure recording. **Am J Obstet Gynecol 1962**.83:561
- 3.-Calder A, Embrey MP. Prostaglandins and the unfavourable cervix. **Lancet 1973**. 2:1322.
- 4.-Keirse, MJNC,Phil D. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. **JRM 1993**. Jun 38(1):89-100
- 5.-Neto C,,Leo,Baretto,Kenj,Aquino. Use of misoprostol for labort. **Rev Paul MD1987**, 105:325-8
- 6.-Gottschall DS,Borgida AM, Jeffery MD,Sauer F, Rodis JF. A randomized clinical trial comparin misoprostol with prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening.**Am J Obstet Gynecol 1997**. 177.
- 7.-Hofmwyr GJ, Gulmezoglu AM.Vaginal misoprostolfor cervical ripening and labour induction in late pregnancy. **Cochrane Library. 1999**.
- 8.- Mundle WR,Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labour: A randomized controlled trial. **Obstet gynecol 1996**. Oct.88(4):521-5.

- 9.-Alfirevic Z, Howarth G, Gausman A. **The Cochrane Library**.1999.Issue 2
- 10.-Bennett KA, Butt K, Crane J, Hutchens D, Young DC. Amasked randomized comparison of oral and vaginal misoprostol for labour induction. **Obstet Gynecol** 1998. Oct.(4):1:481-86.
- 11.-Sanchez Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL: Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. **The Cochrane Library** 1999. Issue 2
- 12.-Wing DA, Ortiz OG, Paul RH. A comparison of intermitent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. **Am J Obstet Gynecol** 1997. 177:612-8
- 13.- Clark A, Cook V, HillP, Spinnato J. Cervcal ripening and labor induction: Misoprostol Vs Dinoprostona. **Am J Obstet Gynecol** 1998. 178(1S):30
- 14.-Sanchez RL, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, KaubitzSM. Labor induction with Prostaglandin E1 Misoprostol compared with Dinoprostone vaginal insert: A randomized trial. **Obstet Gynecol** 1998. 91:401-5
- 15.-Gottschall DS, Borgida AF, Mihalek J, Sauer F, Rodis J. A randomized clinical trial comparing misoprostol with prostaglandine E sub 2 gel for preinduction cervical ripening. **Am J Obstet Gynecol** 1997. 177(5):1067-70
- 16.-Ramsey O, Harris D, Ogburn P, Heise R, Magtibay P, Ramin K. Comparative efficacy of prostaglandin analogues dinoprostone and misoprostol as labor preinductions agents. **Am J Obstet Gynecol** 1999 . 178 (1S)9417

17.-Surbek D, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgrev W. A double blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostablandin E sub 2 to induce labor. **Am J Obstet Gynecol** 1997. 177(5):1018-23

18.-Rust OA, Greybush M, Singleton C, Atlas RO, Balducci J. A comparison of preinduction cervical ripening techniques. **Am J Obstet Gynecol** 1999. 180 (1S-II) 126

19.-Sanchez RL, Peterson DE. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: Misoprostol for cervical ripening and labor induction: impact of the cesarean delivery rate (a meta-analysis). **Am J Obstet Gynecol** 1999. 180 (1S-II) 126

20.-Gottschal D, Borgida AF, Feldman DM, Alberti W, Rodis JF. Preinduction cervical ripening 50 and 100 mcg of misoprostol. **Am J Obstet Gynecol** 1998. 178 (1S) 93