



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de Posgrado e Investigación

Facultad de Medicina



HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

**INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO CON MISOPROSTOL EN EL
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA LIAT LEVY MITRANI

Tutor: Dr. Carlos Quesnel García Benítez, UNAM.

México, DF noviembre 2013



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.

DR. SAMUEL KARCHMER KRIVITZKY

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ÁNGELES
LOMAS**

DR. CARLOS QUESNEL

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

DR. MANUEL GARCÍA VELASCO

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA DEL HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

AGRADECIMIENTOS

A MI TITITO: TU APOYO INCONDICIONAL HA SIDO EL PILAR QUE ME HA MANTENIDO DE PIE EN ESTA CARRERA...TE AMO.

A MI MAMÁ Y MI PAPÁ: POR LAS BASES DESDE LAS CUALES PARTÍ PARA CONSTRUIR MI FUTURO.

EYAL: POR ENSEÑARME QUE SIEMPRE HAY VARIOS CAMINOS PARA ENCONTRAR LA FELICIDAD HACIENDO LO QUE A UNO LE GUSTA.

SHANY: POR SIEMPRE QUERER ESCUCHAR, APRENDER Y DISCUTIR CONMIGO COSAS DE DOCTORAS.

ARIEL: POR SACARME DE LA RUTINA EN EL MOMENTO OPORTUNO...Y LA BUENA MÚSICA PARA ESTUDIAR.

A MIS MAESTROS: DR SAMUEL KARCHMER, DR RODRIGO ZAMORA, DR CARLOS QUESNEL, DR ALBERTO KABLY, DR ERNESTO CASTELAZO, Y A TODOS LOS DOCTORES DE LAS DIFERENTES ROTACIONES DE LOS CUALES APRENDÍ EL QUÉ, EL CÓMO, EL CUÁNDO Y EL POR QUÉ DE LA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

A SAMUEL, TETÉ, ISAAC, VICKY, GABRIEL, CLAUDIA, LISETTE, GRACE, SARA, REGINA, CATA, YAZ, ANDRÉS, ESTHER, ERNESTO, MICHELLE, JACO, JESSY Y MAURICIO QUE ESTUVIERON A MI ALREDEDOR ESTOS 4 AÑOS, ESCUCHARON MIS "HAZÑAS", ESTUVIERON JUNTO A MI EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES, ME APOYARON CON CONSEJOS Y CON LOS CUALES PUEDO COMPARTIR LA FELICIDAD DE HABER CERRADO UN CICLO MÁS EN MI VIDA.

A TARA...POR SU COMPAÑÍA INCONDICIONAL.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	8
MARCO TEÓRICO	11
INTRODUCCIÓN	11
TRABAJO DE PARTO	11
ANATOMÍA Y FISOLOGÍA DEL ÚTERO	12
INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO	15
PROSTAGLANDINAS	21
MISOPROSTOL	22
METODOLOGÍA	28
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVOS	28
VARIABLES	30
PREGUNTA/HIPÓTESIS	30
DISEÑO DEL ESTUDIO	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

Se define Inducción del trabajo de parto como el inicio artificial del mismo, existen varias indicaciones y contraindicaciones así como métodos para inducir un trabajo de parto. en la tabla 1 se pueden observar algunos ejemplos.¹ El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁ cuyo efecto sobre el cuello uterino y el músculo liso han revolucionado a la ginecología y obstetricia actual. La vía preferida con el fin de inducción es la vaginal, por su gran biodisponibilidad y su efecto gradual y sostenido.^{9,10} Sus efectos adversos más comunes son la taquisistolia y el riesgo de ruptura uterina. La eficacia del misoprostol ha sido comprobada: se conoce que presenta mayor probabilidad de presentar parto vaginal en 24 horas, menor índice de cesáreas (RR 0.76, IC 95%,0.60–0.96) menor requerimiento de bloqueo peridural (RR 0.82, IC 95% 0.67–1.00), menor incidencia de parto instrumentado (RR 0.74, IC 95% 0.56–0.99) y con efectos adversos tanto maternos como perinatales similares a la oxitocina. La dosis óptima es de 25mcg cada 4 horas. El objetivo de este estudio fue demostrar la utilidad del misoprostol para la inducción de la maduración cervical y del trabajo de parto en pacientes con embarazo de término.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron pacientes que acudieron para inducción del trabajo de parto entre mayo del 2011 y febrero del 2013 que cumplieran con los criterios inclusión: Embarazo de 36 a 42 semanas, único, presentación cefálica, Índice de Bishop menor o igual a seis puntos sin trabajo de parto, indicación para inducción del trabajo de parto, uso de misoprostol a través de cualquier vía de administración, uso de oxitocina para inducción o conducción del trabajo de parto, que no contaran con contraindicaciones para parto vaginal, monitorización cardiotocográfica continua y uso de bloqueo peridural y amniotomía oportunas. Tras la selección se ubicó a las pacientes según el fármaco utilizado dentro de dos grupos: el primero pacientes a las que se les administró misoprostol y el segundo pacientes a las cuales únicamente se les administró oxitocina. Se registró el tiempo de latencia (tiempo en horas desde la administración del fármaco hasta el momento del nacimiento), las intervenciones realizadas durante el trabajo de parto (bloqueo peridural, amniotomía, reanimación neonatal intrauterina) y la presencia de complicaciones (taquisistolia (más de 5 contracciones en 10 minutos con o sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal), prolapso de cordón, ruptura uterina, presencia de meconio y estado fetal no tranquilizante. Se registró la vía de nacimiento y en caso de cesáreas o partos instrumentados se justificó su indicación. El índice de Apgar neonatal a los cero y cinco

minutos y el ingreso del recién nacido a la unidad de terapia intermedia o intensiva neonatal (UCInN, UCIN) fue reportado también. Se designó como resultados primarios a la latencia del trabajo parto y a la vía de nacimiento y como resultados secundarios a las complicaciones durante la inducción (Taquisistolia, hemorragia, parto precipitado [dilatación de más de 5cm en 1 hora]) y la morbilidad neonatal. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva con el programa SPSS versión 16 con frecuencia de porcentajes para variables cualitativas y medias con desviación estándar para las variables cuantitativas. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba T de student para diferencia de medias y la prueba de chi cuadrada o P exacta de Fisher para las diferencias de proporciones considerando significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

De 288 pacientes ingresadas al servicio de labor del Hospital ángeles Lomas, se incluyeron 176 pacientes que cumplieran con criterios de inclusión. 139 pacientes en el grupo de misoprostol y 37 en el de oxitocina. Ambos grupos presentaron características generales descriptivas similares, las indicaciones de la inducción también fueron homogéneas. En cuanto a los resultados primarios se observó una diferencia de 0.17 horas en la latencia del trabajo de parto más en el grupo de oxitocina ($p=0.72$), un índice de cesárea de 18.7% en el grupo de misoprostol y de 32.4% en el grupo de oxitocina ($p= 0.07$). Dentro de los resultados secundarios la incidencia de taquisistolia y de parto precipitado fueron de 10.8% y 5.7% en el grupo de misoprostol y 8.1% y 5.4% en el grupo de oxitocina ($p=0.75$)($p=0.63$) , la media del índice de Apgar a los 0 y 5 minutos fue de 8.64 y 8.89 en el grupo misoprostol y 8.66 y 8.90 en el de oxitocina ($p=1.6$)($p=0.54$) el ingreso a UCIN fue del 3.5% en el grupo de misoprostol y 4.5% en el de oxitocina ($p=0.71$)

DISCUSIÓN

La inducción del trabajo de parto es utilizada con frecuencia en el HAL, siendo el método más común el uso de misoprostol con oxitocina motivo por el cual el grupo de misoprostol es cinco veces mayor que el grupo de oxitocina. Las indicaciones principales son las inducciones electivas siguiendo en frecuencia la ruptura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino y enfermedad hipertensiva. Aunque se expuso que el uso del misoprostol acorta la latencia, aumenta la probabilidad de un parto vaginal tras 24 horas y disminuye la tasa de cesárea en comparación con la oxitocina esta diferencia no fue significativa en este estudio se puede deber a que el mayor tiempo de una inducción fue de 15 horas y el reducido tamaño de la muestra, sin

embargo si se observó una tendencia en el índice de cesárea que favorece al grupo de misoprostol con un porcentaje del 18.7% en comparación al grupo de oxitocina cuyo porcentaje fue del 32.4%, a pesar de que se obtuvo una p de 0.07 la cual no es estadísticamente significativa.

La diferencia en la incidencia de taquisistolia y de parto precipitado no es estadísticamente significativa pero existe y corresponde a los resultados internacionales. En este estudio no fue posible la estandarización de las dosis ni la aleatorización de los grupos sin embargo se pudo constatar que las dosis utilizadas fueron bajas, oscilando entre 25 y 50 mcg de una a dos veces durante la inducción pudiendo explicar la baja incidencia de complicaciones leves (taquisistolia y parto precipitado) y la nula presencia de ruptura uterina. Al analizar los resultados secundarios, no se observó diferencia significativa en la morbilidad neonatal. De igual forma los motivos para la interrupción del embarazo por vía abdominal o la necesidad para un parto instrumentado entre ambos grupos fue homogénea. En ambas situaciones las indicaciones fueron válidas y beneficiosas para la madre, el feto o ambos. Ventajas del estudio: haber sido prospectivo y dentro de una institución privada. Debilidades: falta de aleatorización y ser descriptivo, así como la heterogenicidad numérica entre los grupos y el tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

En este estudio pudimos observar que el uso de misoprostol a dosis bajas es seguro y eficaz para inducir el trabajo de parto sin embargo no se logró comprobar estadísticamente su superioridad frente a la oxitocina. Para definir el efecto real del misoprostol en el HAL sería necesario un estudio aleatorizado, doble ciego con dosis estandarizadas y protocolos bien definidos que además agrupe muestras mayores y durante un periodo de tiempo más prolongado. Sin embargo por los resultados se puede recomendar el uso de bajas dosis de misoprostol para la inducción de trabajo de parto en pacientes con embarazo de término y con indicación aceptada para el mismo siempre y cuando se encuentre bajo monitorización cardiotocográfica continua y en instalaciones preparadas para una cesárea de urgencia.

ABSTRACT

Labor induction is defined as the artificial initiation of labor. There are several indications and contraindications, as well as methods, for the induction of labor. Misoprostol is an E1 prostaglandin analog whose effects on the cervix and uterine smooth muscle have revolutionized obstetrics and gynecology. The preferred route of administration to achieve induction is the vaginal one, because it affords high bioavailability and a gradual and sustained effect.^{9,10} Its commonest adverse effects are tachysystole and uterine rupture. The efficacy of misoprostol has been proven in several studies: it is associated with a higher probability of vaginal delivery within 24 h, a lower rate of cesarean section (RR, 0.76; 95% CI, 0.60–0.96), a lower requirement of epidural anesthesia (RR, 0.82; 95% CI, 0.67–1.00), a lower incidence of instrumental delivery (RR, 0.74; 95% CI, 0.56–0.99), and similar maternal and perinatal outcomes. The optimal dose is 25µg every 4 h. The aim of this study was to demonstrate the utility of misoprostol for labor induction in patients with term pregnancy.

METHODS

This was a prospective, observational, and descriptive study that included patients who were admitted to our institution between May 2011 and February 2013 for labor induction and met the following inclusion criteria: singleton pregnancy between 36 and 42 weeks, cephalic presentation, Bishop score \leq 6 points with absence of labor, valid indication for labor induction, use of misoprostol through any route of administration, use of oxytocin for labor induction, and absence of contraindications for vaginal delivery. The participants were assigned to two groups: the first one included patients who were administered misoprostol, whereas the second one included patients who were administered oxytocin. Both groups were under continuous cardiotocographic monitoring, and epidural anesthesia and amniotomy were administered at the appropriate times. The latency (time in hours from drug administration to the time of birth), interventions during labor (epidural anesthesia, amniotomy), and the presence of complications (tachysystole (more than five contractions in 10 min with or without changes in fetal heart rate), cord prolapse, uterine rupture, presence of meconium, and non-reassuring fetal status) were recorded, as were the route of birth and its indication. The neonatal Apgar score and the admission of the newborn to the intermediate or intensive neonatal care unit (NInCU, NICU) were also reported. The primary outcomes were latency of labor and route of delivery, and the secondary outcomes were complications during induction (tachysystole, bleeding, precipitate childbirth [dilation greater than

5 cm over 1 h]), and neonatal outcome. Data analysis was performed based on descriptive statistics using SPSS 16, with frequency percentages for qualitative variables and means with standard deviations for quantitative variables. To compare groups, we used Student's *t* test for differences in means and the chi-squared test or Fisher's exact *P* for differences in proportions. *P* < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Two hundred and eighty-eight patients were admitted to the obstetrics service of the Hospital Ángeles Lomas (HAL), 176 of whom met the inclusion criteria. One hundred and thirty-nine patients were included in the misoprostol group, and 37 patients were assigned to the oxytocin group. The two groups had similar characteristics, and the indications for induction were homogeneous. The primary outcomes included a difference of 0.17 h in latency between the groups (*P* = 0.72) and a cesarean rate of 18.7% in the misoprostol group and 32.4% in the oxytocin group (*P* = 0.07). Among the secondary outcomes, tachysystole and precipitate labor occurred at a frequency of 10.8% and 5.7% in the misoprostol group and 8.1% and 5.4% in the oxytocin group (*P* = 0.75 and *P* = 0.63), the mean Apgar score at 0 and 5 min was 8.64 and 8.89 in the misoprostol group and 8.66 and 8.90 in the oxytocin (*P* = 1.6 and *P* = 0.54), and the frequency of admission to the NICU was 3.5% in the misoprostol group and 4.5% in the oxytocin group (*P* = 0.71).

DISCUSSION

Induction of labor is used frequently at the HAL, the most common combination being misoprostol with oxytocin. The main indication is elective induction, followed by premature rupture of membranes, intrauterine growth restriction, and hypertensive disease. Although it has been stated that the use of misoprostol shortens latency, increases the likelihood of vaginal delivery after 24 h, and decreases the rate of cesarean section compared with oxytocin, this difference was not significant in this study. This may be due to the small sample size and the short induction time (less than 15 h); however, there was a trend for a decrease in the cesarean section rate in the misoprostol group, with a percentage of 18.7% compared with the oxytocin group (32.4%). Although the differences in the incidence of precipitate labor and tachysystole were not statistically significant, they were present and corresponded to international results. The doses of misoprostol were low, ranging between 25 and 50 µg administered once or twice during induction, which may explain the low incidence of complications (tachysystole and precipitate labor) and the absence of uterine rupture. The analysis of the secondary outcomes revealed an absence of significant differences in neonatal morbidity. Similarly, the reasons for cesarean section

or instrumental delivery were homogeneous between the two groups. In both cases, the indications were valid and beneficial to the mother, fetus, or both. Advantages of the study: prospective design within a private institution. Weaknesses: lack of randomization, descriptive as well as numerical heterogeneity between groups, and small sample size.

CONCLUSIONS

In this study, we observed that the use of low-dose misoprostol is safe and effective for inducing labor; however, its superiority to oxytocin was not proven statistically. The determination of the actual effect of misoprostol at the HAL would require a randomized double-blind design using standardized doses, as well as well-defined protocols grouping a larger sample over a longer period. Based on the present results, we can recommend the use of low doses of misoprostol for the induction of labor in patients with term pregnancy and an accepted indication for it, as long as it is performed under continuous cardiotocographic monitoring and in a facility that is prepared for emergency cesarean section.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

TRABAJO DE PARTO

Se trata de un proceso fisiológico durante el cual el producto de la concepción (feto, membranas amnióticas, cordón umbilical y placenta) son expulsados fuera del útero. Este proceso se logra a partir de cambios bioquímicos del tejido conectivo del cérvix que culminan en borramiento y dilatación del mismo como resultado de contracciones uterinas rítmicas con una frecuencia, intensidad y duración suficientes.¹ Ya que las contracciones pueden estar presentes varias semanas antes del término y su presencia no origina cambios en el cérvix podríamos definir al trabajo de parto, mecánicamente, como al cambio del patrón de la contractilidad miometrial de irregular (actividad de larga duración con baja frecuencia) a regular (alta intensidad y frecuencia). En la mayoría de los partos existe una relación tiempo-dependiente entre los eventos que conllevan al inicio del trabajo de parto: los cambios bioquímicos en el tejido conectivo cervical preceden a la actividad uterina, la cual a su vez precede al borramiento y dilatación del cérvix. La expulsión vaginal de un tapón mucoso sanguinolento puede presentarse antes de las contracciones uterinas pero no es un requisito para el diagnóstico, así mismo, aunque las membranas fetales típicamente se rompen durante el trabajo de parto, este evento puede ocurrir previo a las contracciones uterinas. El inicio del trabajo de parto es el resultado de la activación de sistemas estimulatorios así como del cese de varios efectos inhibitorios bajo los cuales se encuentra el miometrio durante el embarazo. Se encuentran descritas 4 fases fisiológicas en cuanto a la actividad uterina durante el embarazo (Figura 1)

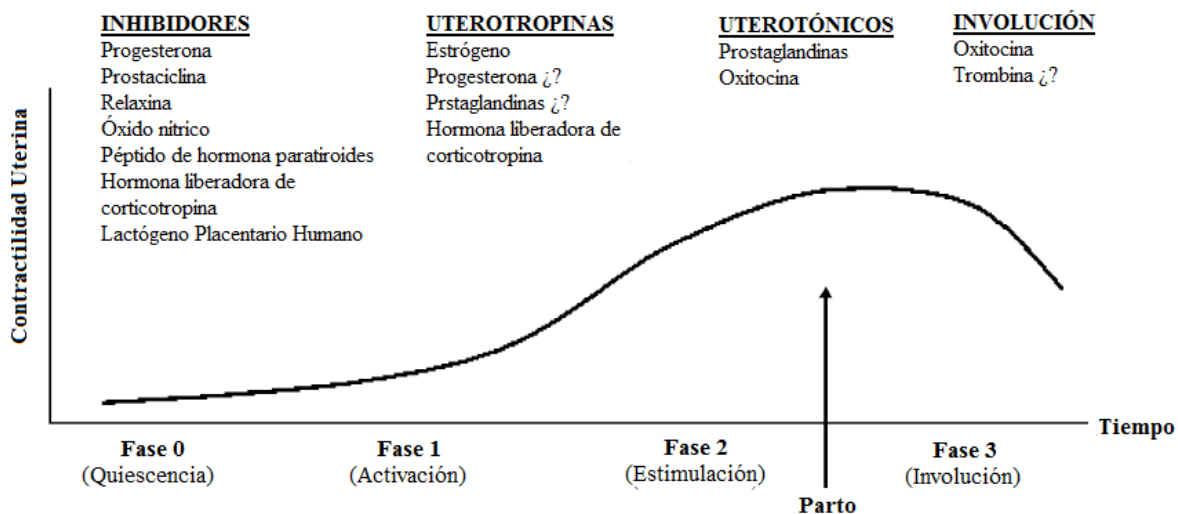


FIGURA 1. Regulación de la actividad uterina durante el embarazo y parto. Adaptado de Liao J, Buhimschi C. Obstet Gynecol Clin N Am. 2005;32:145- 164.

Durante el embarazo el útero se mantiene en el estado llamado quiescencia funcional en respuesta a la acción de varias hormonas, entre ellas la progesterona, prostaciclina, adrenomedulina, péptido vasoactivo intestinal, péptido relacionado al gen de calcitonina y óxido nítrico que ejercen un efecto inhibitorio. Se cree que la fase de activación corresponde al incremento de estrógeno sérico, lo que aumenta el número de receptores para oxitocina y prostaglandinas en el miometrio, las uniones celulares entre miositos y la activación funcional de canales de calcio. A partir de ese momento interactúan varios promotores que logran desencadenar el trabajo de parto y el nacimiento del feto. La involución uterina es llevada a cabo principalmente por la oxitocina, otros uterotónicos y probablemente la trombina.²

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ÚTERO

El útero es un órgano pélvico, muscular, sólido, de forma piriforme y con una cavidad virtual que se ubica anterior al recto y posterior a la vejiga. Sus dimensiones promedio son de 8 x 5 x 3 cm en mujeres no gestantes y pesa entre 50 y 90 gramos. Está formado por dos regiones: cuerpo y cuello.

- El cuerpo está compuesto 70% por tejido muscular liso y 30% por matriz extracelular (proteínas, polisacáridos y proteoglicanos) la cual se encuentra distribuida entre las fibras musculares. El miometrio puede contraerse en cualquier momento, sin embargo, su capacidad es muy variable con respecto al estado fisiológico de la mujer. Se conoce que muestra cierta actividad eléctrica espontánea que inicia en zonas “marcapaso” ubicadas cerca de la inserción de las trompas uterinas, esta transmisión eléctrica se facilita por las uniones estrechas entre las células. La contracción uterina depende de la presencia del calcio que ocasiona la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por la cinasa dependiente de calmodulina. El AMPc induce relajación. La regulación de la contracción es llevada a cabo por varios factores:
 1. Sistema nervioso autónomo: compuesto del sistema simpático por medio de receptores α_1 (contracción) y β_2 (relajación) y parasimpático cuya acción es únicamente contráctil.
 2. Mediadores sintetizados in situ: son las prostaglandinas que tienden a mediar efectos de estimulación de la contracción uterina.
 3. Regulación endocrina: en general llevada a cabo por hormonas esteroideas.
 - Progesterona: presenta un efecto inhibitorio, ocasiona hiperpolarización y refractariedad a los estímulos contráctiles, aumenta la fijación del calcio al retículo

endoplásmico evitando su liberación, disminuye la concentración de ácido araquidónico y por consiguiente la síntesis de prostaglandinas, controla los receptores de oxitocina y alfa adrenérgicos que median la contracción.

- Estrógenos: promueven la contracción uterina al inducir mayor número de uniones estrechas entre fibras de miometrio, aumenta la unión de la progesterona a proteínas plasmáticas y la síntesis de prostaglandinas así como aumenta el número de receptores de oxitocina y alfa adrenérgicos.

Durante el embarazo la relación estrógenos/progesterona cambia según las semanas de gestación invirtiéndose bruscamente a partir de la semana 34-36 por lo que la contractilidad uterina varía ampliamente según el momento del embarazo. Es de importancia para éste estudio recordar que a diferencia de los receptores de oxitocina, que requieren de fenómenos de inducción y de la concentración de estrógenos y progesterona, los receptores de prostaglandinas se encuentran presentes y activos durante todo el embarazo y fuera de él, lo que facilita su uso y no altera su efectividad a lo largo de la gestación. ³

Cuello uterino o cérvix

Es una estructura cilíndrica firme de aproximadamente 3cm de longitud en mujeres no embarazadas, permite el paso de espermatozoides pero evita en su mayoría el paso de patógenos. Durante el embarazo se mantiene firme y cerrado a pesar de la presión ejercida por el feto, la placenta y las membranas amnióticas, sin embargo al final del embarazo se ablanda, acorta y dilata permitiendo el nacimiento del feto. El cérvix se compone 10% de tejido muscular liso y casi 90% de tejido conectivo o matriz extracelular, ésta a su vez está formado por componentes fibrilares como colágena I, III y IV y elastina. La colágena I y III son intersticiales, mientras que la IV se asocia a músculo liso y membrana basal vascular. Mientras que la colágena forma redes de sostén, la elastina se entrelaza entre estas fibras dándole elasticidad al cérvix. Los componentes no fibrilares son los proteoglicanos, glicoproteínas, ácido hialurónico, otros grupos celulares y proteínas especializadas. Las encargadas de degradar el tejido conectivo son las enzimas llamadas metaloproteinasas (MTP) la MTP 8 degrada a la colágena I y III y la MTP 9 a la colágena IV. Otras células presentes en cérvix son leucocitos, macrófagos y células de Langerhans. Así como en el miometrio, la progesterona ejerce un efecto inhibitorio en el cérvix al suprimir la acción de la interleucina 8 y otras citocinas durante el embarazo. Es al final del tercer trimestre cuando el contenido de ácido hialurónico disminuye lo que aumenta el número de moléculas de agua que se

intercalan entre las fibras de colágena, así mismo disminuye la concentración de dermatán y condroitin sulfato lo que a su vez reduce las uniones entre las fibras de colágeno. En conjunto, todos estos cambios ocasionan menor firmeza y fuerza tensil del cérvix. Cuando inician las contracciones uterinas y aumenta la presión de la presentación fetal las fibras del tejido se reorientan en dirección al estrés ocasionando la dilatación pasiva del cérvix. Molecularmente se ha observado un aumento de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) aumentando la producción de PGE2 y ocasionando cambios a nivel local como la dilatación de pequeños vasos, aumento de la degradación de colágena y de las concentraciones de ácido hialurónico, quimiotaxis a leucocitos que degradan colágena y estimulación de IL-8 que realiza quimiotaxis para neutrófilos. También se sintetiza PGF2 alfa la cual estimula un aumento de glicosaminoglicanos. Por otro lado aumenta la actividad de metaloproteinasas 1, 2, 8 y 9 y de varias elastasas. En modelos animales se ha observado que los estrógenos aumentan la actividad de las colagenasas, induce apoptosis de células cervicales e infiltración de eosinófilos.⁴

Con el objetivo de predecir el ritmo y el tiempo necesario para llegar al nacimiento durante un trabajo de parto, se han desarrollado varias técnicas para valorar la maduración cervical la cual es útil en pacientes con riesgo de un parto pretérmino o para predecir el éxito de una inducción. El más utilizado es la escala o índice de Bishop el cual valora el borramiento, la consistencia, posición, dilatación y estadio de la presentación, otros métodos son la medición de la longitud cervical y la detección de fibronectina fetal sin embargo por el tiempo y costos que requieren solo se utilizan en embarazos pretérmino. El índice de Bishop se calcula de la siguiente manera:

PARÁMETRO	0	1	2	3
Altura de la presentación	-3	-2	-1, 0	+1
Borramiento	0-30%	40-50%	60-70%	>80%
Consistencia	Firme	Intermedia	Blanda	-
Dilatación	0	1-2cm	3-4cm	>5cm
Posición	Posterior	Central	Anterior	

El índice de Bishop es en gran parte subjetivo, sin embargo una puntuación menor de 5 sugiere que se requiere de una maduración cervical previo a la inducción del trabajo de parto. La maduración cervical se refiere al procedimiento dirigido a facilitar el proceso del ablandamiento, borramiento y dilatación del cuello uterino mientras que la inducción del trabajo de parto se es el

procedimiento dirigido a desencadenar contracciones uterinas con el fin de conseguir un parto por vía vaginal. Como se ha explicado previamente, la maduración cervical inevitablemente ocasionará contracciones uterinas por lo que aquellos métodos dirigidos a la maduración cervical son los mismos utilizados para la inducción del trabajo de parto.⁵

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

A través de la historia, se ha reconocido la necesidad de iniciar el trabajo de parto de forma artificial y ha sido de interés para muchas sociedades. Inicialmente se realizaba ante la presencia de un feto muerto o por la comodidad de la madre, posteriormente y después de varias observaciones, tras el diagnóstico de desproporción cefalopélvica. Actualmente las causas más frecuentes de inducción son la preeclampsia y los embarazos postérmino. En la época primitiva se utilizaban cantos y danzas, infusiones de garra de oso, hojas de pino y otras hierbas, también se creía que la disminución progresiva en el consumo de alimentos por la madre era capaz de iniciar el trabajo de parto. Los métodos folklóricos tuvieron su inicio en esta época, algunos ejemplos son la caminata, la actividad sexual vía vaginal, algunos ejercicios, uso de laxantes y purgas, consumo de comida especiada así como la estimulación de los pezones. Los médicos de la antigua Grecia y Roma también documentaron sobre la inducción del trabajo de parto, Hipócrates recomendaba dos métodos, el primero era la estimulación del pezón (el cual, a pesar de comprobar su ineficacia⁶ continúa siendo utilizado en la actualidad) y el segundo era que la embarazada se colgara de la rama de un árbol. Efeso describió la necesidad de inducir el trabajo de parto en pacientes con pelvis pequeña con el fin de extraer al feto previo a completar su crecimiento, él recomendaba el vaciamiento de la vejiga, emplear enemas (agua, aceite y miel) y aplicar claras de huevo en la vagina. En el siglo XVI, Ambrosio Paré diseñó un instrumento para dilatar el cérvix mecánicamente, lo utilizaba especialmente con mujeres que presentaban hemorragia. En 1600 la partera Louise Bourgeois escribió sobre la necesidad de inducir el parto en mujeres con pelvis estrecha, utilizaba enemas fuertes y combinaciones de métodos folklóricos. En 1756 durante una convención se estableció a la amniotomía como método indicado para inducir el trabajo de parto con la presencia de pelvis estrecha. Este método fue adoptado por el inglés Tomas Denman para la educación de las parteras en Philadelphia e introdujo la venosección (dejar sangrar un vaso) ya que se creía que de este modo se lograría la contracción de las fibras circulares del útero, esto ocasionaba en varias paciente choque hipovolémico por lo que su uso se abandonó. La amniotomía era un buen método sin embargo conllevaba a serias infecciones por lo que en 1810

el profesor James Hamilton sugirió realizar en su lugar un despegamiento digital de las membranas del segmento uterino inferior y posteriormente realizar una amniotomía alta, este método se reprodujo utilizando agua a presión en 1846 con buenos resultados en los 5 a 6 días subsecuentes, sin embargo se observó aumento en el índice de ruptura uterina y muerte materna por lo que tampoco trascendió. En 1855 se empezaron a insertar esponjas (de pequeñas a grandes progresivamente) dentro del cérvix pero también ocasionaban serias infecciones. En 1891 Pinard publica 100 casos con inducción utilizando todas las técnicas anteriores, dentro de sus conclusiones, la más importante fue que la inducción del parto debe realizarse entre las 35 y 37 semanas en pelvis estrechas y que todos los métodos tenían efectividad similar. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX estaba en boga la dilatación cervical, ya sea digital o con instrumentos como el dilatador de Bossi que era bastante traumático. En contraparte DeLee desarrolló un balón llamado colpeurytner mejorado por Voorhees y denominado meterurynter, ambos se componían de una bolsa cubierta de caucho que se insertaba dentro del cérvix y luego se inflaba con agua, las indicaciones para utilizar este balón eran: ruptura de membranas prolongada, albuminuria, preparación para el uso de fórceps en pelvis estrechas, presencia de un feto muerto, endocarditis crónica y placenta previa. A mediados del siglo XX se empezó a utilizar el Ergot el cual es un hongo que crece en el centeno utilizado por parteras alemanas en el siglo XVII y en América a partir de 1807. Se diluía un gramo en media taza de agua hirviendo, se administraba vía oral cada veinte minutos hasta que iniciaban las contracciones, sin embargo se asociaba a un alto índice de muerte fetal por lo que se experimentó con un alcaloide natural, blanco y cristalino, con propiedades antipiréticas, antipalúdicas y analgésicas llamado Quinina, el cual inicialmente se utilizaba para disminuir la fiebre en Francia y tras demostrar la peculiaridad de causar aborto en mujeres embarazadas se comenzó a utilizar para este propósito. Cuatro granos de quinina ocasionaban actividad uterina eficazmente. Finalmente se dio el descubrimiento de la infundibulina por William Blair Bell la cual estaba formada de extractos hipofisarios y ocasionaba actividad uterina descontrolada e intensa así como secreción de leche materna por la glándula mamaria. En 1928 Vincent du Vigneaud identificó a la "infundibulina" y logró concentrar dos hormonas almacenadas en la hipófisis que posteriormente fueron clasificadas por Oliver Kamm y denominadas como oxitocina y vasopresina. El uso de estos extractos se asociaba en un 6% a muerte perinatal. El mismo du Vigneaud aisló a la oxitocina y describió su estructura molecular en 1949. En 1953 desarrolló la primera oxitocina sintética lo cual le mereció el premio Nobel en 1955 de química por ser el primer polipéptido sintetizado en laboratorio. Posterior a su introducción, la oxitocina se

comenzó a administrar de forma intravenosa lo que le otorgaba mayor estabilidad y adecuada dosificación con una disminución en los efectos perinatales adversos durante la inducción del trabajo de parto. Simultáneamente en 1930, dos ginecólogos observaron que el semen aplicado a estrías de miometrio ocasionaba contracción o relajación muscular. En 1969 Elias J. Corey y cols. sintetizaron las primeras prostaglandinas iniciando así la era del uso de estos compuestos para inducir el parto. ⁷ Actualmente la inducción del trabajo de parto continúa siendo un pilar en la obstetricia moderna y se define como la intervención médica para iniciar de manera artificial el proceso del trabajo de parto. Existen varias indicaciones para inducir un trabajo de parto, se pueden observar algunos ejemplos en la tabla 1. ⁸

TABLA 1. CAUSAS DE INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO	
Enfermedades crónicas maternas	
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad hepática
Enfermedad pulmonar	Diabetes Mellitus
Enfermedad renal	Síndrome antifosfolípidos
Enfermedades hipertensivas del embarazo	
Hipertensión gestacional	Eclampsia
Preeclampsia leve o severa	
Complicaciones del embarazo	
Ruptura de membranas	Embarazo postérmino
Corioamnioitis	
Alteraciones fetales	
Oligohidramnios leve	Isoinmunización Rh
Restricción del crecimiento	
Motivos logísticos	

TABLA 2. CONTRAINDICACIONES PARA INDUCIR UN TRABAJO DE PARTO	
Herpes genital activo	
Alteraciones de la presentación fetal	
Estado fetal no tranquilizador	
Antecedente de parto distócico	
Sangrado uterino inexplicable	
Placenta previa total	
Vasa previa	
Miomectomía previa con compromiso de las 3 capas uterinas	
Antecedente de cesárea clásica (incisión corporal)	

Previamente el antecedente de una cesárea transversa baja (Kerr) previa también contraindicaba la inducción del trabajo de parto, actualmente y acorde al Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG), no está contraindicado, sin embargo sugieren evitar el uso de prostaglandinas por el alto riesgo de ruptura uterina.⁹

Terminología de la inducción del trabajo de parto

Un grupo de trabajo en el 2008 determinó algunos cambios para la terminología de la inducción del trabajo de parto, en particular la que interesa en este momento es la decisión de cambiar los términos hiperestimulación e hipercontractilidad por taquisistolia, agregando con o sin cambios en el trazo cardiotocográfico. Las contracciones uterinas se cuantifican en periodos de 10 minutos durante 30 minutos. La frecuencia por sí sola es parcialmente útil para evaluar la actividad uterina, otros factores como la duración, intensidad y el tiempo de relajación entre contracciones son igualmente útiles. En la tabla 3 se describe la terminología para la actividad uterina²:

TABLA 3. TERMINOLOGÍA DE LA ACTIVIDAD UTERINA ²	
Normal	≤ 5 contracciones en 10 minutos en una ventana de 30 minutos
Taquisistolia	>5 contracciones en 10 minutos en una ventana de 30 minutos, y se debe de completar agregando “con o sin desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal”. Este término aplica en contracciones espontáneas e inducidas

Antes de iniciar la inducción es de gran importancia tener la certeza de la edad gestacional y haber considerado tanto los beneficios como los riesgos potenciales tanto para la madre como el feto de inducir el trabajo de parto. Se debe asesorar a la paciente a cerca del motivo de la inducción, el agente y métodos a utilizar, la posibilidad de falla de la inducción y la interrupción del embarazo por vía abdominal. Como se ha mencionado previamente, la presencia de un cérvix desfavorable aumenta hasta dos veces el riesgo de cesárea. La paciencia es un factor importante, se conoce que

la duración de la fase latente de por lo menos 12 a 18 horas antes de determinar una inducción fallida reduce este riesgo. Otros requisitos son la evaluación del cérvix, la pelvis, el peso fetal estimado y la presentación fetal los cuales son importantes para el pronóstico de la inducción. Es recomendable que durante la inducción, sobre todo con agentes farmacológicos, se mantenga un monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal y tener al personal y a las instalaciones necesarias para una cesárea.¹⁰ Existen diferentes métodos que han probado ser efectivos para este fin y serán descritos brevemente a continuación:

Métodos mecánicos: aumentan la presión intracervical estimulando indirectamente la liberación de prostaglandinas los riesgos como infección, sangrado, ruptura de membranas y desprendimiento de placenta son inherentes a estos métodos⁶. En primer lugar se encuentran los dilatadores higroscópicos los cuales son dispositivos que tras su colocación se expanden al absorber fluidos endocervicales, pueden ser de origen natural como la laminaria japonicum y sintéticos como el Lamicel[®], las ventajas de su utilización son que se pueden colocar de manera ambulatoria y no requieren de monitorización fetal⁷. Otro método que utiliza el mismo mecanismo y presenta una efectividad similar es la colocación intracervical del balón de Foley con instilación de solución extraamniótica.¹¹ El despegamiento de membranas (deslizar de forma circular el dedo examinador a través del orificio cervical interno para separar el polo inferior de las membranas del segmento inferior del útero) aumenta la actividad de la fosfolipasa A ocasionando síntesis y liberación de prostaglandina F y por tanto maduración cervical y actividad uterina. Una revisión de Cochrane concluyó que como método único no produce beneficios clínicos, pero al utilizarlo junto con oxitocina aumenta la probabilidad de un parto vaginal.¹² Por último una de las técnicas más utilizadas es la amniotomía este método aumenta la producción y liberación de prostaglandinas a nivel local iniciando el ciclo de la maduración cervical, este método, de no realizarse de manera oportuna y con la técnica adecuada, conlleva complicaciones como prolapso o compresión de cordón umbilical, infección materna o neonatal, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, sangrado en caso de placenta previa y lesión fetal. La evidencia actual no apoya el uso exclusivo de la amniotomía como inductor del trabajo de parto pero si como adyuvante al uso de oxitocina y/o prostaglandinas.¹³

Métodos farmacológicos:

MIFEPRISTONA

La progesterona favorece a la quiescencia uterina, cuando disminuyen sus niveles durante el embarazo se observa aumento de receptores para oxitocina así como mayor actividad del miometrio por lo que es lógico pensar que un agente antiprogesterona como la mifepristona, tendría el efecto contrario. Este medicamento ha demostrado ser efectivo para la inducción de abortos electivos durante el primer trimestre lo que ha llevado a la interrogante sobre su uso en el tercer trimestre. Existen varias series comparando a la mifepristona con placebo observando mejores condiciones cervicales en 48 y 96 horas y menor índice de cesárea, sin embargo al compararse con oxitocina aumentó el índice de cesárea, hiperestimulación uterina y cambios en la frecuencia cardiaca fetal. Debido a su efectividad cuestionable y la falta de datos concretos sobre la seguridad para el feto y la madre la mifepristona no está indicada para inducir el trabajo de parto.¹⁴

ESTRÓGENOS

Se ha investigado el uso de estrógenos como inductores debido a su acción demostrada y previamente detallada en el útero y cérvix. Existen algunos estudios que comparan a los estrógenos con placebo sin embargo no se encontraron diferencias en complicaciones, en cuanto a su efectividad continua en investigación.¹⁵

RELAXINA

Como se menciona previamente, es una hormona que actúa a nivel cervical para aumentar su elasticidad durante los prodromos del trabajo de parto. Teóricamente podría ser un agente útil para inducir el trabajo de parto sin embargo en la práctica no ha demostrado eficacia por lo que no se apoya su uso con este fin¹⁶

OXITOCINA

La oxitocina es un péptido de nueve aminoácidos, hormona secretada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis, de donde es segregada al torrente sanguíneo. Como se conoce ampliamente, a medida que avanza el embarazo, aumenta el número de receptores para oxitocina en el útero (hasta 300 veces), la oxitocina activa la vía de la

fosfolipasa C-inositol aumentando los niveles intracelulares de calcio lo que estimula las contracciones de miometrio. La oxitocina es el agente de elección y preferido para inducir el trabajo de parto cuando se cuenta con un cérvix favorable (índice de Bishop >6). La administración es en dilución intravenosa en infusión continua. A través de varios estudios se ha definido que tanto esquemas de bajas dosis (fisiológica) como de altas dosis (farmacológica) (tabla 4) son efectivas para un adecuado trabajo de parto.¹⁷

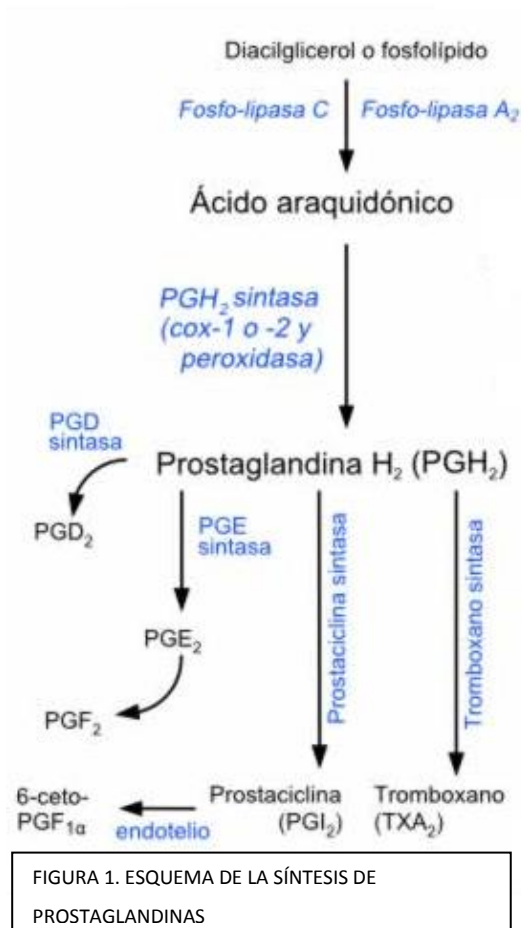
TABLA 4. ESQUEMAS DE OXITOCINA PARA INDUCCIÓN Y CONDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO⁸			
Esquema	Dosis inicial	Aumento (mU/min)	Intervalo (min)
Bajas dosis	0.5 – 2	1 – 2	15 – 40
Altas dosis	6	3 – 6	14 – 40

PROSTAGLANDINAS

La efectividad de las prostaglandinas para inducir el trabajo de parto está extensamente comprobada: Fueron descubiertas en 1930 cuando se observaron contracciones uterinas en pacientes sometidas a inseminación artificial, posteriormente en estudios controlados con tejido muscular liso in vitro, el cual presentaba contracción al contacto con líquido seminal. Se denominaron prostaglandinas por su supuesto origen en la próstata. Treinta años después se logró obtener la estructura química de la prostaglandina E y en años subsiguientes la de otros tipos como F₂, E₂, etc. Estos compuestos son producidos en prácticamente todas las células del organismo y su acción puede ser autócrina (local) o parácrina (a distancia) sin embargo el tejido blanco en general es el mismo que las produce. Tienen una gran potencia y son degradadas rápidamente por enzimas.⁷

Bioquímica - Las prostaglandinas son compuestos de 20 carbonos que comparten un esqueleto llamado ácido prostanóico. Se sintetizan a partir de ácidos grasos insaturados como ácido linoléico (PG₁), araquidónico (PG₂) y pentanóico (PG₃). Se han asociado a la regulación de varios procesos fisiológicos y son importantes para las reacciones inflamatorias. El cérvix sintetiza primordialmente PGE₂ mientras que el útero, tejido trofoblástico y amnios sintetizan PGE₂ y PGF₂α. Las prostaglandinas con mayor acción biológica y las más ampliamente estudiadas son aquellas derivadas del ácido araquidónico, éste a su vez deriva de los fosfolípidos de membrana obtenidos mediante las fosfolipasas A2 y C, posteriormente el ácido araquidónico libre es convertido a prostaglandinas primarias (PG₂ y PH₂) por acción de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual existe

en dos isoformas COX-1 y COX-2. (FIGURA 1). El metabolismo de estas prostaglandinas inicia rápidamente por la acción de la enzima 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH) cuya actividad se inhibe con antiprogestágenos, citocinas como la interleucina 1 β y en la presencia de infección.



Hasta el momento se han reconocido nueve receptores de prostaglandinas en diferentes tipos de células. Las prostaglandinas se enlazan a una subfamilia de receptores transmembrana de la superficie celular acoplados a proteína G, se denominan DP1-2, EP1-4, FP, IP, y TP, que hace referencia al receptor que enlaza la correspondiente prostaglandina. Como se ha mencionado previamente, las prostaglandinas se sintetizan en todas las células del cuerpo y tienen una amplia variedad de acciones, entre ellas: constricción o dilatación en células de músculo liso del tejido vascular, regulan la agregación plaquetaria, sensibilizan a las neuronas espinales al dolor, disminuyen la presión intraocular, regulan la reacción inflamatoria, la movilización intra y extracelular del calcio y el crecimiento celular. Por su potente efecto tienen una vida

media muy corta y son rápidamente metabolizadas y excretadas a nivel renal.¹⁸ ya que el presente estudio se basa en el uso del misoprostol para inducir maduración cervical y trabajo de parto, profundizaremos en este medicamento:

MISOPROSTOL

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁ desarrollada en 1973 como protector para úlceras gástricas en usuarios crónicos de antiinflamatorios no esteroideos, su nomenclatura es C22 H38 O5 M:W = 382.5; (11^a, 13E,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oico ácido metil ester) y difiere estructuralmente de la prostaglandina E₁ por la presencia del grupo éster metílico en el Carbono 1, un grupo metilo en el Carbono 6 y un grupo hidroxilo en el Carbono 16 (enés del

Carbono 15), esta metilación y el cambio en el grupo hidroxilo la hacen más resistente a la degradación obteniendo mayor estabilidad estructural y resistencia mejorada al metabolismo inmediato del efecto del primer paso, mayor duración de la acción terapéutica y menor incidencia de efectos adversos en comparación a las de síntesis biológica¹⁸. Los efectos del misoprostol sobre el cuello uterino y el músculo liso han revolucionado a la ginecología y obstetricia actual, actúa sobre receptores prostanoideos EP-2/EP-3 en el músculo liso miometrial, inhibiendo el secuestro de calcio en el retículo endoplásmico con el subsecuente aumento de sus concentraciones intracitoplasmáticas y la activación de la contracción muscular explicada previamente. Con estas acciones el misoprostol aumenta tanto la intensidad como la frecuencia de las contracciones uterinas. En el cérvix, se plantea que favorece el aumento de ácido hialurónico así como la activación de colagenasas en la matriz extracelular lo cual es esencial para el reblandecimiento y edema que ocurre al final del embarazo.¹⁹

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe extensamente y se esterifica rápidamente en el hígado para convertirlo en ácido misoprostóico, el cual es metabólicamente activo. A diferencia de su precursor, este ácido puede ser identificado en plasma, la cadena α sufre β -oxidación y la cadena β sufre Ω -oxidación, posteriormente se reduce la cetona para producir los análogos de prostaglandina F.²⁰ Las concentraciones plasmáticas máximas disminuyen con la ingesta concomitante de alimentos y antiácidos, no afecta la función del citocromo P54 hepática y 80% se excreta por riñón. Presenta efecto antisecretor y de protector de mucosa gástrica y duodenal. En el caso de ginecología, es de utilidad conocer que no afecta la acción de hormonas como la prolactina, gonadotropinas, hormona estimulante de tiroides, hormona de crecimiento, tiroxina, cortisol, hormonas gastrointestinales, creatinina o ácido úrico, tampoco afecta la competencia inmunológica, agregación plaquetaria y función pulmonar o cardiovascular siempre y cuando las dosis utilizadas no superen los 800mcg.²¹

Vías de administración

Vía oral – el misoprostol se absorbe rápida y eficazmente en el tracto gastrointestinal presentando un extenso metabolismo del primer paso hepático. Posterior a una dosis de 400mcg las concentraciones plasmáticas se elevan alcanzando el pico máximo entre los 12.5 y 60 minutos, la vida media del ácido misoprostóico, su principal metabolito, es de 20 a 40 minutos, la concentración plasmática mínima se observa a los 120 minutos, manteniéndose baja. En cuanto a su efecto clínico, 60% de las pacientes presentan contracciones uterinas, las cuales inician

rápidamente (8 minutos a partir de de la ingesta del medicamento) alcanzando el máximo a los 26 minutos aproximadamente. La eliminación es 75% renal y 15% por heces. La dosis recomendada es de 200 a 400mcg cada 2 a 3 horas para la inducción del trabajo de parto.²¹²²

Vía Vaginal - a diferencia de la vía oral, la concentración plasmática de ácido misoprostólico tras la administración por vía vaginal aumenta gradualmente, alcanzando niveles máximos (los cuales son menores que la vía oral) hasta los 70 – 80 minutos, disminuyendo también de manera gradual. El efecto se mantiene hasta por 6 horas. Su absorción es facilitada por la presencia de agua, sin embargo en muchas ocasiones es incompleta, es común observar restos de la tableta horas después de su aplicación vaginal, esto puede ser secundario a las variaciones del pH entre las mujeres y a las secreciones vaginales que son variadas. A pesar de los obstáculos para su absorción, se ha observado que tiene una biodisponibilidad tres veces mayor que la vía oral. En cuanto a su efecto clínico, 100% desarrolla contracciones uterinas las cuales inician 21 minutos tras su aplicación con un efecto máximo a los 45 minutos.²²²³

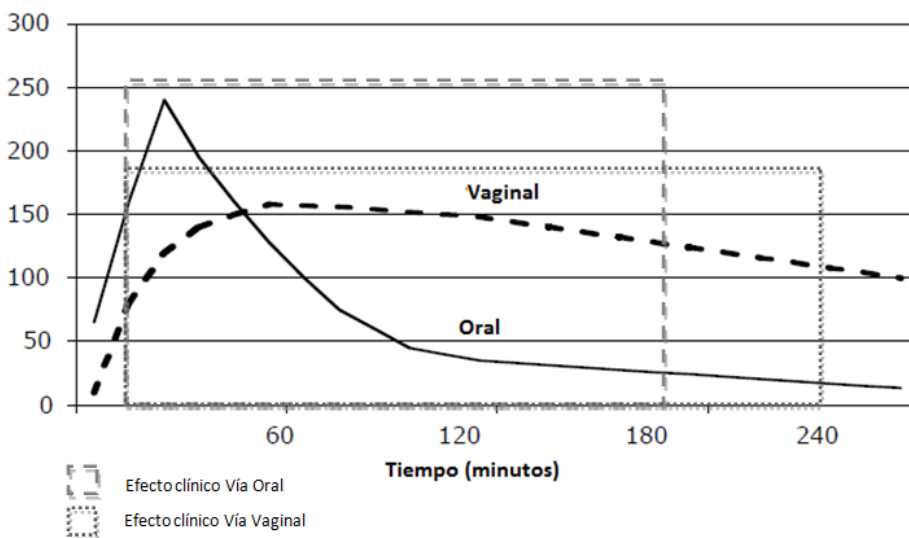


Gráfico I:
Concentraciones plasmáticas medias y efecto clínico del ácido misoprostólico a través del tiempo de la vía oral y la vía vaginal. (modificado de Zieman et al, 1997)

Otras vías utilizadas son la sublingual, con la cual se obtienen concentraciones plasmáticas máximas en 10 minutos y bucal (entre la encía y la mucosa oral). Ambas presentan una curva farmacocinética parecida a la vía oral, sin embargo el efecto es más corto con la primera y más prolongado con la segunda.¹⁰ La vía rectal se utiliza para controlar la hemorragia obstétrica, la curva de absorción es similar a la vía vaginal. Como todo medicamento, el misoprostol puede ocasionar efectos adversos, el más comúnmente observado en dosis de 800mcg/día es la diarrea, la cual es dosis dependiente, autolimitada y remite inmediatamente tras el retiro del

medicamento. También puede ocasionar dolor abdominal, náusea, flatulencia, cefalea, dispepsia, vómito y constipación, en la práctica, la fiebre es casi universal cuando se administra cada 4 a 6 horas.²⁴

El misoprostol se empleó en obstetricia por primera vez para inducir el parto en el tercer trimestre de la gestación en casos de fetos muertos. Con posterioridad, diversos estudios publicados han comprobado la eficacia del misoprostol para la maduración cervical y como inductor del trabajo de parto en gestantes a término. También se ha demostrado su efectividad para dilatar el cérvix en úteros no grávidos para procedimientos diagnósticos y terapéuticos y para la inducción del aborto siendo ya un medicamento de uso cotidiano en la práctica del ginecólogo. Está aprobado en varios países bajo el nombre de Cytotec[®] (Pfizer) las tabletas son para administración oral y pueden contener 100 o 200 mcg sin embargo por las ventajas presentadas por la vía vaginal, en muchos países se utiliza fuera de indicación aprobada. Los principales efectos adversos son síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal tipo cólico, los cuales se observan más frecuentemente con dosis mayores a 800mcg al día, son dosis dependientes, leves y remiten en cuanto se retira el medicamento. También puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, efectos en el sistema nervioso como cefalea, mareo y neuropatía los cuales son raros, sin embargo se ha descrito letargia y alucinaciones cuando se utiliza junto con naproxeno, otros efectos infrecuentes son la trombocitopenia, anemia y cambio de la diferencial de leucocitos, universalmente en dosis de 800mcg/día ocasiona fiebre y en un caso hipertermia severa (inducción de aborto). En cuanto a interacciones medicamentosas, no se debe utilizar el misoprostol junto con antiácidos y tratamientos para colitis y gastritis ya que disminuyen el efecto del misoprostol por vía oral y pueden empeorar la diarrea. En cuanto a su uso para inducir o durante el trabajo de parto son conocidos sus efectos adversos, tales como hiperestimulación uterina, tetania uterina, embolia de líquido amniótico, dolor pélvico, retención de placenta, sangrado genital severo, estado de choque, bradicardia fetal y muerte materno y/o fetal, sobre todo con dosis mayores a 25mcg cada 4 horas²⁴ Otro factor de preocupación es la ruptura uterina sobre todo pero no únicamente en pacientes con cicatriz uterina previa, ésta puede ocurrir incluso en úteros vírgenes siendo la incidencia del 0.01%, posterior a una cicatriz uterina previa vertical en el fondo (clásica) el riesgo es del 12% y con una histerotomía segmentaria transversal (Kerr) es del 0.8% , tras dos cesáreas previas las pacientes presentan 4.7 veces más rupturas. El uso concomitante de oxitocina como inductor o conductor también aumenta el riesgo y cuando el intervalo intergenésico es menor de 18 meses la incidencia se eleva a 2.3%.²⁵ En cuanto a la

ruptura secundaria al uso de misoprostol, existen varios estudios y metanálisis y aunque no están perfectamente diseñados y realizados para detectar este riesgo, la mayoría de reporta una incidencia de alrededor del 5.6%²⁶ A partir de estos resultados en 2002 el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomendó reservar el uso de prostaglandinas como inductores del trabajo de parto para úteros sin cicatriz previa^{24,27}

Efectos teratogénicos – se han reportado varios casos en la literatura de malformaciones congénitas secundarias al uso de misoprostol en el primer trimestre con fines abortivos, las más frecuentemente observadas son defectos transversos de miembros pélvicos, malformaciones orocraneales y la secuencia de mobius (parálisis parcial del nervio facial u otros pares craneales asociado a malformaciones orofaciales)²⁸

A nivel mundial aproximadamente 9.6% de los partos son inducidos, el porcentaje se eleva en países de Latinoamérica y Asia (35%) y es más bajo en países africanos (1.4%). A pesar de existir varios métodos mecánicos y médicos para la inducción del trabajo de parto, las prostaglandinas son el método más efectivo para conseguir maduración cervical e inducir el parto, sobre todo cuando son combinadas con amniotomía.¹⁹ La dinoprostona (prostaglandina E2) está aprobada para este uso, sin embargo es cara debido a que es sensible a cambios de temperatura y requiere estar bajo refrigeración, el misoprostol tiene varias ventajas, es estable a temperatura ambiente, es más barato y se puede administrar por varias rutas. Dado que es un poderoso uterotónico, puede llevar a efectos adversos maternos y perinatales un ejemplo es el hecho de que en varios estudios se ha asociado a la presencia de meconio.

A través de varios estudios se ha comprobado que es el método farmacológico más eficaz, comparado con oxitocina sola se conoce que presenta mayor probabilidad de presentar parto vaginal en 24 horas con el uso de misoprostol, menor índice de cesáreas (RR 0.76, IC 95%,0.60–0.96) menos mujeres requirieron bloqueo peridural (RR 0.82, IC 95% 0.67–1.00) con menor incidencia de parto instrumentado (RR 0.74, IC 95% 0.56–0.99) y sin diferencias en efectos adversos maternos o perinatales. Así mismo Se han realizado varias revisiones para comparar las distintas formas de administración del misoprostol con el fin de establecer la vía y dosis con mayor efectividad y seguridad. Las revisiones más grandes realizadas por la biblioteca Cochrane concluyen que el misoprostol vaginal es más efectivo que otras prostaglandinas, que la dosis óptima es de 20 a 25 mcg cada 2 a 3 horas por vía oral y 25mcg cada 4 horas por vía vaginal y que

aunque se asocian a mayor hiperestimulación el disminuirla ocasionaría una efectividad similar a la de la oxitocina sola²³

Aunque es conocido ampliamente que tanto los métodos mecánicos como farmacológicos son efectivos, la búsqueda por el inductor ideal en cuanto a eficacia y seguridad aún continúa.

METODOLOGÍA

JUSTIFICACIÓN

La disminución en la duración del trabajo de parto (TP) en mujeres sanas y con estados patológicos es deseable con el fin de disminuir la morbilidad fetal y materna. Por otra parte, la conveniencia de regresar al nacimiento a través de la vía vaginal y disminuir la incidencia de cesáreas en los casos que así lo permitan se verá también beneficiado con la disminución de la duración del TP. El empleo del misoprostol para la maduración cervical y la inducción del TP no está aprobado para su uso en forma rutinaria (FDA), sin embargo internacionalmente es utilizado con este fin. El objetivo del presente estudio es contribuir a probar su eficacia y seguridad cuando se administra solo o en conjunto con oxitocina en comparación al uso exclusivo de oxitocina en una muestra de mujeres con embarazo a término en una institución hospitalaria de atención privada en donde es posible la vigilancia continua tanto materna como fetal.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO: Demostrar la utilidad del misoprostol para la inducción de la maduración cervical y del trabajo de parto en pacientes con embarazo de término.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Contribuir a la utilización estandarizada del misoprostol para la inducción de la maduración cervical y del trabajo de parto en pacientes con embarazo a término con indicaciones médicas o logísticas que puedan contar con vigilancia continua del trabajo de parto.
- Disminuir la incidencia de cesárea por indicaciones médicas a través del acortamiento del trabajo de parto.

MATERIAL Y METODOS: Se recabó la historia clínica completa y la información obstétrica de las pacientes que acudieron para inducción de maduración cervical y del trabajo de parto entre mayo del 2011 y febrero del 2013 que cumplían con los criterios de selección:

a. INCLUSIÓN

- i. Embarazo de 36 a 42 semanas
- ii. Embarazo único
- iii. Presentación cefálica
- iv. Índice de Bishop menor o igual a seis puntos sin trabajo de parto
- v. Indicación para inducción del trabajo de parto
- vi. Uso de misoprostol a través de cualquier vía de administración

- vii. Uso de oxitocina para inducción o conducción del TP
 - viii. Sin contraindicaciones para parto vaginal
 - ix. Monitorización cardiotocográfica continua
 - x. Uso de bloqueo peridural y amniotomía oportunas
- b. EXCLUSIÓN, ELIMINACIÓN
- i. Índice de Bishop mayor a seis
 - ii. Trabajo de parto en cualquier etapa
 - iii. Que no cumpla criterios de inclusión
 - iv. Partos psicoprofilácticos
 - v. Embarazos múltiples

Tras la selección se ubicó a las pacientes según el fármaco utilizado para la inducción de la maduración cervical y del trabajo dentro de dos grupos:

1. Pacientes a las que se les administró misoprostol, independientemente de la dosis y la vía de administración y del uso concomitante o posterior de oxitocina como conductor.
2. Pacientes a las cuales únicamente se les administró oxitocina vía intravenosa a dosis respuesta como inductor.

El tiempo de latencia, designado como aquel que transcurrió desde la administración del fármaco hasta el momento del nacimiento, fue monitorizado a través del seguimiento y registro del progreso del trabajo de parto, las intervenciones realizadas durante el mismo (bloqueo peridural, amniotomía, reanimación intrauterina) así como la presencia de complicaciones como la polisistolia (más de 5 contracciones en 10 minutos), taquisistolia (más de 5 contracciones en 10 minutos con cambios en la frecuencia cardiaca fetal), prolapso de cordón, ruptura uterina, presencia de meconio y estado fetal no tranquilizante que incluye trazos tipo 2 y tipo 3 de la clasificación de ACOG. Se registró la vía de nacimiento y en caso de cesáreas o partos instrumentados se justificó su indicación. El índice de Apgar neonatal a los cero y cinco minutos y el ingreso del recién nacido a la unidad de terapia intermedia o intensiva neonatal (UCInN, UCIN) fue reportado también. Se designó como resultados primarios a la latencia del trabajo parto y a la vía de nacimiento y como resultados secundarios a las complicaciones durante la inducción (Polisistolia, taquisistolia, hemorragia, parto precipitado [dilatación de más de 5cm en 1 hora]) y la morbilidad neonatal. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva con el programa SPSS versión 16 con frecuencia de porcentajes para variables cualitativas y medias con desviación estándar para las variables cuantitativas. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba T de student para

diferencia de medias y la prueba de chi cuadrada o P exacta de Fisher para las diferencias de proporciones considerando significativa una $p < 0.05$.

VARIABLES

- INDEPENDIENTES:
 - Índice de Bishop
 - Paridad
- DEPENDIENTES:
 - Edad gestacional
 - Indicación de la inducción
 - Uso de misoprostol y/u oxitocina
 - Horas de trabajo de parto
 - Vía de nacimiento y motivo (en caso de cesárea o parto instrumentado)
 - Apgar 0 y 5 minutos a ingreso a Unidad de terapia intermedia o intensiva neonatal (UCInN, UCIN)

PREGUNTA

¿La utilización del misoprostol para inducir la maduración cervical y el trabajo de parto pacientes con embarazo de término disminuye la latencia del mismo así como el índice de cesárea de forma eficaz y segura tanto para la madre como el feto?

HIPÓTESIS

La utilización del misoprostol solo o junto con oxitocina permite inducir la maduración cervical y el trabajo de parto de manera más eficaz y segura que la oxitocina sola, contribuyendo a trabajos de parto menos prolongados con disminución en la incidencia de cesáreas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, observacional, descriptivo.

RESULTADOS

De 288 pacientes ingresadas por su médico tratante al Hospital Ángeles Lomas (HAL) para inducción de trabajo de parto en el periodo de mayo 2011 a febrero de 2013 únicamente 176 cumplieron con los criterios de inclusión. A 139 de esta muestra se le administró misoprostol (vía vaginal, de una a dos dosis de 25 a 50mcg, utilizando o no oxitocina para conducción) y 37 únicamente oxitocina (infusión continua dosis-respuesta). En la tabla 6 se muestran las características descriptivas generales de toda la muestra sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, así mismo se observa en el gráfico 1 la frecuencia de las indicaciones de inducción de trabajo de parto en ambos grupos.

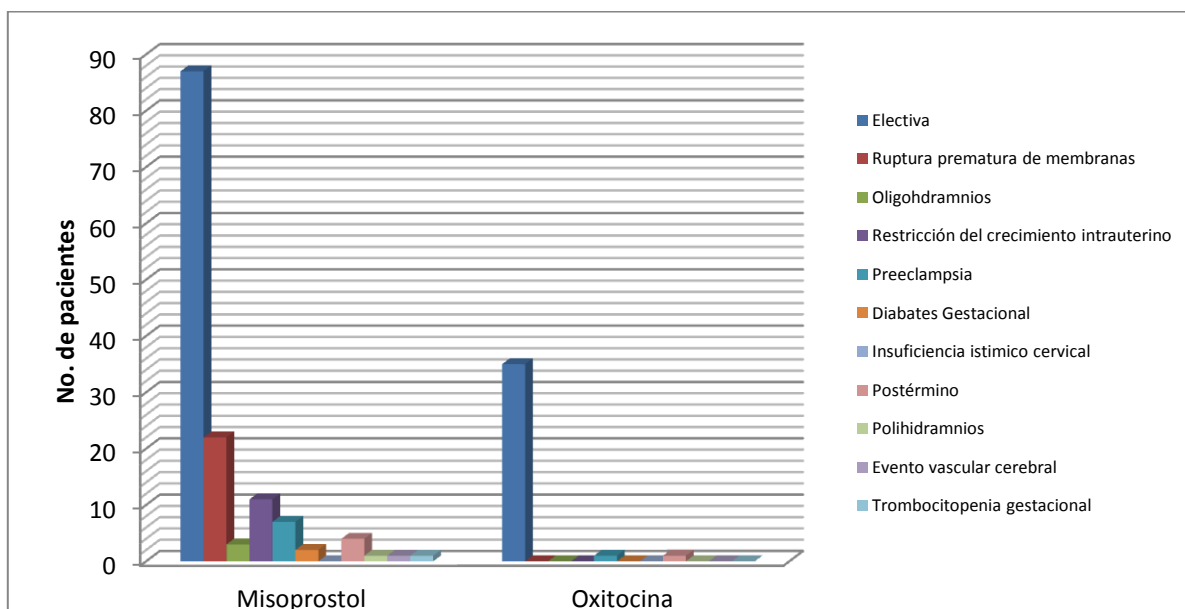
TABLA 6. Características generales descriptivas

CARACTERÍSTICA	MISOPROSTOL (n=139)	OXITOCINA (n=37)	t de Student 11
EDAD (media± DE en años)	29.20 ± 4.87	28.89 ± 4.71	0.72
GESTAS (media ± DE)	1.97 ± 1.16	2.21 ± 1.45	0.28
Nulíparas (n)	64	21	
Multíparas (n)	75	15	
EDAD GESTACIONAL MEDIA	39.25 ± 1.10	39.27 ± 1.08	0.92
ÍNDICE DE BISHOP (media)	3.87 ± 1.76	3.67 ± 1.76	0.55
INDICACIÓN DE LA INDUCCIÓN (n) (%)			
Electiva	58 (41.7)	16 (43.2)	
Ruptura prematura de membranas	22 (15.8)	7 (18.9)	
Oligohidramnios	3 (2.1)	2 (5.4)	
Restricción del crecimiento IU*	11 (7.9)	2 (5.4)	
Preeclampsia	7 (5)	0 (0)	
Diabetes Gestacional	2 (1.1)	0 (0)	
Incompetencia ístmico-cervical	0 (0)	1 (2.7)	
Posterior a fecha probable de parto	33 (23.7)	9 (24.3)	
Polihidramnios	1 (.07)	0 (0)	
Trombocitopenia gestacional	1 (.07)	0 (0)	
Antecedente de AIT**	1 (.07)	0 (0)	

* Intrauterino

** Ataque isquémico transitorio

GRÁFICO 1. Indicaciones de la inducción del trabajo de parto.



RESULTADOS PRIMARIOS: tiempo del trabajo de parto y vía de nacimiento.

En la tabla 7 se presentan la frecuencia y la comparación de la latencia media en horas del trabajo de parto, los desenlaces posibles de la inducción según el grupo, así como la justificación de los mismos.

TABLA 7. Comparación de los resultados primarios

	MISOPROSTOL (n=139)	OXITOCINA (n=37)	Total (n = 176)	p
TIEMPO MEDIO DE TRABAJO DE PARTO (horas)	6.05	6.22		0.72
VAGINAL (n) (%)	96 (81.3)	21 (67.6)	117 (84.1)	
VAGINAL INSTRUMENTADO (n)(%)	18 (12.9)	4 (19)	21 (11.9)	
Falta de pujo materno	4 (22.2)	1(25)		
Acortamiento periodo expulsivo	11 (61.1)	1(25)		
Falta de descenso	3 (16.6)	1(25)		
Presentación de cara	0 (0)	1(25)		
ABDOMINAL (n) (%)	26 (18.7)	12 (32.4)	38 (21.5)	0.07 (exacta de Fisher)
Falta de progresión del trabajo de parto	10 (38.4)	1 (8.3)		
Inductoconducción fallida	2 (7.6)	2 (16.6)		
Estado fetal no tranquilizador	10 (38.4)	2 (16.6)		
Desproporción cefalopélvica	2 (7.6)	4 (33.3)		
Prolapso de cordón umbilical	1 (3.84)	0 (0)		
Asinclitismo (anterior o posterior)	0 (0)	1 (8.3)		

RESULTADOS SECUNDARIOS: Complicaciones secundarios a la inducción y morbilidad neonatal.

En la tabla 8 se pueden apreciar la frecuencia y la comparación de los resultados en cuanto a las complicaciones que se presentaron secundarias a la inducción del trabajo de parto. En la tabla 9 se observa la frecuencia del índice de Apgar según los grupos, por último en la tabla 10 se comparan las frecuencias de las morbilidades neonatales registradas durante el estudio.

TABLA 8. Complicaciones de la inducción del trabajo de parto

	MISOPROSTOL		OXITOCINA		TOTAL		p (exacta de Fisher)
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
TAQUISISTOLIA	15	10.8	3	8.1	17	9.7	0.75
PARTO PRECIPITADO	8	5.7	2	5.4	6	3.4	0.63

TABLA 9. Escala de Apgar

APGAR (n)	MISOPROSTOL							MEDIA	OXITOCINA							MEDIA	p
	2	4	6	7	8	9	10		2	4	6	7	8	9	10		
0 MINUTOS	1	0	3	5	13	117	0	8.64	0	0	0	1	5	31	0	8.66	1.6
5 MINUTOS	0	1	0	0	7	130	1	8.89	0	0	0	0	2	35	0	8.90	0.54

TABLA 10. Morbilidad Neonatal

	MISOPROSTOL		OXITOCINA		TOTAL		p
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	
INGRESO UCIN*	5	3.5	1	2.7	8	4.5	
INGRESO UCINT**	4	2.8	0	0	5	2.8	0.71
MECONIO	8	5.7	1	2.7	9	5.1	

*UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

**UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS NEONATALES

DISCUSIÓN

La inducción del trabajo de parto en el HAL es un evento que se observa con frecuencia, el método más utilizado es el uso de misoprostol con oxitocina como conductor lo cual se comprueba en este estudio al observar el tamaño de los grupos analizados siendo el grupo de misoprostol cinco veces mayor que el grupo de oxitocina. Las indicaciones principales son las inducciones electivas siguiendo en frecuencia la ruptura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino y enfermedad hipertensiva. Se conoce ampliamente en la literatura mundial que la inducción del trabajo de parto con misoprostol acorta la latencia, aumenta la probabilidad de un parto vaginal tras 24 horas y disminuye la tasa de cesárea en comparación con la utilización de oxitocina únicamente(N). En cuanto a los resultados primarios fijados en la metodología se observó una diferencia en la latencia del trabajo de 0.17 horas esto puede deberse en primer lugar a que en el HAL los médicos tratantes no permiten que la duración de la inducción se extienda durante tiempos prolongados, esto se corrobora al observar que en este estudio la mayor duración de una inducción fue de 15 horas. Aunado a este motivo se encuentra el reducido tamaño de la muestra, en especial del grupo de oxitocina, lo que podría explicar por qué este estudio no logró reproducir los resultados observados mundialmente. Por otro lado, se observa una tendencia en el índice de cesárea que favorece al grupo de misoprostol con un porcentaje del 18.7% en comparación al grupo de oxitocina cuyo porcentaje fue del 32.4%, a pesar de que se obtuvo una p de 0.07, la cual no es estadísticamente significativa, se podría especular que ante una muestra mayor y numéricamente más homogénea se hubiera corroborado una menor tasa de cesárea en este grupo frente al grupo de oxitocina. Llama la atención que el índice de cesárea en general fue del 21.6% y el de parto instrumentado de 11.9% lo cual indica una preferencia y tendencia hacia favorecer la vía vaginal para el nacimiento lo cual es aceptable para una institución privada en nuestro país.

A diferencia de algunas instituciones públicas de México, en el HAL las pacientes se encuentran bajo monitorización continua con electrocardiogramas y la presencia de un médico (ya sea adscrito, residente o ambos) controlando así la actividad uterina y registrando los cambios de la frecuencia cardíaca fetal durante todo el trabajo de parto, es así como se pudo reconocer efectivamente las complicaciones propias de la inducción. En este estudio se obtuvo una

incidencia de taquisistolia del 10.8% en el grupo de misoprostol y 8.1% en el grupo de oxitocina, y aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, corresponde a los resultados internacionales. En cuanto al parto precipitado éste se presentó en el 5.7% del grupo de misoprostol y 5.4% del grupo de oxitocina esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. Las últimas guías de práctica clínica se han enfocado a la recomendación de dosis bajas de misoprostol (25mcg cada 4 a 6 horas) con el fin de disminuir las complicaciones y efectos adversos del misoprostol, en este estudio no fue posible la estandarización de las dosis ni la aleatorización de los grupos debido a que fue únicamente un estudio observacional donde cada médico tratante aplicó la dosis empírica que utiliza regularmente, sin embargo se pudo constatar que las dosis utilizadas fueron bajas, oscilando entre 25 y 50 mcg de una a dos veces durante la inducción pudiendo explicar la baja incidencia de complicaciones leves (taquisistolia y parto precipitado) y la nula presencia de ruptura uterina. Al analizar los resultados secundarios, no se observó diferencia significativa en la morbilidad neonatal (índice de Apgar, ingreso a unidades de terapia intensiva o intermedia y presencia de meconio). De igual forma los motivos para la interrupción del embarazo por vía abdominal o la necesidad para un parto instrumentado entre ambos grupos fue homogénea en ambas situaciones las indicaciones fueron válidas y beneficiosas para la madre, el feto o ambos.

Podemos reconocer como ventajas de este estudio el hecho de haber sido prospectivo y dentro de una institución privada lo que permitió identificar la falta de estandarización en el manejo de las pacientes. Las debilidades del estudio son secundarias al mismo hecho de haber sido en una institución privada, ya que el estudio perdió valor estadístico al no ser doble ciego, ni randomizado. También el tamaño de la muestra tuvo gran impacto en los resultados ya que es pequeña y los grupos fueron numéricamente heterogéneos.

CONCLUSIONES

A pesar de que el misoprostol se utilice fuera de las indicaciones probadas por el laboratorio y que no está aprobado por las agencias que controlan los medicamentos, su uso para la inducción del trabajo de parto no es ilegal, de hecho se recurre a su uso ampliamente en la práctica obstétrica y no se considera experimental ya que se utiliza con base a evidencia científica. En este estudio pudimos observar que el uso de misoprostol a dosis bajas es seguro y eficaz para inducir el trabajo de parto sin embargo no pudimos comprobar estadísticamente su superioridad frente a la oxitocina. Para definir el efecto real del misoprostol en nuestra institución sería necesario un estudio aleatorizado, doble ciego con dosis estandarizadas y protocolos bien definidos que además agrupe muestras mayores y probablemente durante un periodo de tiempo más prolongado.

De una u otra manera después de observar los resultados del presente estudio podemos recomendar el uso de bajas dosis de misoprostol para la inducción de trabajo de parto en pacientes con embarazo de término y con indicación aceptada para el mismo siempre y cuando se encuentre bajo monitorización cardiotocográfica continua y en instalaciones preparadas para una cesárea de urgencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norwitz E, Robinson J, Repke J. Labor and delivery. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003.
2. Simpson K. Assessment and optimization of uterine activity during labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Mar;54(1):40-9.
3. Holger M, Maner W, The Physiology of uterine contractions. *Clin Perinatol*. 2003;30: 665-676
4. Goldberg A. Cervical Ripening. Medscape reference revisado el 25.02.13
5. Edwards K. Douglas S. Preinduction Cervical Assessment. *Clin Obstet Gynecol*. 2000Vol. 43(3): 440-446.
6. Adair C. Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:447-54
7. MacKenzie I. Induction of labour at the start of the new millennium. *Reproduction*. 2006;131: 989-998.
8. ACOG Practice bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):386-97
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. ACOG Committee Opinion 271. *Obstet Gynecol* 2002;99:679 -80.
10. Muzonzini G, Hofmeyr G. Misoprostol sublingual o en la cavidad bucal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2004, Número 4. Art. n.º: CD004221
11. Lin A, Kupferminc M, Dooley S. A randomized trial of extra-amniotic saline infusion versus laminaria for cervical ripening. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4 parte 1):545-9.
12. Foong L, Vanaja K, Tan G, et al. Membrane sweeping in conjunction with labor induction. *Obstet Gynecol*. 2000;96:539-42
13. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD002862
14. Neilson J. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD002865
15. Thomas J, Kelly A, Kavanagh J: Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 1.
16. Kelly A, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD003103
17. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T: Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 2:2.
18. O'Neill C. The biochemistry of prostaglandins: a primer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Jun;34(3):332-7.
19. Abdel-Aleem H. Misoprostol for cervical ripening and induction of labour: RHL commentary (last revised: 1 May 2011). *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization.

20. Cytotec clinical pharmacology en <http://www.rxlist.com/cytotec-drug/clinical-pharmacology.htm> revisado en enero 2013
21. Tang O, Gemzell-Danielsson K, Ho P. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99, S160 - S167.
22. Cecatti J, Conde A, Escobedo J, et al. Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología. *Boletín FLASGOG*, 2ª ed. 2007.
23. Hofmeyr G, Gülmezoglu A. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2003*, Número 1. Art. n.º: CD000941.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. News release: ACOG issues letter on safety of misoprostol. Washington, DC; 2000 Oct 12.
25. ACOG Practice bulletin no. 115: Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):450-63
26. Bennett B. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;89:832-3.
27. Plaut M, Schwartz M, Lubarsky S. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1535-42.
28. Serrate S, da Silva T. Misoprostol, aborto e malformações congénitas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008;30(6) ISSN 0100-7203