

11217<sup>1/2</sup><sub>2</sub>

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACION  
I.S.S.S.T.E.  
HOSP.REG."LIC.ADOLFO LOPEZ MATEOS"**

**INDUCCION DE TRABAJO DE PARTO EN PACIENTES CON  
EMBARAZO MAYOR A 41 SDG, CON MISOPROSTOL VIA  
VAGINAL.**

**INVESTIGACION REALIZADA POR:  
DR.MAURICIO OSORIO CABALLERO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:  
GINECO-OBSTETRICIA**

**MEXICO, D.F.**

**I. S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
RECIDIVO  
NOV. 10 1998  
JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA**

**OCTUBRE DE 1998.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

26890A



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).

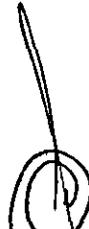
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**INDUCCION DE TRABAJO DE PARTO, EN PACIENTES  
CON EMBARAZO MAYOR A 41 SDG, CON MISOPROSTOL  
VIA VAGINAL.**

**AUTOR: DR.MAURICIO OSORIO CABALLERO**



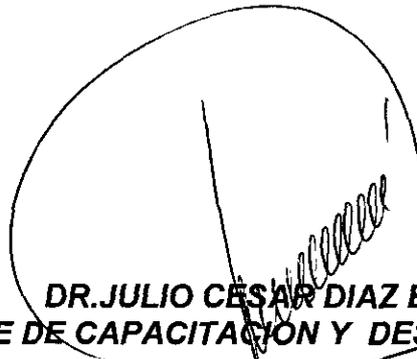
**DR.RAUL BARRETO VILLANUEVA  
ASESOR DE TESIS**



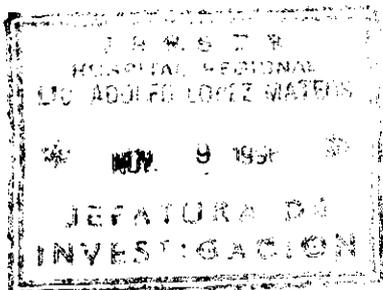
**DR.CARLOS MENESES CAMPOS  
VOCAL DE INVESTIGACION**



**DRA.HILDA RODRIGUEZ ORTIZ  
JEFA DE INVESTIGACION**



**DR.JULIO CESAR DIAZ BECERRA  
JEFE DE CAPACITACION Y DESARROLLO**

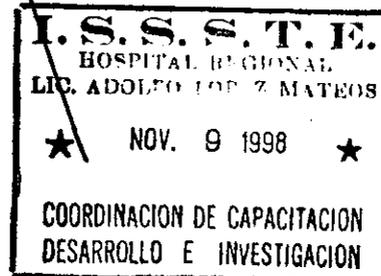


**INDUCCION DE TRABAJO DE PARTO EN PACIENTES  
CON EMBARAZO MAYOR DE 41 SDG, CON  
MISOPROSTOL VIA VAGINAL**

**INVESTIGACION REALIZADA POR:  
DR. MAURICIO OSORIO CABALLERO**

  
**DR. HECTOR HURTADO REYNA  
PROFR. TITULAR DEL CURSO**

  
**DR. OSCAR TREJO SOLORZANO  
COORDINADOR DE CCAPADESI**



  
**DR. CARLOS MENESES CAMPOS  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

SIN

INDICE

## ANTECEDENTES HISTORICOS

A América se atribuye el mérito de ser la primera en proclamar la existencia de las prostaglandinas, puesto que dos Ginecólogos neoyorquinos de Columbia, Kurgrok y Lieb, describieron en 1930, los efectos del líquido seminal humano fresco sobre tiras de útero humano. Sin embargo, este hallazgo pasó inadvertido, y el campo quedó libre para los primeros trabajos que procedían de Suecia e Inglaterra, en particular del Karolinska Institute de Estocolmo.

Goldblatt en Inglaterra, en 1933 y Von Euler en Suecia, en 1934, descubrieron que los extractos de vesículas seminales estimulaban los preparados de músculo liso y que poseían también actividad vasodepresora. Un año más tarde, Von Euler señaló que esta actividad biológica obedecía a un lípido ácido al que denominó prostaglandina.

Debido a la Segunda Guerra Mundial, no hubo más avance en este tema hasta principio de 1960, cuando Sune Bergstrom, un discípulo de Von Euler, logró la síntesis de las prostaglandinas..

El descubrimiento en 1970, de que un coral (*Plexaura homomata*) de la costa de Florida, contenía grandes cantidades de materiales de prostaglandina que podían usarse para la producción de prostaglandinas puras, representó una gran ventaja para la investigación clínica y de laboratorio. Poco después, se consiguió la síntesis total de las prostaglandinas y la obtención dejó de ser un problema.

En el curso de 1970, Sultan Karim fue el primero que usó las prostaglandinas para la inducción satisfactoria del parto y los abortos.

En 1973, las prostaglandinas fueron usadas para la maduración cervical y desde entonces, numerosos reportes han confirmado los excelentes resultados en la inducción del parto en pacientes con cérvix inmaduro.

## BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

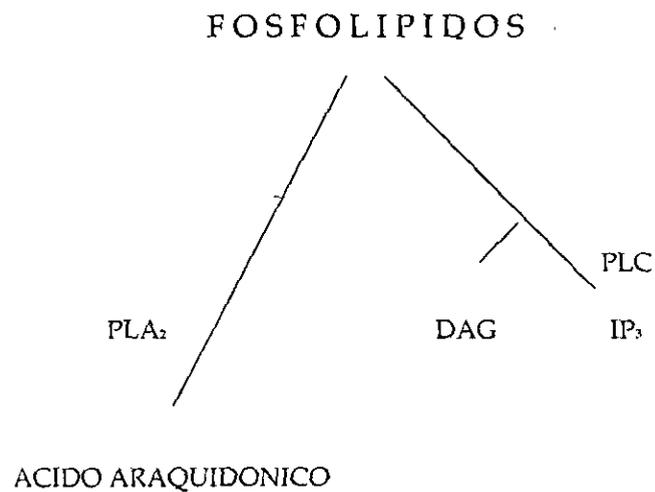
La biosíntesis de las prostaglandinas y compuestos relacionados, procede mediante una serie de reacciones controladas por las enzimas conocidas como prostaglandinas sintetasa.

El grado de prostaglandinas con la máxima actividad biológica, es el que posee dobles enlaces y son derivados del ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede obtenerse de dos fuentes, directamente de la dieta (carnes) o por la formación a partir de su precursor, el ácido linoleico, que se haya en los vegetales. En el plasma, el 1-2% del contenido total de ácidos grasos libres es ácido araquidónico.

En la liberación del ácido araquidónico pueden intervenir numerosas hidrolasas, la fosfolipasa A<sub>2</sub> o la fosfolipasa C y la lipasa diacil-glicerol.

La fosfolipasa c es activada a través de la interacción agonista-receptor a nivel de la membrana celular, provocando una liberación del fosfato inositol. El fosfato inositol libera ácido araquidónico a través de la desintegración de la lipasa diacilglicerol (DAG).

Debido a la abundancia de araquidonato en la posición 2 de los fosfolípidos, la activación de la fosfolipasa  $A_2$  es un importante iniciador de la síntesis de prostaglandinas. Los diversos estímulos que activan estas lipasas son: quemaduras, trauma, infección, infusión con solución hipotónica, trombos y pequeñas partículas, endotoxinas, estiramiento mecánico, catecolaminas, bradiquininas, angiotensina y esteroides sexuales.



Una vez liberado el ácido araquidónico, la vía de síntesis puede tomar dos direcciones diferentes: la vía de la lipooxigenasa o la vía de la ciclooxigenasa. La vía de la 5-lipooxigenasa, da lugar a varios productos denominados leucotrienos (LT). Estos son sintetizados como resultado de una reacción anafiláctica y se consideran los principales agonistas en la producción del broncoespasmo durante el ataque asmático. La vía de la 12-lipooxigenasa, conduce al HETE; poco es lo que se conoce acerca de éste, aparte de sus funciones como agente leucostático. La vía de la ciclooxigenasa conduce a las prostaglandinas

Los primeros compuestos verdaderos de prostaglandinas formados son la PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub>, que son las progenitoras de todas las demás prostaglandinas: PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> (TX).

Los tromboxanos no son verdaderas prostaglandinas a causa de la ausencia del anillo pentano, pero la prostaciclina es una prostaglandina legítima. El TXA<sub>2</sub> es el más potente vasoconstrictor conocido, mientras que la PGI<sub>2</sub> es un potente vasodilatador. Además éstos dos agentes ejercen también acciones opuestas sobre la función plaquetaria. El TXA<sub>2</sub> estimula la agregación plaquetaria y la PGI<sub>2</sub> la inhibe. Las prostaglandinas de relevancia original y continuada para la reproducción son la PGE<sub>2</sub>, y la PGE<sub>2</sub>

## MODULACION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

### EN EL EMBARAZO

Se ha demostrado la biosíntesis de prostaglandinas en amnios, corion liso y decidua vera uterina mediante varias técnicas. Sin embargo, la biosíntesis y el metabolismo de las prostaglandinas en estos tejidos son peculiares. La principal prostaglandina que se produce en el amnios es la  $PGE_2$ . Además, el tejido amniótico tiene poca o ninguna actividad de la 15-hidroxi progestaglandideshidrogenasa (PGDH), la cual es la enzima que cataliza el primer paso limitante de la actividad en la inactivación de las prostaglandinas; por lo tanto, la  $PGE_2$  se puede formar en el amnios en grandes cantidades. En el corion la  $PGE_2$  es también la principal prostaglandina producida; pero en este tejido, si existe actividad PGDH. Por otra parte, tanto la  $PGE_2$  como la  $PGF_2\alpha$  son sintetizadas en grandes cantidades en la decidua vera uterina y existe actividad PGDH.

En el hombre, se ha demostrado el rol que juegan las hormonas esteroideas en la síntesis de prostaglandinas. En vitro se ha comprobado que la síntesis de prostaglandinas es estimulada por los estrógenos, y que la progesterona las bloquea. La progesterona inhibe la actividad de la fosfolipasa  $A_2$ . Por otra parte, la oxitocina estimula la liberación de ácido araquidónico y la  $PGF_2\alpha$  por el tejido decidual.

El factor activador plaquetario es un fosfolípido que incrementa las concentraciones de calcio en las plaquetas, y se ha visto que actúa sobre las células amnióticas. Sin embargo, la sugerencia de que el factor activador plaquetario tome parte en la iniciación del trabajo de parto es controversial.

El calcio desempeña un papel importante en la regulación de la liberación del ácido araquidónico y por lo tanto en la producción de prostaglandinas en el amnios y posiblemente en el corio liso y la decidua vera. Un aumento en la concentración intracelular de calcio activa a la fosfolipasa A<sub>2</sub>, a la fosfolipasa C, los cuales promueven el ácido araquidónico y la síntesis de prostaglandinas.

La orina fetal estimula la producción de PGE<sub>2</sub> por las células amnióticas de una forma específica del tejido y dependiente de la concentración y del tiempo. La sustancia estimuladora de la síntesis de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) en la orina fetal es proteica, o está estrechamente asociada a una proteína. También se han obtenido pruebas de que la sustancia estimuladora de la síntesis de PGE<sub>2</sub> es sintetizada por el riñón. Por lo tanto, el riñón y la orina fetales parecen ser componentes importantes en la regulación de la síntesis de PGE<sub>2</sub>. La sustancia estimuladora de la síntesis de PGE<sub>2</sub> renal fetal actúa sobre el amnios provocando la síntesis de PGE<sub>2</sub>.

De esta forma, se puede suponer que el aumento de la síntesis de PGE<sub>2</sub> en el amnios constituye el hecho clave del desencadenamiento del parto.

## METABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS

El metabolismo de las prostaglandinas tiene lugar principalmente en los pulmones, riñón e hígado. Los pulmones son importantes en el metabolismo de las prostaglandinas E y F. Existe un mecanismo de transporte activo que específicamente traslada las prostaglandinas E y F desde la circulación a los pulmones.

Por lo tanto, tienen una vida media corta, y en muchos casos ejercen su acción en el lugar de su síntesis.

## PROSTAGLANDINA PGE2 Y PGF2 a Y EL PARTO

Desde los puntos de vista de farmacológico y fisiológico, las prostaglandinas ejercen dos acciones directas asociadas con el parto; la maduración del cuello uterino y una acción oxitócica.

## TEJIDO CONECTIVO CERVICAL DURANTE EL EMBARAZO

El tejido cervical humano consta de tres componentes estructurales principales: músculo liso, colágeno y tejido conectivo, esto es, la sustancia fundamental.

El contenido de músculo liso del cuello oscila entre el 25 y el 6%, sin embargo en la mujer, éste músculo aparentemente no desempeña ningún papel en el proceso de maduración cervical..

El colágeno domina el tejido cervical y construye el 85%. La fibra de colágeno está compuesta por moléculas de tropocolágeno.

Las moléculas más importantes de la sustancia fundamental son los proteoglicanos, y de éstos, los que se encuentran en mayor cantidad son los glucosaminoglicanos sulfatados (dermatan sulfato, condroitin sulfato y heparina), los glucosaminoglicanos no sulfatados son el ácido hialurónico y el condroitin.

Las propiedades mecánicas del cérvix están determinadas por la contracción de colágeno y por la presencia de los proteoglicanos. Exámenes histológicos han

presentado que el cérvix al término de la gestación contiene mucho menos colágeno. Por otra parte, se observa una disociación de sus componentes fibrilares y en algunos casos el colágeno desaparece, siendo sustituido por una sustancia amorfa desconocida.

El rol de los proteoglicanos está discutido. Se sugiere que ellos forman parte de la sustancia amorfa que aparece durante el embarazo. Sin embargo, ésta hipótesis aún no está bien establecida. Hoy, está bien determinado, que una disminución en la concentración del proteoglicano dermatan sulfato y el colágeno es esencial para las características mecánicas del tejido. Por otra parte, estudios histológicos demuestran que la degradación del colágeno es más pronunciada en las áreas donde hay infiltración de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Por lo tanto, elementos de reacción inflamatoria están envueltos en el proceso de maduración cervical.

## LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE

## LA MADURACION CERVICAL

Está bien establecido, que las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> a están envueltas en el proceso de maduración cervical. La PGE<sub>2</sub> es mucho más efectiva que la PGF<sub>2</sub> a para

la maduración cervical, siendo ésta diferencia sólo marginal. El mecanismo de acción de las prostaglandinas sobre la maduración cervical aún no está claro. Pero exámenes microscópicos presentan que posterior al tratamiento con  $PGE_2$ , hay cambios en el tejido cervical. Hay una disminución en la concentración de colágeno, esto debido a un aumento en la actividad de la enzima colagenasa. Observándose además una disminución en la concentración del dermatan sulfato.

## CONTRACCIONES UTERINAS

La actividad contractil del miometrio uterino es controlada por una variedad de mecanismos endógenos, los cuales presentan cambios durante el embarazo. El feto, membranas fetales y la decidua participan en la actividad uterina a través de las síntesis de agentes esteroideos (estrógenos y progesterona) y prostanoides (prostaglandinas).

En el miometrio hay múltiples cambios estructurales durante el embarazo, y una propiedad especializada en éste al término de la gestación es la formación de estructuras llamadas puentes celulares, los cuales son contactos entre las células que se cree que están compuestos por porciones simétricas de las membranas

plasmáticas de dos células yuxtapuestas y mediante las cuales se realiza la comunicación intercelular. Estas estructuras representan áreas de baja resistencia; por lo tanto, a través de ellos hay una rápida propagación de la activación contractil, con las subsecuentes contracciones uterinas coordinadas.

El desencadenante de la contracción uterina, es la liberación del calcio a partir de su forma depositada en el retículo sarcoplásmico. La consecuencia de este hecho es la elevación en la concentración de calcio libre intracelular, que es de capital importancia en los procesos bioquímicos que originan las contracciones uterinas. El calcio activa a la enzima cinasa, la cual cataliza la fosforilación de la cadena ligera de miosina. Posteriormente se realiza la interacción actina miosina, y por último el ATP por acción de la ATPasa y el calcio se convierte en ADP, produciéndose la contracción del músculo.

## ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA CONTRACCION UTERINA

Las prostaglandinas actúan directamente sobre la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico.

Además promueve la formación de puentes celulares y de receptores oxitócicos. Por esto último, es que observamos que posterior al tratamiento con PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2a</sub> hay mayor sensibilidad a la oxitocina.

## INDUCCION DE TRABAJO DE PARTO CON PROSTAGLANDINAS

En términos generales, la inducción del trabajo de parto en la práctica clínica se observa en el 2 a 15% de todos los embarazos. Siendo indicada por una variedad de complicaciones maternas y fetales.

El obstáculo para la inducción del parto es el cuello uterino; así la inducibilidad se mide en relación al estado del cérvix, ya que existe una relación inversa entre el estado del mismo (madurez) y el tiempo de parto, además con la

frecuencia de terminaciones mediante cesárea.

Un índice de Bishop menor de 4 indica un cérvix inmaduro y pronostica que las pacientes corren el riesgo de una inducción fallida o prolongada. Un índice de 4 a 6 puntos, significa un cérvix con madurez moderada, y cuando es mayor de 6, es considerado favorable para la inducción.

Las prostaglandinas se han utilizado para madurar el cérvix desfavorable para la inducción en diferentes situaciones clínicas y en todas las edades gestacionales, observándose un dignificante incremento en el índice de Bishop posterior a su aplicación y por lo tanto una disminución en la duración del trabajo de parto (menor de 12 horas en más de la mitad de los casos), menores casos de inducciones fallidas, y sobre todo una disminución en la tasa de operación cesárea..

### VIAS Y DOSIS DE ADMINISTRACION

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2a</sub> se han administrado por distintas vías y a diferentes dosis, con el objeto de definir un método eficaz.

## VIA INTRAVENOSA

La venoclisis con bomba de infusión, tanto de PGE<sub>2</sub> a dosis de 0.5 a 2.5 microgramos por minuto, como de PGF<sub>2a</sub> a dosis 5 a 10 microgramos por minuto, ha sido utilizada para inducir con eficacia el trabajo de parto.

Notándose efectos similares con el uso de ambos tipos de prostaglandinas, según la mayor parte de los autores; aunque se ha visto que la PGE<sub>2</sub> a través de ésta vía, tiene un efecto uterotónico diez veces mayor que la PGF<sub>2a</sub>.

Una desventaja de esta ruta de administración, es la mayor frecuencia de efectos colaterales.

## VIA ORAL

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2a</sub> estimulan las contracciones uterinas indistinguiblemente de las producidas espontáneamente durante el trabajo de parto, así como de las producidas mediante la infusión endovenosa.

La PGF<sub>2a</sub> se utilizó en un principio a dosis de una tableta (5 mg), cada una

a dos horas, hasta establecerse el trabajo de parto, observándose adecuada respuesta, sin embargo, ha sido discontinuada debido a los frecuentes efectos gastrointestinales.

La PGE<sub>2</sub> a dosis de 0.5 a 1 miligramo a intervalo de dos horas hasta lograrse dilatación cervical de aproximadamente 5 a 6 cm. ha sido utilizada eficazmente, observándose resultados similares a la inducción endovenosa. Sin embargo, debido a los efectos colaterales gastrointestinales, es menos aceptada por las pacientes.

## VIA EXTRAAMNIOTICA

La ruta extra amniótica es una forma de administración efectiva que genera pocos efectos colaterales, requiriéndose sólo una décima parte de la dosis que se necesita utilizando la vía endovenosa u oral.

A través de un catéter uretral colocado transcervicalmente al espacio intraamniótico, mediante una infusión continua de prostaglandinas E<sub>2</sub>, iniciando con una dosis de 20 microgramos por hora, e incrementando 10 microgramos cada 15 minutos, hasta un máximo de 150 microgramos por hora, hasta que se establece la labor de parto, se han logrado efectos favorables, sin embargo se ha asociado con hipertonia uterina.

## VIA INTRAVAGINAL

La vía intravaginal es otra vía de administración de prostaglandinas local que ha sido ampliamente aceptada, tanto por el médico como por la paciente por ser una técnica no invasiva.

Por vía intravaginal se puede aplicar la prostaglandina en varias presentaciones, como son: supositorios, tabletas, gel. La aplicación intravaginal de un supositorio de 20 mg. de PGE<sub>2</sub> a intervalos entre dos y seis horas, logra inducir el trabajo de parto, produciéndose la expulsión en más de 90% de los casos con un intervalo entre inducción y parto de ocho a nueve horas.

La PGE<sub>2</sub> en forma de tableta, se ha usado con igual efectividad, sin embargo éste no es el sitio correcto de aplicación de esta forma, ya que la absorción es muy variable.

La PGE<sub>2</sub> en gel, es otro método que tiene una adecuada eficacia cuando es administrada intravaginal y con mayor absorción local.

## VIA INTRACERVICAL

La vía intracervical de aplicación de prostaglandinas, es una de las formas de administración que ha ganado más atención en los últimos tiempos, debido a la

baja dosis utilizada y a los pocos efectos colaterales y sobre todo, a los mejores resultados en relación con las demás vías de administración.

La forma de presentación más utilizada es en gel. Recientemente se ha formulado una nueva preparación en gel de PGE2 disuelta en triacetina, conteniendo 0.5 mg como ingrediente activo en cada unidad de dosis de 3.0 g. (2.5 mg), incluido en un sistema de jeringa.

Utilizando esta nueva técnica en gel a esa baja dosis, se ha facilitado el manejo de los embarazos con cérvix desfavorable, y sobre todo, asociándose a escasos efectos adversos. Se recomienda una dosis máxima de 1.5 mg en 24 horas y al realizar la administración, no pasar del orificio cervical interno, ya que esto provocaría hiperestimulación uterina.

### VIA INTRAMUSCULAR

La vía intramuscular es otro método de administración de prostaglandinas para la inducción del trabajo de parto. Se ha utilizado la PGF2a a una dosis de 250 microgramos cada 2 horas, encontrándose buenos resultados de hasta el 90%. Sin embargo, debido al dolor en el lugar de la aplicación y a los efectos colaterales, no

ha sido muy aceptada.

## VIA INTRAAMNIOTICA

En la actualidad esta ruta de administración a través de amniocentesis, sólo se ha utilizado en algunos casos especiales, sobre todo en caso de muerte fetal intrauterina. A pesar de que se ha asociado con pocos efectos colaterales a nivel gastrointestinal, su mayor desventaja es la hipertoniá uterina que se produce y en ocasiones acompañándose de ruptura uterina.

## EFFECTOS COLATERALES

### M A T E R N O S

\* GASTROINTESTINALES: Náuseas, vómitos y diarrea. Esto están asociados a la dosis y a la vía de administración. Siendo esto el factor limitante principal del uso de la vía oral y endovenosa. Son más frecuentes con el uso de  $\text{PGF}_2\text{a}$ .

\* FIEBRE: De origen central, más frecuentemente encontrada con el uso de  $\text{PGF}_2\text{a}$  que con la  $\text{PGE}_2$ .

\* BRONCOCONSTRICION: Particularmente con la administración de PGF<sub>2a</sub> . Observándose con más frecuencia en pacientes con historia de asma bronquial y bronquitis crónica. Este efecto se ha asociado más a la administración endovenosa. Y es provocada por los metabolitos de las prostaglandinas al pasar por los pulmones.

\* AUMENTO DE LA PRESION INTRAOCULAR.

\* CEFALEA.

\* ERITEMA VENOSO: En el sitio de infusión, se ha visto más frecuentemente y de manera más severa cuando se administra PGE<sub>2</sub>.

\* HIPERTONIA UTERINA: Esta se ha asociado principalmente al uso de altas dosis de prostaglandinas y cuando se administran por vía intraamniótica.

A excepción de la taquicardia leve relacionada con la elevación de la temperatura, no se han encontrado alteraciones a nivel del sistema cardiovascular con el uso de prostaglandinas.

A nivel de los estudios de laboratorio, no se han encontrado cambios

posterior a la administración de PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> a cuando se administran a nivel de vagina o intracervical a dosis baja. Se han encontrado cambios, sobre todo leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia tras la administración endovenosa; y cambios en los mecanismos de coagulación con la administración intraamniótica.

## VALORACION CERVICAL

La valoración cervical ha evolucionado con el tiempo de cualitativa (blando o no , maduro o no, etc.) a cuantitativa, basada en sistemas numérico.

Calkins. Valoro las características del cuello en pródromos de trabajo de parto juntos con la intensidad y frecuencia de las contracciones dolorosas, destaco borramiento, consistencia y dilatación como signos de madurez cervical .

La clasificación de cocks se limitaba a una valoración de la madurez del cuello uterino definida por dilatación, consistencia y longitud, todas ellas características cualitativas adecuadas del estado cervical pero no lo bastante cuantitativas .

Se considera a bishop como el primero en comunicar un método de puntuación pélvica.

Su ventaja yace en la simplicidad, reproductibilidad y predecibilidad en inducciones exitosas. Aunque es criticada por dar el mismo valor a cada uno de los cinco parámetros, ninguna de las modificaciones al sistema original ha mostrado mejorar la predecibilidad. Aunque la puntuación de bishop inicialmente se valoro

solo en multiparas , se ha extendido a las nuliparas con un grado equivalente de valor predictivo. A la fecha sigue siendo el mejor y mas simple método de que se dispone para valorar la duración y seguridad de un trabajo de parto inducido.

La puntuación, simple y aplicable en clínica esta constituida por cinco factores fáciles de valorar durante una exploración pélvica, cada factor recibe un valor numérico y las cifras se suman. Mientras mayor sea la cifra, mayor la madurez del cuello uterino. La puntuación pélvica varia de 0 a 13. Los datos provenían de su experiencia con la oxitocina bishop encontró que con una puntuación mayor de nueve no había fracasos de la inducción y la duración promedio del trabajo de parto era de 4 horas.

Burnett (1966) y friedman y cols. (1967) sugirieron despues modificaciones al sistema inicial de bishop. Recomendaban que se calificara con 0 a 2 puntos en lugar de 0 a 3 puntos como en el original con un valor máximo de 10 y no de 13 como el original .

Dhall y cols. (1986) realizaron un análisis similar de la correlación entre inducción exitosa del trabajo de parto y los diversos componentes de la puntuación de bishop y propusieron modificaciones otorgándole mas puntaje a la dilatación y consistencia cervical y que se eliminara la altura de la presentación y la posición y se agrego la paridad materna .

## SISTEMA DE PUNTUACION DE BISHOP 1964 .

VALOR DEL PARAMETRO	0	1	2	3
DILATACION	0	1-2	3-4	5-6
BORRAMIENTO	0-30%	40- 50 %	60 - 70 %	80%
ALTURA DE LA PRESENTACION	-3	-2	-1/0	+1/*+2
CONSISTENCIA	FIRME	INTERMEDIA	BLANDA	
POSICION	POSTERIOR	CENTRAL	ANTERIOR	

METODOS DE INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO QUIMICOS Y MECANICOS.

METODOS MECANICOS

\* DESPEGAMIENTO DE MEMBRANAS. Dicho procedimiento produce secreción de prostanglandinas hacia la circulación materna y la cantidad de dicha secreción tienen relación con la superficie despegada .

Los resultados de un estudio mostraron que el despegamiento de membranas causo trabajo de parto espontáneamente (en 70% de los casos en relación con el testigo 26%) .

## BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas son uno de varios grupos de compuestos biológicamente activos, derivados de ácido graso poliinsaturados de 20 carbonos. el precursor mas frecuente, que ocurre de modo natural, de esas sustancia es el ácido araquidónico. los precursores deben liberarse a partir de las reservas en la membrana celular donde se esterifican, por lo general en la posición sn-2 de los glicerofosfolipidos. esta liberación es relativamente especifica y esta regulada como parte de cascada de mensajeros intracelulares que incluyen AMP y GMP (adenosinmonofosfato y guanosinmonofosfato) cíclicos. la liberación desde la posición estratificada se logra mediante la actividad de las fosfolipasas, principalmente fosfolipasa A2, una vez liberado, el ácido araquidónico puede sufrir diversos cambios metabólicos, que dan por resultado diversos compuestos con actividad biológica denominados en general eicosanoides. estos comprenden producto de la vía de lipoxigenasa llamados lipoxinas ácidos hidroperoxitetraenoicos, ácidos hidroxitetraenoicos y leucotrienos. los compuestos se derivan de la vía de la cicloxigenasa y se conocen como prostaglandians o, de modo mas general prostanooides, prostaglandinas, tromboxanos, se caracterizan por un anillo pentano sustituido, con mitades de ácidos graso fijas en dos carbonos adyacentes.

La estructura del anillo pentano difiere entre las clases de letras de prostaglandinas en tanto la designación numérica indica el número de dobles enlaces en la estructura de ácido graso. El metabolismo se efectúa de modo primario mediante oxidación beta y omega de la estructura de ácido graso, es indudable que este mecanismo explica gran parte del control de la producción de prostaglandinas, ha surgido un segundo mecanismo más específico, este control es a nivel de la COX misma.

La COX, también conocida como prostaglandina G/H sintasa, se encarga de dos modificaciones importantes del ácido araquidónico, que originan los precursores para todos los prostanoídes. Una actividad de la COX inserta dos moléculas y una actividad de peroxidasa reduce el endoperoxido PPG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroídes afectan la actividad de esta enzima.

Técnicas de biología molecular han mostrado ahora que la COX existe en dos formas. La COX-1 está presente en una amplia variedad de tejidos, y a menudo se denomina forma no inducible de COX. Esta designación es un poco desorientadora, dada la posibilidad de aumentar o disminuir la concentración de mRNA de COX por medio de diversos compuestos, como glucocorticoides y progesterona. La COX-2 suele llamarse forma inducible puesto que se expresa en cantidades muy bajas bajo situaciones basales, y se encuentra en una variedad de tejidos mucho más restringida.

La inducción de la cox-2 da pie a un incremento mucho mas rápido y mayor de la actividad de COX que el que se observa con la COX-1, y es probable que la regulación de la COX-2 tenga mas importancia biológica .

varios tipos de pruebas orientan hacia una participación importante para las prostaglandinas en el trabajo de parto normal y anormal.

La prueba mas temprana fue la detección de prostaglandinas en liquido amniótico. Mas aun , la concentración de prostaglandinas aumenta durante las semanas previas al termino y lo hace mas con el inicio del trabajo de parto. Las cifras de prostaglandinas son mas altas en mujeres que entran de modo espontáneo en trabajo de parto y en quienes este ultimo progresa normalmente.

La fuente mas probable de prostaglandinas en el liquido amniótico son las membranas fetales. El amnios cotienen volúmenes importante de ácido araquidonico esterificado y este tejido tiene la mayor capacidad de síntesis de prostaglandina.

Los sitios de acción para las prostaglandinas de interés en este articulo son el cuello uterino y el miometrio. Para que las prostaglandinas ejerzan un efecto biológico deben unirse a receptores sobre la membrana celular o en organelos

intracelulares. Aunque esos receptores son específicos en cuanto al tipo de prostaglandinas según se determina por el anillo pentano, no distingue entre moléculas que difieren en la estructura de ácido graso.

## PROSTAGLANDINAS

Dado que la actividad uterina es una característica de las prostaglandinas de las series E y F. La administración de la prostaglandina F'' y E por vía intravenosa fue el método que se utilizó con mayor frecuencia para comparar la eficacia de las prostaglandinas con la oxitocina por vía intravenosa. A principios del decenio de 1970, se llevaron a cabo varios estudios y los resultados fueron uniformes. A pesar de que es eficaz, la aplicación intravenosa de prostaglandinas no ofrece ventaja sobre la oxitocina en cuanto a eficacia.

La administración de prostaglandinas por vía oral es en potencia atractiva como un método de penetración corporal para inducción de trabajo de parto.

Debido a efectos gastrointestinales adversos, la prostaglandina E2 por vía oral se ha comparado con la oxitocina por vía bucal e intravenosa. Cuando se compara con la oxitocina por vía bucal para inducción del trabajo de parto, la PGE2 es un poco más eficaz en la producción de parto antes de 24 hrs. pero origina incidencia mucho más alta de efectos gastrointestinales adversos. Por lo general de la serie E, localmente en el cuello uterino y el útero, la aplicación local ha sido el método más adecuado, el primer principio general derivado de la experiencia con el uso de prostaglandinas para la inducción del trabajo de parto, es que la acción uterina de la PGE2 es más específica que la de la PGF2 alfa.

El segundo principio general es que la vía de administración de las prostaglandinas no es muy importante, ya que los resultados con aplicación sistemática, oral , vaginal , extraovular e intracervical fueron bastante similares. En la actualidad la vía parece decidirse mejor con base en el costo y la facilidad de la administración.

## MADURACION DEL CUELLO UTERINO

El principal problema con la amniotomía u oxitocina para la inducción del trabajo de partos la tasa alta de fracaso cuando el cuello uterino no ha madurado. (ablandamiento, y borradura, y dilatación del orificio cervical, dependen de alteraciones del contenido de agua, el contenido y entrecruzamiento de colágena y la sustancia fundamental del cuello uterino.

La Dra. Norman en un estudio realizado en Suecia encontró que las prostaglandinas E2 inducen a la maduración cervical ya que incrementan el amoldamiento del tejido conectivo, esto es por cambios en el metabolismo de los proteoglicanos.

Esto condujo a investigaciones acerca del uso de PGE2 para maduración de dicha estructura antes de inducir el trabajo de parto .Estas investigaciones han incluido aplicación de soluciones, geles, supositorios, tabletas en dosis variables, se han obtenido resultados satisfactorios para el cambio en la puntuación de Bishop par el cuello uterino, duración del trabajo de parto, e incidencia de cesárea.

En 1996 el Dr. chuck y cols. en Los Anteles , Ca. realizaron un estudio comparativo del misoprostol intravaginal y el prepidil (e2 gel ) cuyo objetivo fue comparar al seguridad y eficacia de estos medicamentos.

En 103 pacientes con indicación de inducción de trabajo de parto se les aplico a 49 pacientes 50 ug de E , y 0.5 mg de prepidil gel intracervical, aplicándose cada 4hrs hasta lograr trabajo de parto activo.

Se obtuvo que la prostaglandina , intravaginal es más efectiva, como agente inductor del trabajo de parto, además de ser más económica , y segura. Las prostaglandinas E son superiores a la F para la maduración del cuello uterino, puesto que los efectos beneficiosos sobre este ultimo son mayores , y la incidencia de efectos secundarios sistemáticos es mas baja.

De acuerdo a estudios recientes aproximadamente entre un 10 a 50 % de mujeres que reciben prostaglandinas antes de la inducción pueden tener considerables probabilidades de entrar en trabajo de parto antes del inicio programado del mismo. La aplicación local de PGE2 da por resultado absorción sistemática y la actividad contráctil uterina máxima corresponde a las concentraciones circulatorias máximas del compuesto. La aplicación vaginal de las PGE2 para la maduración cervical acorta el 1er. . estudio del trabajo de parto y a su vez disminuye los requerimientos de oxitocina.

También es inducido trabajo de parto en forma efectiva y segura pacientes con ruptura prematura de membranas y embarazo de termino con Misoprostol intravaginal obteniéndose buenos resultados.

Dentro de los efectos secundarios a las dosis aplicadas es la hiperestimulación de la actividad uterina . Una de las contraindicaciones de las prostaglandinas en fetos vivos en la hiperactividad uterina causando patrones anormales de la frecuencia cardiaca fetal. La incidencia de hiperestimulación parece relacionarse con la dosis y salvo cuando se utilizan supositorios comerciales , sobreviene en el transcurso de la hora posterior a la inserción , de aparecer hiperestimulación casi siempre se resuelve con rapidez luego de utilizar un simpatomimético beta.

El uso de la prostaglandinas se ha extendido en casi todos los casos obstétricos en el Hospital General de Manchester se realizo un estudio de inducción de trabajo de parto para embarazo gemelar , esto propicio un gran debate en cuanto a su utilización , la prostaglandina que se aplico fue la E2 obteniendo un éxito limitado a las paciente con ambos productos cefalicos, sin contraindicación obstétrica.

Una contraindicación para la inducción de trabajo de parto es la MACROSOMIA, si por medio del ultrasonido se estimo un peso superior a los 4 kg. no se recomienda intentar la inducción dado las complicaciones que se pueden presentar como la distocia de hombros y definitivamente incrementara la morbimortalidad materno -fetal.

En cuanto a la preeclampsia como indicación de inducción es muy reservada ya que tienen un alto porcentaje de falla y se incrementa el riesgo de morbimortalidad materno y fetal.

Existen casos reportados de desprendimiento placentario secundarios a la aplicación de prostaglandina gel, por lo que es importante monitorizar la frecuencia cardiaca fetal en las pacientes que se están induciendo con este tipo de prostaglandina.

## TRATAMIENTO MUERTE FETAL

Durante los 70 s el tratamiento de la muerte intrauterina se modifico de forma importante, ya que por primera vez se utilizo un método confiable para terminar el embarazo en útero sin capacidad de respuesta a la oxitocina .

Ya que proporcionaron una tasa muy alta de eficacia aproximadamente un 95% con un tiempo promedio de 12 hrs. de trabajo de parto .

La frecuencia de efectos adversos puede reducirse mediante administración extraamniotica de PGE2 como solución o gel , pero este genera mas dificultades con la inserción y mayor riesgo de hemorragia.

Otro método eficaz para resolver este problema es el uso de análogos sintéticos de la prostaglandina que ocurren de modo natural.

## PROBLEMA

¿Que capacidad de madurar el cervix uterino tiene el misoprostol tabletas vía oral aplicado vía vaginal en el embarazo mayor a 41 semanas de gestación ?

## HIPOTESIS

“El misoprostol tabletas vía oral de 200 mcg. aplicados vía vaginal tienen la capacidad de madurar el cervix uterino en embarazo mayor a 41 semanas de gestación”

## OBJETIVOS

Comprobar la utilidad que tiene el misoprostol tabletas vía oral aplicado vía vaginal para maduración cervical en embarazos mayores de 41 semanas de gestación.

## JUSTIFICACION

El misoprostol tabletas vía oral es un medicamento que de hace mucho tiempo atrás se utiliza para la maduración cervical; a pesar de no ser esta la presentación para la que fue designado, y que además, resulta de mucho menor costo que el misoprostol en óvulos así como buena eficacia.

## TIPO DE INVESTIGACION

El siguientes estudio fué elaborado de manera descriptiva, prospectiva y longitudinal.

## GRUPOS DE ESTUDIO

Pacientes que sin factores de riesgo, presentan embarazo mayor a 41 semanas de gestación por fecha de última menstruación, clínicamente de término, con corroboración ultrasonográfica, y que no tuvieran contraindicación de inducción o parto vaginal.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Corresponde a 30 pacientes con embarazo mayor de 41 semanas de gestación, sin contraindicación para parto vaginal.

## CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con embarazo mayor a 41 semanas de gestación clínicamente de término, con corroboración ultrasonográfica, con edades de entre 18 y 34 años, sin patología agregada, ni factores que contraindiquen la inducción o parto vía vaginal.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- \* Alteraciones patológicas en la frecuencia cardiaca fetal.
- \* Alteraciones patológicas en el registro tococardiográfico de control hasta llegar a alcanzar un Bishop de 2.
- \* Efectos colaterales del medicamento que resulten intolerables para la paciente o el producto .

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A toda paciente que cumpla con todos los criterios de inclusión se les coloca una tableta de misoprostol vía oral en fondo de saco vaginal, buscando alcanzar una calificación de Bishop de 2, esto aplicando una tableta de 200 mcg. cada 4 horas, sólo en 2 ocasiones, previa monitorización con registro Tococardiográfico del producto a cada aplicación, y realización de exploración física y estudio ultrasonografico para corroborar embarazo de término.

No se utilizó ningún medicamento que pudiera coadyuvar a la madurez cervical ni a la actividad uterina; siendo estos utilizados posterior a haber alcanzado un Bishop de 2.

Las pacientes fueron captadas en forma indiscriminada, sin considerar un periodo de tiempo y sólo vigilando que cumplieran los criterios de inclusión.

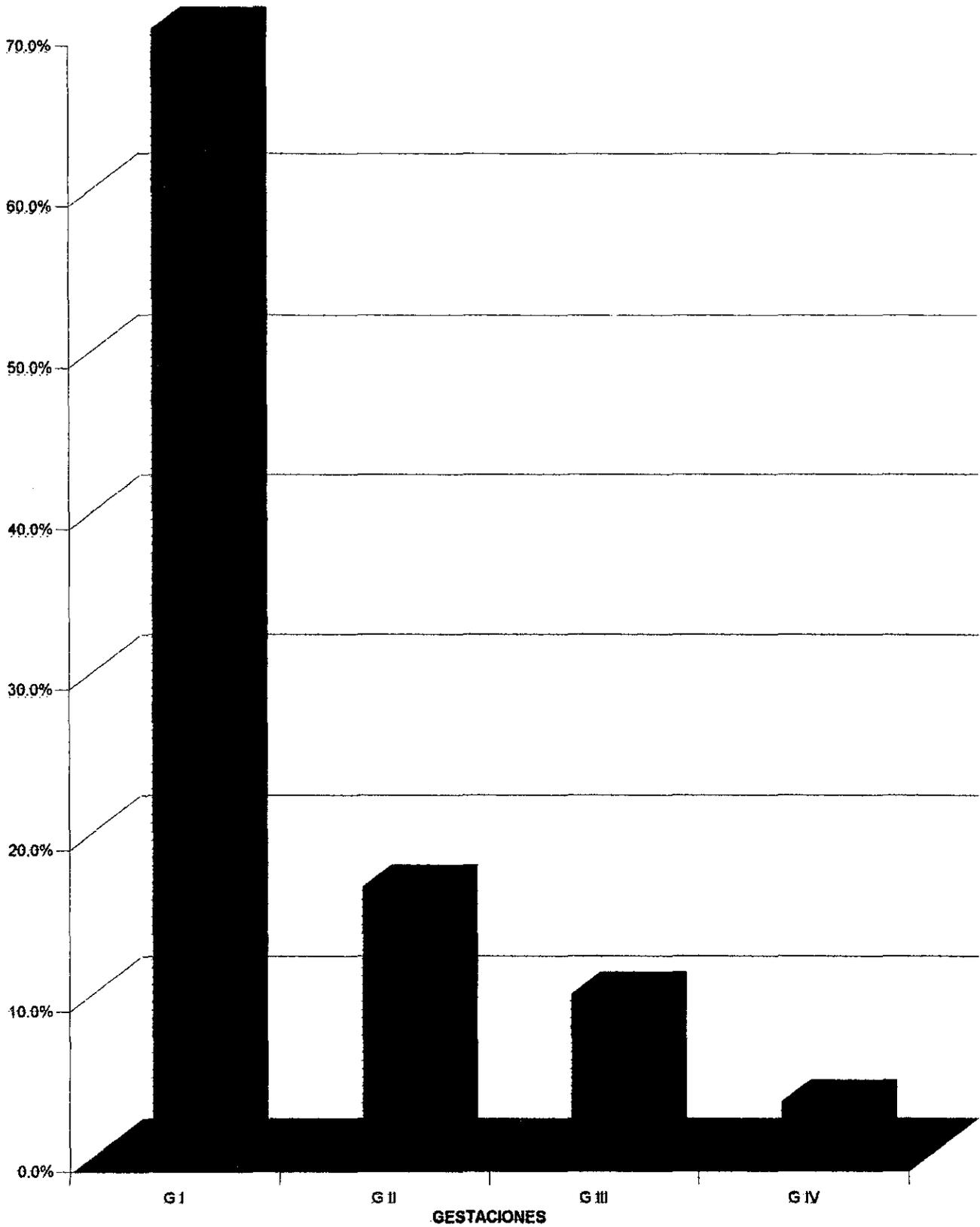
## RECURSOS MATERIALES.

- \* Registro tococardiográfico.
- \* Ultrasonografía.
- \* Doppler.
- \* Guantes y jalea.

## PARIDAD

PARIDAD	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
G I	21	70.0%
G II	5	16.7%
G III	3	10.0%
G IV	1	3.3%
TOTAL	30	100.0%

# PORCENTAJE EN CUANTO A GESTACIONES



# PARIDAD



■ G I

■ G II

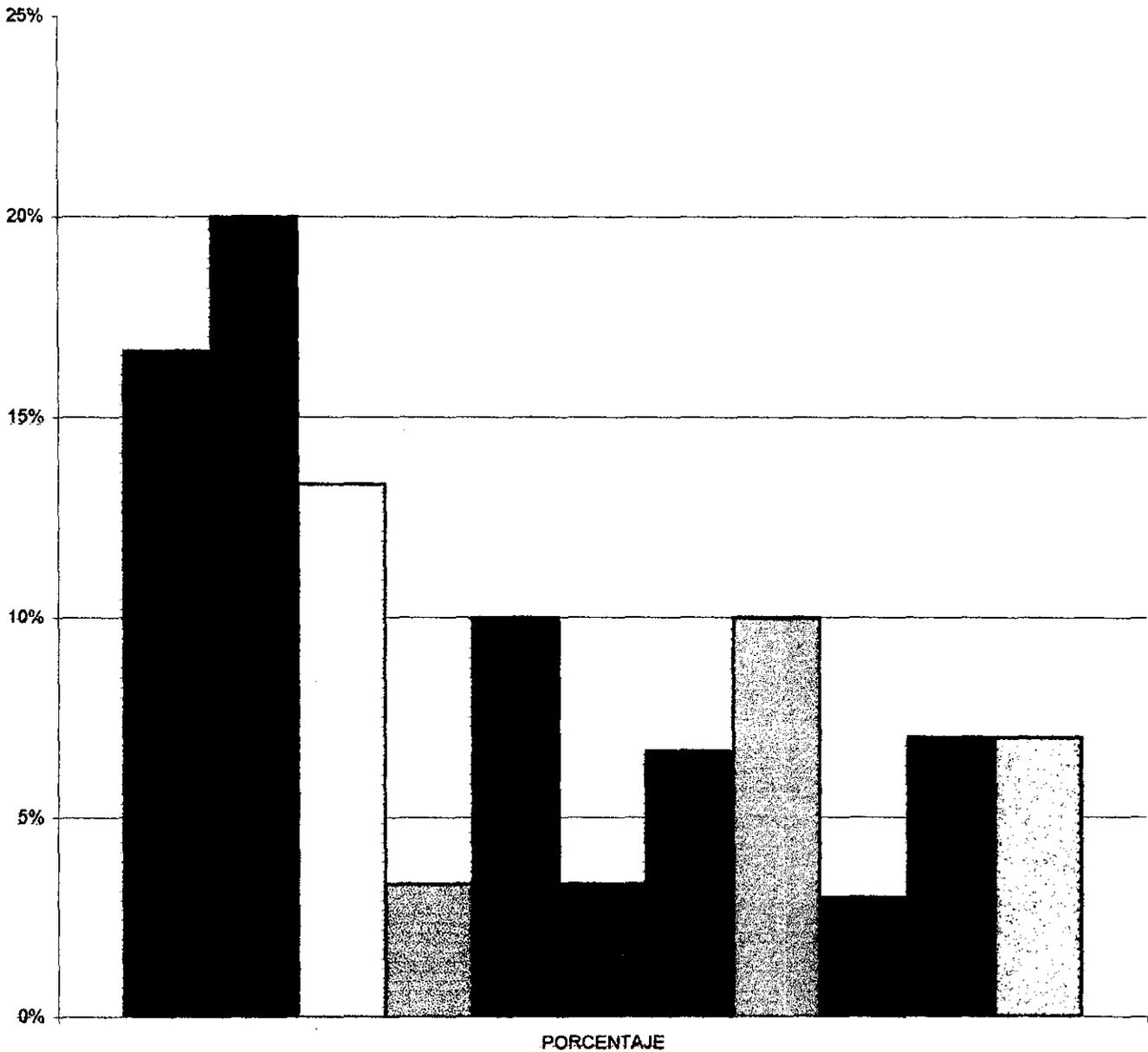
■ G III

■ G IV

## RELACION DE EDAD MATERNA

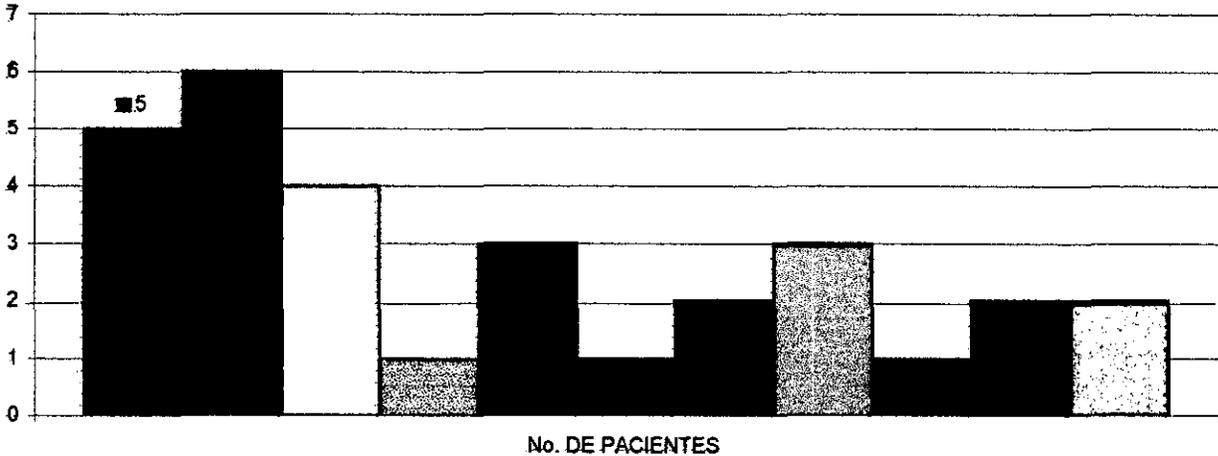
EDAD MATERNA	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
18AÑOS	5	17%
19AÑOS	6	20%
20AÑOS	4	13%
21AÑOS	1	3%
23AÑOS	3	10%
24AÑOS	1	3%
25AÑOS	2	7%
26AÑOS	3	10%
27AÑOS	1	3%
28AÑOS	2	7%
30AÑOS	2	7%
TOTAL	30	100%

# RELACION EDAD MATERNA



■ 18 AÑOS	■ 19 AÑOS	□ 20 AÑOS	□ 21 AÑOS
■ 23 AÑOS	■ 24 AÑOS	■ 25 AÑOS	□ 26 AÑOS
■ 27 AÑOS	■ 28 AÑOS	□ 30 AÑOS	

# RELACION EDAD MATERNA

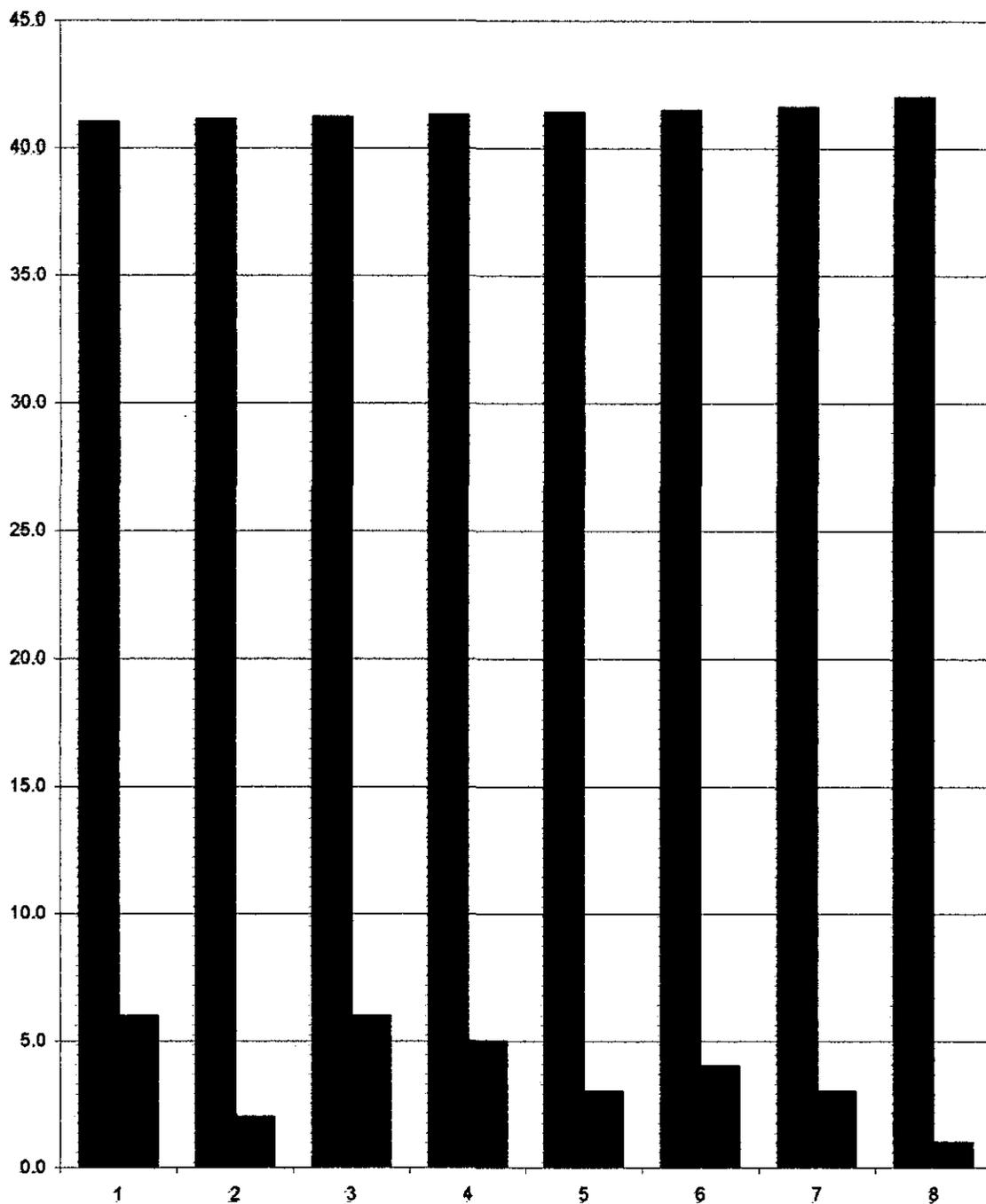


■ 18AÑOS	■ 19AÑOS	□ 20AÑOS	▣ 21AÑOS
■ 23AÑOS	■ 24AÑOS	■ 25AÑOS	▣ 26AÑOS
■ 27AÑOS	■ 28AÑOS	□ 30AÑOS	

## EDAD GESTACIONAL

SEMANAS	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
41.0	6	20.00%
41.1	2	6.67%
41.2	6	20.00%
41.3	5	16.67%
41.4	3	10.00%
41.5	4	13.33%
41.6	3	10.00%
42.0	1	3.33%
TOTAL	30	100%

# EDAD GESTACIONAL



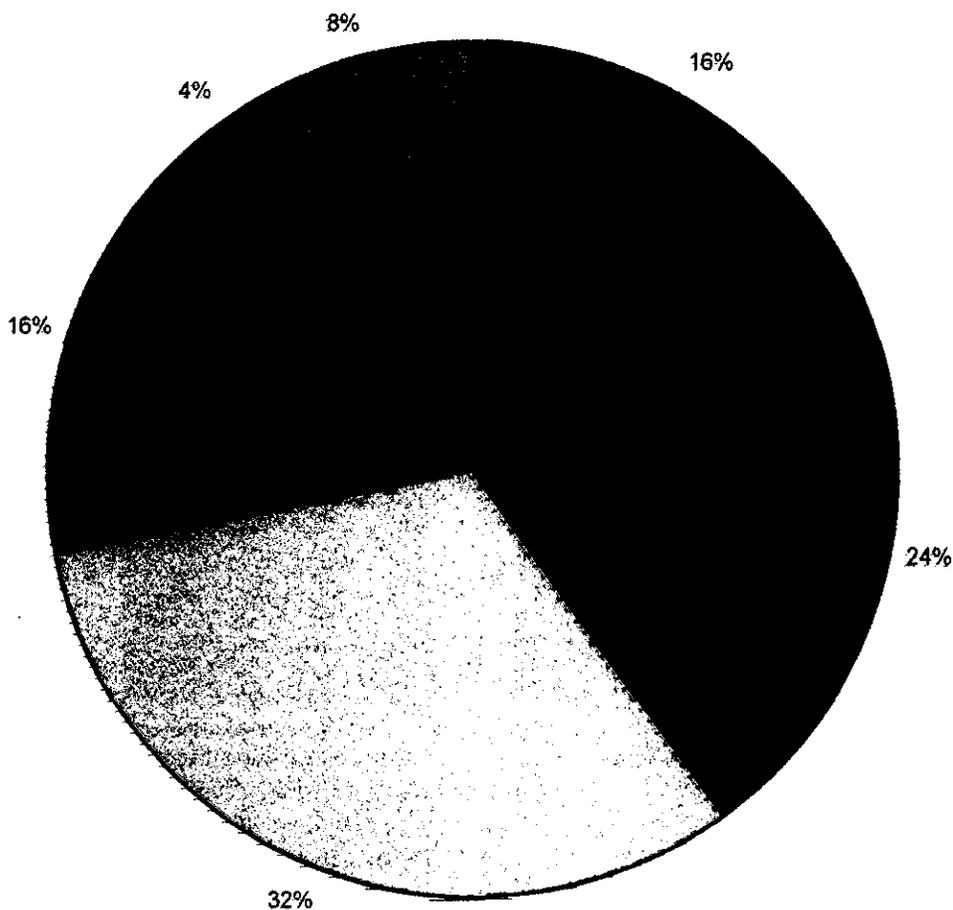
■ SEMANAS

■ No. DE PACIENTES

**TIEMPO ENTRE LA PRIMERA APLICACIÓN DE  
MISOPROSTOL Y ALCANZAR BISHOP DE 2.**

TIEMPO	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
2-3 HRS.	4	16%
3-4 HRS.	6	24%
4-5 HRS.	8	32%
5-6 HRS.	4	16%
6-7 HRS.	1	4%
7-8 HRS.	2	8%
TOTAL	25	100%

# TIEMPO ENTRE LA PRIMERA APLACCION DE MISOPROSTOL Y BISHOP DE 2



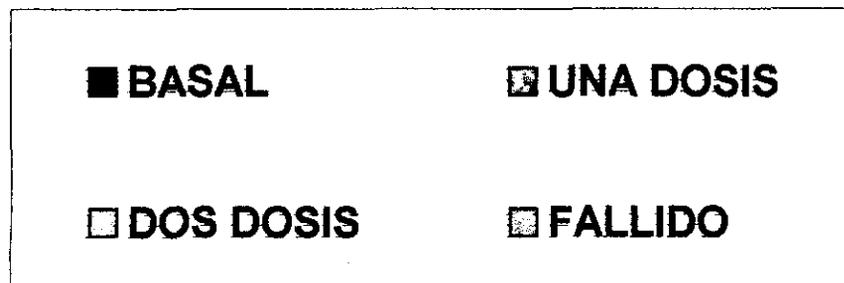
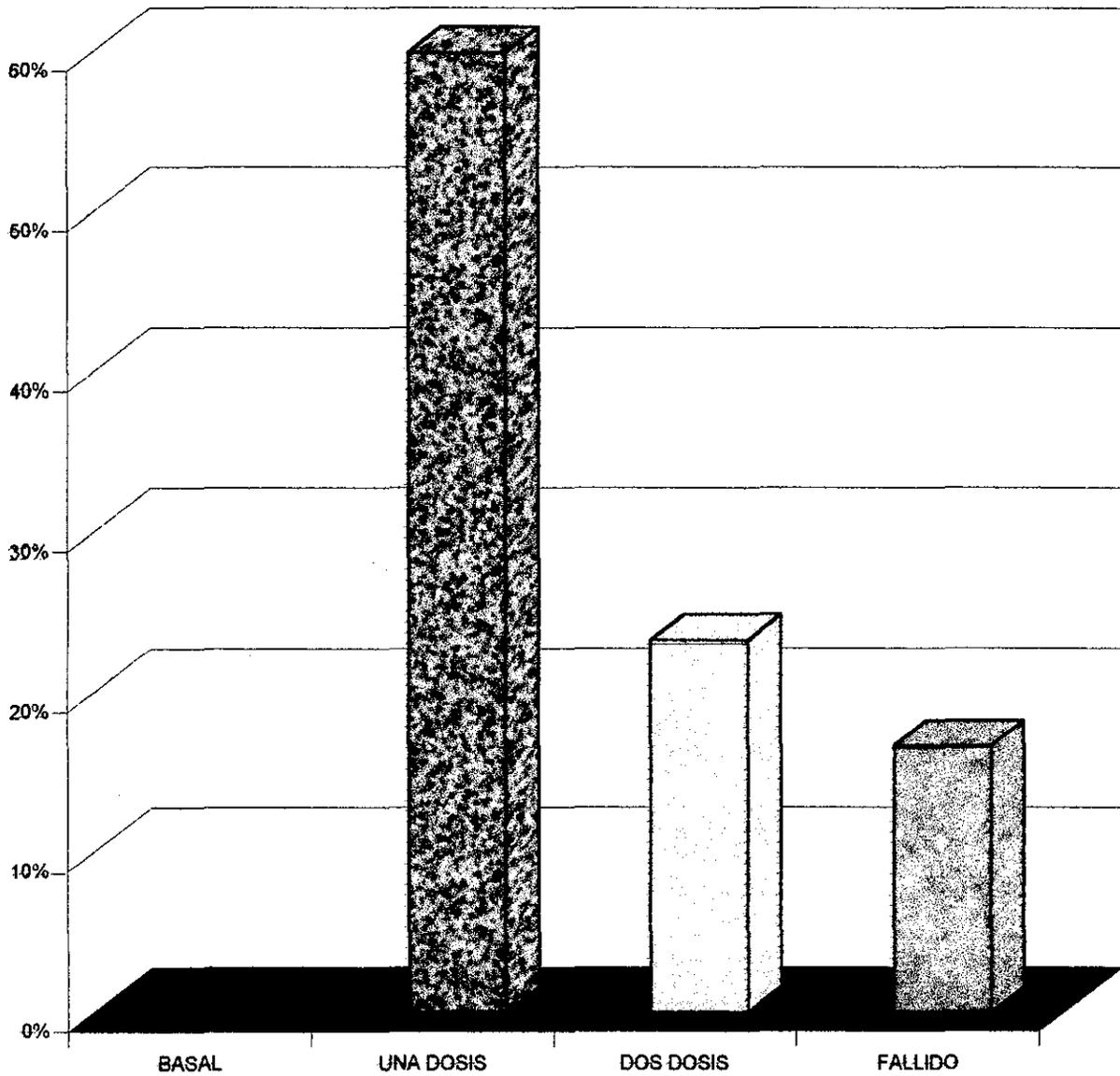
■ 2-3 HRS.    ■ 3-4 HRS.    □ 4-5 HRS.    ■ 5-6 HRS.

■ 6-7 HRS.    ■ 7-8 HRS.

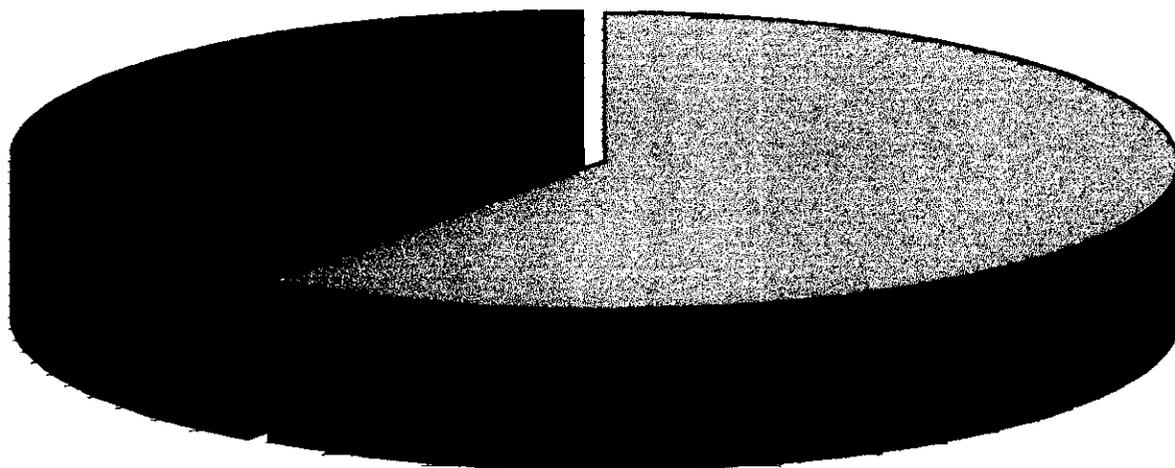
## EFICACIA DEL MISOPROSTOL POR DOSIS

DESCRIPCION	BASAL	UNA DOSIS	DOS DOSIS	FALLIDO	TOTAL
PORCENTAJE	0%	60%	23%	17%	100%
Nº. DE PACIENTES	0	18	7	5	30

# EFICACIA DEL MISOPROSTOL POR DOSIS



# EFICACIA DEL MISOPROSTOL PARA ALCANZAR BISHOP DE 2



■ BASAL

■ UNA DOSIS

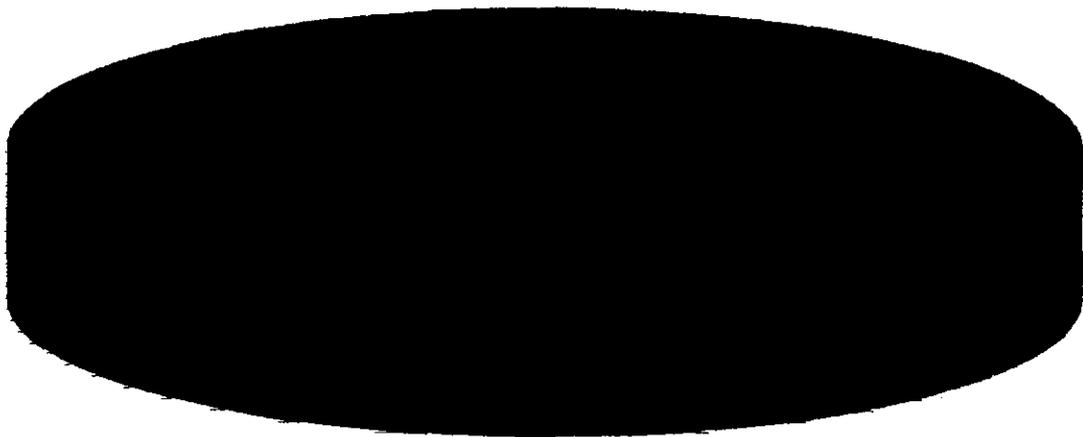
■ DOS DOSIS

■ FALLIDO

## EFFECTOS COLATERALES

DESCRIPCION	PACIENTES	PORCENTAJE
POLISISTOLIA	1	3.3%
VOMITO	2	6.6%
NAUSEAS	2	6.6%
TOTAL	5	16.5%

# **EFFECTOS COLATERALES**

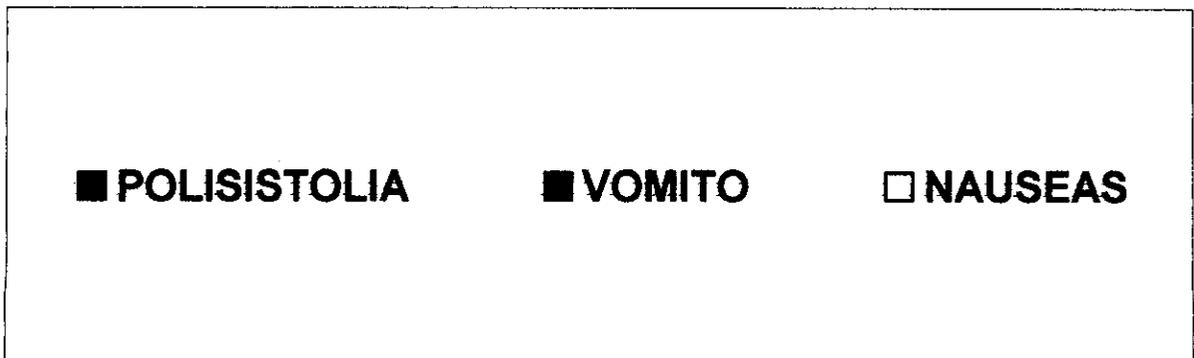


■ **POLISISTOLIA**

■ **VOMITO**

■ **NAUSEAS**

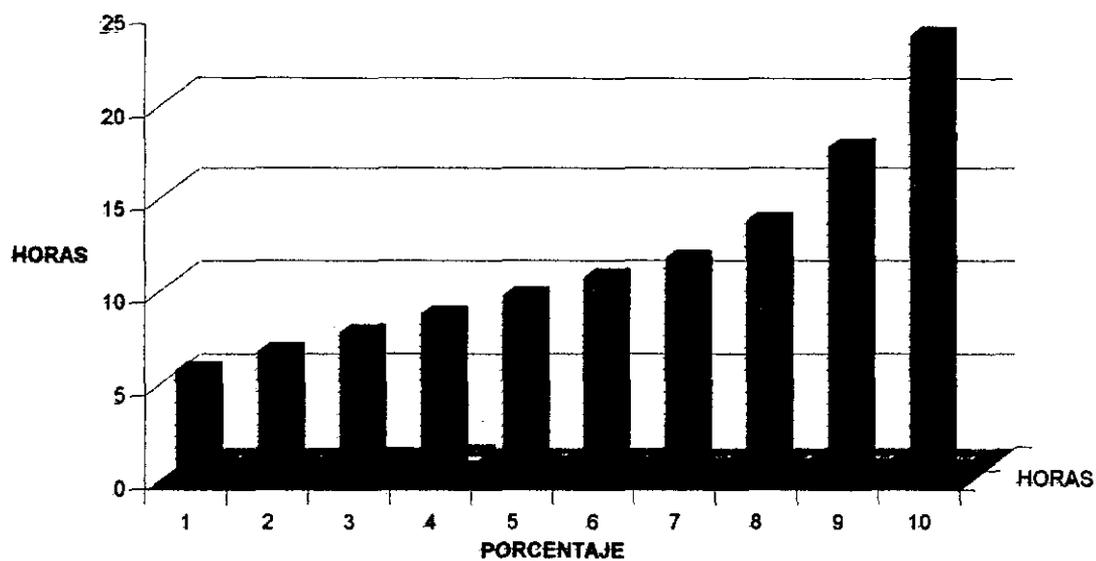
# EFFECTOS COLATERALES



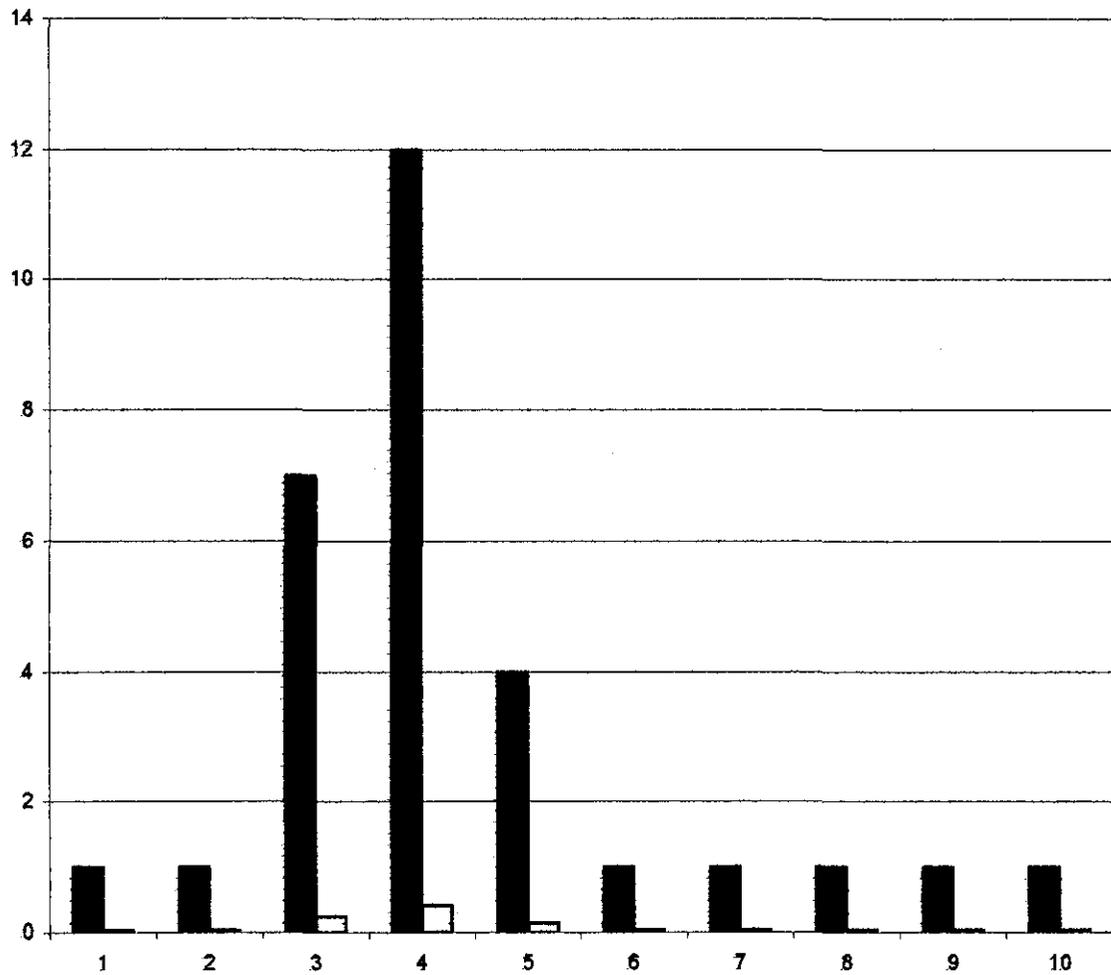
INTERVALO ENTRE LA PRIMERA APLICACIÓN  
DE MISOPROSTOL Y LA EXPULSION

HORAS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
6	1	3%
7	1	3%
8	7	23%
9	12	40%
10	4	13%
11	1	3%
12	1	3%
14	1	3%
18	1	3%
24	1	3%
TOTAL	30	100%

# INTERVALO ENTRE LA PRIMERA APLICACIÓN DE MISOPROSTOL Y EL NACIMIENTO DEL PRODUCTO



# INTERVALO ENTRE LA PRIMERA APLICACIÓN DE MISOPROSTOL Y LA EXPULSION



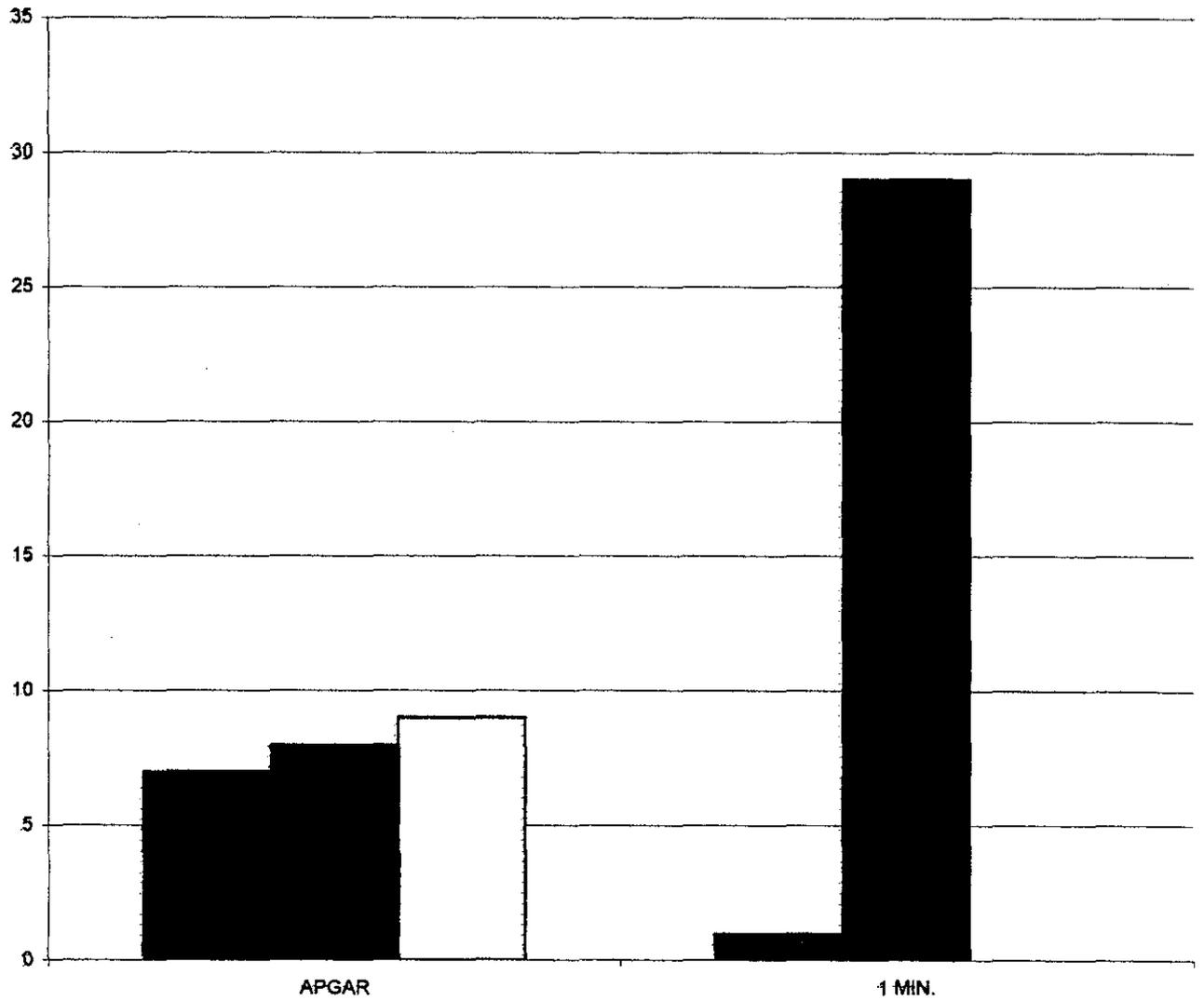
■ No. DE PACIENTES

□ PORCENTAJE

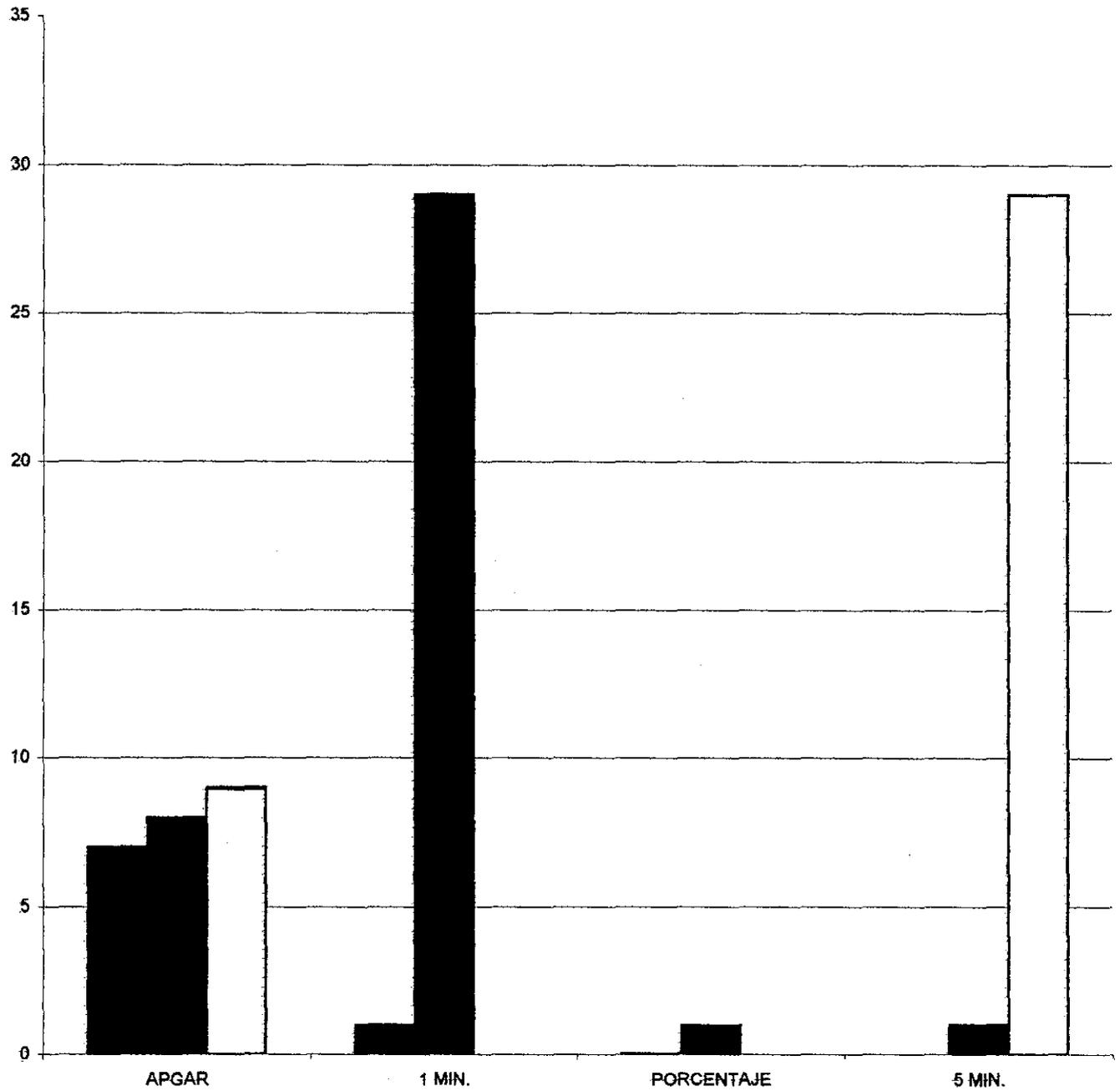
## APGAR DEL PRODUCTO

APGAR	1 MIN.	PORCENTAJE	5 MIN.	PORCENTAJE
7	1	3.3%	0	0%
8	29	96.6%	1	3.3%
9	0	0.0%	29	96.6%
		100%		100%

# APGAR AL MINUTO



# APGAR A LOS 5 MINUTOS



## ANALISIS DE RESULTADOS

El 70% de la pacientes incorporadas en este protocolo, resultaron mujeres primigestas, siguiendole con un 16.7% las secundigestas. Tres de las pacientes correspondiendo al 10% fueron tercigestas, y solo una resultó gesta cuatro, implicando el 3.3%.

En cuanto a lo que corresponde a la edad materna, fué muy dispersa, pero el mayor número de pacientes se encontró entre los 18 y 20 años representando el 17.0%, las pacientes de 18 años, 20.0% con 19 años y el 13.0% con 20 años.

En cuanto a las semanas de gestación las de mayor predominio fueron 41.0 y 41.2 con 20.0% cada una, y la que menos se encontró fue una paciente correspondiente a 42.0 implicando un porcentaje correspondiente al 3.33 %.

Del tiempo requerido para alcanzar un Bishop de 2, encontramos que la mayoría respondió entre las 3 y 5 horas después de iniciado el manejo con misoprostol, implicando el 56.0%. Cabe recordar que sólo respondieron 25 pacientes a las dos aplicaciones y a las otras 5 se les suspendió el manejo, una de ellas por razones médicas y las otras cuatro por solicitud de las mismas pacientes; y por el tiempo al que se les había sometido a trabajo de parto; en todas estas, nunca se cumplieron los parametros para un trabajo de parto efectivo por más de tres horas. Ahora bien, de las 25 pacientes que respondieron al misoprostol, 18 de ellas lo hicieron a la primera dosis correspondiendo al 60.0%, y 7 de estas 25 requirieron de una segunda dosis, siendo del total el 23.0%.

Con respecto a los efectos colaterales una paciente que correspondió al 3.3% del total presentó polisistolia, misma que no respondió con medidas generales, ni manejo médico, por lo que se decidió la interrupción del embarazo vía abdominal; 2 pacientes presentaron vómito y 2 más nauseas, implicando en 6.6% para cada una.

El 40.0% de las pacientes tuvo nacimiento de su producto a las 9 horas después de las primera aplicación. 23.0%, osea 7 pacientes el nacimiento de su

producto fué posterior a las 8 horas, y 4 pacientes nacieron sus producto 10 horas después, esto corresponde al 13.0%. Cabe aclarar que el tiempo aplicado a este rubro corresponde a las horas transcurridas desde la primera aplicación hasta el nacimiento del producto, sin implicar la vía del mismo.

El apgar de los productos en un 96.6% correspondió a una calificación de 8/9 y sólo en 3.3 % del total presentó apgar 7/8 que fué la paciente que cursó con polisistolia.

## CONCLUSIONES

Con el presente protocolo de estudio podremos concluir, que conociendo que posterior a las 41 semanas de gestación , empieza a incrementarse en forma muy desmesurada la morbi-mortalidad materno-fetal, llegando a duplicarse a las 42.0 semanas y casi cuadruplicandose a las 43.0 semanas, representa una muy buena opción la utilización de prostaglandinas como es el Misoprostol 200 mcg. vía oral, aplicado en fondo de saco vaginal, con la finalidad de fomentar una maduración cervical que a su vez estaría produciendo un abatimiento en el tiempo en el que se somete la paciente a trabajo de parto; y además mostrando cualidades en cuanto a costo-beneficio, ya que muchas de estas pacientes en condiciones habituales terminarían con operación cesárea, aumentando los días de recuperación para la paciente

Las prostaglandinas representan un elemento de apoyo al obstetra ante la necesidad de interrumpir el embarazo de manera rápida y eficaz, en caso de muerte fetal intrauterina antes del término de la gestación.

La administración intravaginal de prostaglandinas proporciona un método seguro, aceptable, con pocos efectos colaterales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Templeton A : MISOPROSTROL FOR ALL? BR. J Obstet Gyneacol.1998 SEP; 105 (9):937-9
2. Hofmeyr GJ et al. A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. Br J Ostet Gynaecol. 1998 Sep; 105 (9):971-5.
3. Bennett KA et al. A masket randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol. 1998 Oct; 92 (4 Pt 1):481-6.
4. Pavlista D et al. Misoprostol A new prostaglandin for induction of labor?.Ceska Gynekol. 1997 Oct;62(5):312-3. Czech.
5. Gonzalez Pena JC. Misoprostol for induction of labor. Am J Obstet Gynecol. 1996 Feb;174 (2): 797
6. Votipka JR. Misoprostol for cervical ripening and labor induction J Fam Pract. 1997 Jul;45 (1):20.
7. Howarth GR et al. Induction of labour at term--misoprostol, efficacy, economics and ethics. S Afr Med J 1996 Sep;86(9 Suppl): 1176, 1174.
8. Flynn CA. Intravaginal misoprostol: a new Option for Labor induction? J Fam Pract. 1997 Jan; 44 (1):31.
9. Feingold M, et al. A randomized trial of misoprostol and oxitocin for induction of labor :safty and efficacy. Obstet Gynecol. 1997 Jul;90(1):155
10. Choo WL et al. Correlation of change in uterine activity to blood los in the Third stage of labour. Ginecol Obstet Invest. 1998 Oct;46(3):178-180.
11. Bishop EH: Pelvic scoring for elective induction, Obstet Gynecol 24:266-268, 1964
12. Bryman I Lindblom B Norstrom A: Extreme sensivity of cervical musculature to prostaglandin E<sub>2</sub> in eary pregnancy. Lancet 2:1471, 1982. Novy MJ, Liggins GC: Role of prstaglandins, prostacycline and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. Semin Perinatol 4:45-66, 1980.
13. Frank R Witter.MD Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E<sub>2</sub> insert for cervical ripening at term. The J Maternal-Fetal Medicine 5:64-69 (1996).
14. Owing SR Fitzpatrick RJ: Efect of intravaginal aplication of prostaglandin E<sub>2</sub> gel on the mechanical properties of ovine cervix uterne at term Am J Obstett Gynecol 163:657-660, 1990
15. Haychi RH. Spontaneus and induced cervical ripenig : natural dilaction and effacement process and current cervical ripenig techniques. J Reprod Med. 1993; 38 (suppl): 66-72.
16. Thierry M. Preinduction cervical repenig. Ii: Wvrrn RM. ed. Obstetrics and Gvnaecology Annual. Norwalk, Conn: Appleton - Century - Crofst; 1983:12:103-146.

17. Grant JM. Induction for labour confers benefits in prolonged pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1994; 101: 99-102.
18. Troffater KF jr. Cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35: 476-486.
19. Brindley BA, Sokol RJ. Induction and augmentation of labour: basis and methods for current practice. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 43: 730-743.
20. Nishioka FY. Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening: pharmacy considerations. *J Reprod Med.* 1993; 38 (suppl): 83-88.
21. Husslein P. Use of prostaglandins for induction of labour. *Semin Perinatol.* 1991; 15: 173-181.
22. Induction and augmentation of labour. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. Number 157, July 1991.
23. Thornton J.G; Wilford, R.J. Active management of labour: current knowledge and research issues. *Br Med J* 1994; 309: 366-369.
24. Calder AA, Embrey MP, Miller K Extra-amniotic prostaglandin E2 for the induction of labour at term. *Br J Obstet Gynecol.* 1974; 81: 39-46.
25. Williams JK, Wilkerson WG, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of prostaglandin E2 topical cervical gel in high-risk patients: a critical analysis. *Obstet Gynecol.* 1985; 66: 769-773.
26. Rayburn WF. prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labour: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160: 529-534.
27. Valenzuela GJ, Germain A, Foster TC-S Physiology of uterine activity in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1993; 5: 640-646.
28. Hales KA, Rayburn WF, Turnbull GL, Christensen HD, Patatanian E. Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and induction of labour. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 1087-1091.
29. Keirse MJNC. prostaglandins in preinduction cervical ripening. *J Reprod Med* 1993; 39: 89-100.
30. Johnson TA, Greer I, Kelly RW, Calder AA. The effect of pH on the release of PGE2 from vaginal and endocervical preparations for the induction of labour. An *in vitro* study. *Br J Obstet Gynecol.* 1992; 99: 877-881.
31. Westgate J, Williams JA. Evaluation of a controlled release vaginal prostaglandin E2 pessary with a retrieval system for the induction for labour. *J Obstet Gynecol.* 1994; 14: 146-150. 23. Normal labour and delivery. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, eds. *Williams Obstetrics.* 19th Edition; 1993: Prentice Hall Ltd.
32. Calder AA. Prostaglandins and biological control of cervical function. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 1994; 34: 347-351.
33. Thiery M. Induction of labour with prostaglandins. In: Keirse MJNC, Anderson ABM, Gravenhorst JB, eds *Human Parturition.* Boston, Mass: Martinus Nijhoff Publishers; 1979: 155-164.
34. Advance Report of Final Natality Statistics, 1992. Monthly vital Statistics Report, Atlanta, GA: Centres for diseases Control and Prevention. October, 1994-43.

35. O'Connor R.A. Induction of Labour-not how but why? *Br J Hosp Med* 1994; 52: 559-563.
36. Mackenzie IZ. The unripe cervix and its management for induction. *Ann Acad Med.* 1993; 21:151-157.
37. Norman M, Ekman G, Malmström A. Prostaglandin E2 induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 1013-1020.
38. Olson DM, Lye SJ, Skinner K, Challis JRG. Prostanoid concentration in maternal/fetal plasma and amniotic fluid and intrauterine tissue prostanoid output in relation to myometrial contractility during the onset of adrenocorticotropin-induced preterm labour in sheep. *Endocrinology.* 1985;116:389-397.
39. Rayburn W: prostaglandine E2 gel for cervical ripening and induction of labor. A critical analysis. *Am J. Obstet Gynecol* 1989; 160:529.
40. Prins R, Neilson D, Bolton R, et al. Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1275.
41. Karaiskakis P, Rayburn WF, Smith CV, et al: Failed induction of labor despite sequential prostaglandin E2 therapy. *Am J Perinatol* 1992; 8:128.
42. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, et al: Intravaginal controlled-release PGE2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol* 1992;79-374.
43. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, et al: Intravaginal controlled-release PGE2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol* 1992;79-374.
44. Creasy and Resnik. *Maternal, Fetal, Medicine Principles and practice.* Third Edition, 1994. 521-525.