

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.**

**MANEJO DEL MISOPROSTOL EN DOSIS UNICA
(200 microgrs) INTRACERVICAL EN EMBARAZOS
NO VIABLES Y/O COMPLICADOS**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N
G I N E C O L O G I A Y O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A,
DR. NETZAHUALCOYOTL BLANCO CASTELLANOS**

286312.

ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL A. QUISBERTH C.



SSSTE

MEXICO, D. F.

1996

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



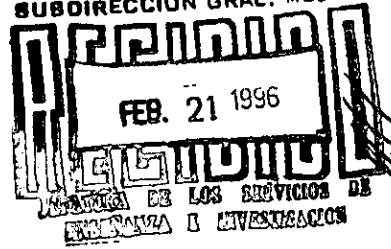
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

A. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA



Vo. Bo.
DR. RICARDO E. VAN PRATT MARQUEZ

COORDINADOR DEL SERVICIO Y TITULAR
DEL CURSO DE GINECOOBSTETRICIA.
H.R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".

Vo. Bo.
DR. RAMON CARPIO SOBIS

JEFE DE ENSEÑANZA,
PROFESOR ADJUNTO DE
GINECOOBSTETRICIA
Y COORDINADOR DE TESIS.

Vo. Bo.
DR. MIGUEL A. QUISBERTH CORDERO

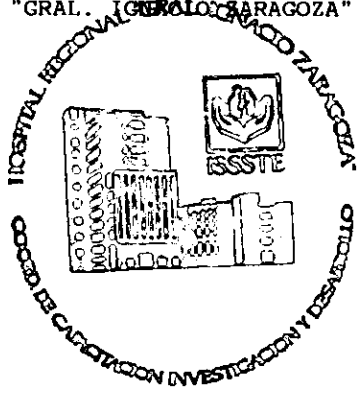
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
GINECOOBSTETRICIA.
ASESOR DE TESIS.

Vo. Bo.
DR. BENJAMIN MANZANO SOSA

COORDINADOR DE CAPACITACION
INVESTIGACION Y DESARROLLO.
H.R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".

Vo. Bo.
DRA. IRMA DEL TORO GARCIA

JEFE DE INVESTIGACION
H.R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".



A ti Mamá y Papá quienes siempre me han amado, orientado, apoyado y sobre todo algo con lo que puede lograr mis metas: "LA VIDA", G R A C I A S.

Porque a tu lado he conocido la verdad del Amor, por tus sacrificios, por tu apoyo y por toda esa comprensión así como el compartir tu vida a mi lado, en las buenas y en las malas, gracias esposa, gracias Vicky.

A mis hermanos con quienes hemos compartido alegrías, tristezas, triunfos y fracasos, gracias y sigamos luchando, Max, Mary, Cuic, Aca.

A mis abuelos y tíos que siempre me han apoyado, gracias aquellos que aún están y los que no, reciban mi agradecimiento donde quiera que se encuentren.

Porque siempre se preocuparon por el aprendizaje, no solo el mío, si no también el de mis compañeros, Gracias Dres. Van Pratt y Carpio.

Un agradecimiento especial por todo lo aprendido en quirófano, por su amistad. Mis más sinceras gracias, Dr. Quisterth.

Por último a todos aquellos Médicos que me enseñaron y creyeron en mí gracias mil.

A mis compañeros residentes con los que compartí estos 3 años y que formamos un equipo especial donde sólo perdurarón los que en verdad existió amistad.

I N D I C E

1. INTRODUCCION.....	1
2. DEFINICIONES.....	2
3. MADURACION CERVICAL.....	3
4. ANTECEDENTES HISTORICOS.....	7
5. CARACTERISTICAS DE PROSTAGLANDINAS.....	9
6. CONSIDERACIONES GENERALES.....	13
7. HIPOTESIS Y JUSTIFICACION.....	17
8. OBJETIVOS.....	18
9. MATERIAL Y METODOS.....	20
10. RESULTADOS.....	21
11. ANEXOS: TABLAS DE RESULTADOS.....	24
12. GRAFICAS DE RESULTADOS.....	31
13. COMENTARIO.....	38
14. CONCLUSIONES.....	39
15. BIBLIOGRAFIA.....	40

INTRODUCCION

La muerte fetal es una complicación obstétrica común que puede llevar a serias alteraciones maternas si no se resuelve espontáneamente(14). Por esta situación se han ideado un sin fin de métodos y técnicas para la resolución de estos. Además, no sólo este tipo de embarazos coniere problemática, ya que también se registran aquellos embarazos no viables, los cuales se han identificado durante el primero, segundo y tercer trimestre de la gestación. Se mencionan dentro de ellos: Huevo muerto y retenido o Aborto Diferido, Embarazo Molar, Obito del 2do. o 3er. trimestre, Fetos con múltiples malformaciones o Síndromes no compatibles con la vida, Abortos Inevitables, Ruptura de Membranas en fetos inmaduros, etc.

Es indispensable conocer algunos aspectos acerca de la gestación normal, más que nada enfocado al producto de la concepción.

El crecimiento somático y el desarrollo de lo que eventualmente será el recién nacido, se puede dividir en tres grandes estadios. El primero, es el período de diferenciación que comienza en el momento de la fertilización y termina cuando se forma la última estructura destinada a estar presente en el recién nacido.

En el segundo período, tiempo de crecimiento rápido que se extiende desde la undécima semana aproximadamente hasta la veintisiete tras la ovulación, el feto alcanza un peso aproximado de 850g., pero ha de desarrollarse aún, hasta poder sobrevivir si nace. Pocos fetos, si nacen a esta edad gestacional, sobreviven.

A partir de la veintisiete semana de gestación tras la ovulación, y hasta el término, a pesar de que el crecimiento ha de disminuir en su ritmo lentamente, el crecimiento absoluto aumenta rápidamente, hasta su tamaño de alrededor de 3.300grs. al nacimiento, con una creciente madurez fisiológica, siendo ya posible la supervivencia.

Durante la mayor parte del embarazo, el cuello uterino está constituido sobre todo por colágena y una sustancia fundamental rica en glucosaminoglucanos. Es de suma importancia conocer los elementos que constituyen el cervix, ya que, de ello depende este

estudio. La estructura y distribución de estos componentes cervicales es tal, que constituye una sólida barrera protectora para el feto contra el ambiente externo.

DEFINICIONES.

Síndrome de aborto. Es la expulsión del huevo intrauterino durante las primeras 20 semanas de gestación, el feto pesa 499grs. o menos y no tiene nombre especial después del nacimiento, se le denomina producto de aborto.

Aborto Inevitable. Variedad que hace imposible la continuación de la gestación, generalmente por la existencia de ruptura de --membreanas, aún sin modificaciones cervicales o actividad uterina reconocible pudiendo existir sangrado genital.

Huevo muerto y retenido o Aborto Diferido. Se presenta cuando habiendo ocurrido la muerte del producto de la concepción no se expulsa en forma espontánea. Esta entidad presupone un lapso entre la muerte ovular y la elaboración del diagnóstico. Generalmente existe el antecedente de amenaza de aborto de repetición.

Obito o Muerte Fetal. Es el fallecimiento del producto de la concepción, en cualquier momento, una vez que se han cumplido 20 semanas de edad gestacional o bien el feto pesa 500grs. o más. De acuerdo al momento en que ocurre la muerte del feto, ésta puede ser: antes del inicio del trabajo de parto o bien durante el mismo. En atención a la edad gestacional en que se da el fallecimiento, se denomina como muerte fetal intermedia, a la que ocurre entre la vigésima y la vigésimo-octava semana y como tardía a la que ocurre después de esta última.

Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Constituye un grupo de alteraciones de la gestación, benignas y malignas caracterizadas por la proliferación, en grados variables, de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto; por degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de hormonas gonadotrófica coriónica HGC; acompañadas o no de embrión o feto.

Se incluye Mola Hidatidiforme (completa o incompleta), M. Invasora, Coriocarcinoma y Tumor trofoblástico.

Ruptura Prematura de las Membranas Corioamnióticas. Se designa con éste nombre a la salida de líquido amniótico a través de una solución de continuidad de las membranas ovulares en embarazos mayores de 20 semanas y/o por lo menos 2hrs. antes de la iniciación del trabajo de parto. Pocos problemas continúan siendo tan controversiales en la obstetricia como el manejo de la ruptura prematura de membranas, ya que en la búsqueda de ofrecer mejor posibilidades de supervivencia al prematuro, se intenta manejo conservador y se corre el riesgo de que se presente una infección no detectada tempranamente aumentando de ésta forma, la morbilidad perinatal o bien por otro lado, cuando se decide por una actitud más intervencionista se cae en los problemas de prematuridad o inmadurez y con ello los riesgos de que esto desprende.

MADURACION CERVICAL.

Durante los días a semanas previos al inicio del trabajo de parto, la consistencia del cuello uterino suele cambiar, de manera que se hace más blando y fácil de distender. Coincidentemente, el cuello uterino empieza a acortarse (borramiento) y el conducto endocervical se amplía (dilatación). Este proceso de "maduración" cervical parece ser la culminación de una serie de sucesos bioquímicos dirigidos por hormonas que modifican la composición de la colágena y la sustancia fundamental (39). La colágena con enlaces cruzados en la matriz extracelular, se fragmenta y solubiliza en tanto que su contenido total disminuye. De manera concomitante la sustancia fundamental aumenta y la distribución de glucosaminoglucanos cambia de dermatán y condroitinsulfato al ácido hialurónico, más hidrofílico.

Pruebas directas e indirectas apoyan la premisa de que la maduración cervical está bajo control hormonal, aunque se conocen poco los mecanismos. Durante la mayor parte del embarazo, la progesterona tal vez inhibe o retrasa la maduración cervical. En modelos animales, se ha demostrado que la eliminación de progesterona o el uso de antagonistas de ella (como RU486) aceleran el proceso de maduración (40,41). Por el contrario, estudios en seres humanos y animales sugieren que los estrógenos, y posiblemente la

relaxina, promueven la maduración cervical, tal vez mediante regulación ascendente de las colagenasas y otras enzimas proteolíticas(42,43). Estrógenos y relaxina también parecen contribuir a la inducción de actividad de la fosfolipasa, que incrementa la producción local de prostaglandina E2(PGE2), capaz de promover la maduración cervical por vías aún no definidas(44).

Maduración Cervical: Mecánicas.

Se ha utilizado para dichos fines el despegamiento manual y la inserción de cuerpos extraños en el endocervix y por arriba del orificio cervical interno, son los métodos más antiguos de que se dispone para inducir la maduración cervical. Dichas técnicas fueron propuestas por Hipócrates. Aunque la dilatación digital seriada de un cuello uterino no maduro ha sido, justificadamente, casi abandonada por intolerancia de la paciente, el "despegamiento" o "estiramiento" de las membranas sigue siendo uno de los métodos más usados, aunque mal documentados, para promover la maduración cervical e inducir el trabajo de parto(45). El despegamiento de membranas, aunque muy usado, tiene una eficacia inconsistente. Cuando logra el éxito, la maduración cervical resultante puede deberse a secreción local de PG, ya sea PGF2alfa de las membranas corioamnióticas y la decidua adyacente, o PGE2 del mismo cuello uterino(46).

Otros métodos mecánicos utilizados para maduración cervical son las sondas con globos y dilatadores cervicales higroscópicos. Aunque las sondas con globo pueden ser muy eficaces para promover la maduración cervical, muchos médicos las consideran molestas, algo arcaicas y subóptimas desde el punto de vista estético. Una alternativa tal vez más aceptable como método de dilatación mecánica en situaciones en que el cuello es muy desfavorable, es el uso de dilatadores higroscópicos, eficaces como coadyuvantes de otros métodos en pacientes sometidas a interrupción del embarazo en el primero y el segundo trimestres. En estas circunstancias, su uso conlleva menos traumatismo cervical y un intervalo más breve entre inducción y aborto(47,48). Otros autores también los consideran seguros y eficaces cuando se utilizan para madurar el cuello uterino en embarazos viables, al acortar los intervalos entre

inducción y parto, mejorar la eficacia de la inducción y disminuir la necesidad de oxitocina(49).

Los tallos de laminaria, fragmentos desecados de algas de agua fría(Laminaria digitata o L. japonica) se han utilizado para promover la maduración cervical durante más de un siglo. Existen - además dilatadores higroscópicos sintéticos como el Lamichel y el Dilapan. Estudios comparativos entre los tallos de laminaria y los dilatadores higroscópicos sintéticos han llevado a las con---clusiones siguientes(47,49,50,51). Todos ellos son relativamente baratos y fáciles de usar, y promueven la maduración cervical(sobre todo dilatación y reblandecimiento) en un período razonable después de su colocación. Tienen un elevado margen de seguridad cuando se utilizan antes de supresión del embarazo o durante la inducción del trabajo de parto, aunque la Food and Drug Adminis--tration no los ha aprobado para esta última indicación. Son ató--xicos y pueden utilizarse con seguridad en pacientes en quienes está relativamente contraindicado el uso de PG. Los dilatadores higroscópicos sintéticos tienden a incharse con más rapidez(3 a 4 veces) y en mayor grado que los tallos de laminaria, sin incremen--to concomitante en las molestias para la paciente, pero pudiera ser difícil el uso de múltiples dispositivos al mismo tiempo en una paciente con un cuello uterino muy desfavorable. No obstante, los dilatadores sintéticos permiten aplicaciones seriadas múlti--ples(40,42) en un periodo de 24hrs., dada la rapidez de su acción. Las infecciones clínicamente relevantes por el uso de dilatadores higroscópicos no han constituido una preocupación importante, sobre todo cuando se utilizan durante menos de 24hrs. antes de la inducción del trabajo de parto(51,52).

Maduración Cervical: Medicas.

En 1968, se informó de la inducción efectiva del T. de parto con la administración intravenosa de PGF2alfa(53). Desde entonces muchos estudios(utilizando fórmulas sistémicas, orales y locales diversas) han demostrado la eficacia de PGE2 y en menor grado PGF2 para la supresión del embarazo, maduración cervical e indu--cción del T. de parto. Entre ellos hay muchos(con y sin grupo de

control) que demostraron que incluso pequeñas dosis de PGE2 aplicada en forma local brindan mejoría significativa de las calificaciones de Bishop, independientemente de la actividad uterina y con pocos efectos secundarios sistémicos(54,55).

A pesar de la vasta experiencia y aceptación mundial de las PG para promover la maduración cervical y la inducción del T. de P., en E.U. no se ha aprobado preparado comercial alguno de este tipo para usarse en embarazos viables. Desafortunadamente, esto ha llevado a la fabricación y el uso amplio de preparados no estandarizados.

En resumen, estos estudios demostraron que la aplicación de una sola dosis de un preparado comercial de gel de PGE2 para uso endocervical puede ser segura y eficaz para la maduración cervical(e incluso la inducción del T. de P.) en pacientes con cuello muy desfavorables.

Una alternativa a la dosificación repetitiva con un gel intracervical sería una fórmula intracervical o intravaginal que liberara compuestos activos de PG, lenta y continuamente durante un periodo prolongado. A este respecto, varios estudios informan del uso de pesarios intravaginales que contienen diversas concentraciones de PG, y se utilizan antes de la supresión del embarazo o la inducción del T. de Parto(25,32).

Independientemente de la fórmula o la vía de administración, deberá respetarse siempre a las PG como agentes potentes, con una amplia variedad de efectos predecibles e idiosincrásicos.

La Relaxina es una hormona polipeptídica similar a la insulina que se produce en el cuerpo lúteo, la decidua y el corión humanos Durante el embarazo, la relaxina parece tener participación en el remodelado del tejido conectivo en diversos sitios anatómicos, y pudiera ser mediador clave de la maduración cervical. Los cambios histológicos coincidentes con la maduración cervical inducida con relaxina son indistinguibles de los inducidos por la aplicación de PG(19).

ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1930, dos ginecólogos norteamericanos, Kurzrok y Lieb, observaron que tiras de útero humano se relajaban o contraían cuando eran expuestas al semen humano. Unos pocos años más tarde, -- Goldblatt en Inglaterra y Euler en Suecia informaron en forma independiente sobre la actividad de contracción del músculo liso y vasodepresión en el líquido seminal y glándulas reproductoras -- accesorias y Euler identificó el material activo como un ácido - liposoluble que denominó "prostaglandina". Pasaron más de 20 años antes de que se demostrara que la PG era, en realidad, una familia de compuestos únicos; en 1962 se dilucidó la estructura de dos de ellas, la PGE1 y la PGF1alfa. Pronto fueron caracterizadas más PG y éstas, como las otras, demostraron ser ácidos carboxílicos insaturados de 20 carbonos, con un anillo ciclopentano. Cuando se hizo aparente la estructura general de las PG, se reconoció su relación con los ácidos grasos esenciales; en 1964, Bergstrom y col., Van Dorp y col. obtuvieron en forma independiente la biosíntesis de la PGE2 a partir del ácido araquidónico, utilizando homogeneizados de vesícula seminal de oveja.

Los últimos 25 años han sido testigos de muchos descubrimientos de gran importancia en esta área. A partir del descubrimiento del tromboxano A2, la prostaciclina I2 y los leucotrienos, se reconoció que las PG clásicas constituyen sólo una fracción de los productos fisiológicamente activos del metabolismo de los araquidonatos. Vane, Smith y Willis descubrieron en 1971 que la aspirina y drogas relacionadas inhiben la biosíntesis de las PG, permitiendo el conocimiento de los mecanismos de acción de estas drogas y -- aportando una herramienta importante para la investigación del papel de estos autacoides.

Actualmente el uso de prostaglandinas se ha diseminado en todo el mundo, no sólo para la maduración cervical en embarazos no viables si no también para inducción de trabajo de parto en embarazos con feto viable.

*PG: Prostaglandinas.

Es indiscutible que en todos los embarazos no viables, ya mencionados, es imprescindible la interrupción de la gestación por las complicaciones que pudiesen acarrear a la madre. En si, las complicaciones mayores seran trastornos de la coagulación, hemorragia e Infección.

Los datos registrados en épocas pasadas sugieren que la mayor parte de los fetos muertos son expulsados espontáneamente en el curso de las 3 semanas posteriores a la muerte. Sin embargo la edad gestacional en el momento de la muerte afecta la probabilidad de expulsión dentro de un intervalo temporal dado: cuando menor sea la edad gestacional mayor será el lapso requerido para la expulsión. En base a esto radica la importancia de interrumpir el embarazo con diversas técnicas o medicamentos, lo más utilizado es la dilatación mecánica y legrado uterino. Sólo un 29% de las pacientes con muerte fetal antes de las 34 semanas de gestación expulsaron los restos en el curso de las 2 semanas posteriores a la muerte fetal, en comparación con un 75% de las mujeres en quienes la muerte fetal tuvo lugar en una fase más tardía de embarazo.

La terapéutica en embarazos no viables o patológicos es la de evacuar el útero, esta puede concretarse de dos maneras: 1) por medio de cirugía(dilatación cervical mecánica y legrado), o por inducción del trabajo de parto. La elección entre estas dos opciones depende de la habilidad y la experiencia del médico, del tamaño del útero y del feto, de los fármacos y el equipo disponibles y de la preferencia de la paciente.

En base a esto, se han utilizado medicamentos de aplicación cervical para favorecer su maduración, es decir borramiento y dilatación, así como en inducir trabajo de parto, una vez ya logrado esto, se facilita la evacuación uterina y por lo tanto, se evitan complicaciones maternas y riesgo de daño cervical por dilatación instrumental.

Las complicaciones por dilatación instrumental incluyen laceración cervical, ruptura cervical y el trastorno funcional cervical(1). En los estudios histopatológicos se ha mostrado que esta forma de dilatación provoca ruptura del tejido conectivo(2).

Para evitar este tipo de complicaciones en la dilatación instrumental se han ideado diversos preparados de PG, además de la ya conocida oxitocina, la cual se limita en embarazos pequeños o cervix muy desfavorables o inmaduros.

El tratamiento vaginal con varios preparados de PG han mostrado la facilidad para la dilatación cervical y disminución del riesgo de complicaciones por dilatación mecánica en la interrupción del embarazo(3).

El misoprostol se ha comprobado que es significativamente más efectivo en facilitar la dilatación cervical(1).

CARACTERISTICAS DE PROSTAGLANDINAS.

Se denomina eicosanoides a las familias de PG, leutrienos y - compuestos relacionados porque derivan de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos, que contienen 3,4 o 5 enlaces dobles: ácido 8, 11, 14-eicosatrienoico(ácido dihomo-gama-linoleico), ácido 5, 8, 11, 14-eico-satetraenoico(ácido araquidónico) y ácido 5, 8, 11,14, 17-eicosapentaenoico.

Las PG pueden considerarse como análogos de un compuesto no natural con el nombre trivial de ácido prostanoico. Los productos se agrupan en varias clases principales, designadas con letras y distinguidas por sustituciones del anillo ciclopentano. Las PG de las series E y D son hidroxicetonas, mientras que las PG Falfa son 1,3-dioles. Son productos del metabolismo de las PG G(PGG) y H(PGH). Las PGA, PGB y PGC son cetonas insaturadas que se originan en forma no enzimática de la PGE durante procedimientos de extracción; es improbable que ellas existan en forma biológica.

La síntesis de PG se lleva a cabo en forma escalonada, mediante un complejo ubicuo de enzimas microsomales. La primera enzima en esta vía de síntesis es la PG endoperoxidasa sintasa, también llamada ácido graso ciclooxigenasa. La enzima tiene 2 actividades precisas: una actividad endoperoxidasa sintasa, que oxigena y ciela el ácido graso precursor no esterificado para formar la PGG endoperoxidasa cíclica, y una actividad peroxidasa, que convierte la PGG en PGH. Las endoperoxidasas son químicamente inestables,

pero pueden sufrir una transformación enzimática, convirtiéndose en una variedad de productos, incluyendo PGI, TXA, PGE, PGF O PGD. Las isomerasas para la síntesis de PGE2 y PGD2 han sido identificadas. Una 9-ceto reductasa cataliza la interconversión de PGE2 y PGF2alfa en algunos tejidos.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE PG:

Ningún otro autacoide muestra efectos más numerosos y diversos que las PG y otros metabolitos del araquidonato.

-Sistema Cardiovascular. Las PGE son vasodilatadores poderosos en la mayoría de las especies (incluyendo el hombre) y en la mayor parte de los lechos vasculares. La dilatación parece implicar a arteriolas, precapilares, esfínteres y vénulas poscapilares; las grandes venas no son afectadas por las PGE. Sin embargo, las PGE no son vasodilatadores universales; se han observado efectos constrictores en localizaciones seleccionadas. Por lo gral., la presión sanguínea sistémica disminuye en respuesta a las PGE y el flujo sanguíneo aumenta en la mayoría de los órganos, incluyendo corazón, mesenterio y riñón. Las PG E y F suelen aumentar el volumen minuto cardíaco.

-Sangre. Los eicosanoides modifican la función de los elementos formes de la sangre; en algunos de los casos, estas acciones reflejan su papel fisiológico. Las PG y los productos relacionados ejercen acciones poderosas sobre las plaquetas. Las PG inhiben la función linfocitaria y la proliferación y supresión de la respuesta inmunológica. La PGE2 inhibe la diferenciación de linfocitos B en las células plasmáticas secretoras de anticuerpos, deprimiendo la respuesta de AC humorales. También inhibe la proliferación de linfocitos T estimulada por los mitógenos y la liberación de linfoquinas por los linfocitos T sensibilizados. Se ha informado que la administración exógena de PG prolonga la supervivencia de los aloinjertos cutáneos.

-Músculo Liso. Las PG contraen o relajan muchos músculos lisos, además de los del árbol vascular.

Los leucotrienos contraen la mayoría de los músculos lisos.

Las PGF y PGD2 contraen los musc. bronquiales y traqueales y las PGE los relajan. La PGI2 causa broncodilatación en la mayoría de las especies. no obstante, al igual que con las PGE. se producen efectos variables en los pacientes asmáticos. La PGE1 se conoce puede causar dilatación arterial pulmonar(24).

En el útero humano no grávido se ha comprobado que las PGF contraen las fibras musc. lisas y las PGE las relajan. Las PGF y bajas concentraciones de PGE2 producen una contracción uniforme de las tiras uterinas de mujeres grávidas. A medida que progresa el embarazo, la respuesta uterina a las PG aumenta; no obstante, el aumento es mucho menor que el producido por la oxitocina.

-Músculo Gastrointestinal. En gral. el músculo longitudinal, desde el estómago al colon, se contrae por la acción de la PGE y la PGF, mientras que el musc. circular suele relajarse en respuesta a la PGE y contraerse en respuesta a la PGF. Se han observado diarrea, cólicos y reflujo biliar en respuesta a la administración oral de PGE; éstos son efectos colaterales comunes(junto con náuseas y vómitos) en las pacientes que reciben PG para un aborto. Las PGE y PGI2 inhiben la secreción ácida gástrica estimulada por la alimentación, la histamina o la gastrina. También aumentan la secreción mucosa en el estómago y el intestino delgado.

-Riñón y Formación de Orina. Las PG influyen en la excreción renal de sales y agua mediante las alteraciones del flujo sanguíneo renal y por efectos directos sobre los túbulos renales. La PGE inhiben la reabsorción acuosa inducida por la ADH. La PGE2 también inhibe la reabsorción de cloruros en la rama ascendente gruesa del asa de Henle del conejo. En los fetos se ha demostrado que las PGE2 no modifican la producción fetal de orina(12).

-Sistema Nervioso Central. Se han informado efectos estimulantes y depresores de las PG sobre el SNC después de su inyección en los ventrículos cerebrales, pudiendo aumentar o disminuir las frecuencias de descarga de las células cerebrales individuales después de la aplicación iontoforética de estos agentes. La liberación de PGE2 en el hipotálamo se ha propuesto para explicar la génesis de la fiebre inducida por pirógenos, sin embargo hay evidencia que contradice esta hipótesis.

-Nervios Aferentes y dolor. Las PGE y PGI₂ sensibilizan las terminaciones aferentes a los efectos de los estímulos químicos o mecánicos mediante la disminución del umbral de los receptores.

-Sistema Endócrino. Varios tej. endocrinos responden a las PG. En una cantidad de especies, la administración sistémica de PGE₂ aumenta la concentración circulante de ACTH, H. del crecimiento, prolactina y gonadotrofinas. Otros efectos incluyen la estimulación de la producción de esteroides por las suprarrenales, estimulación de la liberación de insulina, acciones semejantes a las de la tirotrófina sobre el tiroides y efectos semejantes a los de la LH sobre el tejido ovárico aislado, produciendo un aumento en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. La hormona liberadora de corticotropina incrementa la actividad de la PG F₂alfa en el miometrio humano in vitro(9). Además incrementa significativamente la respuesta del miometrio a las PGF₂alfa y PGE. Esta hormona se produce en placenta, hígado, cerebro y membranas fetales(9) Se incrementa principalmente en el tercer trimestre y la mayor cantidad al término(10). La secreción de la hormona liberadora de Corticotropina es estimulada por estres y otros factores(glucocorticoides, oxitocina, prostaglandinas)(11).

-Efectos Metabólicos. Las PGE inhiben, in vitro, la tasa basal de lipólisis del tej. adiposo y también la lipólisis estimulada por la exposición a las catecolaminas u otras hormonas lipolíticas. La PGE también tiene algunos efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, semejantes a los de la insulina y ejercen acciones parecidas a las de la hormona paratiroidea, produciendo la movilización de Calcio óseo en cultivo tisular.

USOS TERAPEUTICOS.

Las PG han sido de gran interés por su acción abortiva cuando se administra en forma temprana. La acción abortiva de las PG puede ser inconstante y con frecuencia incompleta, pudiéndose acompañarse de efectos colaterales. A pesar de ello, las PG parecen tener valor en el aborto incompleto y en la gestación molar, --- habiéndose utilizado en forma amplia para la inducción del aborto en el segundo trimestre.

Aunque la PGE₂ o la PGE₂alfa pueden inducir el trabajo de parto a término, ellas pueden ser más valiosas cuando se utilizan para facilitar el T. de Parto mediante la promoción de la maduración y la dilatación del cuello.

CONSIDERACIONES GENERALES.

En el sistema reproductor femenino, las PG se encuentran en el ovario, miometrio y fluido menstrual, en concentraciones que varían con el ciclo ovulatorio. Las membranas fetales también son una fuente importante de estos y otros productos del metabolismo del ácido araquidónico en el útero grávido. Al término del embarazo y durante el T. de Parto, las concentraciones de PG aumentan en el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y la sangre materna.

Este estudio esta encaminado al uso del Misoprostol en las -- gestaciones no viables en dosis única, por lo cual mencionaremos algunas de las características de dicho medicamento.

En 1987 Mariani-Neto en Brazil fué el primero que reporto el uso de Misoprostol para la inducción del T. de P. Este autor estudio a 20 pacientes con edades gestacionales entre 19 a 41 semanas que presentaban muerte fetal in utero y cervix desfavorable. El Misoprostol fué administrado oralmente a dosis de 400microgrs. c/ 4hrs. hasta que ocurría el parto. El embarazo fué terminado en -- todos los casos con una media de tiempo desde la inducción hasta el parto de 9 horas y 12 minutos. Los efectos secundarios incluye rón vómito y diarrea que fueron poco frecuentes(17).

El Misoprostol(cytotec) es una PG análogo El, fué introducida en los E.U. para la prevención de Ulcera Gástrica en pacientes con riesgo alto, que requieren un tiempo prolongado de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos(24). Su formula es: methyl 11,16-dihidroxi-16 methyl-9 oxoprost-13E-en-1-oate(7).

El uso del misoprostol intravaginal para maduración cervical se ha demostrado que es muy efectivo(8), a diferencia de otras PG como la Dinoprostona, no requiere refrigeración, es muy estable y mucho más barato.

En diversos estudios se ha demostrado que el misoprostol vaginal favorece la maduración cervical, hablandamiento del mismo y por lo tanto facilita la dilatación cervical en mujeres con embarazos no viables y cervix inmaduro o desfavorable(1).

Se ha observado que la dilatación cervical en un porcentaje aproximado del 80% de mujeres tratadas con misoprostol el tiempo requerido para la interrupción del embarazo es significativamente abreviado(1). Las complicaciones comunes con el uso de prostaglandinas casi no se presentan(1).

Generalmente no se requieren de cuidados especiales con la aplicación de PG, es decir, no se aumentan o desencadenan sangrados abundantes, la aplicación intracervical tiene mayor efecto que la Vía oral. Es decir, se ha demostrado que el misoprostol aplicado localmente tiene un efecto alto, induce abortos del segundo trimestre, en contraste con la baja efectividad del misoprostol oral(14).

El efecto directo de las prostaglandinas deriva en conocer bien las características cervicales(23). Se ha observado una alta respuesta con edades gestacionales avanzadas, pero se usa con dosis bajas para inducir el trabajo de P.(23).

En si, las PG exógenas incrementan la frecuencia y la amplitud de la actividad uterina(22). Además administradas oralmente tienen una alta frecuencia de efectos secundarios y se necesitan dosis altas para causar cambios en el tono uterino(22). En la mayoría de los estudios de investigación acerca del misoprostol, reportan abortos dentro de las primeras 4hrs. de la administración(26).

Se ha asociado el misoprostol con antiprogesterinas para facilitar el aborto, tal medicamento se menciona es el mifepristone, y se ha visto que se incrementa la contractilidad y por lo tanto la inducción del aborto(22). Margoulies reporta que el misoprostol es más efectivo que la oxitocina para inducir el t. de p. con feto vivo(13).

Refaey menciona que se puede realizar inducción temprana de aborto mediante una combinación de mifepristone oral y misoprostol vaginal(15).

Cuando se ha utilizado este medicamento, al realizar la evacuación uterina no se han presentado complicaciones como perforación uterina, necesidad de laparotomía exploradora o transfusión sanguínea(1).

Comparado con otros preparados de PG, el misoprostol es altamente confiable, simple en su uso, higiénico y facilita la evacuación uterina(1). Estudios similares han utilizado varios análogos de PG y han demostrado que la aplicación vaginal es efectiva en facilitar la dilatación cervical(4). Algunos otros estudios han demostrado que la interrupción del embarazo del segundo trimestre así como para la inducción del t. de parto en casos de muerte fetal es altamente efectivo con misoprostol vaginal(3).

En animales de experimentación el misoprostol a dosis altas no produce fetotoxicidad ni teratogenicidad(6).

El curetaje es facilitado con la aplicación del misoprostol y por lo tanto, la evacuación uterina consumada(1).

Las dosis orales efectivas de misoprostol y agentes relacionados producen diarrea y dolores abdominales. Aunque estos efectos colaterales se experimentan con frecuencia, suelen ser autolimitados y rara vez interfieren con el Tx. Estos compuestos son abortivos potenciales y no deben utilizarse en las mujeres en edad fértil. Las acciones y el uso terapéutico del misoprostol fueron revisadas por Monk y Clissold(1987) y en Symposia(1988,1989b).

Margulies menciona que en su estudio el misoprostol es efectivo en la inducción del T. de P. en el tercer trimestre de gestación, con muy pocos efectos secundarios en la madre y no apareció efectos adversos en el feto o en el recién nacido. Concluye que el misoprostol es efectivo comparado con la oxitocina(13).

Se ha determinado que el misoprostol es un medicamento efectivo, práctico y barato, constituye un nuevo método para la inducción del T. de P. en muerte fetal intrauterina(14).

Rabe evaluó los efectos del misoprostol en el útero en el primer trimestre del embarazo. En su estudio el misoprostol oral causó expulsión parcial o completa de los productos de la concepción en 20% de las pacientes(16). Rafey concluye que esta PG es más efectiva considerablemente por vía vaginal que la oral(15).

Las PGE2 aplicado en cérvix o vagina es muy efectivo para favo

reír a un Bishop en embarazos de término(20). Otros estudios indican que la oxitocina a dosis bajas en infusión IV y gel de PGE2 intracervical son efectivos para preparar un cervix desfavorable para la inducción del T. de parto(18).

La oxitocina en la decidua humana in vitro estimula la producción de PGE y PGF(21).

Con sobredosis de Misoprostol se han observado: una actividad uterina intensa, elevación de creatin kinase por daño miometrial, además de hipertermia, temblor, taquicardia, hipertensión, náusea, dolor abdominal, diarrea(24). Toda esta sintomatología se resuelve y desaparece en menos de 12hrs. de suspender el medicamento, - otro tipo de sintomatología que se puede encontrar es mareo y -- tensión mamaria(24).

HIPOTESIS:

El uso del misoprostol en dosis única(200 microgramos) intracervical reducirá el tiempo de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables para iniciar el trabajo de parto o de aborto, así como para favorecer la maduración cervical y por lo consiguiente la evacuación uterina mediante la acción del mismo medicamento o legrado uterino instrumental.

JUSTIFICACION:

La resolución de los embarazos no viables han sido manejados de diversas maneras, las más empleadas para la evacuación uterina han sido: dilatación instrumental y legrado uterino, además de uso de oxitócicos en embarazos del 2do y 3er. trimestre. Actualmente se ha visto que los resultados no han sido muy favorables para la pacientes como para la unidad hospitalaria; estudios recientes han demostrado que el uso de misoprostol en dosis única(200microgramos) intracervical reduce el tiempo esperado de expulsión a la mitad o menos por sus efectos inmediatos en este tipo de patologías. Este estudio incluirá a las pacientes que hayan sido captadas en las clínicas correspondientes a la Jurisdicción del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", así como aquellas pacientes que llegan al servicio de urgencias tococirugía.

Indiscutiblemente con el tratamiento mencionado, se reduce el tiempo de estancia hospitalaria, costos económicos día-cama, así como el tiempo de expulsión del producto de la concepción, reacciones secundarias y complicaciones maternas, y por lo tanto, se disminuyen los gastos individuales de cada paciente siendo un gran beneficio para la institución y por lo tanto para el país.

OBJETIVOS:

1-Al utilizar el misoprostol en dosis única(200 microgrs) intracervical se tiene como propósito principal reducir el período de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables, complementandose con legrado uterino instrumental y, con

HIPOTESIS:

El uso del misoprostol en dosis única(200 microgramos) intracervical reducirá el tiempo de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables para iniciar el trabajo de parto o de aborto, así como para favorecer la maduración cervical y por lo consiguiente la evacuación uterina mediante la acción del mismo medicamento o legrado uterino instrumental.

JUSTIFICACION:

La resolución de los embarazos no viables han sido manejados de diversas maneras, las más empleadas para la evacuación uterina han sido:dilatación instrumental y legrado uterino, además de uso de oxitócicos en embarazos del 2do y 3er. trimestre. Actualmente se ha visto que los resultados no han sido muy favorables para la pacientes como para la unidad hospitalaria; estudios recientes han demostrado que el uso de misoprostol en dosis única(200microgramos) intracervical reduce el tiempo esperado de expulsión a la mitad o menos por sus efectos inmediatos en este tipo de patologías. Este estudio incluirá a las pacientes que hayan sido captadas en las clínicas correspondientes a la Jurisdicción del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", así como aquellas pacientes que llegan al servicio de urgencias tococirugía.

Indiscutiblemente con el tratamiento mencionado, se reduce el tiempo de estancia hospitalaria, costos económicos día-cama, así como el tiempo de expulsión del producto de la concepción, reacciones secundarias y complicaciones maternas, y por lo tanto, se disminuyen los gastos individuales de cada paciente siendo un gran beneficio para la institución y por lo tanto para el país.

OBJETIVOS:

1-Al utilizar el misoprostol en dosis única(200 microgrs) intracervical se tiene como propósito principal reducir el período de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables, complementandose con legrado uterino instrumental y, con

HIPOTESIS:

El uso del misoprostol en dosis única(200 microgramos) intracervical reducirá el tiempo de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables para iniciar el trabajo de parto o de aborto, así como para favorecer la maduración cervical y por lo consiguiente la evacuación uterina mediante la acción del mismo medicamento o legrado uterino instrumental.

JUSTIFICACION:

La resolución de los embarazos no viables han sido manejados de diversas maneras, las más empleadas para la evacuación uterina han sido: dilatación instrumental y legrado uterino, además de uso de oxitócicos en embarazos del 2do y 3er. trimestre. Actualmente se ha visto que los resultados no han sido muy favorables para la pacientes como para la unidad hospitalaria; estudios recientes han demostrado que el uso de misoprostol en dosis única(200microgramos) intracervical reduce el tiempo esperado de expulsión a la mitad o menos por sus efectos inmediatos en este tipo de patologías. Este estudio incluirá a las pacientes que hayan sido captadas en las clínicas correspondientes a la Jurisdicción del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", así como aquellas pacientes que llegan al servicio de urgencias tococirugía.

Indiscutiblemente con el tratamiento mencionado, se reduce el tiempo de estancia hospitalaria, costos económicos día-cama, así como el tiempo de expulsión del producto de la concepción, reacciones secundarias y complicaciones maternas, y por lo tanto, se disminuyen los gastos individuales de cada paciente siendo un gran beneficio para la institución y por lo tanto para el país.

OBJETIVOS:

1-Al utilizar el misoprostol en dosis única(200 microgrs) intracervical se tiene como propósito principal reducir el período de expulsión de los productos de la concepción en embarazos no viables, complementandose con legrado uterino instrumental y, con

ello se reducirá el tiempo de estancia hospitalaria, y así mismo, habrá una disminución de gastos que implican dichas pacientes.

2. Conocer el efecto del misoprostol en dosis única(200 micro--gramos) intracervical, así como el tiempo de sus efectos para lograr la expulsión de los productos de la concepción o maduración cervical.

3. Conocer si existen reacciones secundarias u otro tipo de --complicaciones en la madre con dosis única del misoprostol intracervical(200 microgrs).

MATERIAL Y METODOS.

Este es un estudio prospectivo, realizado en el H. R. "Gral. - Ignacio Zaragoza", del ISSSTE; que incluyó a todas las pacientes con embarazos no viables y/o complicados que ingresarón al servicio de toco cirugía, sin importar edad de las pacientes ni edad gestacional.

Dicho estudio se realizó en el periodo comprendido entre el -- 10. de Diciembre de 1994 al 30 de Septiembre de 1995. Durante -- este periodo se registrarón 50 pacientes que reunieron las características para el protocolo de estudio.

Se incluyeron a todas las pacientes embarazadas en las que se diagnóstico clínicamente y ultrasonográficamente portar con un - embarazo no viable y/o complicado, como lo son: Obitos(entre 20 y 36 sem), aborto diferido o HMR, aborto inevitable, aborto en evolución, embarazo anembrionico, embarazo molar, embarazos con feto inmaduro complicados con RPM y aquellos con alguna patología fetal incompatible con la vida o la continuación del embarazo.

Dichas pacientes no presentaban modificaciones cervicales o - solo presentaban dehiscencia.

Se excluyeron a todas las pacientes que habían sido manejadas previamente con oxitócicos u otro tipo de prostaglandinas, así - como aquellas que presentaban hemorragias e infección severas, y las que presentaban desprendimiento placentario o placenta previa También se excluyeron aquellas pacientes que presentaban cirugía uterina previa, siempre y cuando la gestación fuera mayor de 30 semanas, y por último las pacientes en las cuales estaba contra-- indicado el manejo de Prostaglandinas.

Fuerón eliminadas las pacientes que rehusaban el tratamiento o que solicitaban su alta voluntaria, así como aquellas en las que no se pudiera continuar el seguimiento del estudio por factores - externos. También se eliminarón a las pacientes con problemas -- hipertensivos graves y con enfermedades que arriesguen la vida de la paciente.

Se anexa hoja de recolección de datos con las cuales fuerón registradas las pacientes(fig 8).

I. S. S. S. T. E.

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA".

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA TESIS.

**MANEJO DE MISOPROSTOL EN DOSIS UNICA(200 microgrs)
INTRACERVICAL EN EMBARAZOS NO VIABLES Y/o COMPLICADOS.**

Nombre: _____ Fecha de Ingreso: _____
Cédula: _____ Edad: _____
Hora de Ingreso: _____ Fecha de Egreso: _____
Hora de Egreso: _____

Antecedentes Ginecoobstétricos:

Gestas: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____

Diagnóstico del Embarazo Actual:

Características del Embarazo Actual:

Edad Gestacional: _____

Control Prenatal: Si _____ No _____

Sangrado Trasvaginal: Escaso _____ Moderado _____ Severo _____

Características Cervicales:

Cerrado _____ Dehiscente _____ Duro _____ Blando _____ Anterior _____ Post. _____

Diagnóstico corroborado:

Ultrasonografía _____ Determinación de HGC _____

Hora de Aplicación de Misoprostol(200microgrs) _____

Dosis Aplicadas _____

Uso de Oxitocina complementaria _____

Con respecto a la aplicación de Misoprostol (200microgrs):

Hora de Expulsión de productos de la concepción _____

Tiempo transcurrido para lograg cambios cervicales _____

Efectos Secundarios por el medicamento, mencionar cuales _____

Hora de Realización de LUI _____

Horas de estancia Hospitalaria _____

METODOLOGIA.

Los parámetros a evaluar son:

- a) Se determinará y ordenarán por grupos de edad.
- b) Se determinará el número de gestación de cada paciente y se englobarán de acuerdo a estas.
- c) Cada paciente se determinará sus antecedentes obstétricos, es decir la resolución de los embarazos previos.
- d) Como base principal determinamos el diagnóstico de cada paciente el cual se corroborará con ultrasonografía.
- e) Estudiaremos el tiempo de latencia del preparado de misoprostol en cada una de las pacientes.
- f) Procederemos a registrar las dosis aplicadas en cada una de las pacientes.
- g) En base a lo anterior se procederá a determinar el tiempo de estancia hospitalaria.

Todos los parámetros anteriormente referidos, serán registrados en la hoja de recolección de datos (ver fig. 8).

Es conveniente mencionar que todas las pacientes que se incluyen en el estudio, se corroboró el diagnóstico con ultrasonografía; además posterior ha logrado cambios cervicales o expulsión de productos de la concepción, se procedió a complementar con legrado uterino instrumental, por lo cual se requerirá la colaboración del servicio de anestesiología y por supuesto, enfermería.

En base a lo ya mencionado, todas las pacientes serán sometida a lo siguiente:

1. Procedimientos de rutina como son: Tricotomía genital, enema evacuante, signos vitales, peso y talla, ayuno y canalización con sol. gluc. 5% para mantener vena, así como toma de laboratorios.

2. Una vez en toco-cirugía se procede a la aplicación del medicamento el cual será preparado de la siguiente manera:

- a) Se diluye una tableta de 200microgramos del misoprostol en 3cc de sol. fisiológica al 0.9% más 2cc de gel estéril
- b) Dicho preparado se carga en una jeringa de 20cc y se aplica mediante un punzocat flexible intracervicalmente, con la colocación posterior de un tapón vaginal formado por 2 gasas estériles.
- c) Se esperara 3 horas para valoración y en caso necesario - una segunda aplicación.
- d) En caso de lograr maduración cervical se evaluará complementar la conducción con oxitocina.

3. Una vez logrado la dilatación cervical y/o expulsión de los productos de la concepción se procederá a realizar Legrado U. I.

4. Serán registrados hora de ingreso de la paciente, así como hora de aplicación del medicamento(ver hoja de recolección de -- datos), y éxito del mismo.

RESULTADOS.

Se incluyeron dentro del estudio a 50 pacientes en el período comprendido entre 1o. de diciembre 1994 al 30 de septiembre de -- 1995, en el servicio de Gineco-Obstetricia.

Edad. De estas 50 pacientes presentaban un rango de edad de 15 a 45 años. Ocho pacientes correspondieron al rango entre 15 y 25 años(16%), dieciséis en el rango de 26 a 30 años(32%), doce en el rango de 31 a 35 años(24%), diez en el rango de 36 a 40 años(20%) y cuatro en el rango de 41 a 45 años(8%). (Ver tabla 1).

En base al número de gestaciones, se determinó lo siguiente:

- * Once pacientes cursaban con su primer embarazo(22%), trece cursaban su segunda gestación(26%), catorce pacientes tenían su tercer embarazo(28%), cinco cursaban con su cuarta gestación(10%) cuatro cursaban con su quinto embarazo(8%) y tres tenían su sexto y séptimo embarazo(6%)(ver tabla 2).

Se tomó en cuenta el término de los embarazos previos de las 50 pacientes(no se incluyen por razones obvias a las primigestas) se encontrarán los siguientes datos:

- * El 76.2% habrían tenido partos, el 12.5% con antecedente de cesárea previa y 11.3% con antecedente de abortos con realización de legrado(no se especifica edad gestacional o si fuerón provocados)(ver tabla 3)

A continuación mencionaremos los diagnósticos de nuestras pacientes así como las edades gestacionales:

- * Abortos diferidos o HMR fuerón un total de 13 casos(26%), en donde uno era de 10 semanas y 12 se encontrarón en el rango de 11 a 19 semanas.

- * Embarazos anembríonicos fuerón 6 casos(12%), en donde 3 se ubicaban en el rango de 10 semanas o menor y 3 en el rango de 11 a 19 semanas.

- * Aborto en evolución se registrarón 2 casos(4%) los cuales se ubicarón en el rango de 10 semanas o menor.

- * Aborto en Inevitable fuerón 10 casos(20%) los cuales se ubican en el rango de 11 a 19 semanas.

- * Enfermedad Trofoblástica gestacional se encontrarón 5 casos(10%) los cuales uno se ubicaba en el rango de 10 semanas o menor y 4 en el rango de 11 a 19 semanas.

- * Obitos se registrarón 5 casos(10%) se ubicaban en el rango de 20 a 30 semanas 4 de ellos y uno en el rango de 31-36 semanas.

- * Embarazos inmaduros con RPM entre las 20 y 24 semanas, se registrarón 6 casos(12%).

- * Otro tipo de patología en los cuales se registrarón 3 casos(6%), los cuales correspondieron a un embarazo de 23 sem con oligohidramnios severo y placenta marginal, un embarazo gemelar de -

22 semanas con RPM y un embarazo anencefálico de 28 semanas(ver - tabla 4).

En base a estas características de nuestras pacientes se registro el tiempo en horas desde la aplicación del misoprostol hasta la expulsión de los productos de la concepción o lograr cambios cervicales satisfactorios para realizar evacuación uterina instrumental. Una vez resuelto el problema, en todas las pacientes se procedio a realizar legrado uterino.

Se encontraron los siguientes datos:

- * En 45 pacientes ocurrió expulsión de producto de la concepción o se logró una dilatación apta para realización de evacuación uterina instrumental(90%), el tiempo transcurrido desde la aplicación del misoprostol hasta dichos logros fué de un rango comprendido entre 0 y 4 horas.

- * Sólo 5 pacientes(10%) se encontraron en un rango de 4-8hrs. para lograr el éxito con el medicamento(ver tabla 5).

- * De nuestras 50 pacientes, 47 respondieron con dosis única de misoprostol intracervical(94%). y sólo 3 hubo necesidad de una segunda aplicación, pero posteriormente se requirió agregar al tratamiento oxitocina para lograr la expulsión de producto de la concepción, cabe mencionar que se trataron del obito de 32 semana así como del anencefalo de 28 semanas y un obito de 28 semanas. (ver tabla 6).

Por último nos referiremos al tiempo de estancia hospitalaria:

- * De nuestras 50 pacientes, 47 se resolvió su problema en un rango de tiempo no mayor de 24hrs. y por lo tanto fueron egresadas aproximadamente a las 8 a 10 hrs. de haberse resuelto el evento obstétrico(94%).

- * Sólo en 3 de nuestras pacientes requirieron una estancia hospitalaria entre un rango de 25 a 49hrs. y se trató de aquellas que requirieron una segunda aplicación del misoprostol además de que se les agrego oxitocina.

Lo anterior debido a que la maduración cervical en estos embarazos se prolongo además que se requirio una 2da dosis del medicamento y se agrego oxitócico para lograr la expulsión de los productos.(ver tabla 7).

ANEXOS:

A continuación mostraremos Tablas y Gráficas de los Resultados Obtenidos.

MISOPROSTOL DOSIS ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.

1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

EDAD DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

AÑOS RANGO DE EDADES	No. DE CASOS	%
16 - 20	1	2
21 - 25	7	14
26 - 30	16	32
31 - 35	12	24
36 - 40	10	20
41 - 45	4	8
TOTAL	50	100

TABLA No. I

MISOPROSTOL, DOSIS ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES

10. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

NUMERO DE GESTACIONES PREVIAS

NUMERO DE GESTACIONES	NUMERO DE CASOS	%
I	11	22
II	13	26
III	14	28
IV	5	10
V	4	8
VI	2	4
VII	1	2
TOTAL	50	100

TABLA NO. II

MISOPROSTOL: DOSIS ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES

1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

RESOLUCION DE LOS EMBARAZOS PREVIOS

FORMA DE RESOLUCION DE LOS EMB PREVIOS	NUMERO DE EVENTOS OBSTETRICOS	%
PARTOS	67	76.2
CESAREAS	11	12.5
ABORTOS	10	11.3
TOTAL	88	100

TABLA No. III

MISOPROSTOL: DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES

1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

· DIAGNOSTICO DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS.

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
ABORTO DIFERIDO O HMR	13	26
EMB ANEMBRIONICO	6	12
ABORTO EN EVOLUCION	2	4
ABORTO INEVITABLE	10	20
EMBARAZO MOLAR	5	10
OBITO(20-36sem)	5	10
EMB INMADUROS DE 20 Y 24 SEM CON RPM	6	12
OTRAS PATOLOGIAS	3	6
T O T A L	50	100

TABLA No. IV

MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES

1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

TIEMPO DE LATENCIA CON D.U. DE MISOPROSTOL(200micrgs).

HORAS	NUMERO DE CASOS	%
0 - 4	45	90
4 - 8	5	10
MAS DE 8	---	---
TOTAL	50	100

TABLA No.V

MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.

1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

DOSIS DE MISOPROSTOL QUE SE REQUIRIERON EN CADA PACIENTE.

MISOPROSTOL 200 <i>microgms.</i>	NUMERO DE CASOS	No. REQUIRIERON OXITOCINA	%
UNA DOSIS	47	0	94
DOS DOSIS	3	3	6
TOTAL	50	3	100

MISOPROSTOL: DOSIS ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES
 1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

HORAS	No. CASOS	%
0 - 24	47	94
25 - 49	3	6
MAS DE 50	---	---
TOTAL	50	100

TABLA No. VII

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

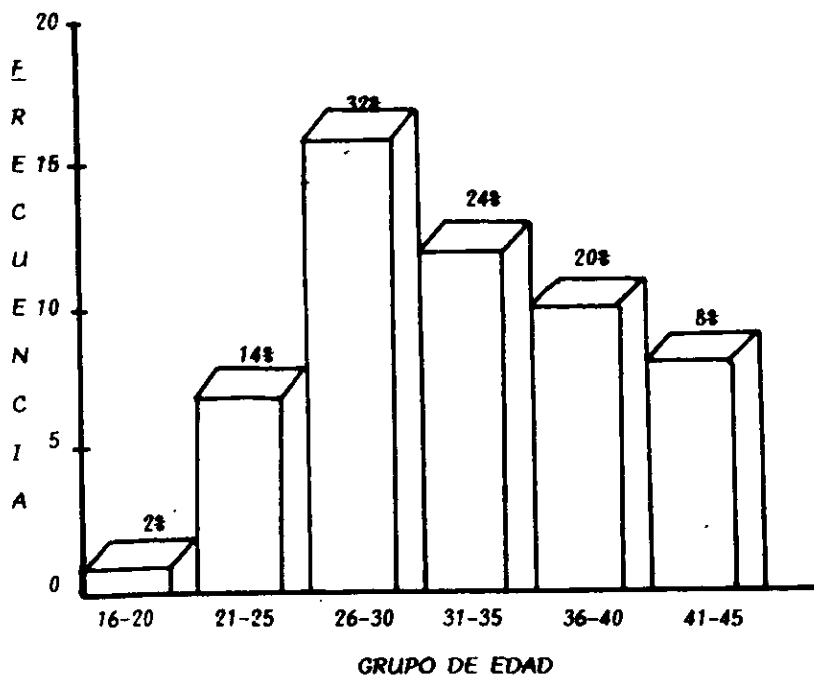
I. S. S. S. T. E.

MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES

10. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.

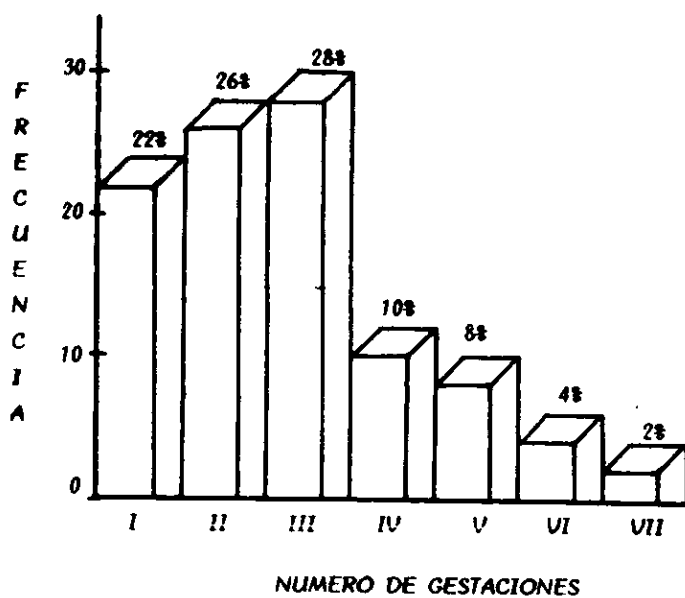
GRUPO DE EDADES.

FIGURA No. 1



FUENTE: Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.
MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.
NUMERO DE GESTACIONES.
FIGURA No. 2

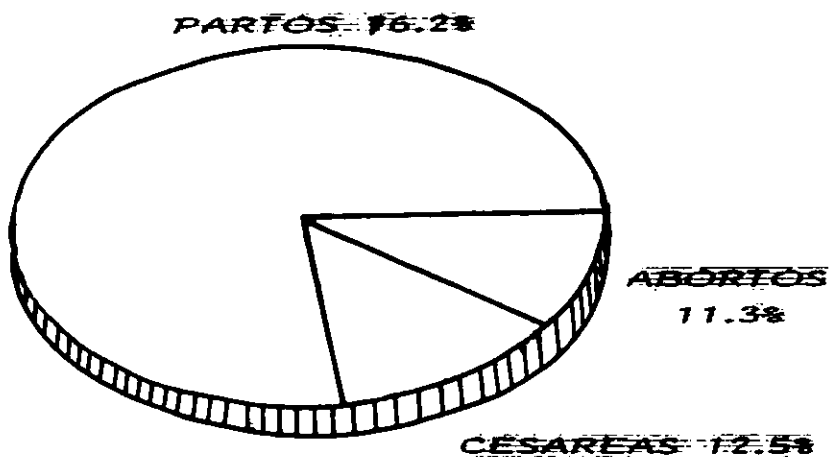


FUENTE: Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

10. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.
MISOPROSTOL DOSIS ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
EMBARAZOS PREVIOS (VIAS DE RESOLUCION).

FIGURA No. 3

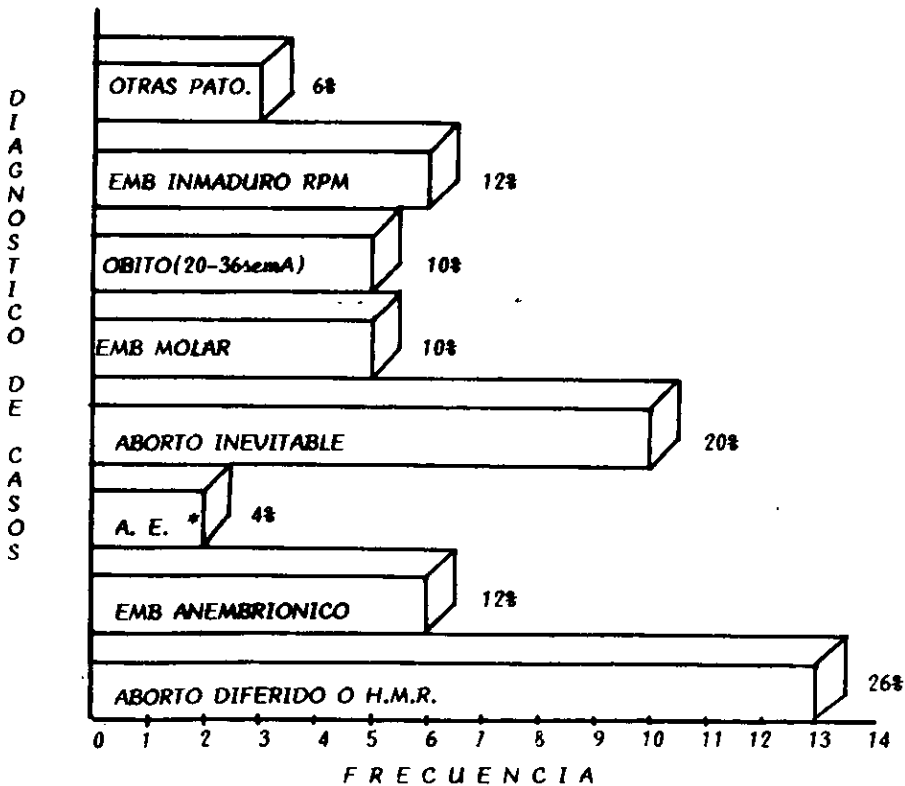


NOTA: SE CONTO CON 11 PRIMIGESTAS.

FUENTE: Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
 I. S. S. S. T. E.
MISOPROSTOL: ÚNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
 1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.
 DIAGNOSTICO DE LOS CASOS.

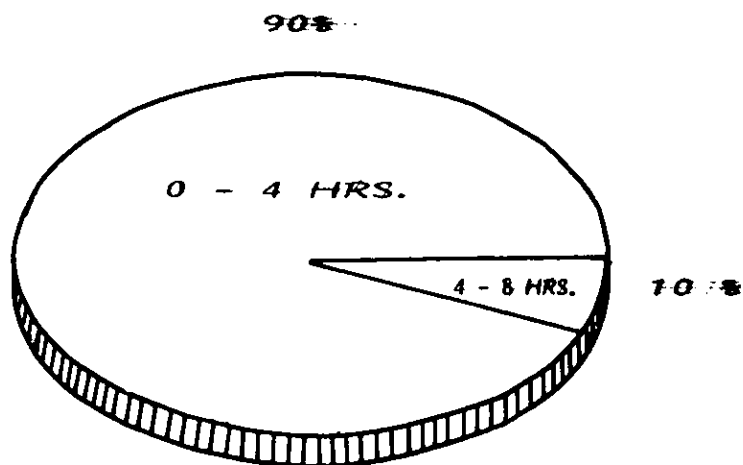
FIGURA No. 4



* ABORTO EN EVOLUCION.

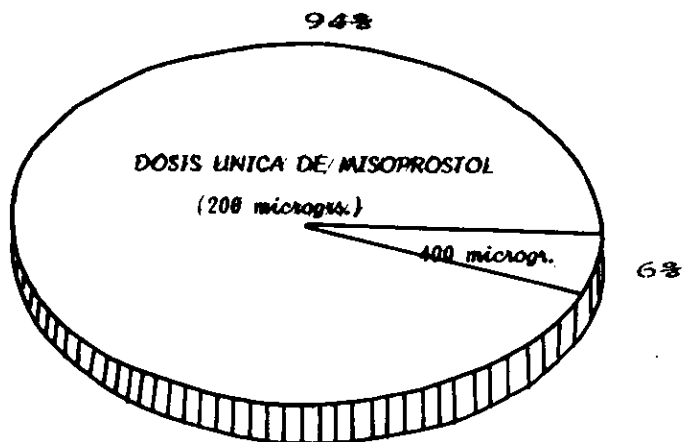
FUENTE: Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.
MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.
TIEMPO DE LATENCIA.

FIGURA No. 5

FUENTE" Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

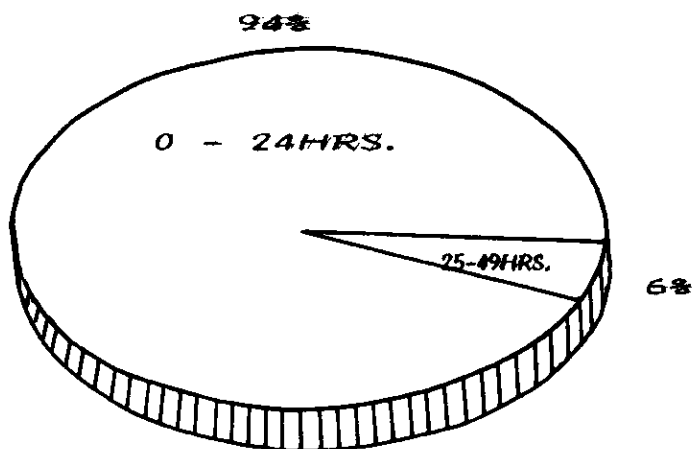
H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.
MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
1o. DE DICIEMBRE DE 1994 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1995.
DOSIS DE MISOPROSTOL.
FIGURA No. 6



FUENTE: Archivo de bioestadística H.R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

H. R. "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.
MISOPROSTOL DOSIS UNICA EN EMBARAZOS NO VIABLES.
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

FIGURS No. 7



FUENTE: Archivo de bioestadística H. R. "G.I. ZARAGOZA" ISSSTE

COMENTARIO.

Se trató de una investigación de tipo básica, experimental, biomédica y clínica, de tipo prospectivo y longitudinal, a ciegas con un riesgo mínimo para la paciente, de bajo costo para la unidad hospitalaria.

En base a este estudio consideró novedoso la utilización de dosis única de misoprostol(200 microgrs.) intracervical, así como la manera de realizar el preparado la cual es sencilla e higiénica. Se han hecho un sin fin de estudios acerca de este medicamento, sin embargo en la gran mayoría se utilizan dosis más altas del mismo, además vías de administración diversas(Oral, fondo de saco vaginal,etc), y con un índice mayor de reacciones secundaria en las pacientes.

La dosis única de misoprostol intracervical llevó en nuestro estudio a una resolución rápida del embarazo patológico y/o complicado, lo que disminuyó la estancia hospitalaria de las pacientes. Además no causó reacciones secundarias en nuestras pacientes y tampoco infección por el sitio de colocación.

Todo estos logros son ventajosos debido, a que, se hacen ahorros hospitalarios, beneficio por lo tanto para la institución y el principal beneficio para nuestras pacientes, ya que se disminuye el riesgo de complicaciones por su patología.

Indiscutiblemente, además de todas las ventajas a las cuales nos llevará esta forma de tratamiento, también se disminuirá o -- eliminará el traumatismo cervical que suele ocasionarse con la -- dilatación instrumental.

Creo conveniente realizar más estudios con dosis única del misoprostol intracervical, y tal vez, este tratamiento poderlo --- aplicar a embarazos con productos viables y cervix desfavorable, ya que, por las diversas bibliografías se ha determinado que no se afecta al feto, además como se trata de una sola dosis(200 microgramos) no existen efectos secundarios en la madre.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

39

CONCLUSIONES.

El objetivo principal del actual estudio era el conocer y analizar los efectos del misoprostol en dosis única intracervical en embarazos no viables y/o complicados. En base a esto, también determinar los grandes beneficios al que nos lleva un tratamiento - como este, no sólo para nuestras pacientes, si no también para la unidad y por lo tanto para nuestra Institución.

Los resultados obtenidos en terminos generales son buenos, ya que no se presentó mortalidad por el manejo del medicamento, además nuestras pacientes tampoco presentaron reacciones secundarias y se favorecieron con dicho manejo.

Comprobamos que los grupos de edad más afectados son los que se encuentran en época altamente reproductiva, aprox. 50%.

Comprobamos que el uso de este tratamiento ofrece un efecto no traumático para el cérvix.

Además, es un medicamento que puede ser usado en embarazos menores de 30 semanas aún con cirugía previa uterina, sin embargo habrá que realizarlo en un número mayor de pacientes.

Se comprobó que en embarazos del tercer trimestre, es decir, - aquellos por arriba de las 28 semanas, generalmente es necesario complementarse con oxitocina para lograr la expulsión del producto. En cambio en EMB menores a esta edad, la dosis única del misoprostol resultó eficaz en múltiples patologías.

La dosis única del medicamento permite que en un lapso no mayor de 4 hrs. existan cambios cervicales importantes o expulsión de productos de la concepción, lo que va a favorecer para la complementación con limpieza instrumental de la cavidad uterina y - por lo tanto, se disminuye: riesgos para la paciente, disminución de horas de estancia hospitalaria, disminución en general de todos los gastos.

Además de lo anteriormente mencionado, este manejo es seguro, de bajo costo, higiénico, no requiere de procesamiento complejo, fácil de aplicar, tolerable por la paciente, facilita la evacuación uterina.

* EMB: Embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonio B, Cassimo B, Luisa A, Staffan B. Aplication of vaginal Misoprostol Before Cervical Dilatation to Facilitate First-Trimester Pregnancy Interruption. *Obstetrics and Gynecology*. Mayo 1994. Vol. 83, N.5, Part.1, Pag. 729-31.
2. Molin A. Risk of the cervix by dilatation for first trimester induced abortion by suction aspiration. *Gynecol Obstet Invest*. 1993; Vol. 35, Pag. 152-4.
3. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. *Gynecol Obstet Invest*. 1993 Vol. 34; Pag. 226-9.
4. Hulka JF, Chepko M. Vaginal prostaglandin E1 analogue(ONO--802) to soften the cervix in first trimester abortion. *Obstet Gynecol*. 1987; Vol. 69, Pag. 57-60.
5. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S. Vaginal Misoprostol for induction of labour in women with late fetal death. *Gynecol Obstet Invest*(in press).
6. Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Drug Dig Sci*. 1985; Vol 30 -- (suppl 11), Pag. 142s-6s.
7. H. Fletcher, S. Mitchell, J. Frederick, D. Simeon, D. Brown. Intravaginal Misoprostol Versus Dinoprostone as Cervical Ripening and Labor-Inducing agents. *Obstetrics and Gynecology*. February 1994. Vol. 83, N.2, Pag. 244-7.
8. Fletcher HM, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent: A double blind clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993; Vol. - 100, Pag. 641-4.
9. Chiara B, Felice P, Luca M, Luciano C, y cols. Corticotropin releasing hormone increases prostaglandin F2alpha activity on human myometrium in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. July 1994, - Vol. 171, N.1, Pag. 126-31.
10. Riley SC, Challis JRG. Corticotropin-releasing hormone production by placenta and fetal membranes. *Placenta*. 1991, Vol.

12. Pag. 105-19.
11. Goland RS, Wardlaw SL, Stark RI, Brown LS, Frantzs AG. High levels of corticotropin releasing hormone immuno-activity in maternal and fetal plasma during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986, Vol. 63, Pag. 1199-202.
12. G. Ohel, S. Haddad, N. Linder. Fetal urine production after induction of labor with prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, Vol. 171, Pag. 1242-3.
13. Margulies M, Voto LS, Campos P. Misoprostol to induce labour. *Lancet.* Jan 4, 1992, Vol 339, Pag. 64.
14. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal -- death. *Am J Obstet Gynecol.* August 1994. Vol. 171, N.2, Pag. 538-41.
15. Dr. H. El-Refaey. Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception.* February 1994, Vol. 49, Pag. 111-4.
16. Sánchez RL, Andrew MK, O. Del Valle G, Delke I.A. Shroeder. Labor Induction with the Prostaglandin E1 methyl analogue Misoprostol versus Oxytocin: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology.* March 1993, Vol. 81, N.3, Pag. 332-6.
17. Mariani-Neto C, Leao EJ, Baretto EM, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labor induction in stillbirth. *Rev Paul Med.* 1987, Vol. 105, Pag. 325-8.
18. Marc JG, T. Scharp, W. Varner. Cervical ripening before induction of labor: A randomized trial of prostaglandin E2 - gel versus low-dose oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, - Vol. 171, N.4, 1092-6.
19. MacLennan AH, Katz M, Creasy R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F2alpha in a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol.* 1985, Vol. 152, Pag. 691.
20. Kierse MJNC. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Re-*

- prod Med. 1993, Vol. 38(supll 1), Pag. 89-100.
21. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. Science. 1982, Vol. 215, Pag. 1396-8.
 22. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. Lancet. 1991, Vol. 338, Pag. 1233-6.
 23. Spatling L, Neuman MR, Huch R, Huch A. Influence of different prostaglandin applications on cervical rheology. Int J Gynaecol Obstet. 1985, Vol. 23, Pag. 269-76.
 24. Randall BG, Van ZA. Overdosage of misoprostol in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994, Vol. 171, N.2, Pag. 561-2.
 25. Varma TR, Norman J. A comparison of three dosages of prostaglandin E2 pessaries for ripening the unfavourable cervix prior to induction of labor. Acta Obstet Gynecol Scand. -- 1984, Vol. 63, Pag. 17.
 26. Thong KJ, Baird DT. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. Dec 1992, Vol. 99, Pag. 1004-7.
 27. Espinosa CAR, Cardenas LG, Pérez CH, Castillo HR, Gómez AJF. Estudio Comparativo entre el misoprostol Vs dinoprostona en relación con madurez cervical en embarazos a término. CMN Ginecología y Obstetricia de México. 1994(suplemento 1), Vol. 62, Pag. 29.(4.09).
 28. Espinosa CAR, Barrera GLA, Marin RRA, Ayuso CJR, Castillo H. Evaluación de los efectos de la dinoprostona sobre la maduración cervical en pacientes con indicación obstetrica de interrupción del embarazo, estudio preliminar. Ginecología y Obstetricia de México. 1992(suplemento 1), Vol. 62, 4.11
 29. Acosta SJA, Hurtado PS. Inducción electiva del Trabajo de Parto con Prostaglandinas E2 intracervical. Ginecología y Obstetricia de México. 1994(supl. 1), Vol. 62, Pag. 30.
 30. Bugnon A, E. Paniagua, Postiglione G, L. Lardizabal. Inducción del trabajo de parto con misoprostol. Ginecología y Obstetricia de México. Dec. 1994. Vol. 62, Pag. 407-14.

31. Macer J, Buchanan D, Yonekura ML. Induction of labor with PGE2 vaginal suppositories. *Obstet and Gynecol.* 1994. Vol. 63, Pag. 664-8.
32. Baravilala WR, Baker C, Morsman JM. Controlled release progstaglandin E2 pessaries. *Lancet* 1990. Vol. 336(i), Pag. 437.
33. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava Edición, en castellano. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1991, Pag. 609-11.
34. Votta R. Parada O y col. *Obstetricia.* 5ta. Edición, Buenos Aires, López Libreros S.R.L., 1993, Pag. 131-34.
35. Jones S.A. Chalis J.R.G. Efectos de la hormona liberadora de corticotrofina y la adrenocorticotrofina sobre la eliminación de prostaglandinas por la placenta humana y las membranas fetales. *Gynecol Obstet Invest* 1990. Vol.29, Pag.165-
36. Villarreal CH. R, Berlanga CMA. Uso de la dinoprostona en pacientes con cervix inmaduro y fetos no viables. *Ginecología y Obstetricia de México* 1993. Vol. 61, Spl. 1, Pag. 31.
37. Triana SHG, Montemayor ECN, Montealvo SME. Uso de Prostaglandinas para maduración cervical. *Ginecología y Obstetricia de México* 1993. Vol. 61, Spl. 1, Pag. 31.
38. Ovalle AI, Vargas ZD, Espinoza GM, Luna OG. Uso de Prostaglandinas PGE2 como inductores de maduración cervical. *Ginecología y Obstetricia de México* 1993. Vol. 61, Spl.1, Pag.31.
39. Uldberg N, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U. Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin E2. *Gynecol Obstet Invest* 1983 Vol. 15, Pag. 291.
40. Elger W, Fahrenrich M, Beier S. Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs *Am J Obstet Gynecol* 1987. Vol. 157, Pag. 1065.
41. Wolf JP, Sinosich M, Anderson TL. Progesterone antagonist (RU486) for cervical dilation, labor induction, and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1989. Vol. 160, Pag. 45.
42. Nakayama T, Tahara K, Yanaihara T. Ripening human cervix: Steroid concentrations and proline hydroxylase activity in

- cervical tissue. Presented at the Tenth World Congress on -- Obstetric Gynecology. San Francisco, CA. October 17, 1982.
43. Ishikawa M, Shimizu T. Dehydroepiandrosterone sulfate and induction of labor. *Am J Perinatol* 1989. Vol. 6, Pag. 173.
 44. Shepherd JH, Knuppel RA. The role of prostaglandins in ripening the cervix and inducing labor. *Clin Perinatol* 1981. Vol. 8 -- Pag. 49.
 45. Seilers SM, Hodgson HT, Mitchell MD. Release of Prostaglandins after amniotomy is not mediated by oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1980. Vol. 87, Pag. 43.
 46. Mitchell MD, Flint APF, Bibby J. Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. *Br Med J* 1977; Vol. 2, Pag. 1183.
 47. Blumenthal PD. Prospective comparison of Dilapan and laminaria for pretreatment of the cervix in second-trimester induction - abortion. *Obstet Gynecol* 1988. Vol. 72, Pag. 243.
 48. Wheeler RG, Schneider K. Properties and safety of cervical dilators. *Am J Obstet Gynecol* 1983. Vol. 164, Pag. 597.
 49. Blumenthal PD, Ramanauskas R. Randomized trial of Dilapan and laminaria as cervical ripening agents before induction of labor. *Obstet Gynecol* 1990. Vol. 75, Pag. 365.
 50. Wells EC, Hulka JF. Cervical dilation: a comparison of Lamical and Dilapan. *Am J Obstet Gynecol* 1989. Vol. 161, Pag. 1124.
 51. Kazzi GM, Bottoms SF, Rosen MG. Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982. Vol. 60, Pag. 440.
 52. Evaldson GR, Fianu S, Jonasson A, Larsson B, Nord CE. Does the hygroscopic property of the laminaria tent imply a risk for ascending infection in legal abortions? *Acta Obstet Gynecol - Scand* 1986. Vol. 65, Pag. 257.
 53. Karim SMM, Trussell RR, Patel RC. Responses of pregnant human uterus to prostaglandin F2a. induction of labour. *Br Med J* -- 1968. Vol. 4, Pag. 621.
 54. Bernstein P, Leyland N, Gurland P, Gare D. Cervical ripening and labor induction with PGE2 gel: a placebo-controlled study.

- Am J Obstet Gynecol 1987. Vol. 156, Pag. 336.
55. Yonekura ML, Songster G, Smith-Wallace T. Preinduction cervical priming with PGE2 intracervical gel. Am J Perinatol 1985. Vol. 2, Pag. 305.
56. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava Edición, en castellano. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. 1991, Pag. 588,589,593,594,595,598,886.
57. Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología 1994. INPer. Editorial Marketing y Publicidad de México. Pag. N.O. 01-1, 26-1, 18-1, 34-1.
58. John D. Thompson, Jhon A. Rocck, Te Linde. Ginecología Quirúrgica. Séptima Edición. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. 1993, Pag. 302.
59. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Atención del Trabajo de Parto. Editorial Interamericana*McGraw-Hill. Vol. 3, 1992. - Pag. 559,460-66.
60. D.N. Danforth. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Cuarta Edición. Editorial Interamericana. 1988. Pag. 310-311.