



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de ginecología y obstetricia**

**Eficacia del uso de orciprenalina para
disminuir la polisistolia en pacientes en
preinducción de trabajo de parto con
misoprostol endovaginal**

Tesis

**Que para obtener el título de especialista en:
Ginecología y Obstetricia**

PRESENTA

EMMA ELIZABETH BARLA MUÑOZ

DR. VALETÍN IBARRA CHAVARRÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA

DIRECTOR DE TESIS

DR FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA

ASESOR METODOLÓGICO



MEXICO, D. F.

AÑO 2007



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“EFICACIA DEL USO DE ORCIPRENALINA PARA DISMINUIR LA
POLISISTOLIA EN PACIENTES EN PREINDUCCIÓN DE TRABAJO
DE PARTO CON MISOPROSTOL ENDOVAGINAL_”**

DR. ENRIQUE GOMEZ SANCHEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A la mujer más grande, bella e inteligente que he conocido, mi amiga, mi cómplice, mi conciencia, mi fortaleza, quien ha estado conmigo en los momentos más difíciles siempre con la palabra adecuada, siempre dándome las armas para enfrentarme a la vida, viéndome crecer sin imponerme su voluntad, sin ella nunca hubiera llegado hasta donde estoy hoy.

Esa mujer eres tú mamá, este trabajo es tuyo, gracias por existir.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme puesto en este camino y conservarme en él

A mi padre Ruben Barla Turbay, por enseñarme que nada está escrito, que tu camino lo construyes cada día y ser un ejemplo. Por recordarme cada día el orgullo que soy para él. Eres mí ídolo papito

A mi hermano Ruben Barla Muñoz por ser mi complemento en esta vida, sin él no existiría yo, por las largas horas de plática y tanta risa, te adoro gordo

A la familia Pérez Muñoz y Muñoz Rodríguez, mi familia, siempre junto a mi, dándome felicidad y amor

A mi abuela, ejemplo de juventud y alegría

Al Dr. Salvador Espino y Sosa, maestro, amigo. Por ser pilar de mi formación y desarrollo personal y profesional. Este trabajo no basta para expresar lo honrada que me siento de contar con su amistad

Al Dr. Ricardo García Cavazos por ser un guía y haberme apoyado durante todo este camino, siempre con una sonrisa

Al Dr. Carlos Neri Méndez, mi maestro y amigo, por tanto apoyo

Al Dr. Francisco Ibarguengoitia Ochoa por sus enseñanzas basadas en el ejemplo diario

Al Dr. Jorge Beltrán Montoya mi maestro ejemplo de tenacidad y disciplina

Al Dr. Martín Granados, por su paciencia y comprensión, esta vida no me alcanza para agradecerle lo que hizo y sigue haciendo por mí.

A mis amigos, quienes no necesitan mención, ellos lo saben

RESUMEN

Objetivo: Comparar la tasa de cesáreas, polisistolia, hipertonía uterina y síndrome de hiperestimulación uterina usando orciprenalina durante preinducción con misoprostol, con la preinducción sólo con misoprostol

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego.

Marco de referencia: El embarazo se debe interrumpir vía vaginal en las situaciones médicamente permisibles. Al llegar a la semana 41 dado que la mortalidad perinatal se incrementan a partir de esta edad gestacional. El misoprostol, fármaco de elección para preinducción, tiene la desventaja de producir polisistolia e hipertonía culminando en cesárea el 70%. Este protocolo asocia al uso de misoprostol un fármaco (orciprenalina) que inhibe las contracciones y así pretende disminuir el número de cesáreas y complicaciones.

Pacientes: 30 mujeres con embarazo de término en preinducción con misoprostol

Intervenciones: se aplicó misoprostol endovaginal, además de una solución intravenosa con orciprenalina o placebo en goteo continuo, hasta alcanzar índice de Bishop de 6, al llegar a la resolución se registraron los resultados perinatales, vía de resolución y complicaciones.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos para complicaciones en el recién nacido ($p=0.4$), hipertonía uterina, polisistolia ($p=0.6$), síndrome de hiperestimulación uterina ($p=0.6$), ni vía de resolución ($p=0.46$).

Conclusiones: No es necesario el uso de orciprenalina durante la preinducción con misoprostol del trabajo de parto, pero son necesarios estudios subsiguientes para definir el papel de la orciprenalina durante la preinducción.

ABSTRACT

Objective: To compare rates between caesarean section, tachysystole, uterine hypertonicity and uterine hyperstimulation syndrome, using orciprenaline during labour induction with misoprostol, and without orciprenaline, only misoprostol.

Study design: Randomized placebo controlled trial, triple blind.

Background: After 41 gestational age weeks the adverse perinatal outcomes increases greatly. The vaginal delivery is the preferred route to interrupt pregnancy. The misoprostol has been used for labour induction but this drug has several side effects, such as, tachysystole, uterine hypertonicity and uterine hyperstimulation syndrome, with an increase of caesarean delivery (70%). We studied the association between misoprostol and orciprenaline a drug that inhibits excessive uterine activity and decrease rate of caesarean delivery.

Participants: 30 pregnant women at term in induction of labour with misoprostol.

Procedures: Subjects received intracervical misoprostol plus intravenously orciprenaline or placebo, patients were given drugs until get Bishop index score of 6. The patients were followed to registry the perinatal compliations

Results: There where not statistically significant differences between groups to tachysystole, uterine hypertonicity uterine hyperstimulation syndrome, rate of caesarean delivery and neonatal outcome.

Conclusions: The use of orciprenaline is not necessary during labour induction with misoprostol, more studies must be done to define de orciprenalina role in labour induction

ÍNDICE

Capítulo 1

Introducción	1
Marco Teórico.....	3
Pregunta de investigación.....	5
Justificación.....	6
Objetivos.....	6
Hipótesis.....	6

Capítulo 2

Material y métodos.....	7
Diseño del estudio.....	7
Método de aleatorización.....	7
Tamaño de la muestra.....	7
Criterios de inclusión y exclusión.....	8
Variables del estudio.....	9
Recolección de datos.....	11
Aspectos éticos.....	11

Capítulo 3

Resultados	12
------------------	----

Capítulo 4

Discusión.....	16
----------------	----

Capítulo 5

Anexos.....	18
-------------	----

Capítulo 6

Referencias bibliográficas.....	25
---------------------------------	----

Curriculum

INTRODUCCIÓN

Es un hecho conocido el día de hoy que los protocolos para el seguimiento del embarazo prolongado se están abandonando debido a que está demostrado que la mortalidad fetal y neonatal se incrementan cuando se permite que la gestación continúe por más de 41 semanas. En nuestra institución (Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes INPerIER) tenemos contemplada la interrupción de la gestación al cumplir ésta edad gestacional, llevándose a cabo por la vía vaginal en las situaciones médicamente permisibles. Con éste fin se interna a la paciente, por supuesto con una vía endovenosa permeable, y permaneciendo bajo estricto control obstétrico y perinatal se le aplica misoprostol por la vía vaginal. Este fármaco tiene la ventaja de que facilita el parto debido a que provoca que se reblandezca y dilate el cérvix uterino pero tiene la desventaja, cuando hablamos de ésta situación, de provocar también contracciones uterinas más frecuentes e intensas de lo deseable, de tal forma que en éste grupo de pacientes tenemos, el día de hoy, un porcentaje de operación cesárea cercano al 70%. La hipótesis del presente protocolo fue en torno a la idea de que si asociamos al uso de misoprostol un fármaco que inhiba las contracciones podremos bajar el número de cesáreas y nos permitiría tener un mejor control del binomio materno fetal.

Tomamos en cuenta que ya se contaba con una conducta institucional que somete a preinducción con misoprostol pacientes con indicaciones precisas referidas en las normas, se aprovecharon ese grupo de pacientes para realizar este protocolo.

Se estudió el beneficio que tiene utilizar un agente de uteroinhibición (orciprenalina) aunado al uso de misoprostol en pacientes en preinducción, buscando conseguir el efecto benéfico de maduración cervical del misoprostol, a la par que se reduce su principal efecto adverso que es la actividad uterina exagerada (polisistolia) y así evitar el alto número de cesáreas por este efecto adverso, al lograr la dilatación del cuello uterino se suspendió el tratamiento que inhibe las contracciones y se continuó con la conducción del trabajo de parto. El primer grupo fue el que ya existía en el INPerIER al que se aplica normalmente misoprostol en gel vía vaginal 50 microgramos (mcg) cada 6 horas, como dijimos con una vena permeable. Este es el grupo control y el segundo grupo estuvo constituido por pacientes a las que se aplicó igualmente el misoprostol intravaginal más orciprenalina intravenosa (la orciprenalina es un fármaco ampliamente usado en mujeres embarazadas para inhibir el trabajo de parto pretérmino). Se reclutaron 30 pacientes ya valoradas por su médico adscrito para preinducción de trabajo de parto, por la mañana en urgencias, se revisó el expediente y a la paciente para verificar que cumpliera con los requisitos para ingreso a nuestro protocolo ya que todas contaban con indicación de preinducción, ahí se solicitó su consentimiento para ingreso al protocolo y se eligieron de manera aleatoria su entrada para placebo u orciprenalina más misoprostol. Al llegar a piso se tomó un registro cardiotocográfico de 20 minutos como habitualmente se hace con todas la

pacientes, posteriormente se inició la preinducción con o sin uteroinhibición, durante el experimento se tomaron los registros que fueron necesarios, las pacientes que presentaron alguna complicación se interrumpieron vía abdominal como siempre se hace siguiendo los criterios ya existentes. Una vez lograda la maduración cervical se interrumpió la orciprenalina y se continuó con la preinducción durante 4 horas más, que es el tiempo que tarda en desaparecer el efecto del betamimético. Posteriormente se evaluó el resultado de la intervención estudiando por que vía se resolvió el embarazo, las complicaciones maternas y el resultado fetal.

La vía de resolución del embarazo en pacientes que ingresan a preinducción con misoprostol es paradójicamente en su mayoría abdominal usando los criterios de preinducción establecidos en la norma institucional, la proporción de resolución abdominal sobre la vaginal es del 78% en una revisión retrospectiva de expedientes que realizamos, una resolución abdominal sobre un plan que ya había sido establecido como vaginal. Una de las principales causas de esta vía de resolución son las complicaciones causadas por el medicamento que utilizamos para inducir la maduración cervical (polisistolia, hipertónía y síndrome de hiperestimulación uterina (SHU)), recordando que del misoprostol sólo deseamos su efecto en la maduración cervical no en la actividad uterina. La polisistolia que es causa directa o indirecta de cesáreas (como a través de trazos cardiotocográficos anormales que obligan a optar por la vía abdominal).

El uso de un medicamento betamimético (que de manera protocolizada utilizamos normalmente para inhibir las contracciones en embarazos pretérmino y que se puede usar desde la semana 21 hasta el término sin complicaciones fetales o maternas de importancia) que disminuye este efecto adverso, teóricamente debería de disminuir esta tasa de complicaciones y por ende la tasa de cesáreas por estas complicaciones, disminuyendo a su vez las complicaciones generadas por esta vía de resolución, para las cuales tienen mayor susceptibilidad este tipo de pacientes (que están expuestas a más revisiones vaginales y cursan con un trabajo de parto más prolongado, por lo tanto están en mayor riesgo de infección puerperal).

El presente estudio comparó las vías de resolución y las complicaciones entre pacientes que fueron preinducidas al trabajo de parto con misoprostol y placebo o con misoprostol aunado a orciprenalina.

MARCO TEÓRICO

La inducción de trabajo de parto se define como el producir el inicio de contracciones uterinas, antes del inicio espontáneo del trabajo de parto. En algunas circunstancias es necesario inducir el trabajo de parto buscando el beneficio fetal o materno o simplemente buscando la terminación de un embarazo prolongado, actualmente, existen guías descritas y aprobadas para incluir a las pacientes que deben ser preinducidasⁱ ⁱⁱ (En nuestro protocolo la indicación de preinducción se guió por las normas del INPerIER)ⁱⁱⁱ

Los métodos descritos para la preinducción son: oxitocina, prostaglandinas, análogos de prostaglandinas (como misoprostol), estimulantes de músculo liso, ruptura artificial de membranas y estimulación de pezones^{iv}

De forma reciente existen numerosas publicaciones en donde el misoprostol ha sido utilizado en la inducción del trabajo de parto a término en presencia de fetos viables, ya sea con administración vaginal u oral, con seguridad comprobada y ventajas económicas. Sin embargo, tiene el problema de que puede provocar una actividad uterina aumentada que resulta en resolución del embarazo vía abdominal.^v La última actualización de la revisión sistemática de la base Cochrane incluye cinco estudios que analizan el efecto del misoprostol contra placebo encontrando una clara eficacia del misoprostol para madurar el cérvix (Probabilidad de continuar sin modificaciones cervicales por 12 a 24 horas: RR 0.09, IC 95% 0.03 a 0.24. Falla para lograr un nacimiento en las siguientes 24 horas: RR 0.36, IC 95% 0.19 a 0.68), aunque aunado a esto se observa un aumento significativo en la tasa de efectos adversos (Síndrome de hiperestimulación uterina: RR 11.66, IC 95% 2.78 a 49).

El cuello uterino es un órgano único constituido por proteínas de matriz extracelular, colágeno, elastina y glucosaminoglucanos, al final de la gestación el cuello sufre cambios morfológicos intensos denominados maduración y reblandecimiento, para un clínico la aparición de estos cambios es indispensable para un parto normal. Alteraciones en este proceso llevan a partos pretérmino o embarazos prolongados, en el caso de presentarse un embarazo prolongado está indicada la preinducción de trabajo de parto^{vi}

El índice de Bishop es una evaluación clínica de cinco características cervicales que permiten valorar su estado durante el trabajo de parto: Borramiento, consistencia, dilatación y posición cervicales a esto se suma la altura de la presentación. Cada parámetro se califica con puntaje de 0, 1 y 2 de acuerdo a sus características.ⁱⁱⁱ

Se dice que un cérvix no es favorable para conducción de trabajo de parto cuando el índice de Bishop es menor de 4, la maduración a un Bishop de 4 ó más se puede lograr con prostaglandinas (misoprostol) y así lograr un parto vaginal.

El misoprostol un metil éster de prostaglandina E1 adicionalmente metilado con C-16, barato, fácil de conservar y con efectos sistémicos escasos. Sus tres complicaciones obstétricas principales son polisistolia, hipertonia uterina y síndrome de hiperestimulación uterina, efectos causados porque además de actuar a nivel local (cérvix) el fármaco tiene absorción en el resto del cuerpo uterino. Comparado con la oxitocina causa polisistolia en un 70% de los casos de preinducción (7). Es muy usado en la inducción del trabajo de parto y en la inducción de trabajo de parto. Se asocia a mejor inducción de parto vaginal en 24 horas y a hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardiaca fetal, comparado con prostaglandina E2 y oxitocina. A pesar de que es un tema de vanguardia, aún se requieren más estudios para conocer la dosis y vía de administración ideales, la posología más aceptada es 50 microgramos cada 6 horas por 4 dosis vía vaginal en presentación en gel. Después de su administración vaginal se espera el pico máximo a 80 minutos con una concentración sérica de 165 picogramos / minuto, con concentración sérica prolongada. La actividad uterina empieza a los 30 minutos y disminuyen en las siguientes 2-4 horas.^{vii}

El mecanismo de acción del misoprostol en la actividad uterina se debe al impulso hormonal que lleva la formación de uniones estrechas, que facilitan la contracción coordinada del miometrio y aumentan su sensibilidad a la oxitocina,^{iv} en el cuello la administración de prostaglandinas aumenta la dilatación vascular en el cérvix, con aumento de la migración de leucocitos y neutrófilos de la circulación materna ingresando al estroma, la interleucina 8 también aumenta su concentración en el tejido cervical y aumenta los neutrófilos ricos en colagenasa, lo anterior, amplifica la cascada de la inflamación, por lo tanto se rompen las uniones de colágena y se deshidrata el tejido cervical cambiando la composición de los complejos de proteoglucanos. Lo descrito lleva a maduración cervical.^{viii} Con el uso de misoprostol se reduce la necesidad de uso de oxitocina para inducir actividad uterina, sin embargo como ya se mencionó aumenta el porcentaje de hiperestimulación uterina, situación que en este estudio se pretende reducir con el uso concomitante de orciprenalina, hasta el momento no existen estudios que demuestren el aumento o disminución en el índice de cesáreas al usar misoprostol comparado con el uso concomitante de PGE1 y betamimético. (En nuestro instituto si es marcado el aumento en el índice de cesáreas). Tampoco existen estudios que demuestren exactamente el resultado perinatal en pacientes preinducidas con misoprostol.^{ix}

Desde 1985 se encuentra descrito que aplicar betamiméticos a pacientes a las que se ha aplicado prostaglandina para maduración cervical, disminuye la incidencia de cesáreas y acidosis neonatal en comparación con el uso de oxitocina.

Los betamiméticos tienen potencial tocolítico mediante su acción en células miometriales y suprimen la acción sobre la actividad uterina de oxitocina y prostaglandinas. Sin ningún efecto sobre la maduración cervical, ya que la actividad uterina no es necesaria para el reblandecimiento cervical.

La conclusión de Goeschen y cols. Es que los betamiméticos suprimen la actividad uterina indeseable en pacientes en preinducción con prostaglandinas, pero que se necesitan estudios adicionales para conocer el fármaco ideal y la dosis.^x

Guzmán y cols. sugieren aplicar orciprenalina intravenosa y aumentarla cada 10 minutos por 6 a 8 horas con el fin de que el efecto úteroestimulante se inhiba y se tenga solamente el efecto sobre la colágena del cérvix, posteriormente se procede a suspender la uteroinhibición y se permite que la PGE1 estimule libremente la actividad uterina^{xi}

Egarter y cols encontraron que cuando existe hiperestimulación uterina se puede revertir fácilmente con betamiméticos sin efectos adversos aparentes.^{xii}

Dicho lo anterior en nuestro estudio pretendemos demostrar el efecto benéfico sobre la actividad uterina de la orciprenalina en pacientes en preinducción con misoprostol y así normar su uso concomitante.

ⁱ Induction of Labor. ACOG Practice Bulletin. Compendium Of Selected Publications 2004: 412-421. En Prensa 2007.

ⁱⁱ Calder AA. Review of prostaglandin use in labour induction. Br J Obstet Gynecol 1997; (104) supp 15: 2-7

ⁱⁱⁱ Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. México; 2003.

^{iv} Stitely M, Satin AJ. Fármacos para la maduración cervicouterina y estimulantes del útero. Clin Obstet Gynecol 2005; 113-122.

^v Crowther D. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2)

^{vi} Leppert P. Anatomía y fisiología de la maduración cervical. Clin Obstet Gynecol 2005; 257-267.

-
- vii Homfeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Database of systematic reviews 2005; 1: 1-199. En Prensa 2007.
- viii Sohan K, Wiggins R, Soothill P. Cervical physiology and labour. Fet Mat Med 1999 review;11: 135-141
- ix Homfeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Database of systematic reviews 2005; 1: 1-199 En Prensa 2007.
- x Goeschen K, Fuchs AR, Fuchs D. Effect of B-mimetic tocolysis on cervical ripening and plasma prostaglandin F₂ metabolite after endocervical application of prostaglandin E₂. Obstet Gynecol 1985; 2(65): 166-171
- xi Guzmán A, Alfaro N, Valadez I. Efectividad del misoprostol intravaginal en la reducción de cesáreas, en primíparas y multíparas con ruptura prematura de membranas y embarazo de término. Perinatol Reprod Hum 2000; 14: 197-205
- xii Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. Am J Obstet Gynecol 1990; 3 (163): 794-79

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Aplicar en forma conjunta orciprenalina más misoprostol a mujeres en preinducción de trabajo de parto, disminuye la polisistolia en comparación con sólo aplicar misoprostol?

JUSTIFICACIÓN

La tasa de cesáreas en pacientes que ingresan a preinducción es del 78% en una revisión retrospectiva en el INPerIER, la primera causa de esta vía de resolución son las complicaciones generadas directa o indirectamente por los efectos del misoprostol sobre la actividad uterina. El uso conjunto de un medicamento betamimético, teóricamente, contrarresta estos efectos adversos y disminuye la tasa de cesáreas en este tipo de pacientes, reduciendo así las complicaciones por esta vía de resolución y los costos en la atención materna.

Se ha encontrado que el porcentaje de polisistolia en pacientes en preinducción con misoprostol es del 70% en comparación con 11% en pacientes preinducidas con oxitocina. ¡Error! Marcador no definido.

OBJETIVOS

1. Comparar la tasa de cesáreas al usar orciprenalina durante la preinducción de misoprostol, con la preinducción sólo con misoprostol
2. Comparar la tasa de polisistolia al usar orciprenalina durante la preinducción de misoprostol, con la preinducción sólo con misoprostol
3. Comparar la tasa de hipertonia uterina al usar orciprenalina durante la preinducción de misoprostol, con la preinducción sólo con misoprostol
4. Comparar la tasa de Síndrome de hiperestimulación uterina al usar orciprenalina durante la preinducción de misoprostol, con la preinducción sólo con misoprostol

HIPÓTESIS

- La proporción de polisistolia es menor en el grupo en que se usa orciprenalina en comparación de placebo en pacientes en preinducción del trabajo de parto.
- La proporción de cesáreas es menor en el grupo en que se usa orciprenalina en comparación de placebo en pacientes en preinducción del trabajo de parto.

- La proporción de casos complicados con hipertonía es menor en el grupo en que se usa orciprenalina en comparación de placebo en pacientes en preinducción del trabajo de parto.
- La proporción de casos con síndrome de hiperestimulación uterina es menor en el grupo en que se usa orciprenalina en comparación de placebo en pacientes en preinducción del trabajo de parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, de dos brazos paralelos

Realizado en el Instituto Nacional de perinatología durante un año, cuyo universo de estudio fue pacientes embarazadas cuya gestación fue susceptible de preinducción con misoprostol

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Se realizó mediante una asignación aleatoria simple con una tabla de números aleatorios, el laboratorio de farmacología fungió como monitor externo. Una vez determinado el fármaco o placebo se ocultó cada identidad y solo se conservó el número consecutivo etiquetado en el ampolla.

Las ampollas se prepararon en el departamento de farmacología y sólo ahí se sabía que ampolla tenía orciprenalina y que ampolla tenía placebo, por lo que ni el médico, ni la enfermera, ni la paciente supieron que solución se estaba aplicando.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No existen estudios en la literatura que comparen las variables resultado que en este proyecto se propusieron en grupos de misoprostol vs misoprostol más orciprenalina, dado que pretendíamos contrarrestar los efectos secundarios del misoprostol, pensamos que es válido para calcular el tamaño de la muestra basarnos en estudios que comparan en uso de misoprostol con oxitocina. Al final del estudio se compararon los resultados y al no encontrar diferencias significativas se calcularía el poder del estudio.

Se calculó el tamaño de la muestra de forma tentativa y con el fin de mostrar la factibilidad del estudio con el porcentaje ya conocido de polisistolia al utilizar misoprostol y el porcentaje de las mismas con oxitocina, tomando en cuenta que el porcentaje de polisistolia es de 70% al usar misoprostol y 11% al usar oxitocina. ¡Error! Marcador no definido.

Se utilizó la fórmula para comparación de proporciones (anexo 1) (tomado de Hulley 1993 Apéndice 13.B)ⁱ

No contamos con datos suficientes para calcular tamaño de la muestra en base la variable resultado tasa de cesáreas, por lo que este es un estudio piloto a 30 pacientes para observar el tamaño del efecto y calcular el tamaño de la muestra definitivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con 41 semanas de embarazo ó más.¡Error! Marcador no definido.

Nota: La preinducción de trabajo de parto es un procedimiento que se realiza de forma convencional y protocolizada en el INPerLER, las pacientes que ingresan a dicho protocolo deben cumplir con una serie de criterios preestablecidos en las normas y procedimientos de ginecología y obstetricia, el presente proyecto aleatorizó a un subgrupo de estas pacientes que ya habían sido aceptadas para preinducción.

- Pacientes candidatas a preinducción de trabajo de parto:
 - Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo
 - ruptura prematura de membranas
 - corioamnioitis
 - embarazo de 41 semanas de embarazo ó más
 - Óbito

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con ruptura prematura de membranas
- Pacientes con patologías de base que contraindiquen el uso de orciprenalina
 - Trastornos del ritmo tipo taquicardia
 - Diabetes Mellitus en descontrol
 - Hipertiroidismo en descontrol
 - Enfermedad hipertensiva del embarazo
 - Exacerbación aguda de asma
- Inserción baja o previa de placenta
- Hemorragia transvaginal transcervical
- Anomalías de la presentación o situación fetal
- Infección viral activa documentada en el canal del parto
- Antecedente de cirugía uterina con ingreso a cavidad
- Pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores de MAO y antidepressivo tricíclicos
 - Desproporción céfalo-pélvica
 - Prolapso o procúbito de cordón
 - Sufrimiento fetal

- Glaucoma
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática. ¡Error! Marcador no definido.

Criterios de exclusión:

- No se plantean criterios de exclusión, las pérdidas por cualquier motivo se analizarán por intensión de tratamiento

VARIABLES EN ESTUDIO

Grupo de estudio:

○ Definición conceptual: Preinducción de trabajo de parto con misoprostol más un agente útero-inhibidor: Es el inicio de modificaciones cervicales y actividad uterina mediante el uso de fármacos del tipo de prostaglandinas agregando orciprenalina para disminuir la actividad uterina orciprenalina.

○ Definición operacional: Es la aplicación de 50 mcg de misoprostol en gel vía vaginal en el fondo de saco posterior en pacientes con un índice de Bishop de 2 a 4, cada 6 horas hasta lograr un índice de Bishop de 6, con el inicio de infusión de orciprenalina a una dilución de 4 mcg/mL (Orciprenalina cinco ampulas de 50mcg en 1000 ml de Hartman, 10 gotas minuto, por 6-8 horas), al lograr el efecto cervical se suspende la utero-inhibición. ¡Error! Marcador no definido.

- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Nivel de medición: misoprostol más orciprenalina
Misoprostol más solución Hartman

Grupo de control:

○ Definición conceptual: Preinducción de trabajo de parto con misoprostol más solución Hartman como placebo: Es el inicio de modificaciones cervicales y actividad uterina mediante el uso de fármacos del tipo de prostaglandinas agregando solución Harman.

○ Definición operacional: Es la aplicación de 50 mcg de misoprostol en gel vía vaginal en el fondo de saco posterior en pacientes con un índice de Bishop de 2 a 4, cada 6 horas hasta lograr un índice de Bishop de 6, con el inicio de infusión de solución Hartman 1000 ml a 10 gotas por minuto.

- Tipo de variable: cualitativa nominal

- Nivel de medición: misoprostol más Hartman / Misoprostol más orciprenalina

Variables resultado

Vía de resolución:

- Definición conceptual: Parto ó cesárea
- Definición operacional: Parto: proceso mediante el cual el producto de la concepción y sus anexos son expulsados del organismo materno a través de las vías genitales. ¡Error! Marcador no definido.

Cesárea: es el nacimiento de un feto por medio de una incisión en la pared abdominal y en la pared uterina.ⁱⁱ

- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Esta variable se midió durante la preinducción del trabajo de parto
- Nivel de medición: parto o cesárea

Polisistolia

- Definición conceptual: Es cuando se presentan más de 5 contracciones en 10 minutos durante 20 minutos. ¡Error! Marcador no definido.
- Definición operacional: cuando se demostró que existían más de 5 contracciones en 10 minutos por 20 minutos mediante un trazo en papel de un registro tocográfico ó mediante la palpación de las mismas por el investigador.
- *Esta variable se midió durante la preinducción del trabajo de parto.
- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Nivel de medición: polisistolia o no polisistolia

Hipersistolia o hipertonia

- Definición conceptual: Es cuando una contracción dura 2 minutos ó más. ¡Error! Marcador no definido.
- Definición operacional: fue cuando se demostró que se presentaron una ó más contracciones de 2 minutos ó más mediante un trazo en papel de un registro tocográfico ó mediante la palpación de las mismas por el

investigador

- *Esta variable se midió durante la preinducción del trabajo de parto
- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Nivel de medición: con hipertonía o sin hipertonía

Síndrome de hiperestimulación uterina (SHU)

- Definición conceptual: Es cuando existe polisistolia o hipersistolia con cambios en la frecuencia cardiaca fetal como desaceleraciones persistentes, taquicardia ó disminución de la variabilidad **¡Error! Marcador no definido.**

- Definición operacional: fue cuando se demostró que se presentó hipersistolia o polisistolia más desaceleraciones, ó taquicardia o disminución de la variabilidad mediante un trazo en papel de un registro tocográfico.

- *Esta variable se midió durante la preinducción del trabajo de parto
- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Nivel de medición: con síndrome de hiperestimulación uterina o sin síndrome de hiperestimulación uterina

El resultado terapéutico comparó cada una de las variables resultado, siendo la variable más importante la tasa de cesáreas.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó mediante interrogatorio directo y mediante el análisis de expediente clínico los datos obtenidos se compilaron en una hoja de recolección de datos prediseñada en donde se encontraban comprendidas todas las variables que se cruzaron (anexo 2).

ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un experimento en humanos en donde se emplean fármacos se considera con riesgo mayor al mínimo, se entregó a la paciente una carta informativa y una carta de consentimiento, mismas que se leyeron con la paciente y se le explicaron todas sus dudas ampliamente antes de ser firmadas (anexos 3 y 4).

-
- ⁱ Hulley, S, Cummings R. Diseño de la investigación clínica. Primera edición. Baltimore: Doyma; 1993.
- ⁱⁱ Cunningham FG, Gant NF. Obstetricia de Williams. 21a edición. Texas: Panamericana; 2001.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes, se dividieron en 2 grupos de manera aleatoria, al grupo 1, se les aplicó solución con orciprenalina a 4 microgramos por minuto además de misoprostol vía vaginal cada 4 horas, al grupo 2, se les aplicó solución placebo sin orciprenalina más misoprostol, al lograr un Bishop de 4 se suspendieron las soluciones y misoprostol, dándose inicio a conducción de trabajo de parto. Se dio seguimiento a cada paciente para evaluar las variables de desenlace.

Las diferencias de proporciones entre los grupos se evaluaron con prueba Chi cuadrada: complicaciones del recién nacido, polisistolia, síndrome de hiperestimulación uterina, hipertensión uterina y vía de resolución, encontrándose los siguientes resultados:

Tabla 1.

			Complicaciones del recién nacido		Total
			Si	no	Si
Grupo de estudio	Misoprostol + orciprenalina	Número de casos	1	11	12
		%	8.3%	91.7%	100.0 %
	Misoprostol + placebo	Número de casos	0	18	18
		%	.0%	100.0 %	100.0 %
Total		Número de casos	1	29	30

Tabla 1: Complicaciones del recién nacido

Tabla 2.

	Valor	gl	p
Corrección de continuidad	.043	1	0.836
Prueba exacta de Fisher			.400
Casos válidos	30		

Tabla 2. Complicaciones del recién nacido

Para complicaciones del recién nacido, los datos encontrados fueron que en el grupo de estudio hubo 1 caso (8.3%) mientras que en el grupo de controles no se registraron complicaciones en el recién nacido (tabla 1), no se encontraron diferencias significativas ($p=0.4$) (tabla 2).

Tabla 3.

			Presencia de polisistolia		Total
			Si	No	Si
Grupo de estudio	Misoprostol + orciprenalina	Número de casos %	0 .0%	12 100.0%	12 100.0%
	Misoprostol + placebo	Número de casos %	1 5.6%	17 94.4%	18 100.0%
Total		Número de casos	1	29	30

Tabla 3. Presencia de polisistolia

Tabla 4.

	Valor	gl	p
Corrección de continuidad	.000	1	1.000
Prueba exacta de Fisher			0.6
No. de casos	30		

Tabla 4. Presencia de polisistolia

Los grupos de estudio no mostraron diferencias significativas para presentar síndrome de hiperestimulación uterina ($p=0.6$) (tabla 4). Solo se detectó una complicación (5.6%) en el grupo de controles y no se detectaron complicaciones en el grupo de casos (tabla 3)

Tabla 5.

			Síndrome de hiperestimulación uterina		Total
			Si	no	Si
Grupo de estudio	Misoprostol + orciprenalina	Número de casos %	0 .0%	12 100.0%	12 100.0%
	Misoprostol + placebo	Número de casos %	1 5.6%	17 94.4%	18 100.0%
Total		Número de casos	1	29	30

Tabla 5. Presencia de síndrome de hiperestimulación uterina

Tabla 6.

	Valor	gl	p
Corrección de continuidad	.000	1	1.000
Prueba exacta de Fisher			.600
Número de casos	30		

Tabla 6. Síndrome de hiperestimulación uterina

Para la presencia de síndrome de hiperestimulación uterina encontramos que en el grupo de estudio no se presentó esta complicación mientras que hubo un caso de síndrome de hiperestimulación uterina (5.6%) (Tabla 5), por lo que no hubo diferencias significativas ($p=0.6$) (tabla 6).

Tabla 7.

			Hipertonía uterina	Total
			No	no
Grupo de estudio	Misoprostol + orciprenalina	Número de casos %	12 100.0%	12 100.0%
	Misoprostol + placebo	Número de casos %	18 100.0%	18 100.0%
Total		Número de casos	30	30

Tabla 7. Hipertonía uterina

No se encontraron casos de hipertensión uterina ni en el grupo de estudio ni el en control por lo que no se analizó (tabla 7)

Tabla 8.

			vía de resolución		Total
			Parto	cesárea	Parto
Grupo de estudio	Misoprostol + orciprenalina	Número de casos %	5 41.7%	7 58.3%	12 100.0%
	Misoprostol + placebo	Número de casos %	6 33.3%	12 66.7%	18 100.0%
Total		Número de casos	11	19	30

Tabla 8. Vía de resolución

Tabla 9.

	Valor	gl	P
Corrección de continuidad	.006	1	.938
Prueba exacta de Fisher			.466
Número de casos	30		

Tabla 9. Vía de resolución

Con respecto a la vía de resolución encontramos que en el grupo de estudio hubo 5 partos (41.7%) y 7 cesáreas (58.3%), mientras que en el grupo control hubo 6 partos (33.3%) y 12 cesáreas (66.7%) (Tabla 8), esta diferencia no mostró significancia estadística ($p=0.46$) (tabla 9).

DISCUSIÓN

Con base a la literatura médica hasta el momento escrita, es un problema establecido y demostrado que el misoprostol causa efectos adversos importantes cuando se usa en las mujeres que lo requieren para evitar morbilidad y mortalidad perinatal al desarrollar un embarazo prolongado. Es un hecho también conocido que un alto porcentaje de las pacientes cuyo plan inicial es tener un parto vía vaginal, terminan en operación cesárea, debido a complicaciones del fármaco en cuestión duplicando sus riesgos por tratarse de un evento de cirugía mayor. En nuestro estudio evaluamos si el uso de orciprenalina durante la preinducción de trabajo de parto con misoprostol, podría evitar las complicaciones esperadas y así lograr el objetivo principal del procedimiento: un parto vaginal sin eventualidades. Ya que hasta el momento sólo se ha utilizado de manera empírica sin protocolos formales para el uso de orciprenalina, ni reportes que muestren los resultados de esta estrategia.

Sin embargo con los resultados obtenidos llegamos a la conclusión que al emplear orciprenalina en forma conjunta con misoprostol, no se disminuyó de manera importante, el porcentaje de complicaciones en el recién nacido, el porcentaje de polisistolia, síndrome de hiperestimulación uterina e hipertensión uterina. Ya que a pesar de sí haber diferencias a favor del útero-inhibidor, estas no fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado nuestros resultados con respecto a la vía de resolución mostraron que existe una diferencia con más resoluciones vía vaginal que cesáreas, objetivo principal del estudio, encontrando que en el grupo de orciprenalina se realizaron sólo 7 cesáreas en 12 pacientes (58%) mientras que en el grupo control (sin orciprenalina) se realizaron 12 cesáreas de 18 pacientes (66%), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa con una $p=0.46$.

Tomando en cuenta el dato anterior y que fue un estudio piloto podemos deducir que si se aumenta el número de pacientes podremos encontrar resultados consistentes, además revisando las indicaciones de cesárea de las pacientes de nuestro estudio, encontramos que algunas no se relacionaron con alguna complicación de los fármacos empleados, ejemplo de ello es que algunas de las indicaciones fueron desproporción céfalo pélvica o falta de progresión en el trabajo de parto, mismas que afectaron nuestros resultados. En futuros estudios se deberán tomar medidas para excluir del protocolo dichas indicaciones.

Así, nuestro estudio sirve para calcular el tamaño de muestra de un segundo estudio, ya que como mencionamos en los antecedentes, no existe ningún

documento formal que haya reportado la asociación entre las variables que nosotros estudiamos.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA:

Por lo que hasta el momento, con este corte inicial, no podemos recomendar el uso rutinario de orciprenalina durante la preinducción de trabajo de parto con misoprostol,

RECOMENDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

Se puede continuar con el protocolo establecido hasta el momento para precisar el papel de orciprenalina sobre la preinducción misoprostol.

Queda la interrogante y el campo abierto a la investigación de nuevas estrategias que disminuyan la morbilidad y mortalidad perinatal en pacientes que requieren misoprostol para concluir el embarazo.

ANEXOS

ANEXO 1

Fórmula de tamaño de la muestra

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \times \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \times \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{\{[1.96 \times \sqrt{2(0.405)(1-0.405)}] + [1.282 \times \sqrt{(0.11)(1-0.11) + (0.70)(1-(0.70))}]\}^2}{(0.11-0.70)^2}$$

Lo que da una n de= 12

En donde:

n : son los sujetos necesarios en cada una de las muestras
 Z_{α} : valor Z correspondiente al riesgo deseado para alfa de 0.05

Z_{β} : valor Z correspondiente al riesgo deseado para beta de 0.10

P_1 : valor de la proporción en el grupo de referencia en 70%

P_2 : valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento en 11%

P : media de las proporciones

Además de ajustarnos a posibles pérdidas mediante la siguiente fórmula

Tamaño ajustado a pérdidas = $n(1/1-R)$

Sustituyendo = $n(1/1-15) = 11$

En donde R es el porcentaje esperado de pérdidas (15%)

Por lo tanto $n = 15$ PACIENTES POR GRUPO

ANEXO 2

CUESTIONARIO

Nombre:

SOBRE: A ó B

Edad:

G: P: A: C:

Edad gestacional:

Patologías asociadas:

AHF:

APNP:

APP:

AGO:

AU: Mov fetales: PTV: Vasoespasmo: Otros:

Peso: Talla:

Antes TA: FC: FR: T:

Después:TA: FC: FR: T:

FU: FCF: Otros:

PSS o Prueba intraparto previa administración:

PSS o PIP necesaria:

Índice de Bishop

	0	1	2	3	0h
Dilatación	Cerrado	1-2	3-4	5 ó +	2h
Borramiento	0-30	40-50	60-70	80 ó +	4h
Altura	Libre	I	II	III	6h
Consistencia	Firme	Intermedio	Blando		8h
Posición	Posterior	Medio	Central		10h

Complicaciones durante la preinducción: _____

Polisistolia SI _____ NO _____

Resolución:

Vía: _____

Si se trata de parto

Duración de TDP _____

Complicaciones durante la conducción: _____

Hemorragia: _____
Complicaciones _____
Dificultades _____

Si se trata de fórceps:
Indicación del instrumento: _____
Tipo de instrumento: _____
Hemorragia: _____
Complicaciones: _____

Dificultades: _____

Si se trata de cesárea:
Indicación de la cesárea: _____
Complicaciones: _____

Dificultades: _____
Hemorragia: _____

RN:
Peso: _____ Talla: _____ Sexo: _____ SA: _____
Apgar _____ Capurro: _____ Hora de nacimiento: _____
De haber existido alguna complicación con el
neonato: _____

ANEXO 3

CARTA INFORMATIVA

EFICACIA DEL USO DE ORCIPRENALINA EN PACIENTES EN PREINDUCCIÓN DE TRABAJO DE PARTO CON MISOPROSTOL ENDOVAGINAL.

Existen condiciones durante el embarazo en las que se debe provocar de forma artificial el trabajo de parto, por ejemplo, al llegar a la semana 41 del embarazo, ya que el embarazo considerado de término es a partir de la semana 37 y cuando un bebé continúa adentro del útero después de la semana 41 existen más riesgos que beneficios, también se provoca el trabajo de parto si a consideración del médico, existe algún riesgo conocido en la mamá o en el bebé continuando el embarazo.

Como ya se lo ha explicado su médico y para lo que firmó una hoja de consentimiento, a usted se le va a provocar artificialmente el trabajo de parto, para eso usamos siempre un medicamento (misoprostol) que ayuda a dilatar el cuello de su matriz, el misoprostol tiene el inconveniente de que de forma ocasional también puede provocar muchas contracciones en su útero. Cuando sucede esto, la conducta a seguir es realizar una cesárea, para evitar la principal complicación de que aparezcan muchas contracciones en el útero que es que disminuya el oxígeno en su bebé.

Estamos llevando a cabo una investigación en que se está evaluando el uso de otro medicamento (orciprenalina) que reduce las contracciones de su útero y que es de uso común en el embarazo en las situaciones en las que se presenta una amenaza de parto prematuro, por lo que en el instituto estamos muy familiarizados con él. Con esto pretendemos disminuir las posibles complicaciones de provocar artificialmente el trabajo de parto (las contracciones y secundariamente disminución en el oxígeno del bebé).

A usted le estamos invitando a participar en el presente estudio:

Entendiéndose que:

Si consiento participar sucederá lo siguiente: (que es lo que habitualmente ocurre en las pacientes que como usted tienen alguna indicación para que nazca el bebé)

1. Me internarán a las 6:00 horas de un día entre semana en una cama de hospitalización
2. Responderé a preguntas sobre mi estado de salud y me someterán a una exploración física rutinaria (como la de mis consultas) para conocer el estado de mi embarazo. Que durará aproximadamente 10 minutos
3. Se me tomará un registro de las contracciones uterinas y el corazón de mi bebé durante 20 minutos, mismo que no produce ningún tipo de dolor en mi ni en mi bebé
4. Se me inyectará en un brazo para pasarme soluciones que contengan el medicamento que reduce las contracciones o solamente agua (esto es lo único diferente), este medicamento puede causar palpitations, temblor, sensación de inquietud, siendo estos efectos poco frecuentes además de que no tienen efectos desfavorables en el bebé.
5. Se me aplicará el medicamento (misoprostol) que siempre se usa para provocar el trabajo de parto en gel vía vaginal cada 6 horas, este medicamento puede causar diarrea y contracciones enérgicas. Posteriormente se me estarán realizando tactos vaginales cada hora y se me estarán tomando registros conforme sea necesario.
6. Se me llevará a la sala de partos al tener 4 centímetros de dilatación en el cuello de mi útero ó si se presentara alguna complicación de las que ya comentamos, tomando en cuenta que aunque no ingrese al protocolo, las complicaciones igualmente se pueden presentar.
7. De no lograr la dilatación de cuello de mi matriz se me realizará cesárea, como habitualmente sucede.

Es posible que no se produzca beneficio directo para mí por participar en el estudio. Sin embargo mediante esta investigación es posible que se encuentre la mejor manera para provocar trabajo de parto en otras mujeres, sin provocar efectos adversos.

Al ingresar al estudio no voy a gastar más, únicamente voy a pagar el costo de mi atención en el instituto ya sea parto o cesárea, la hospitalización y los demás medicamentos que se deben usar, (no pagaré el misoprostol ni la orciprenalina).

Se me tendrá vigilancia estrecha durante mi trabajo de parto en donde contaré con la vigilancia personalizada de un médico del instituto.

Durante la aplicación de los medicamentos tengo la posibilidad de presentar como efectos adversos inquietud, palpitations o temblor.

Los resultados de todas las pruebas del estudio se discutirán conmigo y enviarán a mi expediente. Toda la información obtenida en este estudio será confidencial y será usada sólo para efectos de investigación.

Si tengo alguna duda o pregunta me puedo dirigir a la Dra. Emma Barla, miembro del protocolo de estudio, quien ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder a todas mis preguntas su teléfono es 044 55 12 95 89 73. Además de poderla localizar en el teléfono del Instituto: 55 20 99 00 extensión 111

Paciente _____

Investigador _____

Testigo _____

ANEXO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO

(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el Apartado A de este documento.

Se que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar no dijera o dudas que me surjan durante el estudio.

Sé que me puedo salir del estudio en el momento que quiera sin que eso altere la atención médica que me están dando

Sé que entrar a este estudio no aumentará el costo de la atención médica y que nadie se enterará de mis datos, sólo los que participan en la investigación.

Firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a _____ de _____ de 2005

	NOMBRE	PARENTESCO	FIRMA
PARTICIPANTE			
REPRESENTANTE			
INVESTIGADOR			
TESTIGO			
TESTIGO			

BIBLIOGRAFÍA

- Induction of Labor. ACOG Practice Bulletin. Compendium Of Selected Publications 2004: 412-421. En Prensa 2007.
- Calder AA. Review of prostaglandin use in labour induction. Br J Obstet Gynecol 1997; (104) supp 15: 2-7
- Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. México; 2003.
- Stitely M, Satin AJ. Fármacos para la maduración cervicouterina y estimulantes del útero. Clin Obstet Gynecol 2005; 113-122.
- Crowther D. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2)
- Leppert P. Anatomía y fisiología de la maduración cervical. Clin Obstet Gynecol 2005; 257-267.
- Homfeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Database of systematic reviews 2005; 1: 1-199. En Prensa 2007.
- Sohan K, Wiggins R, Soothill P. Cervical physiology and labour. Fet Mat Med 1999 review;11: 135-141
- Homfeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Database of systematic reviews 2005; 1: 1-199 En Prensa 2007.
- Goeschen K, Fuchs AR, Fuchs D. Effect of B-mimetic tocolysis on cervical ripening and plasma prostaglandin F₂ metabolite after endocervical application of prostaglandin E₂. Obstet Gynecol 1985; 2(65): 166-171
- Guzmán A, Alfaro N, Valadez I. Efectividad del misoprostol intravaginal en la reducción de cesáreas, en primíparas y multíparas con ruptura prematura de membranas y embarazo de término. Perinatol Reprod Hum 2000; 14: 197-205
- Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. Am J Obstet Gynecol 1990; 3 (163): 794-79
- Hulley, S, Cummings R. Diseño de la investigación clínica. Primera edición. Baltimore: Doyma; 1993.
- Cunningham FG, Gant NF. Obstetricia de Williams. 21a edición. Texas: Panamericana; 2001.