



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA
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

ALEJANDRO PORRAS BOJALIL

DR. VALETIN IBARRA CHAVARRIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA

**Jefe del Departamento de Especialidades Médicas
DIRECTOR DE TESIS**

**DR FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA
ASESOR METODOLÓGICO**



MEXICO, D. F.

AÑO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS

TITULO DE TESIS

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

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA
ASESOR METODOLÓGICO
JEFE DE DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ÍNDICE

Resumen

Introducción

Marco Teórico

Material y Métodos

Pregunta de Investigación

Justificación

Objetivos

Hipótesis

Diseño del Estudio

Método de Aleatorización

Tamaño de la Muestra

Criterios de Inclusión y Exclusión

Variabes en Estudio

Variabes Resultado

Recolección de Datos

Análisis Estadístico

Aspectos Éticos

Resultados

Discusión

Recomendaciones para la práctica

Recomendaciones para la investigación

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Anexo 4

Bibliografía

RESUMEN

Objetivo

Comparar la tasa de cesáreas, polisistolia, hipertonía uterina y síndrome de hiperestimulación uterina usando orciprenalina durante la preinducción del trabajo de parto con misoprostol.

Diseño

Clínico aleatorizado, experimental, longitudinal, prospectivo, triple ciego.

Marco de referencia

El embarazo se debe interrumpir vía vaginal en las situaciones medicamentos permitidas, a partir de las 41 semanas por que está demostrado que la mortalidad fetal y neonatal se incrementan. El misoprostol es el medicamento que se usa para preinducción, éste tiene la desventaja de producir contracciones más frecuentes e intensas, con porcentaje de cesárea del 70%. Este protocolo asocia al uso de misoprostol un fármaco (orciprenalina) que inhibe las contracciones y así disminuye el número de cesáreas y complicaciones.

Pacientes

90 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 Bishop de 4 favorable para la conducción de trabajo de parto, al llegar a la resolución del embarazo se tomó registro de los resultados perinatales y vía de resolución, así como de las complicaciones.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 90 pacientes, se dividieron en 2 grupos de manera aleatoria, el grupo control lo constituían pacientes con orciprenalina mas misoprostol y el grupo de controles pacientes con placebo y misoprostol al obtener un índice de Bishop de 4 se suspendieron los medicamentos y se inicio conducción de trabajo de parto de manera habitual. La edad materna avanzada fue de 29.4% en el grupo de casos y en el grupo de controles del 12.5% con una $p= 0.045$, en el grupo de casos 91.2% cursaron sin complicaciones en comparación con 73.2% en el grupo de controles ($p=0.033$), únicamente se presento un caso de complicaciones de recién en el grupo de controles ($p=0.622$), en el grupo de casos no se presentaron casos de polisistolias en comparación con el 12.5% en el grupo control ($p=0.031$), solamente una paciente presento síndrome de hiperestimulación uterina en el grupo de controles y ninguna paciente en el grupo de casos ($p=0.622$) no se presentaron casos de hipertonía uterina en ninguno de los grupos, en el grupo de casos se presento el 8.8% de complicaciones posresolucion y el 26.8% en el grupo de control con una diferencia estadística significativa ($p=0.033$).

Conclusiones: El misoprostol utilizado en conjunto con la orciprenalina disminuyo las complicaciones posresolución ($p=0.033$), así como también se disminuyo de manera estadísticamente significativa la presencia de polisistolias en el grupo de casos ($p=0.031$) fue menor en el grupo de casos aunque esto sin diferencia estadística en cuanto a la vía de resolución se refiere. No se encontró diferencias al comparar ambos grupos en cuanto a la presencia de síndrome de hiperestimulación uterina ni a la presencia de hipertonía uterina.

No se encontró diferencia significativa ($p=0.267$) en cuanto a la vía de resolución encontrando que en el 11.8% la resolución fue vía vaginal mientras que en el grupo control el 23.2% fue por la misma vía.

CAPÍTULO 1: 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. El protocolo para cumplir con éste fin se inicia cuando 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, lo que se conoce como polisistolia, 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, de tal manera que 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 90 pacientes previamente valoradas por su médico adscrito para preinducción de trabajo de parto, se citó a las pacientes por la mañana en el servicio de urgencias, se revisó minuciosamente el expediente y a la paciente para verificar que cumpliera con los requisitos para ingreso a nuestro protocolo y se verificó que todas contaban con indicación de preinducción, posteriormente se solicitó que leyeran y estando de acuerdo que firmaran el consentimiento para ingreso al protocolo mas tarde se eligieron de manera aleatoria a las pacientes para 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 todos los registros cardiotocográficos necesarios para mantener a las pacientes bajo vigilancia estrecha y las pacientes que presentaron alguna complicación se interrumpieron vía abdominal como habitualmente se procede bajo los protocolos institucionales. 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 antes de iniciar el protocolo, 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, hipertonía 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 (de diagnóstico 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 preinducidas (En nuestro protocolo la indicación de preinducción se guió por las normas del INPerIER) 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.

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. 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 .

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.³

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, hipertoniá 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 aborto 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 ideal, 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.

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,⁴ en el cuello uterino 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. 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.

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.

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.

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

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.

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 hipertónia 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 hipertensión 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.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, de dos brazos paralelos. Realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, cuyo universo de estudio fue de pacientes embarazadas con indicación de preinducción con misoprostol por llegar a la semana 41 de embarazo. En todos los casos se explicó a la paciente las características del estudio y se obtuvo el consentimiento informado.

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

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 el 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

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con indicación de preinducción con misoprostol por edad gestacional. **¡Error! Marcador no definido.**

Nota: La preinducción de trabajo de parto es un procedimiento que se realiza de forma convencional y protocolizada en el INPerIER, 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.

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

antidepresivo 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 intención 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. 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: Grupo de casos: 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.** Grupo de controles: 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: Grupo de casos: Misoprostol más orciprenalina.

Grupo de controles: Misoprostol más solución Hartman.

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 Esta variable se midió durante la preinducción del trabajo de parto.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.
- 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 hipertonia o sin hipertonia.

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.

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).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para explorar las variables demográficas de la población estudiada. Las diferencias de proporciones entre los grupos se evaluaron con prueba Chi cuadrada y las diferencias de medias con prueba T de Student.

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.

ⁱⁱCunningham FG, Gant NF. Obstetricia de Williams. 21a edición. Texas:
Panamericana; 2001.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 90 pacientes, se dividieron en 2 grupos de manera aleatoria, a un grupo se les aplicó solución con orciprenalina a 4 microgramos por minuto además de misoprostol vía vaginal cada 4 horas, al otro grupo, se les aplicó solución placebo y misoprostol, al lograr un índice de Bishop de 4 se suspendieron las soluciones y el misoprostol, dándose inicio a conducción de trabajo de parto. Se dio seguimiento a cada paciente para evaluar las variables de desenlace.

La edad materna se distribuyó de forma diferente entre el grupo de casos y el de controles (P 0.045), la proporción de edad materna avanzada en el grupo de casos fue de 29.4% en tanto que en el grupo de controles fue del 12.5%.

Las complicaciones posresolución se dividieron en pacientes sin complicaciones, pacientes con desgarro cervical, hipotonía transitoria y hemorragia obstétrica. En el grupo de casos 31 pacientes (91.2%) cursaron sin complicaciones en comparación con 41 pacientes (73.2%) del grupo de controles (p=0.033) solamente el 2.9% presentó desgarro cervical en el grupo de casos contra el 16.1% en el grupo de controles, únicamente el 2.9% presentó hipotonía transitoria contra el 8.9% en el grupo de controles y solamente una paciente en ambos grupos presentaron hemorragia obstétrica.

En el grupo de estudio no hubo complicaciones neonatales, mientras que en el grupo de controles se presentó un caso de complicación en el recién nacido (p=0.622).

No se registraron polisistolias en el grupo de casos y se encontraron 7 pacientes (12.5%) en el grupo control (p=0.031).

Únicamente se presentó una paciente con síndrome de hiperestimulación uterina en el grupo control mientras que en el grupo de casos no se presentó ningún caso (p=0.622).

No observamos casos de hipertensión uterina.

Patologías Asociadas	Grupo de estudio	
	Misoprostol + Orciprenalina	Misoprostol + Placebo
Ninguna	13 (38.2%)	29 (51.8%)
Cardiopatía	0 (0%)	1 (1.8%)
Hipertensión	2 (5.9%)	4 (7.1%)

Anorexia	0 (0%)	2 (3.6%)
Miomatosis	5 (14.7%)	2 (3.6%)
Obesidad	1 (2.9%)	0 (0%)
Edad materna avanzada	10 (29.4%)	7 (12.5%)
Neuropatías	0 (0%)	1 (1.8%)
Tiroidopatías	3 (8.8%)	6 (10.7%)
Lupus	0 (0%)	1 (1.8%)
Preeclampsia	0 (0%)	1 (1.8%)
Asma	0 (0%)	2 (3.6%)
Total	34 (100%)	56 (100%)

TABLA 1: Distribución de patologías asociadas en los grupos de estudio

Las patologías asociadas más frecuentes fueron miomatosis uterina 14.7% en el grupo de casos y 3.6% en el grupo de controles y edad materna avanzada 29.4% en el grupo de casos y 12.5% en el grupo de controles.

		Grupo de estudio		
		Misoprostol + orciprenalina	Misoprostol + Placebo	P
Vía de resolución	Vaginal	4 (11.8%)	13 (23.2%)	.142
	Abdominal	30 (88.2%)	43 (76.8%)	
	Total	34 (100%)	56 (100%)	

TABLA 2: Vía de resolución.

El grupo de estudios no influyó en la vía de resolución ($p=.142$).

Indicación de la resolución	Grupo de estudio	
	Misoprostol + Orciprenalina	Misoprostol + Placebo
Sin complicaciones	3 (8.8%)	11 (19.6%)
Indicación electiva	0 (0%)	2 (3.6%)
Detención en el trabajo de parto	23 (67.6%)	25 (44.6%)
Sospecha de pérdida del bienestar fetal	8 (23.5%)	18 (32.1%)
Total	34 (100%)	56 (100%)

TABLA 3: indicación de la resolución vía abdominal.

En la tabla 3 se analiza la indicación de la resolución en donde 16 pacientes (32%) tuvieron indicación electiva de la siguiente manera 3 pacientes (8.8%) del grupo de casos y en 13 pacientes (23.2%) en el grupo de controles. En detención del trabajo de parto como indicación hubo más pacientes en el grupo de controles y menos en el grupo de casos, sin embargo hubo menos pacientes con sospecha de pérdida del bienestar fetal en el grupo de casos y más en el grupo control.

Complicaciones posresolución	Grupo de estudio		P
	Misoprostol + Orciprenalina	Misoprostol + Placebo	
Ausente	31(91.2%)	41 (73.2%)	.033
Presente	3 (8.8%)	15 (26.8%)	
Total	34 (100%)	56 (100%)	

TABLA 4: Complicaciones posteriores a la vía de resolución.

Únicamente se presentó el 8.8% de complicaciones posresolución en el grupo de casos y el 26.8% en el grupo de control (p=0.033).

CAPÍTULO 4: 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.

Se estudiaron a pacientes sanas y con distintas patologías incluyendo una paciente con cardiopatía, 6 pacientes hipertensas, dos pacientes con anorexia, 7 pacientes con miomatosis uterina, una paciente obesa, 17 pacientes con edad materna avanzada, una paciente neumópata, nueve pacientes con tiroidopatías, una paciente lúpica, una paciente con preeclampsia leve y una paciente asmática, de manera tal que en el grupo de casos se encontraban 13 pacientes sin ninguna patología y 21 pacientes con alguna patología de base mientras que en el grupo de controles se encontraron 29 pacientes sanas y 25 pacientes con alguna patología,

La edad materna se distribuyó de forma diferente entre los grupos de estudio, el 29.4% de las pacientes en el grupo de casos tenían 35 años o más con contraste al grupo de controles con un 12.5%. La diferencia en esta distribución debe de ser tomada en cuenta para interpretar adecuadamente los resultados ya que es un factor que influye en el desenlace de la vía de resolución según otros autores.ⁱ

También debe de ser tomada en cuenta la presencia de miomatosis que presentó una distribución desigual entre grupos (14.7% para casos y 3.6% para controles) ya que se asocia con aumento en la vía de resolución abdominal.ⁱⁱ

No encontramos diferencias en la vía de resolución vaginal ($P = 0.14$) (11.8 vs. 23.2% respectivamente), en cuanto a la vía de resolución abdominal fueron 30 pacientes (88.2%) en el grupo de casos y 43 pacientes (76.8%) en el grupo de controles sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.142$) demostrando que la orciprenalina no afectó de manera significativa para la vía de resolución.

En cuanto a la indicación para la vía de resolución abdominal el 8.8% en el grupo de casos fue de manera electiva y el 23.2% en el grupo de controles, 67.6% en el grupo de casos y 44.6% en el grupo de controles presentaron detención en el trabajo de parto, mientras que el 23.5% en el grupo de casos y el 32.1% en el grupo control presentaron sospecha de pérdida del bienestar fetal siendo esta última la mas importante en cuanto a la probabilidad de presentar complicaciones en el binomio materno fetal. En cuanto a complicaciones del recién nacido no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p= 0.622$).

Con los resultados obtenidos llegamos a la conclusión que al emplear orciprenalina en forma conjunta con misoprostol, se disminuyeron las complicaciones posresolución encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.033$) ya que en el grupo de casos únicamente se presentaron el 8.8% de complicaciones mientras que en el grupo control se presentó el 26.8% con complicación siendo la mas frecuente el desgarro cervical aunque esto se debe probablemente al momento del nacimiento y no al uso o no uso de la orciprenalina, también se encontró diferencia significativa ($p= 0.031$) en cuanto a la presencia o no de polisistolia al comparar ambos grupos sin que esto influyera de manera significativa en la vía de resolución. No se encontraron diferencias significativas ($p= 0.622$) al comparar ambos grupos en cuanto a la presencia de síndrome de hiperestimulación uterina demostrando que el uso o no uso de orciprenalina no influyó para la presencia de esta complicación, ya que a pesar de sí haber diferencias a favor del útero-inhibidor, estas no fueron estadísticamente significativas. Ninguna paciente presento hipertonia uterina.

Por otro lado nuestros resultados con respecto a la vía de resolución mostraron que existe una diferencia con mas resoluciones vía abdominal que vía vaginal, objetivo principal del estudio encontrando que en el grupo de casos únicamente el 11.8% la resolución fue vía vaginal mientras que en el grupo control el 23.2% fue por la misma vía, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa con una $p=0.267$.

ⁱ Alvarado, J. d. (2000). Morbilidad materna y perinatal en pacientes de mas de 35 años de edad. *Salud Pública y Nutrición* , 5-15.

ⁱⁱ Pholan-JP. Myomas and Pregnancy. *Obstet Gyne-col-Clin North-Am.* 1995. Dec. 22{4}:51-3

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA:

1. No podemos recomendar el uso rutinario de orciprenalina en pacientes programadas para preinducción del trabajo de parto con misoprostol.

RECOMENDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN:

1. Realizar estudios con alto nivel de evidencia para comparar el uso de otros medicamentos que favorezcan la maduración cervical en pacientes en preinducción de trabajo de parto que no tengan como efectos secundarios eventos que terminen en un cambio de resolución de la vía vaginal a la vía abdominal.
2. Realizar investigación de nuevas estrategias que disminuyan la morbilidad y mortalidad perinatal en pacientes que requieren misoprostol para concluir el embarazo.

CAPÍTULO 5

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 = $n(1/R)$

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: Mów. 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)

Me internarán a las 6:00 horas de un día entre semana en una cama de hospitalización

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

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

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 palpitaciones, temblor, sensación de inquietud, siendo estos efectos poco frecuentes además de que no tienen efectos desfavorables en el bebé.

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.

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.

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, palpitaciones 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 al Dr. Alejandro Porras, 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 27270671. 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

1. 1 Induction of Labor. ACOG Practice Bulletin. Compendium Of Selected Publications 2004: 412-421. En Prensa 2007.
2. 1 Calder AA. Review of prostaglandin use in labour induction. Br J Obstet Gynecol 1997; (104) supp 15: 2-7
3. 1 Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. México; 2003.
4. 1 Stitely M, Satin AJ. Fármacos para la maduración cervicouterina y estimulantes del útero. Clin Obstet Gynecol 2005; 113-122.
5. 1 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)
6. 1 Leppert P. Anatomía y fisiología de la maduración cervical. Clin Obstet Gynecol 2005; 257-267.
7. 1 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.
8. 1 Sohan K, Wiggins R, Soothill P. Cervical physiology and labour. Fet Mat Med 1999 review;11: 135-141
9. 1 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.
10. 1 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
11. 1 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
12. 1 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
13. 1 Hulley, S, Cummings R. Diseño de la investigación clínica. Primera edición. Baltimore: Doyma; 1993.
14. 1 Cunningham FG, Gant NF. Obstetricia de Williams. 21a edición. Texas: Panamericana; 2001.
15. 1 Alvarado, J. d. (2000). Morbilidad materna y perinatal en pacientes de mas de 35 años de edad. Salud Pública y Nutrición , 5-15.
16. 1 Pholan-JP. Myomas and Pregnancy. Obstet Gyne-col-Clin North-Am. 1995. Dec. 22{4}:51-3