

Estudio comparativo de misoprostol vs. dinoprostona para la inducción del trabajo de parto

Myr. M.C. Cuauhtémoc Villagómez Rodríguez,* Tte Cor. M.C. Raúl Rodríguez Ballesteros,** Cor. M.C. Angel Sergio Olivares Morales***

RESUMEN. Objetivo. Comparar la seguridad, eficacia y costo del misoprostol intravaginal (análogo de la prostaglandina E¹) y la dinoprostona intracervical (prostaglandina E²) en la inducción del trabajo del parto con cérvix inmaduro (índice de Bishop < 6). Método. Ochenta y cuatro pacientes se asignaron al azar a uno de los dos grupos: 1) 43 al de misoprostol intravaginal (50 µg) y 2) 41 al de dinoprostona intracervical (0.5 mg), ambos medicamentos se administraron a intervalos de 6 horas, con un máximo de 3 dosis. Resultados. Las pacientes con misoprostol tuvieron una reducción significativa en el tiempo entre la administración del medicamento y la fase activa del trabajo de parto (500.3 ± 310 contra 647 ± 341 min.) (p = 0.039). El tiempo de trabajo de parto se acortó significativamente con el misoprostol (652 ± 311 contra 829.9 ± 359 min.) (p = 0.022). Las complicaciones intraparto como taquisistolia, meconio y síndrome de hiperestimulación uterina ocurrieron en forma similar en los dos grupos. El porcentaje de partos vaginales, efectos adversos maternos y el seguimiento neonatal no fueron estadísticamente diferentes. Conclusiones. El misoprostol es más efectivo que la dinoprostona para alcanzar la fase activa del trabajo de parto y el parto. Tiene la misma seguridad para el feto y la madre y su costo es mínimo.

Palabras clave: misoprostol, dinoprostona, costos, parto.

La inducción del parto está indicada cuando el beneficio, tanto para el feto como para la madre, sobrepasa el riesgo de que continúe el embarazo, por lo que debe considerarse el riesgo-beneficio antes de realizarla.¹ Las pacientes que requieren la inducción del parto tienen frecuentemente un cérvix inmaduro. La inducción en estos casos se relaciona con una alta incidencia

SUMMARY. Objective. Compare the safety, efficacy and cost of intravaginal misoprostol (an E₁ prostaglandin analogue) and intracervical dinoprostone (E₂ prostaglandin) in the induction of labor in an immature cervix (Bishop Index < 6). Method. Eighty-four patients were randomly assigned to one of two groups: 1) 43 to the intravaginal misoprostol group (50µg) and 2) 41 to the intracervical dinoprostone group (0.5 mg). Both drugs were administered at 6 hour intervals, using a maximum of 3 dosis. Results. Patients receiving misoprostol had a significant decrease in the elapsed time between the administration of treatment and the active labor phase (500.3 ± 310 vs. 647 ± 341 min.) (p = 0.022). The intrabirth complications such as tachysystole; meconium and uterine hyperstimulation syndrome occurred similarly in both groups. The percentage of vaginal births, maternal adverse events and neonatal follow-up were not statistically different. Conclusions. Misoprostol is more effective than dinoprostone for reaching the active phase of labor and birth. Both are safe for the fetus and mother and their cost is minimal.

Key words: cost, misoprostole, dinoprostone, labor.

de partos prolongados, instrumentados y cesárea.^{2,8,16,23} se han utilizado varios métodos para madurar el cérvix, como catéteres, laminarias, oxitocina, prostaglandinas (E¹, E², F² alfa), estrógenos y relaxinas.^{4,6,11} La aplicación de dinoprostona (prostaglandina E²) intravaginal en el fondo de saco o intracervical ha tenido excelentes resultados.^{9,11,16,18,23} El misoprostol (análogo de la prostaglandina E¹, Cytotec, Laboratorio Searle), un medicamento de poco costo, estable a temperatura ambiente y utilizado anteriormente en el tratamiento de la úlcera péptica, se ha mencionado en varios estudios recientes, como inductor de la maduración cervical, empleado últimamente por vía vaginal, aun en embarazos tempranos y embarazos con ruptura prematura de membranas.^{3,5,7,12,15,19,20,27,29} El presente es un estudio prospectivo, al azar, comparativo para determinar la efectividad del misoprostol (Cytotec; metil 11, 16 dihidroxi-16 metil-9 oxoprol-13 E-en 1-oate) contra la dinoprostona (Prepidil; Upjohn Co.) en la inducción de la madurez cervical en pacientes que requieran inducción del parto por razones médicas u obstétricas.

* Residente de Tercer Año de Ginecología y Obstetricia. Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

** Jefe de la Sala de Obstetricia Sur. Hospital Central Militar.

*** Subdirector de la Escuela Médico Militar.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Raúl Rodríguez Ballesteros
Hospital Central Militar. Snd. Obstetricia Sur. Lomas de Sotelo,
Boulevard Avila Camacho y Ejército s/n, C.P. 11640. México D.F.

Material y método

Se realizó el estudio en forma prospectiva, comparativo, al azar, en pacientes con indicación obstétrica o médica de inducción del parto con cérvix inmaduro admitidas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Militar, en el periodo entre agosto de 1995 y junio de 1996. Los criterios de inclusión fueron: embarazo único, presentación cefálica, índice de Bishop menor de 6, prueba de no estrés reactiva, ausencia de actividad uterina y consentimiento informado en todas las pacientes. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de cirugía uterina o cesárea, alteración en el patrón de la frecuencia fetal, sospecha de feto macrosómico o desproporción cefalopélvica, oligohidramnios severos, placenta previa o hemorragia transvaginal no explicable, infección activa por virus herpes, contraindicación para recibir prostaglandinas, insuficiencia hepática, renal y corioamnionitis.

Las pacientes se asignaron al azar mediante una tabla de números aleatorios en dos grupos: grupo 1) Misoprostol, 50 µg intravaginales en el fondo de saco posterior; grupo 2) Dinoprostona en gel, 0.5 mg intracervicales. En ambos grupos el intervalo entre cada dosis fue de 6 horas, con un máximo de 3 dosis, las cuales se aplicaron hasta presentar índice de Bishop mayor de 6, 3 contraindicaciones en 10 minutos, o alcanzar la fase activa del trabajo de parto. Se administró oxitocina a las pacientes con índice de Bishop mayor de 6 con actividad uterina menor de 3 contracciones en 10 minutos o bien al presentar detención de la dilatación cervical por dos horas durante la fase activa del trabajo de parto. La oxitocina se administró primero una o dos miliunidades por minuto e incrementando la dosis en una a dos miliunidades

cada 30 minutos. Antes de la administración de las prostaglandinas se valoraron las características cervicales, realizando la amniotomía en cuanto esas características cervicales lo permitieron. Todas las pacientes fueron monitorizadas con cardiotocógrafo externo, clasificando los patrones de frecuencia cardíaca fetal de acuerdo a lo descrito por Kubli.¹⁰ Se adoptaron las siguientes definiciones: taquisistolia: más de 6 contracciones en 10 minutos en dos periodos consecutivos de 10 minutos; hipertonia: contracción con duración de más de dos minutos; síndrome de hiperestimulación uterina cuando había taquisistolia o hipertonia asociada con taquicardia fetal, desaceleraciones tardías o disminución de la variabilidad latido a latido.^{7,23,28,29} Los episodios antes descritos se manejaron con cambios de posición de la paciente, administración de oxígeno por puntas nasales (6 litros por minuto), hidratación y en los casos necesarios administración de sulfato de magnesio intravenoso (4 g en 100 mL de solución salina en 30 minutos y posteriormente 2 g por hora). Las variables basales en ambos grupos fueron: edad materna, edad gestacional, gravidez, paridad, peso, talla, indicaciones de inducción, índice de Bishop inicial e índice de Bishop a las 12 horas después de administrar el medicamento. Además se incluyó el intervalo de tiempo entre la administración del medicamento y la ocurrencia de tres contracciones en 10 minutos, fase activa y parto vaginal, tomando en cuenta el tipo de parto, indicación de cesárea, complicaciones intraparto, frecuencia de taquisistolia y meconio. Se determinó el índice de Apgar, el índice de Capurro y se determinaron gases del cordón umbilical en todos los neonatos para la determinación de pH y CO₂ arteriales. La inducción se consideró exitosa al presentarse el parto en las primeras 24 horas después de administrar el medicamento.

Cuadro 1. Factores maternos.

	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Edad materna (años)	24.8 ± 6.5*	23 ± 4.6*	NS**
Edad gestacional (días)	282.8 ± 8.5	281.1 ± 8.7	NS**
Gravidez	1 ± 1.2	0.65 ± 0.9	NS**
Paridad	0.92 ± 1.1	0.51 ± 0.7	NS***
Peso (kg)	66.7 ± 9.7	70.7 ± 9.9	NS**
Talla (cm)	151.1 ± 5.8	155 ± 5.6	0.003**

NS: No significativo *Desviación estándar **T de Student ***Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 2. Indicaciones de inducción del trabajo de parto.

Indicaciones	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Postérmino	21 (48.8%)	19 (46.3%)	NS*
HIE	10 (23.2%)	9 (21.9%)	NS*
Diabetes	2 (4.6%)	3 (7.3%)	NS**
RPM	9 (20.9%)	10 (24.3%)	NS*
Hipert. crónica	1 (2.3%)	0	NS**

NS: No significativo (p > de 0.05); HIE: Hipertensión inducida por el embarazo; RPM: Ruptura prematura de membranas; *Chi cuadrada; **Prueba exacta de Fisher.

El análisis estadístico se realizó utilizando las pruebas estadísticas siguientes: T de Student, chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y prueba de Wilcoxon. El valor de significancia estadística se estableció con $p < 0.05$.

Resultados

Las pacientes incluidas en el estudio fueron 94, de las cuales se excluyeron 10 por lo siguiente: dos por presentar prueba de ausencia de estrés inicial anormal, tres por presentación podálica del producto, tres por no desear continuar con el protocolo y dos por sospecha de feto macrosómico, por lo que el total de pacientes estudiadas fue de 84; en el grupo 1, 43 recibieron misoprostol y en el grupo 2, 41 recibieron dinoprostona. Los dos grupos fueron similares con respecto a la edad materna, edad gestacional, gravidez, paridad y peso materno, únicamente hubo diferencia estadística en la talla materna, la cual en el grupo de misoprostol fue de 150.5 ± 5.8 cm contra 155 ± 5.6 cm del grupo de dinoprostona ($p = 0.003$) (Cuadro 1).

Las indicaciones de inducción del parto fueron similares, la más frecuente en ambos grupos fue embarazo prolongado (Cuadro 2).

No hubo diferencia estadística en el índice de Bishop inicial, en el índice de Bishop a las 12 horas de inducción, así como tampoco en el tiempo en que se alcanzó actividad ute-

rina de tres contracciones en 10 minutos. En cuanto a la necesidad de oxitocina complementaria tampoco se observó diferencia en ambos grupos. El tiempo entre la administración del medicamento y la fase activa (500.3 ± 310 contra 647 ± 341 minutos) ($p = 0.039$), así como el tiempo entre la administración del medicamento y el parto fueron significativamente reducidos en el grupo con misoprostol (625.6 ± 319 contra 828 ± 359 minutos) ($p = 0.022$) (Cuadro 3).

En relación con el tipo de parto, en el grupo 1, 83.7% fueron partos vaginales contra el 82.9% del grupo 2, requiriendo una dosis de misoprostol el 55.5%, contra una dosis de dinoprostona en el 58.8% sin ser diferente estadísticamente (Cuadros 4 y 5).

La indicación de cesárea más frecuente fue detención de la dilatación en el grupo de misoprostol y falla en la inducción en el grupo de la dinoprostona (Cuadro 6).

Las complicaciones intraparto fueron similares en ambos grupos, teniendo sufrimiento fetal un neonato de cada grupo. El producto del grupo de misoprostol ingresó a la unidad de terapia intensiva con el diagnóstico de síndrome de aspiración de meconio y fue dado de alta a las 72 horas por mejoría. En lo referente a la taquisistolia se presentó en el 18.6% con el misoprostol contra el 9.7% con la dinoprostona, sin ser diferentes estadísticamente. El síndrome de hiperestimulación uterina no se presentó en los dos grupos (Cuadro 7).

Cuadro 3. Variables intraparto.

	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Bishop inicial	2.8 ± 1.4	2.6 ± 1.3	NS*
Inicio Induc/Au.R (min)	258.5 ± 256	312 ± 251	NS*
Inicio Induc/Fa (min)	500.3 ± 310	647 ± 341	0.039*
Inicio Induc/Pto (min)	652 ± 311	828.9 ± 359	0.022*
Pacientes c/oxit.	8 (18.6%)	15 (36.5%)	NS**
Inducción/oxitocina	681.5 ± 357	684 ± 384	NS*
Oxitocina/parto (min)	344.4 ± 214.6	272 ± 252	NS*
Dosis Máx. Oxit.	2.4	3.5	NS***

Diferencia significativa: $p < 0.05$; NS: No significativa; *T de Student; **Chi cuadrada; ***Prueba de Wilcoxon.

Cuadro 4. Seguimiento de la maduración cervical.

	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Bishop inicial	2.8 ± 1.4	2.6 ± 1.3	NS*
Bishop a las 12 h.	7.5 ± 2.5	7.4 ± 1.3	NS*
Partos vaginales con una dosis de PGS	20 (55.5%)	20 (58.8%)	NS**
Partos vaginales con dos dosis de PGS	13 (36.1%)	10 (29.4%)	NS***
Partos vaginales con más de dos dosis	3 (3.3%)	4 (11.7%)	NS***
Partos vaginales en menos de 6 horas de inducción	7 (19.4%)	2 (5.8%)	NS***
Partos vaginales entre 6 y 12 horas de inducción	15 (41.6%)	14 (41.1%)	NS**
Partos vaginales con más de 12 horas de inducción	14 (38.8%)	18 (52.9%)	NS**

NS: No significativo; *T de Student; **Chi cuadrada; ***Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 5. Tipo de parto.

Partos	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Vaginales	33 (76.7%)	29 (70.7%)	NS**
Espontáneos/vaginales	3 (6.9%)	5 (12.1%)	NS*
Fórceps/cesáreas	7 (16.2%)	7 (17.0%)	NS*

NS: No significativo; *Prueba exacta de Fisher; **Chi cuadrada.

Cuadro 6. Diagnóstico y motivo de las cesáreas.

Cesáreas	Misoprostol (n = 7)	Dinoprostona (n = 7)
Falla en la inducción	1	4
Sufrimiento fetal	1	1
Alteración en la dilatación y descenso	5	2

Cuadro 7. Complicaciones intraparto.

	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Sufrimiento fetal	1 (2.3%)	1 (2.4%)	NS**
Taquisistolia	8 (18.6%)	4 (9.7%)	NS**
Meconio	7 (16.2%)	4 (9.7%)	NS**
Inicio de inducción (taquisistolia [min])	300 ± 173	385 ± 292	NS*

NS: No significativo; *T de Student; **Prueba exacta de Fisher**

Cuadro 8. Seguimiento neonatal y materno.

Variables	Misoprostol (n = 43)	Dinoprostona (n = 41)	Valor de P
Peso en gramos	3,209.4 ± 437.9	3,186 ± 478	NS*
Apgar < 7 al minuto	1 (2.3%)	0	NS**
pH arterial	7.26 ± 0.07	7.26 ± 0.07	NS*
CO ₂ arterial	41.83 ± 10	38.14 ± 8.48	NS*
pH arterial < 7.16	3 (6.9%)	3 (7.3%)	NS**
Capurro	39.39 ± 1	39.34 ± 0.8	NS*
Endometritis	1 (2.3%)	0	NS**
Admisión en UTIP	1 (2.3%)	0	NS**

NS: No significativo; *T de Student; **Prueba exacta de Fisher.

En el seguimiento neonatal no hubo diferencia estadística en cuanto al peso al nacer, índice de Apgar, pH arterial, CO₂ arterial e índice de Capurro. Sólo una de las pacientes del grupo de misoprostol tuvo morbilidad febril por endometritis postcesárea (Cuadro 8).

El número de dosis promedio empleadas con el misoprostol fue 1.74 contra 1.96 de dinoprostona, con un costo por tableta de misoprostol de 200 µg de \$ 6.3 contra, \$ 198.3 por dosis de dinoprostona.

Discusión

Entre los primeros estudios del uso obstétrico del misoprostol se encuentran los realizados por Rabe,²⁰ en Alema-

nia, en pacientes con embarazos en el primer trimestre, empleando misoprostol oral contra placebo, quien obtuvo expulsión completa o parcial de los productos de la concepción en el 20% de las pacientes. Posteriormente, Norman¹⁵ evaluó la contractilidad uterina y la inducción de abortos de menos de ocho semanas con misoprostol por vía oral sólo y combinado con mifepristona e informó un mejor resultado en la contractilidad al combinarlo. En 1987 Mariani-Neto,¹³ en Brasil, fue el primero en utilizar misoprostol como inductor del parto, utilizando 400 µg por vía oral cada cuatro horas en 20 pacientes con embarazo de 19 a 41 semanas de gestación, feto muerto y cérvix inmaduro, obteniendo la expulsión del producto en todas las pacientes en un tiempo promedio de 9 horas y 12 minutos, teniendo

vómito y diarrea pocas pacientes. Entre los primeros estudios en que se usó misoprostol como inductor administrado localmente en embarazos del tercer trimestre con indicación médica u obstétrica, se encuentra el de Margulies y sus colaboradores¹² quienes utilizaron 50 µg intravaginales cada dos horas y con una actividad uterina satisfactoria, obtuvieron 73% de partos vaginales en los embarazos de término y 36% en los embarazos pretérmino, en ocho horas de inducción, sin efectos adversos sobre el neonato y con pocos efectos adversos en la madre. Posteriormente, se realizaron varios estudios comparando el misoprostol con la oxitocina, resultando el primero seguro y efectivo para inducir el parto sin provocar efectos adversos neonatales a pesar de ser más frecuente la taquisistolia.²³

Recientemente en varios estudios al comparar el misoprostol contra la dinoprostona se informa que ambos son efectivos para inducir la maduración cervical y que no causan efectos adversos neonatales, sin embargo la diferencia en el costo es significativa.^{5,7,23,24,27,28} En nuestro trabajo, la administración de misoprostol se relacionó en un intervalo de tiempo menor para alcanzar la fase activa y el parto vaginal aunado a una necesidad menor de oxitocina complementaria, lo que concuerda con lo ya informado en la literatura.^{7,23,27-29}

En nuestro estudio hubo taquisistolia y meconio más frecuentemente en las pacientes manejadas con misoprostol, sin llegar a constituir una diferencia estadística, ni incrementar el parto operatorio, cesárea o índice de Apgar bajo al nacimiento, como es referido en diversos trabajos.^{9,27,28} El síndrome de hiperestimulación uterina no se presentó en nuestro estudio, que en la literatura se refiere con frecuencia de 0 a 7%, mayormente en las pacientes que cursan con oligohidramnios severo, si bien en este estudio no se incluyeron pacientes con oligohidramnios.

En cuanto a la dosis empleada, ésta puede estar relacionada con la estimulación miométrica, por lo que es interesante determinar la dosis ideal. En el estudio de Sánchez Ramos²³ la dosis de 50 µg cada 4 horas se asoció con 34% de taquisistolia, alcanzándose el parto vaginal en 74% con una dosis sin repercusión neonatal. Nosotros encontramos que la taquisistolia se presentó en 18.6% con el misoprostol y en 9.7% con la dinoprostona con un intervalo de administración de medicamento-taquisistolia de 300 y 385 minutos respectivamente, sin repercusión materno-neonatal, por lo que puede aceptarse como posible dosis de 50 µg de misoprostol intravaginal con un intervalo de 6 horas, reduciéndose la frecuencia de taquisistolia.

No encontramos diferencia en las alteraciones de trazos, índice de Apgar al minuto y a los 5 minutos y pH del cordón umbilical. Se obtuvieron 100% de partos vaginales dentro de las primeras 24 horas de inducción con una incidencia mayor de éstos entre las 6 y 12 horas en el grupo de misoprostol y después de las 12 horas con dinoprostona.

Por lo descrito, podemos decir que el misoprostol es efectivo, seguro y económico para inducir el trabajo de parto. Creemos que el misoprostol debe ser considerado

como un medicamento útil para la inducción de la maduración cervical, sin embargo son necesarios estudios con mayor número de pacientes para establecer conclusiones valiosas.

Referencias

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Tech Bull. 1995; 157.
2. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 260-8.
3. Bugalho A, Bique C, Machungo F y cols. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 538-41.
4. Clinch J. Induction of labor: a six year review. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 75: 35-41.
5. Cuck F, Huffaker K. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E² gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1137-42.
6. Ekman G, Forman A, Marshal C. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E² in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term in patients with an unfavorable cervical state. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 653-61.
7. Fletcher H, Mitchell S, Frederick J. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor induction agents. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 244-7.
8. Jackson M, Sharp H, Varner M. Cervical ripening before induction of labor. A randomized trial of prostaglandin E² gel versus low dose oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1092-6.
9. Kierse M, Koning D, Koning H. Randomized comparison of the effects of endocervical and vaginal prostaglandin E² gel in women with various degrees of cervical ripeness. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1859-64.
10. Kubli FW, Hon EH, Khazin AF y cols. Observation on heart rate and pH in human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1190-206.
11. Magann E, Perry K, Dockery J y cols. Cervical ripening before medical induction of labor: A comparison of prostaglandin E², estradiol and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1702-8.
12. Margulies M. Misoprostol to induce labor. *Lancet* 1992; 64: 339.
13. Mariani-Neto C, Leao EJ, Baretto EM y cols. Use of misoprostol for labor induction in stillbirth. *Rev Paul Med* 1987; 105: 325-8.
14. McKenzie I, Engrey M. The influence of pre-induction vaginal prostaglandin E² gel upon subsequent labor. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 657-61.
15. Norman JC, Thong K, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233-6.
16. Norman M, Ekman G, Malmstrom A. Prostaglandin E²-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 1013-20.
17. O'Brien J, Mercer B, Cleary N et al. Efficacy of outpatient induction with low-dose intravaginal prostaglandin E²: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1855-9.
18. Owen J, Winkler C, Harris B et al. A randomized, double-blind trial of prostaglandin E² gel for cervical ripening and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 991-6.
19. Pring R, Nelson D, Bolton R et al. Pre-induction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E² gel. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1275-9.
20. Rabe T, Base H, Thuro H, Kiesel L, Runnebaum B. Effect of PGI₁ methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1987; 47: 324-31.
21. Ray D, Garite T. Prostaglandin E² for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 836-43.

22. Rayburn W. Prostaglandin E² gel for cervical ripening and induction of labor: A critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 529-34.
23. Sánchez-Ramos L, Kaunitz A, Del Valle G. Labor induction with the prostaglandin E¹ methyl-analogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 332-6.
24. Sánchez-Ramos L, Kaunitz A. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone a cervical ripening and labor inducing agents (letter). *Obstet Gynecol* 1994; 85: 799-80.
25. Sánchez-Ramos L, Farah L, Kaunitz A. Pre-induction cervical ripening with commercially available prostaglandin E² gel: A randomized double-blind comparison with a hospital compounded preparation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1079-84.
26. Ulmsten A, Wingerup L, Ekman G. Local application of prostaglandin E² for cervical ripening or induction of term labor. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 95-105.
27. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield P. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E² gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 541-4.
28. Wing D, Jones M, Rahall A et al. A comparison of misoprostol and prostaglandin E² gel for pre-induction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1804-10.
29. Wing D, Rahall A, Jones M y cols. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1811-6.