

Inducción del trabajo de parto en pacientes con ruptura prematura de membranas a término: oxitocina vs prostaglandina E2 de liberación controlada

Myr. M.C. Raúl Rodríguez Ballesteros,* Myr. M.C. Carlos Lucatero Radillo,*
Cor. M.C. Víctor Manuel Aguilar Ramírez,** Tte. Cor. M.C. Manuel Quirarte Medina***

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN. El propósito del presente estudio es comparar el uso de la oxitocina contra la seguridad de la aplicación de un óvulo de prostaglandina E2 de liberación controlada en la inducción del trabajo de parto, en pacientes de término con ruptura prematura de membranas y cervix no maduro (índice de Bishop ≤ 6) y comparar el tiempo de la aplicación al parto. Se trata de un estudio prospectivo, comparativo y al azar. Fueron 78 pacientes distribuidas al azar para recibir oxitocina intravenosa en el grupo 1 (n = 38) y prostaglandina (n = 40) en el 2. Se analizó el tiempo transcurrido desde el momento de la aplicación hasta el momento del parto y la presencia de complicaciones maternas y fetales.

Las pacientes que recibieron prostaglandina E2 presentaron un menor tiempo desde su aplicación hasta el parto: 565.17 ± 449 min. comparado con el de oxitocina el cual fue de 988.33 ± 916.38 min. (P = 0.001). Sólo fue necesaria, la aplicación de un óvulo. Las complicaciones durante el parto, su terminación, las complicaciones maternas y el desenlace neonatal fueron similares en ambos grupos. En conclusión, la aplicación de un óvulo de liberación controlada de prostaglandina E2 induce el trabajo de parto en forma segura y efectiva y reduce el tiempo de labor en comparación con la oxitocina. No se presentaron efectos adversos maternos ni neonatales

Palabras clave: prostaglandina E2, oxitocina, parto, inducción, vaginal.

La ruptura prematura de membranas se presenta en el 5 a 10% de los embarazos,¹ y se le ha dado especial atención en la literatura médica ya que es responsable directa de un tercio de los partos de pretérmino. Por lo menos 60% de los

SUMMARY. A comparison between the utility and security of vaginal E2-prostaglandine and oxitocin in women who had full-term pregnancy and premature rupture of membranes (Bishop index ≤ 6) was carried out. Time-span from the moment of application to the moment of delivery was assessed. This is a prospective, comparative and random trial. A series of 78 women were randomly classified in two groups; group 1 (38 cases) was treated by oxitocin and groups 2 was administered one vaginal ovule of E2 prostaglandine (40 cases). The time-span of labour in women treated by prostaglandin was 565.17 ± 449 minutes, while the same period in those who were treated by oxitocin was 988.33 ± 916.38 minutes (P= 0.001). Complications through labour an delivery as well as maternal complications and the final outcome of newborns were similar in both groups. In conclusion the vaginal application of one E2 prostaglandine ovule reduced labour span, in safety conditions with significant difference in relation to oxitocin.

Key words: E2-prostaglandine, oxitocin, labour, induction, vaginal.

casos se presentan en mujeres embarazadas de término; sin embargo en ellas, el manejo clínico es sorprendentemente controvertido.

Anteriormente se creía que el manejo agresivo, con aplicación de oxitocina, inmediatamente después de que ocurría la ruptura era el tratamiento ideal para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección,² sin embargo esto traía como consecuencia una alta incidencia de cesáreas.^{3,4} La mayoría de estas operaciones eran debidas a fallas en la inducción o a falta de progresión del trabajo de

* Médicos Residentes.

** Jefe del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Central Militar.

*** Adjunto del Departamento de Gineco-Obstetricia.

parto. Una inducción prolongada del trabajo de parto, con múltiples tactos vaginales podría desencadenar una infección intraamniótica, un parto disfuncional y una mayor frecuencia de endometritis.^{5,6} La conducta expectante, que es otra alternativa de tratamiento, traía consigo una disminución del número de cesáreas a la mitad, en comparación con la inducción con oxitocina,^{3,4} pero esto retardaba el parto. Existen evidencias que indican que la posibilidad de corioamnionitis aumenta con un periodo de latencia mayor de 24 horas en pacientes de término con ruptura de membranas. La mortalidad perinatal y la infección neonatal se incrementan entre más tiempo transcurra entre el momento de la ruptura de la membrana y el parto.⁷

Las prostaglandinas han sido usadas por múltiples investigadores para madurar el cérvix e inducir el trabajo de parto.⁸ La prostaglandina E2 es eficaz para inducir el trabajo de parto en la mayoría de las pacientes a término (sin necesidad del uso de oxitocina) en las primeras 24 horas de su uso. El éxito depende de la dosis, sitio de la administración, condición del cérvix al inicio de la inducción y paridad. La frecuencia de cesáreas ha sido baja en estos estudios y los efectos secundarios adversos, tanto maternos como fetales, son poco frecuentes.

A la fecha, se han reportado pocos estudios del uso de prostaglandinas en ruptura de membranas.^{6,9-18} Estos respaldan el uso de las prostaglandinas en varias preparaciones. Algunos autores reportan la reducción del uso de oxitocina, de la analgesia y de la frecuencia de cesáreas al usar prostaglandinas. Recientemente se ha introducido en la práctica médica un óvulo de prostaglandina el cual libera 0.3 g de dinoprostona (E2) en un periodo de 12 horas. La dinoprostona se encuentra contenida en un polímero (hidrogel) plano y delgado, de forma rectangular dentro de una bolsa de poliéster tejida con un cordón de extracción.¹⁹ Esto tiene como ventaja reducir los casos de hiperestimulación, ya que con otras preparaciones principalmente a base de gel, se coloca desde un principio la dosis total del medicamento y no habrá manera de extraerla para disminuir su acción si fuese necesario. El objetivo del presente estudio es comparar el uso de oxitocina contra la aplicación de prostaglandina E2 en un óvulo de liberación controlada, en la inducción del trabajo de parto en pacientes con embarazo de término con ruptura prematura de membranas y con cérvix no maduro con índice de Bishop ≤ 6 .

Material y métodos

El estudio se realizó en forma prospectiva, comparativa y al azar, en pacientes con embarazo de término ($>$ de 37 semanas), con ruptura prematura de membranas y con cérvix no maduro índice de Bishop ≤ 6 ,²¹ admitidas en el departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Central Militar, en el periodo comprendido entre octubre de 1997 y julio de 1998. Este protocolo fue presentado y aprobado por el departamento. El diagnóstico de ruptura de membranas se realizó mediante examen con espejo estéril, al observar salida evidente de líquido amniótico y/o una prueba del hehecho positiva.²⁶ Los criterios

de inclusión fueron pacientes con embarazo de término ($>$ de 37 semanas por control clínico y ultrasonográfico), producto único y en presentación cefálica, sin evidencia de trabajo de parto, con evaluación cervical mediante el índice de Bishop ≤ 6 , prueba sin estrés reactiva, con ruptura de membranas de no más de 14 horas, ausencia de datos que sugieran infección clínica intrauterina, sin contraindicación para tener parto vaginal y con consentimiento aprobado por la paciente. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de cirugía uterina o cesárea, actividad uterina —dos o más contracciones en 10 minutos—, prueba sin estrés no reactiva, sospecha de producto macrosómico o de desproporción feto-pélvica, oligohidramnios severo, presencia de meconio, de placenta previa, de hemorragia vaginal no explicable, de infección activa por virus del herpes simple, contraindicación médica para recibir prostaglandinas, insuficiencia hepática o renal. Las pacientes se asignaron al azar mediante una tabla de números aleatorios en dos grupos: el grupo No. 1 recibió oxitocina endovenosa, diluida en solución glucosada al 5%, iniciando con 2 mU por mililitro y aumentando al doble la dosis cada 40 minutos hasta alcanzar una actividad uterina de 4 contracciones en 10 minutos, con, +++ a ++++ de intensidad y 60 a 90 segundos de duración. El grupo No. 2 recibió prostaglandina E2, la que se aplicó en un óvulo vaginal el que se compone de un polímero plano y delgado con 10 mg de dinoprostona dentro de una matriz con un cordón de extracción. Se coloca transversalmente en el fondo de saco posterior, donde libera una cantidad controlada y constante de medicamento (0.3 mg por hora). Si el trabajo de parto no se iniciaba 6 horas después de la aplicación y el índice de Bishop había aumentado o se presentaba detención de la dilatación durante el trabajo de parto ya establecido, se iniciaba oxitocina en la misma forma que el grupo No. 1. En cuanto las pacientes del grupo No. 2 entraban en fase activa del trabajo de parto, se retiraba el óvulo de prostaglandina y se consideraba la inducción exitosa si la paciente presentaba su parto después de las siguientes 24 horas de la aplicación del óvulo. Todas las pacientes fueron monitorizadas con cardiocografía externa, se clasificaron los patrones de la frecuencia cardíaca fetal de acuerdo a los criterios de Kubli.²⁰ Se consideró taquisistolia si se presentaban 6 contracciones en 10 minutos; hipertensión si la contracción duraba más de dos minutos y síndrome de hiperestimulación cuando se presentaba taquisistolia o hipertensión asociados a taquicardia fetal, desaceleraciones tardías o disminución de la variabilidad de latido a latido. Si se presentaba esto último se manejaba con cambios en la posición de la paciente—decúbito lateral izquierdo, administración de oxígeno por puntas nasales y 250 microgramos de terbutalina por vía subcutánea retirando el óvulo o la oxitocina. Se documentó la presencia de corioamnionitis y endometritis. A todos los recién nacidos se les realizó gasometría en sangre de la arteria umbilical y se registró el índice de Apgar al nacimiento. A las pacientes sometidas a cesárea se les aplicó un esquema de antibióticos profilácticos con cefalotina. El análisis estadístico se realizó utilizando las siguientes pruebas: t de Student, chi cuadrada, prueba exacta de Fisher. El valor de significancia estadística se estableció con una $P < 0.05$.

Cuadro 1. Características clínicas.

Variable	Oxitocina (n = 38)	PG E-2 (n = 40)	p
Edad (años)	22.70 ± 3.47	23.00 ± 4.29	> 0.05
Nulíparas	28 (73.6%)	25 (62.5%)	> 0.05
Edad gestacional (Semanas)	39.1 ± 1.15	38.93 ± 1.14	> 0.05
Tiempo de RPM. A Ingreso (minutos)	143.68 ± 92.04	192.50 ± 194.48	> 0.05
Bishop Inicial	3.05 ± 1.01	3.03 ± 0.86	> 0.05

Datos presentados con media y desviación estándar o n (%).
RPM = Ruptura prematura de membranas.

Cuadro 2. Características en el trabajo de parto y vía de parto.

Variable	Oxitocina (n = 38)	PG E-2 (n = 40)	p
Tiempo de aplicación al parto (minutos)	782.07 ± 216.51	565.77 ± 163.61	0.001
Dosis total de oxitocina (mU)	988.33 ± 916.38	537.14 ± 449.13	0.04
Dosis única de E2 sin uso de oxitocina		22 (55%)	
Parto vaginal	33 (86.8%)	37 (92.5%)	> 0.05
Fórceps de salida	4 (10.5%)	3 (7.5%)	> 0.05
Cesárea	5 (13.15%)	3 (7.8)	> 0.05

Datos presentados con media y desviación estándar o n (%).

Resultados

En el periodo señalado se recibieron 82 pacientes con ruptura de membranas en embarazos de término, de las cuales fueron excluidas 4; una por presentar meconio a su ingreso, dos por producto pélvico y una por antecedente de cesárea. La frecuencia de ruptura prematura de membranas en este periodo fue de 2.7%. De las 78 restantes a 38 se les aplicó oxitocina y a 40 prostaglandina E2 de liberación controlada. La distribución de las pacientes en ambos grupos de acuerdo con la edad, paridad, edad gestacional, tiempo de ruptura a su ingreso e índice de Bishop inicial fue similar en ambos grupos como se muestra en el *cuadro 1*.

El *cuadro 2* compara las variables intraparto y la forma de terminación del embarazo en los dos grupos. El intervalo de la aplicación del medicamento al parto fue significativamente más corto en el grupo No. 2. En relación con la cantidad de oxitocina utilizada fue menor en el grupo No. 2. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de operación cesárea en cada grupo, todas fueron por detención secundaria de la dilatación y ninguna se realizó por patrones anormales en la frecuencia cardiaca fetal. Es importante hacer notar que con la aplicación de un solo óvulo de prostaglandina se logró la inducción del trabajo de parto en todas las pacientes del grupo No. 2.

Las variables intraparto como taquisistolia fueron similares en ambos grupos y se presentó un caso de síndrome de hiperestimulación en el grupo No. 2 donde fue necesario retirar el óvulo y respondió adecuadamente a las maniobras de reanimación intrauterinas, para posteriormente presentar parto vaginal sin complicaciones. Se presentó un caso de parto precipitado en el grupo No. 2 en una paciente multípara. No se presentaron casos de corioamnionitis ni de endometritis. Se presentó un caso de hemorragia vaginal en el grupo No. 2 por hipotonía uterina, respondiendo adecuadamente al uso de oxitocina intravenosa (*Cuadro 3*).

Cuadro 3. Complicaciones durante el parto.

Variable	Oxitocina (n = 38)	PG E-2 (n = 40)	p
Patrón anormal de la FCF	2 (5.2%)	1 (2.5%)	> 0.05
Hemorragia postparto	0	1 (2.5%)	> 0.05
Hiperestimulación	1 (2.6%)	2 (5%)	> 0.05
Taquisistolia	4 (10.5%)	3 (7.5%)	> 0.05
Corioamnionitis	0	0	

Datos presentados con media y desviación estándar o n (%).
FCF= Frecuencia cardiaca fetal.

Cuadro 4. Desenlace materno y neonatal.

Variable	Oxitocina (n = 38)	PG E-2 (n = 40)	p
Endomiometritis postparto	3 (7.8%)	0	> 0.05
Placenta retenida	0	0	
Peso al nacimiento (gramos)	3069.62 ± 404.18	2975.38 ± 319.73	> 0.05
APGAR < 7 A los 5 minutos	2 (5.2%)	1 (2.5%)	> 0.05
pH de cordón (arteria)	7.30 ± 0.08	7.31 ± 0.05	> 0.05

Datos presentados con media y desviación estándar o n (%).

En el cuadro 4 se presenta el desenlace materno y neonatal sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos.

Discusión

La mayoría de las pacientes con ruptura prematura de membranas a término, inician el trabajo de parto dentro de las primeras 24 horas. El manejo de las pacientes con ruptura prematura de membranas que ya tienen actividad uterina no representan un problema importante. En aquellas que no la tienen, la mayoría de los clínicos inducen el trabajo de parto después de un periodo arbitrario de espera del inicio espontáneo de la actividad uterina.¹

Los reportes de morbilidad materna y fetal después de la ruptura prematura de membranas manejadas conservadoramente son un incentivo para inducir el trabajo de parto lo más rápidamente posible.^{1,6,9,11,21} Se pueden obtener resultados obstétricos adecuados al estimular con oxitocina a pacientes multíparas con índice de Bishop adecuado. Tal política en nulíparas y en pacientes con índice de Bishop inadecuado da como resultado partos prolongados, necesidad de dosis altas de oxitocina, alteración de la frecuencia cardíaca fetal durante el parto y aumento de distocias y de cesáreas.⁶ Una alternativa interesante es el uso de medicamentos como las prostaglandinas para madurar el cérvix e inducir el parto. Este tratamiento se ha reportado como efectivo al reducir el número de cesáreas aún en pacientes con cérvix inadecuado, sin incrementar el riesgo de infección.⁹⁻¹⁸

El uso de prostaglandinas para inducir la maduración cervical y el trabajo de parto se ha investigado en varios estudios.²³⁻³⁴ Está documentada su eficacia como inductor de la maduración cervical en nulíparas y multíparas, con pocos efectos colaterales, tanto maternos como fetales. La inducción efectiva del trabajo de parto con prostaglandinas, sin el uso de oxitocina, se ha reportado en el rango de 60 a 90% en multíparas y de 30-70% en nulíparas, con membranas íntegras.⁶

Ray y cols.⁶ compararon tres esquemas de tratamiento en pacientes con ruptura prematura de membranas de término, oxitocina, prostaglandina E2 y tratamiento conservador. Se demostró que los casos tratados con oxitocina y prostaglandina E2 presentaban un menor tiempo entre la aplicación y el parto, en comparación con el manejo conservador. En

este estudio la mejor combinación para acortar el intervalo aplicación-parto, manteniendo la frecuencia de cesáreas e infección materna bajas, fue con la aplicación de prostaglandina E2, seguida de oxitocina cuando fue necesario. En nuestro estudio a las pacientes a quienes se les aplicó el óvulo de liberación controlada, sólo 45% necesitaron la aplicación de oxitocina en la fase activa del trabajo de parto para mejorar la actividad uterina. Con la aplicación de un solo óvulo se indujo el de parto en el 55% de las pacientes.

La consecuencia de tratar de inducir el trabajo de parto con oxitocina en pacientes con cérvix inadecuado puede resultar en una alta incidencia de cesáreas, que se reporta entre el 20 y el 40%. La frecuencia de cesárea en este estudio es de 7.8% en el grupo de prostaglandinas, mientras que en el grupo de oxitocina fue de 13.5%, diferencia no significativa y similar a la reportada por otros autores.⁹⁻¹⁸

El tiempo entre la aplicación de la prostaglandina E2 y el parto, fue menor que el reportado en pacientes con membranas íntegras. Recientemente Chyu publicó un estudio que compara el uso de prostaglandina E2 controlada contra E2 en gel (donde se aplica toda la dosis), para inducir maduración cervical e inducir el trabajo de parto en pacientes con membranas íntegras. Con el óvulo de liberación controlada la media de tiempo fue de 20 horas y con el gel fue de 26 horas. En nuestro estudio con el óvulo de liberación controlada la media fue de 9 horas. Esto podría explicarse por el hecho de que las pacientes con ruptura prematura de membranas por los factores que la predisponen, sean más sensibles a los medicamentos uterotónicos.³⁵

La incidencia del síndrome de hiperestimulación en pacientes que recibieron prostaglandinas se ha reportado del 0 al 7%.¹³⁻²⁹ En nuestro estudio se presentó en el grupo No. 2 en el 5% de los casos y en el grupo No. 1 en el 2.6%, sin diferencia. El manejo de estas tres pacientes fue con reanimación intrauterina, retirando el óvulo y/o disminuyendo la oxitocina. La respuesta fue adecuada y los tres casos presentaron parto vaginal sin ninguna complicación. La baja frecuencia del síndrome de hiperestimulación podría ser por el hecho de que se está trabajando con un medicamento que libera lentamente la prostaglandina, no como cuando se colocan preparados donde se administra toda la dosis desde el inicio, lo que da como resultado una mayor frecuencia de esta complicación.¹⁹ Sin embargo,

siempre es recomendable el uso de vigilancia cardiotocográfica al aplicar estos medicamentos. No encontramos diferencia estadística en el desenlace fetal en relación con el pH y con el índice de Apgar al nacimiento. Ningún neonato presentó datos de sepsis en su estancia hospitalaria, ni la necesidad de pasar a la unidad de cuidados intermedios o intensivos neonatales, no se diagnosticó ninguna paciente con corioamnionitis clínica. La explicación de todo esto podría ser que fue un estudio donde desde el ingreso se indujo el trabajo de parto.

Esto no sucede cuando se compara con tratamientos conservadores de la ruptura de membranas a término, donde se induce el parto cuando no se presenta después de las primeras 24 horas a 4 días en forma espontánea, ya que la infección materna y neonatal se incrementa en forma importante.

Este estudio demuestra que la prostaglandina E2 de liberación controlada, reduce el tiempo entre la aplicación y el parto, al compararla con oxitocina. Se establece la seguridad de su uso en pacientes con ruptura prematura de membranas e índice de Bishop inadecuado (≤ 6). No hay diferencia estadísticamente significativa en el número de cesáreas, parto operatorio ni complicaciones materno-fetales en ambos grupos. El medicamento es caro, pero si tomamos en cuenta que reduce el tiempo de presentación del parto sin aumentar el número de cesáreas esto resulta en un manejo más económico que el manejo conservador o con oxitocina con índice de Bishop inadecuado. Otra situación que se debe tomar en cuenta, es que las pacientes prefieren un manejo más dinámico de la ruptura prematura de membranas en lugar de un manejo conservador.¹¹

Referencias

- Duff P. Premature rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996; 334: 1053-54.
- Gunn GC, Mishell DR, Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 469-83.
- Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA et al. Premature rupture of the membranes: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 655-61.
- Duff P, Huff RW, Gibbs RS. Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 697-702.
- Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ et al. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 395-400.
- Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 836-43.
- Johnson JWC, Daikoku NH, Niebyl JR et al. Premature rupture of membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 547-56.
- Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 529-35.
- Mozurkewich EL, Wolf FM. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of here management schemes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 1035-43.
- Chua S, Arulkumaran S, Selmant N et al. Premature rupture of membranes in nulliparas a term with unfavorable cervix: a double-blind randomized trial of prostaglandin and placebo. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 550-4.
- Hannan ME, Ohlsson A, Farine D et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996; 334: 1005-10.
- Gonen R, Gamberg I, Degani S. Intracervical prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes and unripe cervix. *Am J Perinatol* 1994; 11: 436-38.
- Sánchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz M et al. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 909-12.
- Wai S, Kee W, Lao T et al. Cervical priming with oral misoprostol in pre labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 923-6.
- Meikle SF, Bissell ME, Freedman W. A retrospective review of the efficacy and safety of prostaglandin E2 with premature rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 76-9.
- Goeschen K. Premature rupture of membranes near term: induction of labor with endocervical prostaglandin E2 gel or intravenous oxytocin. *Am J Perinatol* 1989; 6: 181-4.
- Ekman-Ordeberg G, Uldbjerg N, Ulmsten U. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E2 gel in women with unripe cervixes and premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 307-10.
- Mahmood TH, Dick MJW. A randomized trial o management of pre-labor rupture of membranes at term in multiparous women using vaginal prostaglandin gel. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 71-4.
- Chyu J, Strassner HT. Prostaglandin E2 for cervical ripening: a randomized comparison of cervidil *versus* prepidil. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 606-11.
- Kubli FW, Hon EH, Khazin AF et al. Observation on hart rate and pH in human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1190-206.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 260-8.
- Natale R, Milne K, Campbell K et al. Management of premature rupture of membranes at term: randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 936-9.
- Owen J, Carey LW, Harris BD 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.
- Ahued Ahued JR, Mohamed del Bosque L, Zenteno Velasco M. Uso de prostaglandinas E2 por vía vaginal para induccion del trabajo de parto. *Ginec Obstet Mex* 1990; 58: 43-6.
- Alonso AG, Azuela JCH, Solís GJ. Modificaciones cervicales inducidas con prostaglandina E2. Estudio doblemente ciego. *Ginec Obstet Mex* 1990; 58: 8-13.
- O'Brien JM, Mercer BM, Clearly NT 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.
- Hales KA, Rayburn WF, Turnbull GL et al. Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1087-91.
- Magann EF, Perry KG, Dochery JR et al. Cervical ripening before medical induction of labor: a comparison of prostaglandin E2, estadiol I and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1702-8.
- Rodríguez CV, Ballesteros RR, Morales AO. Estudio comparativo de misoprostol vs dinoprostona para la inducción del trabajo de parto. *Rev Sanid Mil* 1997; 51: 135-40.
- Jan JK, Mishell DR. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Eng J Med* 1994; 331: 290-93.
- Jackson GM, Sharp HT, Varner MW. Cervical ripening before induction of labor: Randomized trial of prostaglandin E2 gel *versus* low-dose oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1092-6.
- Bugalho A, Bique C, Machungo F et al. Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin in induction of labor in women with late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 194-98.
- Murray HG, Buonocore A, Hawley J. A randomized trial of two preparations of vaginal prostaglandin for pre-induction cervical ripening. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 80-5.
- Keirse MJ, Phil D, De Koning Gans HJ. 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.
- Epstein F. Premature rupture of membranes. *N Eng J Med* 1998; 338: 663-70.
- Reece LA, Chervenak F, Moya F et al. Amniotic fluid arborization: Effect of blood, meconium, and pH alterations. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 248-52.