

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

50  
zej

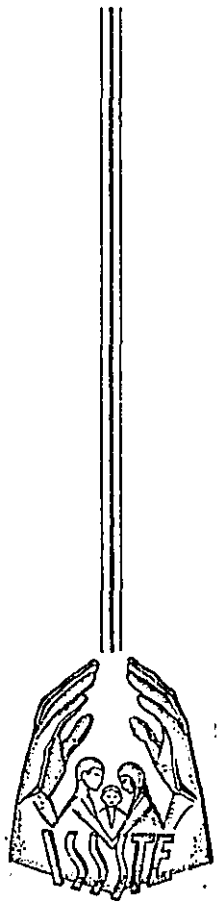
USO DE PROSTAGLANDINAS EN EL VACIAMIENTO  
UTERINO EN PACIENTES CON: OBITO, ABORTO  
INEVITABLE DEL II TRIMESTRE, ANENCEFALOS  
HUEVO MUERTO RETENIDO Y EMBARAZO MOLAR

## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. CESAR BERNARDO FELIX PICO



MEXICO, D. F.,

TESIS CON  
FALLA DE CUBR

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	25
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	51

## I N T R O D U C C I O N

La farmacología del trabajo de parto incluye una serie de drogas y hormonas que lo influyen, tanto cuando se trata de un embarazo de término como de pretérmino. Dentro de estas drogas que van a inducir el parto encontramos la oxitocina que hasta hace algunos años era el único fármaco acreditado tanto para inducir el parto como para madurar el cérvix. Con los recientes avances en fisiología de la reproducción y el reconocimiento del cuello uterino como órgano funcional, se han introducido en el campo de la Obstetricia fármacos como las prostaglandinas, para inducir la maduración cervical y favorecer la expulsión de los productos de la concepción en cualquiera de los trimestres de la gestación.

Existen patologías obstétricas en las cuales es necesario la terminación del embarazo independientemente del tamaño del útero, edad gestacional y condiciones cervicales, para evitar complicaciones y sufrimientos maternos innecesarios, como lo es en el caso de obito, productos anencéfalos, embarazos molares, ruptura de membranas en el II trimestre y huevo muerto retenido.

El fármaco de elección para la evacuación de útero, va a ser aquel que no afecte el bienestar materno, los embarazos futuros, ni provoque lesiones en cuello ni útero, no debe tener efectos sobre el flujo sanguíneo uterino, debe ser seguro y práctico, llevando a la terminación del embarazo por las -

yías naturales. Todo esto ha llevado en los últimos 10 años a una serie de estudios encaminados con este fin, utilizando - las prostaglandinas por vía intravenosa intraamniótica y local, con resultados muy favorables. El presente estudio nos - llevará a conocer la utilidad de las prostaglandinas comparán- dola con la oxitocina, para la terminación del embarazo en - las patologías obstétricas mencionadas, en el Hospital Regio- nal "20 de Noviembre".

## A N T E C E D E N T E S

Desde la antigüedad los pueblos primitivos utilizaban diferentes métodos empíricos para la interrupción del embarazo. A partir de la segunda mitad del siglo XVIII, se incorporan a la especialidad ideas con carácter científico para este fin. Algunos de los métodos mencionados son: el masaje del útero - recomendado por D'Outrepoint, en 1820; el taponamiento vaginal utilizado por Scholler en 1839; las irrigaciones vaginales indicadas por Kiwish en 1844; el sillón de Gaus o Seistes que transmite sacudidas vibrátiles; la dilatación lenta del cuello uterino con: esponja cónica (Siebol y Kluge), con bujía (Lehmann), con balón (Barnes), con excitador mecánico (Tarnier).

Se mencionan procedimientos que siguen hoy día en uso, como la maniobra de Hamilton consistente en el despegamiento del polo inferior del huevo propuesta en 1800, y la rotura artificial de la membrana recomendada por Brachet en 1836. Se introduce posteriormente la corriente galvánica entre los métodos eléctricos para inducir el parto, utilizada por Harder, Schreider, Hoeniger y Brindeau<sup>1,2</sup>.

Dentro de los métodos medicamentosos se describen un sin fin de sustancias utilizadas para la interrupción del embarazo. Los aztecas utilizaron el Cihuapahtli o Zoapatle, planta que produce aumento sostenido del tono uterino. En 1833 Douglivanni y Lovati introducen el cornezuelo de centeno y sus -

alcaloides (ergonovina, metilergonovina y ergotamina. Shauta en 1878 introduce la pilocarpina y posteriormente se incluyen sustancias como el sulfato de espartina, aceite de recino. En 1872 Monteverde utiliza la quinina siguiendo otras como el calcio, el cardiazol, nitrito de estricnina y otros.

En 1909 Blair-Bell introduce el extracto hipofisiario en obstetricia marcando una nueva etapa en la farmacología del parto. En 1937 se introducen los estrógenos para inducir el parto, siendo más efectivos en los fetos muertos retenidos. En 1953 se incluye la hormona oxitócica de síntesis por Du Vigneaud<sup>3</sup>.

Esta aportación siguió de múltiples estudios de las propiedades uterotónicas de la oxitocina en muchas partes del mundo, llegando a ser el tema principal del primer laboratorio dedicado exclusivamente a la fisiología uterina, desarrollado por Caldeyro Barcia y cols, en Montevideo<sup>4,5</sup>.

EN 1930 se descubren las prostaglandinas pero no es hasta en 1968 en que Karim y cols. logran inducir el primer parto con prostaglandinas por vía intravenosa<sup>6,7</sup>. Siguiendo esto a un gran número de estudios relacionados con el uso de las mismas para inducir el parto en cualquier trimestre de la gestación, con cérvix inmaduros y con fetos muertos o malformados, iniciándose así una nueva etapa en la interrupción del

8-17 .  
embarazo.

## PAPEL DEL CERVIX EN EL INICIO DEL TRABAJO DE PARTO

El cérvix desde el momento en que se implanta una gesta-ción en el útero, lleva a cabo dos funciones, la primera de guardar el producto de la concepción y la segunda la de permitir el paso del feto en el momento del parto. Para que ocurra esto debe sufrir modificaciones complejas de su propia estructura y de sus propiedades físicas, a este fenómeno de transición se le llama maduración cervical. La estructura del cér-vix consta principalmente de tejido conectivo fibroso, con un límite superior denominado unión fibromuscular<sup>18</sup>.

El estroma cervical está compuesto por colágeno, algunas fibras elásticas y cantidad variable de fibras musculares. La maduración cervical consiste en cambios en estos tejidos. - - Existen algunos cambios marcados en el contenido total de - - agua, aumentando el espacio entre las fibras colágenas y debilitando las uniones entre las mismas, reduciendo así la com-pliancia del tejido.

Este fenómeno de la maduración del cérvix, es propio del final del embarazo, pero el cambio de la consistencia se establece al inicio de la gestación. En las últimas 6 ó 8 semanas de la gestación ocurre la maduración que se conoce como un - aumento del reblandecimiento, distensibilidad, borramiento y dilatación, que se identifica al tacto vaginal<sup>19-21</sup>.



## INDICACIONES PARA LA INTERRUPCION DEL EMBARAZO

La inducción del parto tiene como objetivo interrumpir - el embarazo de la forma más parecida a su finalización espontánea, esto es, mediante la producción en la mujer de una dinámica uterina que comportará la expulsión de los productos - de la concepción por vías naturales<sup>2</sup>.

Las indicaciones se pueden clasificar de la siguiente manera:

### I N D I C A C I O N E S

#### I- MATERNAS:

- a- Enfermedad renal.
- b- Enfermedades Cardiovasculares.
- c- Otras alteraciones Médicas
- d- Muerte fetal anteparto.
- e- Electiva

#### II- FETALES:

- a- Isoinmunización RH.
- b- Embarazo prolongado.
- c- Retraso del crecimiento fetal.

#### III- MATERNO FETALES:

- a- Toxemia.
- b- Diabetes.
- c- Rotura prematura de las membranas

IV- OTROS:

- a- Huevo muerto retenido.
- b- Embarazos Molares.
- c- Malformaciones fetales  
(incompatibles con la vida).

Dentro de los problemas obstétricos que tienen como indicaciones la evacuación del útero y que analizaremos en este - estudio son los siguientes:

La muerte fetal u obito que se define como la que ocurre antes de completar la expulsión o extracción del feto del - - claustro materno, independientemente de la edad gestacional - (según la organización mundial de la salud)<sup>22</sup>. Lo anterior -- puede traer como consecuencia transtornos de la coagulación<sup>23</sup> y transtornos emocionales importantes<sup>24</sup>. El diagnóstico se -- realiza por clínica y ultrasonido en cualquier edad de la gestación<sup>25</sup>. La pronta resolución y terminación del embarazo en los casos de obito, huevo muerto retenido y aborto diferido, - nos ayuda a evitar complicaciones graves. En la actualidad el uso de las prostaglandinas, administradas por vía vaginal en supositorios<sup>26</sup>, gel intracervical<sup>27-29</sup>, o en inyección in---traamiótica<sup>30</sup>, son un recurso valioso en estos casos<sup>31</sup>.

La anencefalia es una malformación letal del feto que se asocia con hipoplasia del córtex de la suprarrenal, ausencia-anatómica del hipotálamo, e inactividad de la glándula hipofisaria, con una disminución de la excreción urinaria de estró-

genos. El inicio del trabajo de parto y su progresión es incierta, la oxitocina solo es efectiva usada a grandes dosis, por lo que las prostaglandinas tienen mejor papel dentro de la práctica clínica, en la inducción del parto en estos casos<sup>32,33</sup>.

La ruptura de las membranas durante el II trimestre de la gestación constituye el aborto inevitable, el cual tiene los riesgos de provocar infección materna (endometritis), cuando no se termina a tiempo el embarazo<sup>34</sup>. Debido a que en estos casos generalmente el cérvix es desfavorable, y el tiempo de latencia para iniciar el trabajo de aborto en ocasiones es prolongado<sup>35</sup>, es conveniente la terminación pronta de la gestación<sup>36</sup>.

La mola hidatiforme es la enfermedad trofoblástica gestacional más frecuente. Su frecuencia aproximada en México es de 1:125. El diagnóstico se realiza fácilmente por ultrasonido y el tratamiento va a ser la evacuación del útero lo más pronto posible.

#### MÉTODOS DE MADURACION CERVICAL

Bishop, Anderson y Turnbullo, han señalado que la duración del comienzo del parto una vez que se ha hecho la evaluación cervical, está directamente relacionada con la madurez del cuello y el éxito de la inducción del parto, depende del-

grado de madurez cervical<sup>37,38</sup>.

Para la terminación temprana del embarazo se necesita una maduración atraumática y previa del cuello uterino, ya que a las pacientes las que se realiza un aborto en el I o II trimestre de la gestación mediante una dilatación mecánica forzada del cuello, pueden sufrir pérdidas fetales en futuros embarazos. Por lo que existe la necesidad de utilizar un fármaco que facilite la maduración cervical desde las primeras semanas de la gestación<sup>39</sup>.

#### EVALUACION DEL CUELLO

Existen métodos de evaluación con los cuales es posible predecir el tiempo óptimo para el comienzo de la inducción, así como también el tiempo que va a requerir una paciente para iniciar el trabajo de parto. Utilizamos un sistema numérico de valoración, el cual permite ver la posibilidad de inducción dependiendo de las características del cuello uterino. La valoración de Bishop se le da puntuación de acuerdo al siguiente esquema<sup>37</sup>:

FACTOR	PUNTUACION			
	0	1	2	3
a- Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5-6
b- Borramiento (%)	0-30	40-50	60-70	80
c- Altura presentación	-3	-2	-1:0	+1;+2
d- Consistencia	firme	media	blanda	-
e- Posición	posterior	media	Anterior	

Con un valor de 9 o más puntos, no hay fallo en la inducción entre 5-8 puntos existe un fallo en el 5% y cuando es menor a 4 puntos falla en un 20%.

#### FARMACOLOGIA DEL PARTO

La Farmacología del trabajo del parto se define como la utilización de drogas o hormonas que influyen en el trabajo de parto pretérmino y a término. Los fármacos de elección deben ser compuestos no sólo por medicamentos que incrementen o coordinen la actividad miométrica, sino que también que disminuyan la resistencia cervical. Revisaremos dos fármacos involucrados en la maduración del cuello y actividad uterina: La oxitocina y las prostaglandinas.

La oxitocina que continúa siendo el fármaco de elección para la inducción del parto en casos de cuello favorable, aunque es bien conocido de que el cuello desfavorable puede no modificarse, a pesar de la aparición de intensas contracciones uterinas.

Las prostaglandinas se han usado ampliamente para la maduración cervical en los últimos 5 años<sup>40</sup>. Se ha demostrado que la administración intracervical de prostaglandina E<sub>2</sub> - - (PGE<sub>2</sub>) efectúa una evidente maduración cervical en pacientes con un cuello desfavorable. Se ha señalado que el incremento de la actividad uterina parece no ser un requisito para el - -

proceso de la maduración cervical inducida por la  $PGE_2$ .<sup>41</sup>

En un estudio comparativo con oxitocina y prostaglandinas para madurar el cuello uterino, se observó que el grupo de la oxitocina provocó mínimos incrementos en el Test de Bishop, mientras que en el grupo en el que se administró prostaglandina  $E_2$  intracervical se observó un marcado incremento en la puntuación del Test. De esta forma parece confirmarse que la oxitocina es ineficaz en la maduración cervical y que puede desencadenar el parto después de una prolongada inducción.<sup>17</sup>

## O X I T O C I N A

### HISTORIA

En 1906 Sir Henry Dale, descubrió las propiedades oxitócicas de los extractos de glándula hipofisaria. Posteriormente se separa una fracción con principio oxitócico y galactocinético y otra con actividad presora y antidiurética. En 1953 Du Vigneaud y cols. aislaron y sintetizaron la oxitocina y la vasopresina, dilucidando su estructura química para estudiar luego las propiedades uterotónicas de la misma.<sup>3,4</sup>

### SINTESIS:

En el hombre la hormona antidiurética y la oxitocina se sintetizan principalmente en dos sitios hipotalámicos: el nú-

cleo supraóptico y paraventricular, en el pericarion de la neurona.

#### TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO:

Los gránulos de las hormonas neurohipofisarias se transportan por el axón y se almacenan en los bulbos terminales de los axones.

#### SECRECION:

Estímulos sensitivos que se originan en el cuello y vagina inician la secreción de la oxitocina desde la hipófisis posterior, como también la estimulación de las mamas.

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Estimula la frecuencia y la fuerza de la actividad contráctil en el músculo liso uterino. El útero con cuello inmaduro es muy resistente a las descargas en espiga que provoca la oxitocina. Por lo que al principio del embarazo sólo dosis muy altas produce una respuesta. También desencadena el reflejo de eyeción de leche.

#### MECANISMO DE ACCION:

Estimula la producción de  $PGE_2$  alfa en el útero gestante bajo las condiciones que predisponen al inicio del parto. Es posible que la estimulación de la producción de  $PGE_2$  alfa por

la oxitocina esté mediada através de receptores específicos - de oxitocina en la decidua y quizá también en el amnios. Por lo que la producción de PGF<sub>2</sub> alfa es un prerequisite para el mantenimiento y la propagación de las contracciones uterinas en la gestante. De esta forma parece que el sistema más racional para las inducciones sea el combinar la oxitocina con pequeñas cantidades de prostaglandinas.<sup>42,43</sup>

#### ABSORCION:

Es efectiva por cualquier vía: intranasal, intramuscular, bucal, sublingual, e intravenosa.

#### DISTRIBUCION:

Se encuentra oxitocina en concentraciones en aumento en la circulación fetal y líquido amniótico, durante los estadios más avanzados del embarazo y trabajo de parto. Su vida media varía de 12 a 17 minutos y su eliminación del plasma es por medio de los riñones e hígado.<sup>44</sup>

#### EFFECTOS COLATERALES:

Sobre la madre la oxitocina puede hiperestimular al útero y provocar tetania uterina, por sus propiedades antidiuréticas puede aparecer la intoxicación acuosa.<sup>45</sup> En el producto puede causar hipoxia y cierta tendencia a la hiperbilirrubinemia.

#### PREPARADOS:

La inyección de oxitocina (Syntocinon, Pitocin), contie-



ne 5 U.S.P. por ampollita se puede administrar intravenosa o intramuscular.

## P R O S T A G L A N D I N A S

### HISTORIA:

En 1930, Kurzrok y Lieb reportaron una sustancia que se encontraba en el semen humano aún sin presencia de espermatozoides capaz de contraer o relajar el músculo liso del miometrio.<sup>6</sup>

En 1934, Goldblatt en Inglaterra y Van Euler en Suecia, comunicaron un compuesto aislado del líquido seminal y de las glándulas accesorias de la reproducción, con acción vasodepresora, antihipertensiva, y con propiedad de contraer el músculo liso. Dado el sitio en que se aisló se le llamó prostaglandina.<sup>46,47</sup>

En 1957, Sune Bergström y Sjoval, en el Instituto Karolinska aislaron por primera vez las formas cristalinas de la PGE<sub>1</sub> y de la PGF<sub>1</sub> alfa.

En 1962, Bergström y Samuelsson, descifraron la estructura de estos compuestos.<sup>48</sup>

En 1964, Bergström y Van Borp, sintetizaron la PGE<sub>2</sub> a partir del ácido araquidónico.<sup>49</sup>

En 1968, Karim y Cols. publicaron un informe sobre el --

primer parto inducido con prostaglandina  $F_2$ -alfa por vía intravenosa.<sup>7</sup>

En 1968, Bygdeman y Cols. sugirieron el uso de las prostaglandinas para el control de la atonía uterina post parto, basado en los potentes efectos estimulantes observados tras la aplicación local de estas hormonas sobre la actividad uterina.<sup>50</sup>

En 1969, Embrey, estudió los efectos de la  $PGE_2$  y  $PGF_2$  - alfa en el útero gestante, reportando que la  $PGE_2$  era más efectiva e inducía el parto en pocas horas, a pesar del curso desfavorable e inmaduro.<sup>8</sup>

En 1971, Karim y Sharma, fueron los primeros que intentaron inducir el parto a término con  $PGE_2$  oral, logrando inducir con éxito a 79 pacientes de 80 en que se empleó.<sup>10</sup>

En 1973, Craft I, evaluó la evolución del parto mediante la administración de  $PGE_2$  oral, realizando la amniotomía en la fase activa, reportando que esta última acorta el tiempo desde la inducción hasta el parto.<sup>11</sup>

En 1973, Calder y Embrey, utilizaron la infusión continua extra-amniótica de  $PGE_2$  en medio salino, consiguiendo partos vaginales en pacientes con un test de Bishop muy bajo.<sup>12</sup>

En 1974, Hamberg y cols, descubrieron los precursores en doperóxidos de la prostaglandinas conocidos como  $PGG_2$  y  $PGH_2$ .<sup>51</sup>

En 1970, Karim reportó la inducción del aborto con  $\text{PGF}_2$ -  
alfa.<sup>9</sup>

En 1974, Friedman y Sachtleben, reportaron que la prostaglandina  $\text{E}_2$  oral a dosis de 0.5 mg/h provocaba contracciones idénticas al parto normal, a dosis de 1 mg/h se parecían a -- las estimuladas con oxitocina y con 2 mg/h eran similares a -- las anteriores.<sup>13</sup>

En 1975, Hamberg y Cols, describen la posible transformación de los precursores endoperóxidos en tromboxanos  $\text{TXA}_2$ , -- los cuales promueven la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, y se describió su producto de degradación o  $\text{TXB}_2$ .<sup>52</sup>

En 1975, Weiss y cols, estudiaron los efectos de la  $\text{PGE}_2$  oral en pacientes embarazadas seguida de la administración de oxitocina, con resultados favorables de maduración cervical.<sup>14</sup>

En 1976, Vane y Moncada, describen una sustancia de acción contraria a los tromboxanos, originada de las paredes -- vasculares llamada PGX. y posteriormente se llamó prostaciclina o  $\text{PGI}_2$ .<sup>53</sup>

En 1977, Calder y Embrey, indujeron partos a término con gel de  $\text{PGE}_2$  por vía intracervical, reportandose cambios favorables en la maduración cervical.<sup>54</sup>

En 1977, Valentine, reportó que la  $\text{PGE}_2$  administrada intravaginal produce incrementos en la puntuación de Bishop, --

comparado con los mínimos cambios que produce la oxitocina<sup>17</sup>.

En 1979, Lauersen y Cois, indujeron partos con PGE<sub>2</sub> oral reportándose que casi la mitad de las pacientes desencadenaron el trabajo de parto y las otras tuvieron cambios cervicales favorables<sup>15</sup>.

En 1979, Mackenzi y Embrey, reportaron que la PGE<sub>2</sub> en gel fomenta la maduración cervical y que la PGF<sub>2</sub> alfa actúa más directamente en el miometrio<sup>16</sup>.

En 1983, Samuelsson describe los leucotrienos<sup>55</sup>.

#### DEFINICION:

Es un grupo complejo de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos, con un anillo ciclopentano entre los carbonos 8 y 12 que se detectan en casi todos los tejidos y líquidos corporales.

#### CLASIFICACION:

Se les designa con las letras mayúsculas A,B,C,D,E,F,G, H,I, según al grupo al que pertenecen. El grupo de la (A,B,C, D,E,F,) se reconocen por el anillo ciclo-pentano. El grupo G y H lo constituyen los precursores endoperóxidos de las prostaglandinas. El grupo I lo representa la prostaciclina. A estos grupos se les designa el número 1, 2 ó 3 dependiendo del ácido graso precursor, teniendo entonces que las derivadas de ácido dihomo-gamma-linoleico llevan la cifra 1, las derivadas del ácido araquidónico llevan la cifra 2 y las del ácido eico

sapentaenoico llevan la cifra 3. Se les agrega la letra griega Alfa o Beta de acuerdo a la orientación espacial del radical en C<sub>9</sub> y/o C<sub>11</sub>. Los tromboxanos se caracterizan por un anillo de oxano de 6 miembros y son resultado del metabolismo de las (G y H), estas dos últimas son los derivados endoperóxidos de las prostaglandinas.

#### BIOSINTESIS:

Derivan de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos:

- 1- Acido 8-11-14-eicosatrienoico o ácido dihomo-gamma-linolénico.
- 2- Acido 5-8-11-14-eicosatetranoico o ácido Araquidónico.
- 3- Acido 5-8-11-14-17-eicosapentaenoico.

En el hombre el ácido araquidónico es el precursor más abundante y deriva del ácido linoleico de la dieta o es ingerido como un componente de la carne.

Las prostaglandinas más importantes biológicamente son la PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> alfa, siendo el ácido araquidónico el precursor más importante. La liberación de este ácido depende de una fosfolipasa A<sub>2</sub> específica. la biosíntesis ocurre en respuesta a múltiples estímulos físicos, químicos y hormonales, activando las enzimas por un aumento de la concentración intracelular de calcio, que junto con la calmodulina están involucradas en la formación del ácido araquidónico<sup>56</sup>.

Una vez liberados el ácido araquidónico y sus congéneres

son rápidamente metabolizados a productos oxigenados por dos sistemas rápidamente metabolizados a productos oxigenados por dos sistemas enzimáticos diferentes:<sup>57</sup>

I- Vía de la Cicloxigenasa o Prostaglandina sintetasa:

- a- Prostaglandinas
- b- Prostacolina o PGI<sub>2</sub>
- c- Tromboxanos.

II- Vía de la Lipoxigenasa:

- a- ácido 5-hidroperoxieicosatetranoico  
(5-HPETE)
- b- ácido monohidroxieicosatetranoico  
(5-HETE)
- c- Leucotrieno (LTB<sub>4</sub>)

CATABOLISMO:

El lecho vascular pulmonar constituye un importante filtro para las prostaglandinas, existen enzimas que catabolizan la degradación de las mismas y están presentes en el bazo, riñón tejido adiposo, intestino, hígado y pulmón. Los metabolitos se excretan en la orina.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Las prostaglandinas tienen numerosos y diversos efectos en todo el organismo, en el sistema cardiovascular, sangre, - riñón y formación de orina, sistema nervioso central, nervios aferentes y dolor, sistema endócrino, digestivo, músculo liso y otros. Nos limitaremos a sus efectos en el sistema reproduc

tor femenino. Las tiras de útero humano no embarazado se contraen con las PGF y se relajan con las PGE, A y B. La respuesta contráctil es más prominente antes de la menstruación, y la relajación es mayor en la mitad del ciclo. En las mujeres embarazadas, las PGF contraen uniformemente las fibras musculares lisas, y las PGE a bajas concentraciones contraen, mientras que a altas dosis producen relajación. La infusión intravenosa de PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> alfa a mujeres embarazadas produce un aumento dependiente de la dosis y de la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas. En la ovulación la formación de prostaglandinas aumenta durante el proceso de maduración folicular, siendo la hormona luteinizante la que estimula la producción en el folículo en desarrollo<sup>58</sup>. La PGF<sub>2</sub> alfa posee acción luteolítica, con regresión de la producción de progesterona, regresión del cuerpo amarillo y aparición de la menstruación<sup>59</sup>. Se han encontrado valores altos de prostaglandinas y sus metabolitos en el flujo menstrual, por lo que ha tomado fuerza que la dismenorrea está relacionado con este hecho. También se ha asociado la toxemia del embarazo con las prostaglandinas. El consumo de plaquetas es un fenómeno precoz de la preeclampsia, y componente indispensable en el síndrome de coagulación intravascular diseminada. En el cual el balance PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> se desequilibra a favor del tromboxano, este desequilibrio puede originarse en una deficiencia de PGI<sub>2</sub> y se ha visto en algunos estudios<sup>58</sup>.

A nivel del cérvix las prostaglandinas actúan en el pro-

ceso de la maduración cervical en úteros embarazados<sup>8,12,16,17.</sup>

#### MECANISMO DE ACCION:

Puede ubicarse dentro del concepto tradicional de receptores específicos unidos a las membranas. En muchos tejidos - las prostaglandinas regulan, la síntesis de AMP cíclico por - activación o inhibición de la adenilato ciclase en una forma que parece idéntica a la de hormonas. Los metabolitos del áci do araquidónico ejercen sus acciones utilizando una variedad de mecanismos mediados por receptores. Existen otros mecanismos que incluyen la relación entre la liberación y metabolismo del ácido araquidónico, que involucra iones calcio y condiciones de peroxidación y la estimulación de guanilato ciclase<sup>60</sup>. Los endoperóxidos de las prostaglandinas y tromboxano, pueden causar agregación plaquetaria, asociándose a la liberación de calcio intracelular, siendo inhibida por la PGI<sub>2</sub><sup>61</sup>.

#### USOS TERAPEUTICOS:

Tienen valor en el feto muerto y retenido, la gestación molar, en la inducción del aborto del segundo trimestre, y para inducir el trabajo de parto a término. El papel de las - - prostaglandinas como fármacos que actúan en la maduración del cuello ha sido puesto de manifiesto desde hace muchos años. - Los efectos de la prostaglandina E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> alfa en el útero gestante, con cérvix desfavorables e inmaduros y en los tres trimestres de la gestación, para la inducción y maduración del - cérvix está bien establecido<sup>8-16, 27-30</sup>. La aplicación local



de las prostaglandinas, ha tenido un amplio eco fuera de Estados Unidos, los comprimidos vaginales contienen cantidades variables de prostaglandina  $E_2$  entre 1 y 5 mg, con dosis promedio de 4 mg intravaginal, logra poner hasta el 70% de las pacientes en trabajo de parto, y al porcentaje restante le consigue un cambio en el estado cervical mejorando el test de Bishop<sup>62-66</sup>. La aplicación local de prostaglandinas en forma de gel puede ser el método para la maduración cervical más de seable, en cuellos desfavorables y en edades gestacionales tempranas. El gel utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa con dosis de  $PGE_2$  entre 0.5 y 1 mg, se administran intracervicalmente mediante una sonda o se puede dejar en vagina. Con este método se ha visto su efectividad para la terminación del embarazo, con efectos de hiperestimulación uterina leve y sin otros efectos colaterales<sup>67-70, 72</sup>. Se ha visto que la inducción con  $PGE_2$  en gel tiene ventajas, ya que las pacientes pueden moverse libremente dentro de la sala, su simplicidad y aceptabilidad por las pacientes y el tiempo de inducción promedio es de 6.5 hrs.

La prostaglandina  $E_2$  en forma de gel combinada con oxitocina ha sido utilizada, ya que la primera meta para la aplicación intracervical de un gel de  $PGE_2$  es madurar el cuello y ya con un cuello favorable se puede inducir la actividad uterina más fácilmente<sup>72</sup>. La aplicación intracervical o extraamniótica de un gel de  $PGE_2$  a dosis de 1 mg se ha mostrado efectiva para la inducción del parto, en aquellas pacientes con -

feto muerto, aborto diferido, con pocos efectos secundarios.  
27-30,71,73

Se ha utilizado la PGE<sub>2</sub> oral a dosis de 1 mg cada tres - horas tres dosis, observándose, cambios importantes en la maduración de el cérvix hasta 14 hrs. después<sup>14,15</sup>. La PGF<sub>2</sub> alfa administrada intravenosamente, puede ser usada como agente de maduración cervical, pero su efecto mayor es en incrementar la actividad uterina<sup>74-76</sup>. También la PGF<sub>2</sub> alfa se ha utilizado para el sangrado por atonia uterina y por inversión uterina en el postparto, siendo más efectiva que la oxitocina y la ergonovina<sup>77</sup>.

#### EFFECTOS COLATERALES:

En dosis suficientemente elevadas para estimular las contracciones uterinas, varias prostaglandinas tienen efectos adversos como: vómitos, diarrea, fiebre: a nivel del útero puede provocarse contracciones anómalas como hipertonías, taquisistolias hipersistolias; en pacientes con cicatriz uterina - previa puede provocar ruptura del útero o dehiscencia parcial y en productos vivos puede provocarse muerte fetal.

Se deben utilizar con precaución en padecimientos como - el asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes sacarina, - hipertensión, ictericia, enfermedades renales, trastornos convulsivos. Están contraindicadas en hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria pélvica activa, placenta previa, y cirugía - uterina previa con cicatriz vertical.

PREPARADOS:

En México contamos en el comercio con un análogo sintético de la prostaglandina  $E_2$ , llamado enprostil (Gardrin), en perlas de 0.035 mg, sintetizado y fabricado por Syntex.

El enprostil es el éster metílico del ácido 11 alfa, 15 alfa, di-hidroxi-9-ceto-16 fenoxi-17-20-tetranorprosta-4,5,15-trienoico, es ácido graso derivado de la estructura hipotética del ácido prostanoico, análogo a la prostaglandina  $E_2$ . Comparte con las prostaglandinas naturales los efectos inhibitorios sobre la secreción ácida y la mucoprotección gastroduodenal, con una potencia mayor. Su efecto más potente es al administrarse por vía oral. Por lo que su uso terapéutico actual es en Gastroenterología.

En México no existe ningún estudio previo de ninguna prostaglandina con aplicación en obstetricia, por lo que surge la idea de realizar el presente estudio.

O B J E T I V O S

- I:- Valorar eficacia de las prostaglandinas en el vaciamiento uterino en pacientes con obito fetal, huevo muerto retenido, embarazo molar, aborto inevitable del II trimestre y Anencéfalos.
- II:- Determinar la dosis necesaria de prostaglandina para el vaciamiento uterino en las pacientes con los problemas antes mencionados.
- III:- Determinar el tiempo de respuesta a las prostaglandinas para el vaciamiento uterino en cada uno de las circunstancias obstétricas anteriores.
- IV:- Determinar en la paciente, las reacciones secundarias y complicaciones, relacionadas a las prostaglandinas.

## MATERIAL Y METODO

El presente trabajo se realizó en el Hospital Regional - "20 de Noviembre" del ISSSTE, en la división de Gineco-Obstetricia en el servicio de labor, en un período comprendido entre el 10. de Marzo al 30 de Octubre de 1987. Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo y abierto. Se efectuó en pacientes embarazadas con obito fetal, huevo muerto retenido, embarazo molar, aborto inevitable del II trimestre y anencefalia, constituyendo estos problemas cinco grupos diferentes de estudio; a cada paciente se le otorgó un número y dependiendo de éste, se subdividieron en dos subgrupos: I) las que les tocó número impar quedaron en el 1er. subgrupo induciéndose el vaciamiento uterino con aplicación local intracervical de enprostil .035 mg cápsula para uso oral, seguida de la infusión de oxitocina a dosis respuesta. II) las de número par quedaron en el 2o. subgrupo a las cuales se le indujo el vaciamiento uterino con oxitocina a dosis respuesta.

El total de pacientes fue de 32; 14 pacientes con obito fetal, seis con aborto inevitable del II trimestre, 5 con productos anencéfalos, 4 con huevo muerto retenido y 3 pacientes con embarazo molar.

Para realizar el diagnóstico se utilizó: en los casos de obito, huevo muerto retenido y embarazo molar la clínica y ultrasonografía; en los casos de aborto inevitable del II tri-

mestre la clínica, ultrasonido y cristalografía; en los casos de productos anencéfalos por ultrasonido.

Se excluyeron del estudio pacientes con hipersensibilidad a las prostaglandinas, placenta previa, cirugía uterina - previa vertical y productos en situación transversa.

La recolección de datos se llevó mediante una cédula que incluyó, fecha y hora de la iniciación y terminación de la inducción, edad de la paciente, gesta, para, aborto y cesárea, cirugías uterinas previas, edad gestación, diagnóstico, reporte de ultrasonografía, examen físico (signos vitales, fondo uterino, presentación, características cervicales, otorgándose la puntuación de Bishop). Estudios de laboratorio (biometría hemática, plaquetas, glóbulos blancos, química sanguínea y tiempos de coagulación).

En el 1er. subgrupo (enprostil + oxitocina), se inició - la administración de 0.070 mg de enprostil por vía intracervical, mediante un espéculo vaginal y una pinza uterina, introduciéndose la cápsula a endocérvix y depositándose el contenido de la misma. La siguiente dosis fue de 0.035 mg cada - 2 ó 3 h. dependiendo de las modificaciones cervicales, junto con la 1ra. dosis se inició la infusión de oxitocina a dosis respuesta hasta finalizar el evento obstétrico.

En el 2do. subgrupo se administró oxitocina a dosis respuesta hasta la terminación de la expulsión del producto de - la gestación.

Se llevó el mismo partograma para el trabajo de parto o aborto, anotándose cada hora la evolución del mismo y se tomó en cuenta los efectos colaterales, la duración de cada período del trabajo de parto (fase latente, activa, expulsión y alumbramiento), el tiempo total del trabajo de parto o aborto, la finalización del evento obstétrico anotándose vía de resolución, procedimiento y complicaciones durante el mismo. La amniotomía en los casos de óbito y anencéfalos se realizó en la fase activa del trabajo de parto con una dilatación cervical entre 4 y 6 cms.

Por último se reportó la dosis total requerida de enprostil y oxitocina, (la primera en mg y la segunda en Unidades) como también los días de estancia hospitalaria.

Los resultados de los cinco grupos se analizaron por separado.

Se estableció la diferencia de los dos subgrupos el de enprostil más oxitocina y el de oxitocina. Los resultados obtenidos se revisaron y validaron. Se obtuvo promedio y desviación estandar. Se revalidaron estadísticamente por la prueba t-Student, en los casos de óbito, aborto inevitable del II trimestre y anencéfalos.

En los casos de huevo muerto retenido, embarazo molar solamente se compararon los resultados obtenidos en cada subgrupo.

R E S U L T A D O S

OBITO:

El grupo de óbito está constituido por 14 pacientes, 7 - en el subgrupo I (prostaglandina + oxitocina) y 7 en el sub-- grupo II (oxitocina). El promedio de edad materna y anteceden-- tes obstétricos (gesta, para, aborto y cesárea), la edad ges-- tacional por fecha de última menstruación, por ultrasonido, - el diámetro biparietal, el fondo uterino y la puntuación del Test de Bishop se muestran en el cuadro No. 1, no encontrándo-- se diferencias significativas en todos ellos.

VARIABLE	SUBGRUPO I	SUBGRUPO II	t Student
Edad Materna	* 29.4 ± 4.2	28.8 ± 6.9	p n.s.
Gesta	2.5 ± .78	2.2 ± 1.4	p n.s.
Para	.42 ± .53	.71 ± 1.25	p n.s.
Aborto	.57 ± .78	.28 ± .48	p n.s.
Cesárea	.42 ± .53	.28 ± .48	p n.s.
Edad gestacional X FUM (semana)	27.5 ± 5.5	34.1 ± 6.9	p n.s.
Edad gestacional X USG (semana)	25.1 ± 8.2	31.2 ± 7.3	p n.s.
D.B.P. (mm)	60 ± 19.4	70.2 ± 19.6	p n.s.
Fondo uterino (cm)	20.7 ± 7.5	24.5 ± 5.3	p n.s.
Puntuación Bishop	1.8 ± 1.4	2.1 ± 1.9	p n.s.

\* Promedio

CUADRO No. 1



De las 14 pacientes de este grupo 2 pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial sistémica, una de lupus eritematoso sistémico y 1 paciente preeclampsia leve. El reporte de ultrasonido mostró que 4 pacientes del subgrupo I tenían oligohidramnios y las 7 pacientes del subgrupo II tenían oligohidramnios.

Los signos vitales de ambos subgrupos mostraron hipertensión arterial en dos de sus pacientes, mientras que la frecuencia cardíaca, respiratoria, y la temperatura no tuvieron cambios durante el trabajo de parto.

La presentación de los productos en 6 pacientes del subgrupo I y en las 7 pacientes del subgrupo II fue cefálico y solamente en una paciente del 1er. subgrupo fue pélvico.

El amnios se encontró íntegro en las 14 pacientes y la amniotomía se realizó en todas ellas en la fase activa del trabajo del parto con una dilatación entre 4 y 6 cms.

EL promedio de hemoglobina en el subgrupo I fue de 12.4 gms. y en el subgrupo II de 13 gms. Mientras que las plaquetas y los tiempos de coagulación no mostraron alteraciones durante ni después del trabajo de parto.

Los promedios de la duración del trabajo de parto, dosis de oxitocina y días de estancia hospitalaria se muestran en el cuadro No. 2.

La dosis promedio de prostaglandinas fue de .110 mgs. - Mientras que la dosis promedio de oxitocina en el subgrupo I fue de 16.1 unidades y para el subgrupo II de 113.8 unidades con significancia estadística entre ambos grupos  $p < .025$ . Cuadro No. 2

VARIABLE	SUBGRUPO I	SUBGRUPO II	t Student
Fase latente Dosis-efecto (h)	* 3 ± 1.6	11.2 ± 8.1	p < .025
Fase latente establecida (h)	2.8 ± 1	11 ± 11.5	p < .025
Fase activa (h)	4 ± 1.7	5.5 ± 2.6	p n.s.
Expulsivo (min)	29.2 ± 4.4	32.8 ± 30.9	p n.s.
Alumbramiento (min)	8.5 ± 4.7	11.4 ± 7.4	p n.s.
Duración total Trabajo parto (h)	10.2 ± 3.9	28.4 ± 16.9	p < .025
Dosis oxitocina (U)	16.1 ± 19.9	113.8 ± 96.3	p < .025
Días estancia	1.8 ± .37	3 ± 1.1	p < .025

\* Promedio

CUADRO No. 2

La vía de resolución del embarazo en las 14 pacientes - fue por parto eutócico y con analgesia del tipo bloqueo peridural.

El peso promedio de los productos para el subgrupo I fue de 1328 grs., y para el subgrupo II de 1605 grs., sin encontrarse significancia estadísticas. A todas las pacientes se les realizó revisión manual de cavidad uterina.

En el subgrupo I no se observaron reacciones adversas a los medicamentos, mientras que en el subgrupo II, 4 pacientes presentaron náuseas, una paciente presentó vómitos, otra retención de placenta por más de 30 minutos ameritando extracción manual, y una paciente presentó corioamniotitis durante el trabajo de parto, el cual duró 33.25 h. siendo tratada con penicilina.

Los días de estancia hospitalaria para el subgrupo I fue en promedio de 1.8 días y para el subgrupo II fue de 3 días, encontrándose significancia estadística de  $p < .025$ . Cuadro No. 2

#### ABORTO INEVITABLE DEL II TRIMESTRE

Este grupo quedó constituido por 6 pacientes, 3 en el subgrupo I (prostaglandina + oxitocina) y 3 en el subgrupo II (oxitocina). La edad materna en promedio para el subgrupo I fue de 28 años y para el subgrupo II de 27.6 años. El número de gestas para el I fue de 2 y para el II fue 2.3. La paridad en promedio para el I fue de .66 y para el II de .33. Los abortos en promedio para el I fue de .33 y para el II de .33. Todos ellos sin significancia estadística. La edad gestacional por fecha de última menstruación en promedio para el sub-

grupo I fue de 22.3 semanas, y para el II de 17 semanas, mientras que por ultrasonido para el I fue de 18.6 semanas y para el II de 16.3 semanas, sin significancia estadística. El reporte del ultrasonido en todos los casos reportó ausencia del líquido amniótico y la cristalografía fue positivas en todos ellos.

El diámetro biparietal en promedio para el subgrupo I fue de 38.6 mm. y para el subgrupo II de 39 mm. La situación del producto en todos los casos fue longitudinal. La presentación del producto en ambos subgrupos fue de un producto pélvico y dos cefálicos. El fondo uterino en promedio para el subgrupo I fue de 17 cm. y para el II de 12 cm. La puntuación del test de Bishop para el subgrupo I fue de 1.6 y para el II de 2.6 sin significancia estadística. Cuadro No. 3

El promedio de hemoglobina para el subgrupo I fue de 11.7 grs. y para el II de 12.7 grs., mientras que no se encontraron alteraciones en la fórmula blanca, plaquetas ni tiempos de coagulación en ambos subgrupos.

Los signos vitales se encontraron estables durante el trabajo de aborto y la temperatura no mostró elevaciones en los dos subgrupos.

La dosis de prostaglandina para el subgrupo I fue de .105 mgs. en promedio.

La duración en promedio de las fases del trabajo de aborto

to alumbramiento y duración total en horas del trabajo de par to se describen en el cuadro No. 3, no se encontró significan-  
cia estadística en ninguno de ellos. La dilatación cervical -  
para llevarse a cabo la expulsión del producto en los 6 casos  
fue entre 3 y 4 cms. con un borramiento entre 60 y 80%. Todos  
los productos fueron expulsados por vía vaginal. El peso de -  
los productos en el subgrupo I fue de 50 grs. en promedio y -  
en el II de 330 grs. en promedio.

VARIABLE	SUBGRUPO I	SUBGRUPO II	t Student
D.B.P. (mm)	* 38.6 ± 13.6	39 ± 2	p n.s.
Fondo Uterino (cm)	17 ± 5.2	12 ± 2	p n.s.
Puntuación Bishop	1.6 ± 1.1	2.6 ± 2	p n.s.
Dosis oxitocina (U)	33.3 ± 42.1	154 ± 144	p n.s.
Fase latente Dosis efecto (h)	5.3 ± 5.7	13.3 ± 1.1	p n.s.
Fase latente Establecida (h)	6.3 ± 5.1	12 ± 2	p n.s.
Fase activa (h)	2.3 ± 1.1	5.3 ± 2.3	p n.s.
Alumbramiento (min)	6.6 ± 2.8	5 ± 0	p n.s.
Duración del Trabajo aborto (h)	13.8 ± 10.7	30.7 ± 2.2	p n.s.

\* Promedio

CUADRO No. 3

A las 6 pacientes se les realizó legrado uterino instrumental complementario posterior a la expulsión de la placenta. La anestesia utilizada en todos los casos fue general intravenosa.

En el subgrupo I no se encontraron reacciones adversas - a los medicamentos ni complicaciones, mientras que en el grupo II una paciente presentó náuseas y vómitos durante el trabajo de aborto.

Los días de estancia en promedio para el subgrupo I fue de 2 días, y para el subgrupo II fue de 3 días no encontrándose se significancia estadística.

#### ANENCEFALOS:

El grupo de pacientes con producto anencéfalo quedó constituido por 5 pacientes, el subgrupo I (prostaglandina + oxitocina) quedó con 3 pacientes y el subgrupo II (oxitocina) - quedó con dos pacientes. La edad promedio de las pacientes - del subgrupo I fue de 30.6 años y para el subgrupo II de 27.5 años. El número de gestas para el subgrupo I fue de 3 y para el subgrupo II de 2. La paridad en promedio del subgrupo I - fue de 1.6 y del subgrupo II de 0. El número de cesáreas para el subgrupo I fue de 0 y para el subgrupo II fue de 1. El número de abortos para el subgrupo I fue de 1 y para el subgrupo II de 1. la edad gestacional por fecha de última menstruación y por ultrasonidos en promedio para cada subgrupo fue en el I de 24.3 semanas, y en el II de 30 semanas.

El líquido amniótico reportado por ultrasonido en el subgrupo I fue para las 3 pacientes polihidramnios y en el subgrupo II para las 2 pacientes líquido normal. La amniotomía - en ambos subgrupos se realizó en la fase activa del trabajo - de parto con una dilatación entre 4 y 5 cms. con un 100% de - borramiento.

El fondo uterino en promedio para el subgrupo I fue de - 25 cms. y para el subgrupo II de 25.5 cms. La puntuación del test de Bishop para el subgrupo I fue de .66 en promedio y pa - ra el subgrupo II de 1. Los signos vitales correspondientes a tensión arterial frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria en ambos subgrupos no mostraron alteraciones. Una paciente - del subgrupo I presentó un pico febril de 38 °C en una sola - ocasión relacionado con la aplicación de prostaglandina.

El promedio de hemoglobina para el subgrupo I fue de - 12.7 grs. y para el subgrupo II fue de 12.2 grs. No se encontr - ó significancia estadística en ninguna de las variables antes mencionadas.

La dosis de prostaglandina en promedio para el subgrupo I fue de .245 mgs. con un máximo de 0.315 mgs. y una mínima - de .175 mgs.

La duración del trabajo de parto por fases y períodos, - la dosis de oxitocina y los días de estancia hospitalaria se muestran en el cuadro No. 4.

En todos los casos la vía de expulsión del producto fue por parto eutócico, con analgesia obstétrica del tipo bloqueo peridural. El peso promedio de los productos en el subgrupo I fue de 745 grs. y en el subgrupo II fue de 1260 grs. sin significancia estadística. A todas las pacientes se les realizó revisión manual de cavidad uterina.

VARIABLE	SUBGRUPO I	SUBGRUPO II	t Student
Fase latente Dosis efecto (h)	* 18.3 ± 15.5	60 ± 16.9	p = .05
Fase latente Establecida (h)	12.6 ± 8.3	24 ± 0	p n.s.
Fase activa (h)	4 ± 2.6	13 ± 5.6	p n.s.
Expulsivo (min)	23.3 ± 15.2	45 ± 21.2	p n.s.
Alumbramiento (min)	6.6 ± 2.8	12.5 ± 3.5	p n.s.
Duración del Trabajo parto (h)	35.3 ± 26.2	97.7 ± 23	p = .05
Dosis oxitocina (U)	68.3 ± 34.8	227.5 ± 31.8	p < .025
Días estancia	2.6 ± 1.1	6 ± 1.4	p = .05

\* Promedio

CUADRO No. 4



HUEVO MUERTO RETENIDO:

El grupo de pacientes con huevo muerto retenido quedó integrado por 4 pacientes en total, 2 pacientes en el subgrupo I (prostaglandinas + oxitocina) y 2 pacientes en el subgrupo II (oxitocina).

Los resultados obtenidos se describirán en los siguientes cuadros, cada paciente de cada subgrupo por separado.

En el cuadro No. 5 se puede ver la edad de las pacientes, antecedentes obstétricos y la edad gestacional.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE No.	EDAD años	GESTA	PARA ABORTO	CESAREA	EDAD TESTACIONAL (SEM) (FUM)
I	1	32	III	0	I	15
	2	32	VIII	0	VI	14
II	1	22	II	0	I	19
	2	30	II	I	0	25

CUADRO No. 5

En el cuadro No. 6 se puede ver el tamaño del fondo uterino, la puntuación del Test de Bishop, la dosis requerida de prostaglandina y oxitocina y la duración total del trabajo -

de aborto.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE NO.	FONDO UTERINO (cm)	VALORACION BISHOP	DOSIS PROSTA-GLANDINA (mg)	DOSIS OXITOCINA	DURACION TRABAJO ABORTO (h)
I	1	11	1	0.105	15	8.15
	2	12	1	0.070	8	3.30
II	1	5	1	-	80	6
	2	5	3	-	40	6

CUADRO No. 6

Los signos vitales no mostraron alteraciones durante el trabajo de aborto en ninguna de las pacientes.

Los resultados de laboratorio en cuanto a plaquetas y tiempos de coagulación no mostraron alteraciones, reportándose dentro límites normales.

En el cuadro No. 7 se puede ver la dilatación cervical con la cual fue expulsado el producto de la concepción, el procedimiento quirúrgico y el tipo de anestesia, como también las reacciones adversas y los días de estancia.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE No.	DILATACION (cm)	BORRAMIENTO (%)	ANESTESIA	PROCEDIMIENTO	REACCIONES	DIAS ESTANCIA
I	1	1	90	GRAL IV.	LEGRADO	-	1
	2	2	70	GRAL IV.	LEGRADO	-	1
II	1	1	50	GRAL IV.	LEGRADO	-	1
	2	1	50	GRAL IV.	LEGRADO	-	1

CUADRO No. 7

EMBARAZO MOLAR:

El grupo de pacientes con embarazo molar se integró por 3 pacientes en total, el subgrupo I (prostaglandina + oxitocina) por 1 paciente y el subgrupo II (oxitocina) por 2 pacientes.

Los resultados obtenidos en este grupo se muestran en los siguientes cuadros, cada paciente de cada subgrupo por separado.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE No.	EDAD años	GESTACION PARA	PARA CESA REA	ABORTO	EDAD GESTACION (sem)	
I	1	31	IV	II	0	I	16
II	1	27	II	I	0	0	23
	2	34	III	0	0	II	12

CUADRO No. 8

En el cuadro No. 9, se puede observar el tamaño del fondo uterino, la puntuación del test de Bishop, la dosis de prostaglandina, la dosis de oxitocina y la duración del trabajo de aborto.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE No.	FONDO UTERINO NO (cm)	TEST BISHOP Puntos	DOSIS PROSTAGLANDINA (mg)	DOSIS OXITOCINA (U)	DURACION TRABAJO ABORTO (hrs)
I	1	14	1	0.105	6	8
II	1	16	1	-	80	8
	2	4	3	-	215	32

CUADRO No. 9

Los signos vitales en las 3 pacientes no mostraron alteraciones durante el trabajo de aborto.

Los resultados de laboratorio correspondientes a hemoglobina, plaquetas y tiempos de coagulación se reportaron dentro límites normales.

La radiografía de Tórax de las tres pacientes se reportó normal.

En el cuadro No. 10 se puede ver la dilatación total para la expulsión del embarazo molar, borramiento del cérvix, - tipo de anestesia utilizada, el procedimiento quirúrgico, las reacciones adversas durante el trabajo de aborto.

SUBGRUPO DE ESTUDIO	PACIENTE No.	DILATACION - CERVICAL (cms)	BORRAMIENTO (%)	ANESTESIA	PROCEDIMIENTO	REACCIONES
	1	2	50	GRAL IV.	Legrado X Aspiración	ARDOR VAGINAL.
	1	2	50	GRAL IV.	"	Náuseas Vómitos
	2	2	50	GRAL IV.	"	Náuseas

CUADRO No. 10

Los días de estancia hospitalaria para cada paciente se muestran en el cuadro No. 11.

SUBGRUPO I	PACIENTE No. 1	DIAS DE ESTANCIA
II	1	1
	2	3

CUADRO No. 11

## D I S C U S I O N

### OBITO:

En el grupo de las 14 pacientes con óbito fetal se encontró que la duración del trabajo de parto para el subgrupo I - (prostaglandina + oxitocina) en lo que se refiere a la fase - latente desde la aplicación del medicamento hasta el efecto - fue en promedio de 3 hrs., comparado con el subgrupo II (oxitocina) que fue de 11.2 hrs., en promedio, encontrándose significancia estadística entre los dos subgrupos de  $p < .025$  - La fase latente del trabajo de parto con los parámetros bien establecidos en el subgrupo I fue en promedio de 2.8 hrs. y - en el subgrupo II fue de 11 hrs. con significancia estadística de  $p < .025$  Esta diferencia significativa en horas para - la fase latente del trabajo de parto, puede estar relacionada con el efecto de las prostaglandinas para inducir la maduración cervical y mejorar la puntuación de Bishop, como lo mencionan los estudios de (Karim, Embrey, Calder, Goldstein, - - Rath, Kent y Ekman)<sup>10,12,26-29</sup>.

La duración del 2o. y 3er. período del trabajo de parto no tuvo diferencias significativas. En lo que se refiere a la duración total en horas del trabajo de parto se encontró que en el subgrupo I en promedio fue de 10.2 hrs. y en el subgrupo II fue de 28.4 hrs., con significancia estadística  $p < .025$  Estos resultados son similares a los reportados por Valentine y Ekman, los cuales mencionan que el uso de  $PGE_2$  intracervi--

cal asociado a la infusión de oxitocina son efectivas para madurar el cérvix e inducir el trabajo de parto en un tiempo menor que el requerido por pacientes a las cuales se induce con oxitocina solamente<sup>17,72</sup>.

La dosis de prostaglandina requerida en promedio en el subgrupo I fue de .110 mgs. Esta dosis es menor a la reportada por Nimrod, Trofatter, Fuchs y Yonekura, quienes mencionan dosis entre 0.5 y 1 mg de PGE<sub>2</sub> intracervical, no asociándose a la infusión de oxitocina<sup>67-70</sup>.

Existió una diferencia estadística significativa en la dosis total de oxitocina requerida por las pacientes entre ambos subgrupos de  $p < 0.25$ . El promedio de unidades de oxitocina para el subgrupo I fue de 16.1 y para el subgrupo II fue de 96.3 unidades. Esta diferencia puede estar relacionada con el uso de prostaglandina en el subgrupo I, ya que se menciona que la oxitocina sólo es efectiva a dosis altas para madurar al cérvix e inducir el parto en pacientes con un Test de Bishop bajo y embarazos menores a las 38 semanas, como se demuestra en los estudios de Valentine, Husslein, Currie y Ekman<sup>17,42,67,72</sup>.

Las reacciones adversas observadas durante el trabajo de parto a los medicamentos en el subgrupo de prostaglandina + oxitocina fueron nulas, probablemente debido a las dosis bajas utilizadas de los medicamentos. En el subgrupo de oxitocina 4 pacientes presentaron náuseas, una paciente vómito, una

retención de la placenta y otra corioamnioitis, esta última - sin factores de riesgos relacionados sólo la duración del trabajo de parto de 33.25 hrs. Reacciones adversas a la oxitocina son mencionadas en estudios de Kent y Burt<sup>28,45</sup>, siendo si milares éstas a las presentadas por las pacientes.

En los días de estancia hospitalaria por paciente, se - encontró que las pacientes del subgrupo I tuvieron un promedio de 1.8 días comparadas con el subgrupo II que fue de 3 - días con significancia estadística  $p < .025$ , está relacionado con la duración del trabajo de parto, ya que en las pacientes del subgrupo I fue menor que en las pacientes del subgrupo II y probablemente también a la ausencia de complicaciones de - las pacientes del subgrupo I.

#### ABORTO INEVITABLE DEL II TRIMESTRE:

En el grupo de las 6 pacientes con aborto inevitable del II trimestre, se encontró que la duración en horas de la fase latente desde la aplicación de los medicamentos hasta su efec to, en el subgrupo I (prostaglandina + oxitocina) fue en promedio de 5.3 hrs. comparado con la duración en las pacientes del subgrupo II que fue de 13.3 hrs, no encontrándose signifi cancia estadística. La duración de la fase latente del trabajo de aborto con los parámetros bien establecidos en el subgrupo I fue de 6.3 hrs. mientras que en el subgrupo II fue de 12 hrs, sin encontrar significancia estadística. la fase acti va y la duración del alumbramiento no tuvieron diferencias en



tre los dos subgrupos. En cuanto a la duración total del trabajo de aborto en las pacientes del subgrupo I fue en promedio de 13.8 hrs. comparado con las pacientes del subgrupo II que fue de 30.7 hrs. sin embargo no se encontró significancia estadística, probablemente por el número bajo de pacientes. - Estos resultados son parecidos a los reportados por Karim, - Duff P. y Ulmsten, los cuales refieren que hasta un 97% de - las pacientes a las cuales se les administra  $PGE_2$  intracervical, expulsan el producto antes de 24 hrs, mientras que comparado con la oxitocina pueden durar más de 24 hrs<sup>9,36,40</sup>.

La dosis promedio utilizada de prostaglandina en el grupo I fue de .105 mgs, siendo ésta menor a las reportadas por Ekman en la inducción del aborto del II trimestre que es entre 0.2 y 0.5 mgs<sup>73</sup>. La dosis de oxitocina requerida por cada subgrupo de pacientes tiene algunas diferencias pero sin significancia estadística. Las pacientes del subgrupo I requirieron en promedio de 33.3 unidades mientras que las del subgrupo II de 154 unidades en promedio.

En las pacientes del subgrupo I no se observaron reacciones adversas al medicamento, comparadas con las observadas en las pacientes del subgrupo II en el cual una paciente presentó náuseas y vómitos, los cuales se relacionaron con las dosis elevadas de la oxitocina, como los reportes de Burt<sup>45</sup>.

Los días de estancia hospitalaria para las pacientes del subgrupo I fueron en promedio de 2 días mientras que en las -

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

pacientes del subgrupo II fueron de 3 días, esta diferencia - encontrada no tuvo significancia estadísticas, pero sí se pue de relacionar con la duración total del trabajo de aborto en los dos subgrupos.

#### ANENCEFALOS:

En este grupo de 5 pacientes se puede observar que todas las pacientes ingresaron con un cérvix inmaduro, según la pun tuación de Bishop, en el subgrupo I el promedio fue de .66 y en el subgrupo II fue de 1. En la duración del trabajo de par to en las pacientes del subgrupo I se observó que la duración de la fase latente desde la aplicación de los medicamentos - hasta el efecto fue en promedio de 18.3 hrs. comparadas con - las pacientes del subgrupo II que fue en promedio de 60 hrs. encontrándose significancia estadística de  $p = .05$  La fase - latente con los parámetros bien establecidos en el subgrupo I fue en promedio de 12.6 hrs. y en el subgrupo II fue de 24 - hrs. esto no tuvo significancia estadística. En la duración - de la fase activa, el expulsivo y el alumbramiento los resul tados no tienen ninguna significancia estadística, pero en - cuanto a la duración total del trabajo de parto las pacientes del subgrupo I duraron en promedio 35.3 hrs. y las del subgru po II 97.7 hrs. con significancia estadística de  $p = .05$

Estos resultados pueden ser comparados con los reporta-- dos por Honnebier y Swab, los cuales mencionan que la induc-- ción del parto en pacientes con productos anencéfalos, con -

oxitocina presenta grandes dificultades y fallas.

La dosis de prostaglandina requerida por las pacientes del subgrupo I en promedio fue de .245 mg, con un máximo de 0.315 mg y un mínimo de .175 mg. Comparada con las dosis requeridas por las pacientes con óbito y aborto inevitable del II trimestre es sumamente mayor y se acerca más a la dosis mencionada por los autores ya mencionados. la dosis de oxitocina en promedio para el subgrupo I fue de 68.3 unidades y para el subgrupo II fue de 227 unidades, con significancia estadística de  $p < .025$  existiendo una diferencia entre las dosis requeridas por las pacientes de óbito.

Las reacciones adversas observadas en las pacientes del subgrupo I son similares a las reportadas por Karim, Embrey y Kent los cuales mencionan que las pacientes pueden presentar fiebre con la administración de las prostaglandinas, esto se observó en una paciente la cual presentó 38 °C de temperatura relacionada con la aplicación de la dosis de prostaglandina intracervical, sin presentarse posteriormente. las pacientes del subgrupo II no tuvieron reacciones adversas<sup>8,20,28</sup>.

Los días de estancia hospitalaria para las pacientes del subgrupo I fueron de 2.6 días, comparadas con las pacientes del subgrupo II que fueron de 6 días, encontrándose una significancia estadística de  $p = .05$  esto también está relacionado con la duración total del trabajo de parto, siendo menor en las pacientes del subgrupo I.

**HUEVO MUERTO RETENIDO:**

En este grupo de 4 pacientes no encontramos diferencias importantes entre ambos subgrupos. Se puede mencionar que la dosis de prostaglandina requerida en las pacientes del subgrupo I fue similar a la requerida por las pacientes del subgrupo I de aborto inevitable del II trimestre. la dosis de oxitocina utilizada en los pacientes del subgrupo I fue menor a la requerida por las pacientes del subgrupo II, ya que en promedio para el I fue de 11.5 unidades y para el II fue de 60 unidades. La duración del trabajo de aborto no muestra diferencias importantes ya que prácticamente duraron lo mismo en ambos subgrupos. No se observaron reacciones adversas a los medicamentos, ni alteraciones de la coagulación en estas pacientes. Los días de estancia para ambos subgrupos fueron de 1 día por paciente, no existiendo ninguna diferencia entre ambos subgrupos.

**EMBARAZO MOLAR:**

En este grupo de 3 pacientes con embarazo molar son pocas las observaciones que podemos hacer notar. En lo que se refiere a la dosis de oxitocina requerida por la paciente del subgrupo I que fue de 6 unidades, comparada con las dosis requeridas por las pacientes del subgrupo II que fueron de 80 y 215 unidades, se puede hacer notar una diferencia. En lo que respecta a la duración total del trabajo de aborto, en una paciente del subgrupo II y en la paciente del subgrupo I fue de 8 hrs. en total y la paciente restante del subgrupo II

requirió de 32 hrs. Las reacciones adversas para el subgrupo I fue ardor vaginal y para el II de náuseas y vómitos similares a las reportadas anteriormente. Los días de estancia no tienen diferencias importantes. Probablemente si se amplía la muestra se encuentren diferencias significativas.

COMENTARIO:

Las prostaglandinas son un fármaco eficaz para inducir el vaciamiento uterino en pacientes con óbito, aborto inevitable del II trimestre, anencéfalos y embarazo molar.

En el presente estudio aunque es un número bajo de pacientes, se puede observar las diferencias entre el uso de las prostaglandinas y la oxitocina, demostrando la eficacia de la prostaglandina para disminuir el tiempo en horas de la duración del trabajo de parto, la más rápida inducción de la actividad uterina, y de las modificaciones cervicales, aun con cérvix desfavorable, con leves reacciones secundarias al medicamento y una disminución importante de los días de estancia hospitalaria.

Las prostaglandinas constituyen en la actualidad un recurso terapéutico importante para la inducción del trabajo de parto, por lo que este estudio puede ampliarse.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Theobald JW, Lundborg RA. The electrical induction of labour with the transistor pulse generator and pressure current measuring device. Br J Obstet Gynaecol 1962; 69: 434.
- 2.- Esteban - Altirriba. Inducción del parto. Perinatología - clínica: 1984; 6: 1
- 3.- Du Vigneaud V, Ressler C, Trippetts. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of -- oxytocin J Biol Chem 1953; 205: 949.
- 4.- Caldeyro-Barcia R, Theobald GW. Sensitivity of the pregnant human myometrium to oxytocin. Am J Obstet Gynecol 1968; 102: 1181.
- 5.- Embrey MR. A criterion of oxytocin activity. Br J Obstet Gynaecol 1959; 66: 841.
- 6.- Kurznock R, Lieb C. Biochemical studies of human semen II. The action of semen on the human uterus. Proc Soc Exp Bio-Med 1930; 28: 268.
- 7.- Karim SM, Trussell RR, Patel RC, Hillierk. Response of --- pregnant human uterus to prostaglandin F2 Alfa induction of labour. Br Med J 1968; 4: 621.
- 8.- Embrey MP. The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus. J Obstet Gynecol Br Commonn 1969; 76: 783.
- 9.- Karim SM, Filshie GM. Abortion using prostaglandin F2-Alfa. Lancet 1970; 1: 157.
- 10.- Karim SM, Sharma SD. Oral Administration of prostaglandins for the induction of labour. Br Med J 1971; 1: 260.
- 11.- Craft I. Oral prostaglandin E2 and amniotomy for induction of labor. Adv Bio Sci 1973; 7: 593.
- 12.- Calder AA, Embrey MP. Prostaglandins and the unfavorable - cervix. Lancet, 1973; 2: 1322.
- 13.- Friedman EA, Seachtleben MR. Oral prostaglandins E2 for induction of labor at term. Obstet Gynecol 1974; 43: 178.
- 14.- Weiss RR, Tejan N, Israeli I, Evans MI, Bhakthavathsalan A, Maun LI. Priming of the uterine cervix with oral prostaglandin E2 in the term multigravida. Obstet Gynecol 1975; 46: 181.

- 15.- Lauersen NH, Mac Kenzie IA, Embrey MP. Preinduction cervical priming with oral prostaglandin E2. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 1057.
- 16.- Mackepzie IZ, Embrey MP. A comparison of PGE2 and PGF2- $\alpha$ 1 vaginal gel ripening the cervix before induction of labor. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86: 167.
- 17.- Valentine BH. Intravenous oxytocin and oral prostaglandin E2 for ripening of the unfavorable cervix. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 846.
- 18.- Danforth BN. The fibrous nature of the human cervix and non-gravid uteri. Am J Obstet Gynecol 1947; 53: 541.
- 19.- Liggins GC. Ripening of the cervix. Semin Perinatol 1978; 2: 261.
- 20.- Leppert PC, Keller S, Cerret J, Mandel I. Conclusive evidence for the presence of elastin in human and monkey cervix. AM J Obstet Gynecol 1982; 142: 179.
- 21.- Boronow RC, Danforth DN. A punch for histologic and chemical study of the postpartum cervix. Am J Obstet Gynecol 1964; 24: 266.
- 22.- Roy M, Pitkin, MD. Fetal death: Diagnosis and management. AM J Obstet Gynecol 1987; 157: 583.
- 23.- Jimenez JM, Pritchard JA. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death. Obstet Gynecol 1968; 32: 449.
- 24.- Kirk EP. Psychological effects and management of perinatal loss AM J Gynecol 1984; 149: 46.
- 25.- Platt LD, Manning FA, Muratay. Diagnosis of fetal death in utero by real-time ultrasound. Obstet Gynecol 1980; 55: 191.
- 26.- Kent D, Goldstein AI, Linzey EM. Safety and efficacy of vaginal prostaglandin E2 suppositories in the management of third trimester fetal demise. J Reprod Med 1984; 29: 101.
- 27.- Rath W, Kuhn W. Cervical ripening and induction of labor by intracervical and extra-amniotic prostaglandin gel application in cases of intrauterine fetal death. Int J Gynaecol Obstet 1985; 23: 387.

- 28.- Kent DR, Goldstein AI, Linzey EM. Safety and efficacy of vaginal prostaglandin E2 suppositories in the management of third-inter fetal demise J Reprod Med 1984; 29: 101.
- 29.- Ekman G, Vidbjerg N, Wingerupl, Ulmstem U. Intrauterine-fetal death Arch Gynecol 1983; 233: 241.
- 30.- Osler M. Lange APP, Moth I, Thomsen Pedersen G, Wester--gaard JG. 15 (S)-15-methyl-prostaglandin F2-Alpha used - for induction of delivery in the case of intra-uterine - fetaldeath. Acta obstett Gynecol Scand 1985; 64; 131.
- 31.- Melody A Graham, MA, Juzanne C. Thompson, PH, Estrada M - And Lynn Yonekura M. Factors affecting psychological ad--justment to a fetal death. Am J Obstet Gynecol 1987; --- 157: 254.
- 32.- Herman P. Oosterban, And Swaab DF. Circulating neurohypo-physeal hormones in anencephalic infants. AM J Obstet Gy-necol 1987; 157: 117.
- 33.- Swaab DF, Oosterbaan HP. Exclusion of the fetal brain as the main source of rat and human amniotic fluid oxytocin. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 1160.
- 34.- Daikoku NH, Kaltreider F, Khouzami VA. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor; maternal endo-metritis risies. Obstet Gynecol 1982; 59: 13.
- 35.- Johnson JWC, Daikoku NH Niebyl JR. Premature of the mem-branes and prolonged latency. Obstet Gynecol 1981; 57: -- 547.
- 36.- Patrick Duff, Robert W, Huff and Gibbs R. Manangement of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. Obstet Gynecol 1984; 63: 697.
- 37.- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964; 24: 266.
- 38.- Anderson AB, Turnbull AC. Relation ship between Length - of gestation and cervical dilatacion uterine, contracti-lity and other factors during pregnancy. Am J Obstet Gy-necol 1969;105: 1007.
- 39.- Berie B, Kupresanion M, Kapor Stanupovic N, Accidents -- and sequelae of medical abortions AM J Obstet Gynecol -- 1973; 1116: 813.
- 40.- Ulmsten U, Wingerupl, Cervical ripening inducec by pros-taglandin E2 en viscous gel. Acta Obstet Gynecol Scand - (suppl) 1979; 34



- 41.- Ulmsten U, Belfrage PE, Wingerup L, Wiquishtn. Intracervical application of prostaglandin gel for induction of term labor. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 336.
- 42.- Husslein P, Fuchs, AR, Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition, I prostaglandin release during induction of labor with oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 688.
- 43.- Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap Junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 254.
- 44.- William WD. Prostaglandinas y Autocoides. Goodman LS, - Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. Mac Millian publishing 5ta. edicion 1985: 886. New York.
- 45.- Burt RL, Oliver KL, Whitever DL. Water intoxication complicating elective induction of labor a term. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 212.
- 46.- Godblatt MW. A depressor substance in seminal fluid. *J - Soc Chem Ind* 1933; 52: 1056.
- 47.- Von Euler US, Zur Kenntnis. Der Pharmacologischen wir-- kungen von natiusikreten und extrakten mammlicher acceso rischer ceschechtdrüsen. *Arch Wxp. Path Pharmakol* 1934; 1975: 78.
- 48.- Bergström S and Samuelsson B. The prostaglandins endea-- vour, 1968; 27: 109.
- 49.- Samuelsson B. Biosynthesis of prostaglandins *Fed Proc.* - 1972; 31: 1442.
- 50.- Bygdeman M, Kwon SU, Mukherses T, Wiquist N. Effect of - intravenous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on motili ty of pregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1968; - 102: 317.
- 51.- Hamberg M, Svensson J, Hedquist P, Strandberg K. and Sa- muelsson B. Involvement of endoperoxides and thromboxanos in anaphylactic reaction. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res.* 1976; I: 495.
- 52.- Hamberg M, Sevensions, Samuelsson B. Tromboxane: a new - group of biologically active compound derived from pros- taglandin endoperoxides. *Proc Nati Acad Sci USA*, 1975; - 72: 2994.
- 53.- Moncada S, Gryglewsk R, Buntings, Vane SR. An enzyme - from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an un stable substance that inhibits platelet aggrega- - tion. *Nature*, 1976; 263: 663.

- 54.- Calder AA, Embrey MP, Tait T. Ripening of the cervix - - with extraamniotic prostaglandin E<sub>2</sub> in viscous gel before induction of labour. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: - 264.
- 55.- Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hyper sensitivity reactions and inflammation. Science 1983; - 220: 568.
- 56.- Crauen PA, and Derubertis FR. Ca<sup>++</sup> calmodulin dependent release of arachidone and for renal meobiliary prostaglan din syntesis. J Biol Chem 1983; 258: 4814.
- 57.- Pitt B. Prostaglandins and prostaglandin inhibitors in - ischemic heart disease. Ann int Med 1983; 99: 83.
- 58.- Behrman HR, Anderson GG. Prostaglandins in reproduction. Arch intern Med, 1974; 133: 77.
- 59.- Korda AR, Shutt DA, Smith ID. Assessment of possible luteolytic effect of intraovarian injection de prostaglan din F<sub>2</sub>-Alpha in the human. Prostaglandins 1975; 9: 443.
- 60.- Mittal CK, and Murand F. Guanylate cyclase, regulation - of cyclic GMP metabolism in cyclic nucleotidis. Hand bok of experimental pharmacology 1982; 58: 225.
- 61.- Owen NE. and Le Breton GC. Ca<sup>++</sup> mobilization inblood pla telets as visualized by chlortetrayclina fluorexence. - Am J Physiol 1981; 241: 613.
- 62.- Henry WF, Milton S, Charlew E, Mc Gruder, Floyd Richard, Julian MI. Postconception Menses induction using prostag landin vaginal suppositories. Obstet Gynecol 1985; 65: 682.
- 63.- Ian WE, Hunter, Kato E, Knox Ritchie. Induction of labor using high-dose or low dose prostaglandin vaginal pessaries. Obstet Gynecol 1984; 63: 418.
- 64.- Nassem J, Shulman H, Fleischer A, Mitchell J, Blattner - P. Role of prostaglandin-induced cervical changes in la- bor induction. Obstet Gynecol 1984; 63: 225.
- 65.- Buchanan D, Macer J, Yonekura M. Cervical ripening with prostaglandin E<sub>2</sub> vaginal suppositories. Obstet Gynecol - 1984; 63: 659.
- 66.- Macer J, Buchanan D, Yonekura C. Induction of labor with prostaglandin E<sub>2</sub> vaginal suppositories. Obstet Gynecol - 1984; 63: 664.

- 67.- Nimrod C, Currie J, Yeej, Dubog, Persaud D. Cervical ripening and labor induction with intracervical triacetin base prostaglandin E<sub>2</sub> gel: a placebo controlled study. - Obstet Gynecol 1984; 64: 476.
- 68.- Trofatter KF, Bowers D, Gall SA, Killam AP. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E<sub>2</sub> gel. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 268.
- 69.- Goeschen K, Fuchs AN, Fuchs F, Rasmussend A, Rehnström - SV, Saling E. Effect of b-mimetic tocolysis on cervical ripening and plasma prostaglandin F<sub>2</sub>-Alpha metabolite after endocervical application of prostaglandin E<sub>2</sub>. Obstet Gynecol 1985; 65: 166.
- 70.- Yonekura Mc, Sangster G, Smith-Wallace. Preinduction cervical priming with PGE<sub>2</sub> intracervical gel. Am J Perinatol 1985; 2: 305.
- 71.- Souka Ar, Karsoon O, Shams A, Topozadalm. Role of endogenous prostaglandins in pregnancy termination by 15- mg thyl-PGF<sub>2</sub>-Alpha. Prostaglandins 1983; 25: 711.
- 72.- Ekman G, Ulmsten V, Wingerup L. Intracervical application of PGE<sub>2</sub>- gel combined with early intravenous infusion of oxytocin for induction of term labor in women with unripe cervix. Arch Gynecol 1983; 234: 61.
- 73.- Ekman G, Forman A, Ulmsten U, Wingerupl. Termination of pregnancy in patients with missed abortion and intrauterine dead fetus by a single intracervical application of prostaglandin E<sub>2</sub> inviscous gel. Zentralbl Gynaecol - 1980; 102: 219.
- 74.- Lipshitz J, Elspeth, Lipshitz M. Uterine and cardiovascular effects of fenoterol and hexoprenalina in prostaglandin F<sub>2</sub>-Alpha induced labor in humans. Obstet Gynecol - 1984; 63: 396.
- 75.- Davidson BJ, Murray RD, Challis JR, Valenzuela GJ. Estrogen, progesterone, prolactin, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2</sub>-Alpha, 13-14-dihydro-15keto-prostaglandin - F<sub>1</sub>-Alpha gradients across the uterus in women in labor - and not in labor. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 54.
- 76.- Brymani, Sahnis, Norström A, Lindblom BO. Influence of prostaglandins on contractility of the isolated human cervical muscle. Obstet Gynecol 1984; 63: 280.
- 77.- Heyl PS, Stubble field PG, Philippe M. Recurrent inversion of the puerperal uterus managed with 15(S)-15-methyl prostaglandin F<sub>2</sub>-Alpha and uterine packing. Obstet Gynecol 1984; 63: 263.