



Trabajo Original

Impacto del cambio de fármaco utilizado en la inducción del parto: misoprostol vaginal versus dinoprostona

Impact of changing the drug used in induction of labor: vaginal misoprostol versus dinoprostone

Istria Molinero Sampedrano ¹, Marino Romero Ramírez ¹, Esperanza García Cancela ¹, Esther Jovell Fernández ² y Àngels Vives Argilagós ¹

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, ² Servicio de Epidemiología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona

Resumen

Objetivo: comparar la eficacia, seguridad y coste de dos pautas para la maduración cervical en la inducción del parto: misoprostol vaginal versus dinoprostona.

Sujetos y método: comparación retrospectiva de dos cohortes de pacientes ingresadas en el primer y segundo semestre de 2013 (90 pacientes tratadas con dinoprostona y 89 con misoprostol).

Resultados: no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de parto, ni el tiempo hasta el parto vaginal, tampoco en los resultados perinatales. Se ha objetivado menor necesidad de uso de oxitocina y una menor necesidad de retirada de la medicación o uso de tocólisis en el grupo de misoprostol. El coste ha sido menor con el uso de misoprostol.

Conclusiones: el misoprostol es un fármaco eficaz, equiparable a la dinoprostona en los casos seleccionados, con mejor perfil de seguridad y más económico.

Palabras claves:

Inducción del parto. Misoprostol. Dinoprostona.

Abstract

Objective: To compare the efficacy, safety and cost of two different methods for cervical priming before induction vaginal misoprostol vs. dinoprostone

Material and methods: Retrospective cohort study in two groups of patients: 90 patients (group 1) with dinoprostone and 89 patients (group 2) with misoprostol.

Results: No significant differences were found in the route of delivery, mean time to vaginal delivery, or neonatal outcomes. The misoprostol group had significantly lower oxytocin infusion requirements and less need for removal of vaginal medication or tocolysis. The cost was also lower with the use of misoprostol

Conclusions: Misoprostol is an effective drug, similar to dinoprostone in selected patients, and is safer and more cost-effective.

Key words:

Induction of labour. Misoprostol. Dinoprostone.

Correspondencia:

Dra. Àngels Vives Argilagós
Hospital de Terrassa.
Carretera de Torrebonica s/n
08227 Terrassa. Barcelona
e-mail: MAVives@cst.cat

INTRODUCCIÓN

La inducción del trabajo de parto es una práctica muy difundida en todo el mundo y su incidencia ha ido aumentando progresivamente en nuestro medio hasta alcanzar cifras alrededor del 25-30%. Ello ha venido determinado básicamente por un aumento de las indicaciones médicas y a su vez a una mayor relajación en la decisión de finalización desde que se dispone de métodos efectivos de maduración pulmonar. (1,2).

La inducción se asocia a un mayor número de complicaciones en relación al parto espontáneo (corioamnionitis, hiperestimulación uterina, alteraciones del registro cardiotocográfico, riesgo de atonía uterina, etc.) y a una mayor probabilidad de parto por cesárea, especialmente en inducciones en primíparas con cérvix desfavorable.

Aunque se dispone de diferentes métodos, bien sean farmacológicos o mecánicos, para la maduración cervical e inducción del parto, lo cierto es que las prostaglandinas siguen siendo el método mayoritariamente utilizado en la actualidad. (3-5).

Hasta ahora, en nuestro Centro se había utilizado dinoprostona 10 mg en sistema de liberación vaginal (Propess®) como único método de maduración cervical. Recientemente, el misoprostol ha sido aprobado en nuestro país con esta indicación y existe un preparado en forma de comprimidos de administración vaginal con la dosis de 25 mg recomendada para esta indicación (Misofar®).

Faltan aún en la literatura datos concluyentes sobre la superioridad del misoprostol frente a la dinoprostona y sobre la dosis más aconsejable. Pese a que los resultados parecen mejores para el misoprostol, también es relevante el mayor riesgo de hiperestimulación asociado a su uso. Los datos actuales sugieren que a dosis bajas de 25 µg los resultados serían similares pero con un elevado perfil de seguridad.

En nuestro Centro se implantó la utilización de misoprostol en las indicaciones aprobadas en ficha técnica a partir de junio del 2013. Después de seis meses de su utilización, se han comparado los resultados obtenidos con los del protocolo previo con dinoprostona. El objetivo de este estudio es valorar el impacto del cambio de estrategia en cuanto a resultados maternos y perinatales así como el coste económico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han comparado dos cohortes de seguimiento coincidiendo con la revisión del protocolo de actuación para la inducción del parto. Una cohorte de 90 pacientes sometidas a inducción aplicando el protocolo de 10 mg de dinoprostona en sistema de liberación vaginal hasta un máximo de 12 horas, del 1 de enero del 2013 al 30 de junio del 2013. Una cohorte prospectiva de 89 pacientes en las que se utilizó el protocolo revisado de misoprostol

25 mg en comprimidos vaginales cada 4 horas hasta un máximo de 6 dosis, del 1 de julio de 2013 hasta 31 de diciembre de 2013.

Los criterios de inclusión fueron mujeres con gestación única a término, presentación cefálica y test de Bishop al ingreso inferior a 6. Los criterios de exclusión fueron gestantes con cesárea previa, preeclampsia grave y retraso de crecimiento intrauterino, por estar en ellas contraindicado el tratamiento con misoprostol. También fueron excluidas las gestantes con óbito fetal para evitar sesgos y porque su pequeño volumen no reflejaría resultados significativos.

La variable principal considerada en el estudio ha sido la consecución del parto vaginal en las primeras 24h. Las variables secundarias han sido la media de tiempo hasta el parto vaginal, la vía del parto, el uso de oxitocina y la dosis máxima de ésta, las complicaciones intraparto secundarias al método de maduración y los resultados perinatales.

El análisis descriptivo se presenta como la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y la frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas. Para la comparación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. En el caso de comparar una variable dependiente cuantitativa y una independiente cualitativa se ha realizado una t-de Student y su correspondiente prueba no paramétrica si no se cumplían condiciones de aplicación. El nivel de significación estadístico considerado ha sido del 5% y el programa de análisis el SPSS versión 20.

RESULTADOS

Las dos cohortes estudiadas son homogéneas en cuanto a factores demográficos y clínicos (Tabla I).

La variable principal a estudio ha sido el tiempo hasta el parto vaginal. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de tiempo hasta el parto vaginal, ni en la consecución de un parto vaginal en menos de 12 h y en menos de 24 h (Tabla II).

No obstante, en el grupo de pacientes inducidas por gestación cronológicamente prolongada (23,6% de las inducciones con misoprostol y 14,4% de las inducciones con dinoprostona) se ha observado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el parto vaginal (grupo de misoprostol: 17,1 h (DE 5,2) versus grupo de dinoprostona: 21,2 h (DE 4,6), p de 0,040).

En cuanto a la vía del parto, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco si se comparan los diferentes tipos de parto vaginal. La tasa de cesáreas ha sido de 15,7% en el grupo de misoprostol y 14,4 % en el grupo de la dinoprostona (Tabla III).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del misoprostol en cuanto a la necesidad de administrar oxitocina (grupo de misoprostol: 76,4% versus grupo de dinoprostona: 88,9%, p de 0,022). En cambio no

ha habido diferencias en cuanto a la media de dosis máxima requerida (grupos de misoprostol 9,2 UI de oxitocina (DE 6,7) versus grupo de dinoprostona: 11,6 UI (DE 8,9)).

Si se analiza la aparición de efectos adversos secundarios al método de inducción, no han habido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de líquido meconial, fiebre superior a 38°C, taquisistolia, hipertono y alteraciones en el registro cardiotocográfico. No obstante, sí se han encontrado diferencias, a favor del misoprostol, en cuanto a la proporción de pacientes que han requerido la retirada de la medicación, aún sin haber conseguido los objetivos de la misma, como consecuencia de la aparición de un efecto adverso. Esta proporción ha sido del 14,4% en el grupo de dinoprostona, frente a sólo un 4,5% en el grupo de misoprostol, p de 0,021 (Tabla IV).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a resultados perinatales (Tabla V).

Se ha analizado de manera independiente la vía del parto y el tiempo hasta el parto vaginal en diferentes grupos de pacientes que comparten características que podrían ser determinantes para la consecución del parto vaginal. De este modo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el uso de misoprostol versus dinoprostona entre las pacientes con: test de Bishop al ingreso ≤ 3 vs. > 3 , nulíparas vs no nulíparas, índice de masa corporal (IMC) < 30 Kg/m² vs. > 30 Kg/m², rotura prematura de membranas vs bolsa integra, diabetes gestacional vs no diabetes gestacional y oligoamnios vs normoamnios. Como se ha comentado previamente, sí han habido diferencias a favor del misoprostol en el tiempo hasta el parto vaginal en las pacientes inducidas por gestación cronológicamente prolongada, sin bien no se hallaron diferencias en cuanto a la vía del parto.

La media de dosis empleadas de misoprostol ha sido de 2,35 comprimidos. Sólo en 6 pacientes se ha administrado

Tabla I. Homogeneidad de ambas cohortes estudiadas

	MISOPROSTOL Media (DE)	DINOPROSTONA Media (DE)	p-valor
Edad	32 (5,8)	32 (5,1)	0,957
IMC*	26 (5,9)	26 (5,1)	0,736
Bishop al ingreso	2,5 (1,7)	2,8 (1,7)	0,199
Peso recién nacido (g)	3386 (451)	3300 (410)	0,184
Edad gestacional	39,9 (1,47)	39,7 (1,26)	0,205
	Valor absoluto (% del total)	Valor absoluto (% del total)	p-valor
Nulíparas	52 (29,1)	58 (32,4)	0,250
No nulíparas	37 (20,7)	32 (17,9)	

* IMC (Índice de Masa Corporal)

Tabla II. Duración de la inducción

	MISOPROSTOL (% respecto al grupo)	DINOPROSTONA (% respecto al grupo)	p-valor
Parto vaginal <24 h (%)	85,3%	81,8%	0,358
Parto vaginal <12 h (%)	21,3%	22,1%	0,534
Tiempo hasta el parto vaginal (h (DE))	16,27 (6,05)	17,32 (6,55)	0,303

Tabla III. Tipo de parto

	MISOPROSTOL Valor absoluto (% respecto al grupo)	DINOPROSTONA Valor absoluto (% respecto al grupo)	p-valor
Eutócico	50 (56,2%)	52 (57,8%)	0,979
Vacuum	9 (10,1%)	9 (10,0%)	
Espátulas de Thierry	1 (1,1%)	2 (2,2%)	
Fórceps	15 (16,9%)	14 (15,6%)	
Cesárea	14 (15,7%)	13 (14,4%)	

Tabla IV. Efectos adversos según el método de maduración cervical

	MISOPROSTOL Valor absoluto (% del total)	DINOPROSTONA Valor absoluto (% del total)	p-valor
Fiebre intraparto (>38°C)	3 (1,7)	3 (1,7)	0,654
Líquido amniótico meconial	11 (6,1)	9 (5,0)	0,396
Taquisistolia	7 (3,9)	10 (5,6)	0,314
Alteración RCTG*	17 (9,5)	17 (9,5)	0,561
Necesidad retirada medicación/tocólisis	4 (2,2)	13 (7,3)	0,021

*RCTG: registro cardiotocográfico

Tabla V: Resultados perinatales

	MISOPROSTOL Valor absoluto (% del total)	DINOPROSTONA Valor absoluto (% del total)	p-valor
Apgar 1 min < 7	8 (4,5%)	4 (2,2%)	0,180
Apgar 5 min ≤ 7	0 (0%)	0 (0%)	-
pH arteria umbilical < 7,15	25 (14,4%)	26 (14,9%)	0,422

la 5ª y a veces incluso la 6ª dosis con consecución de parto vaginal en 5 de ellas.

El coste de un dispositivo de liberación vaginal de dinoprostona 10 mg (Propess®) en nuestro Centro es de 36'45 euros, frente a 7'34 euros de media de los comprimidos de misoprostol 25 µg (Misofar®) necesarios para una inducción (media de 2,35 comprimidos por gestante). Se ha calculado el ahorro conseguido en estos primeros 6 meses de aplicación del nuevo protocolo de inducción. El coste exclusivamente farmacológico de la maduración cervical de 89 pacientes con dinoprostona ha sido de 3244'05 euros, mientras que utilizando misoprostol ha sido de 653'26 euros. Ello ha supuesto un ahorro de 2590'79 euros en el periodo de los primeros 6 meses.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidencia que el misoprostol vaginal a dosis de 25µg sería un fármaco equiparable al dispositivo de liberación prolongada de dinoprostona en cuanto a eficacia y perfil de seguridad en los casos seleccionados.

Existen publicaciones que hablan de una superioridad del misoprostol vaginal sobre la dinoprostona de liberación prolongada y de hecho así concluye el metanálisis publicado por Campbell en 2010 (6). Pero lo cierto es que es difícil analizar los resultados publicados debido a la heterogeneidad de los grupos incluidos y las diferencias a nivel de dosis (25 µg versus 50 µg) y pautas de administración (intervalo entre dosis y nº de dosis), así como la vía de administración (oral o vaginal).

Los datos publicados y la aprobación en nuestro país del misoprostol como fármaco para la maduración cervical en la inducción del parto nos llevaron a implantar un cambio de protocolo de inducción del parto en nuestro Servicio. Nuestro estudio pretende hacer un análisis de los resultados de nuestros primeros 6 meses de implantación del mismo, comparando 2 grupos homogéneos de pacientes de dos períodos de tiempo consecutivos en los que se había empleado dinoprostona vaginal durante 12 horas (primer semestre) y misoprostol vaginal a dosis de 25 mcg/4 h, máximo 5 dosis (segundo semestre).

La variable principal estudiada es el tiempo transcurrido desde el inicio de la inducción hasta el parto. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre misoprostol (16,2 horas) y dinoprostona (17,3 horas), salvo en el subgrupo de pacientes inducidas por gestación cronológicamente prolongada, en las que el misoprostol ha demostrado una mayor efectividad respecto a la dinoprostona. Bolnick et al, utilizando 25 µg/4 h (máximo 6 dosis) versus dinoprostona durante 12h, obtuvieron tiempos de 15,7 horas y 16 horas respectivamente (7). Wing et al compararon 25 µg/4 h (máximo 6 dosis) con dinoprostona vaginal durante un máximo de 24 h, no obteniendo tampoco diferencias significativas aunque sí un mayor tiempo de inducción respecto a nuestro trabajo (8). Esta variabilidad en buena medida podría venir dada no sólo por las diferentes pautas de maduración cervical utilizadas, sino también a los diferentes protocolos de manejo del parto seguidos en cada Centro.

Existen en la literatura diferentes publicaciones que hablan de la mayor eficacia de dosis de 50 µg vaginal respecto a los 25 µg en términos de duración del parto y

porcentaje de gestantes que han parido a las 12 y 24 horas desde el inicio de la inducción (9-13). Pero si analizamos los resultados en términos de perfil de seguridad del fármaco, el reciente metanálisis publicado por McMaster encuentra que la dosis de 25 µg sería preferible al reducir la taquisistolia (RR 0,46), la hiperestimulación uterina (RR 0,5) y el porcentaje de cesáreas por riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF, RR 0,67) (14).

La revisión sistemática y metanálisis recientemente publicado por Alfirevic en el que analiza la eficacia y seguridad de las diferentes prostaglandinas utilizadas en la inducción del parto concluye que el misoprostol (Pg E1) podría ser el mejor fármaco. Cuando analiza las dosis y vías de administración concluye que la solución oral de misoprostol a baja dosis parece ser la vía más segura en términos de riesgo de cesárea, mientras que el misoprostol vaginal (50 µg) sería el más efectivo para conseguir un parto vaginal en menos de 24h (15).

La absorción del misoprostol oral es más rápida y posiblemente más predecible, con un pico de concentración después de la administración oral de unos 30 minutos y una vida media de 20-40 min. La concentración pico para el misoprostol vaginal es de 60-80 minutos y el nivel se mantiene hasta 4 horas. A pesar de que el efecto local del misoprostol vaginal puede ser ventajoso en términos de efectividad, la vida media más corta de la vía oral puede ser beneficiosa para reducir la hiperestimulación uterina y con ello las cesáreas por RPBF (15-18).

En relación a la tasa de cesáreas, cabe destacar el bajo porcentaje de cesáreas en ambos grupos, 15,7% y 14,4% para misoprostol y dinoprostona respectivamente, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Nuevamente existe una enorme variabilidad en los trabajos publicados que no sólo depende de las diferencias metodológicas sino también probablemente de la variabilidad en los protocolos de manejo del parto y criterios empleados en la definición de fallo de inducción (19).

El método ideal de maduración cervical debe ser eficaz, seguro, barato y cómodo tanto para la paciente como para el personal que atiende a la gestante.

El misoprostol a la dosis utilizada no nos ha permitido ganar en efectividad pero hemos conseguido un buen perfil de seguridad sin aumentar la tasa de cesáreas, aspectos para nosotros prioritarios frente al tiempo de inducción. Si a ello le sumamos la reducción considerable del coste farmacológico, nos permite concluir que el misoprostol vaginal constituye una alternativa muy recomendable. A pesar de ello, no debe obviarse que en contrapartida también requiere una mayor monitorización por parte de las comadronas.

Quizás el factor más limitante sería la incomodidad tanto para la paciente como para el personal asistencial del protocolo actual que requiere de la administración de dosis repetidas cada 4 horas y una monitorización más intensiva. Ello nos ha supuesto perder la opción de poder

trasladar las pacientes a Planta durante las primeras 12 horas o hasta el inicio del parto. A ello debemos sumarle la molestia que la vía vaginal puede suponer para la gestante. Analizando nuestros resultados, la baja tasa de taquisistolia con alteración del RCTG junto con el hecho de no haber requerido en ningún caso de la realización de una cesárea en fase latente del parto por riesgo de pérdida de bienestar fetal, hacen que tal vez podríamos plantearnos una mayor relajación en la monitorización de estas gestantes a las dosis de 25 µg. Por otro lado y a la vista de los datos publicados, podría ser planteable el empleo de misoprostol en solución oral, con las ventajas en comodidad de administración que supondría frente a la vía vaginal y su buen perfil de seguridad.

Quedará también ver en un futuro los resultados de los dispositivos de liberación prolongada de misoprostol, por las ventajas a nivel de facilidad de administración y de retirada en caso de efectos secundarios que supondrán (20).

Finalmente, no debemos olvidar la opción de combinar métodos farmacológicos con métodos mecánicos, con resultados aún no concluyentes en la literatura (21-23). En este sentido, en breve pondremos en marcha un estudio randomizado que pretende valorar si el uso sincrónico de sonda de Foley y misoprostol vaginal 25 µg versus misoprostol vaginal 25 µg exclusivamente, permite aumentar la efectividad y reducir el tiempo hasta el parto sin incrementar los efectos adversos.

Podemos concluir que el misoprostol vaginal a dosis de 25 µg presenta la misma efectividad y perfil de seguridad que la dinoprostona, pero es considerablemente más coste-efectivo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laughon SK, Zhang J, Grewal J et al. Induction of labour in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(6):486.e1-9.
2. Goonewardene M, Rameez MF, Kaluarachchi A et al. WHO recommendations for induction of labour: RHL commentary (Last Revised: 1 November 2011). Geneva [Switzerland]: World Health Organization, 2011.
3. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011; 11:84.

4. Protocolos de la SEGO: Protocolo de inducción del parto [en línea]. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y ginecología, 2013. [Consulta : 23 de mayo de 2015]. Accesible en: www.sego.es
5. ACOG Practice Bulletin nº 107: Induction of labour. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1): 386-97.
6. Campbell Austin S, Sanchez-Ramos L, David Adair C. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(6):624.e1-9.
7. Bolnick JM, Velazquez MD, Gonzalez JL, Rappaport VJ, McIlwain-Dunivan G, Rayburn WF. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1):124-8.
8. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(3):612-8.
9. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1): 145-51.
10. Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik D. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13(4):254-9.
11. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG.* 2001; 108(12):1255-62.
12. Sanchez Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1998; 91(3):401-5.
13. Ozkan S, Caliskan E, Doger E, Yücesoy I, Ozeren S, Vural B. Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280(1):19-24.
14. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour. *BJOG.* 2015; 122(4):468-476.
15. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h217.
16. Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N, Alsinani N, Darhouse K. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(1):56.e1-6.
17. Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):162-167.
18. Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated Oral Compared With Vaginal Misoprostol for Labor Induction: A Randomizer Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1):119-125.
19. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(3): 179-193.
20. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2 Pt 1): 201-9.
21. Carbone JF, Tuuli MG, Fogertey PJ, Roehl KA, Macones GA. Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(2 Pt 1):247-52.
22. Ande AB, Ezeanochie CM, Olagbuji NB. Induction of labour in prolonged pregnancy with unfavorable cervix: comparison of sequential intracervical Foley catheter-intravaginal misoprostol and intravaginal misoprostol alone. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(4):967-71.
23. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klausner CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(6):647-654.