

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL DOBLE BALÓN
INTRACERVICAL, DE LA DINOPROSTONA 10MG Y DEL
MISOPROSTOL 25MCG COMO MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL
PARTO EN FETOS CIR A TÉRMINO (PESO FETAL ESTIMADO
EN PERCENTIL <3 Y ESTUDIO DOPPLER NORMAL)**



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**TESIS DOCTORAL
JORGE DURO GÓMEZ
CÓRDOBA 2018**

DIRECTORES: JOSÉ EDUARDO ARJONA BERRAL
CAMIL CASTELO BRANCO FLORES

PROGRAMA DOCTORADO: BIOMEDICINA RD 99/2011
LÍNEA INVESTIGACIÓN: BALANCE ENERGÉTICO, PUBERTAD Y FUNCIÓN
REPRODUCTORA

TITULO: *Efectividad y seguridad del doble balón intracervical, de la dinoprostona 10 mg y del misoprostol 25 mcg como métodos de inducción del parto en fetos CIR a término (peso fetal estimado en percentil <3 y estudio doppler normal)*

AUTOR: *Jorge Duro Gómez*

© Edita: UCOPress. 2018
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es>

**EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DOUBLE CATHETER
BALLOON, DINOPROSTONE 10MG AND MISOPROSTOL
25MCG FOR LABOUR INDUCTION IN INTRAUTERINE
GROWTH RESTRICTION FOETUSES (ESTIMATED FETAL
WEIGH IN PERCENTIL <3 AND NORMAL DOPPLER STUDY)**



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**DOCTORAL THESIS
JORGE DURO GÓMEZ
CÓRDOBA 2018**

DIRECTORS: JOSÉ EDUARDO ARJONA BERRAL
CAMIL CASTELO BRANCO FLORES

PROGRAMA DOCTORADO: BIOMEDICINA RD 99/2011
LÍNEA INVESTIGACIÓN: BALANCE ENERGÉTICO, PUBERTAD Y FUNCIÓN
REPRODUCTORA



TÍTULO DE LA TESIS:

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL DOBLE BALÓN INTRACERVICAL, DE LA DINOPROSTONA 10MG Y DEL MISOPROSTOL 25MCG COMO MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL PARTO EN FETOS CIR A TÉRMINO (PESO FETAL ESTIMADO EN PERCENTIL <3 Y ESTUDIO DOPPLER NORMAL)

DOCTORANDO/A: Jorge Duro Gómez

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El doctorando al que dirigimos esta Tesis, ha seguido una evolución más que destacable en su trayectoria investigadora, haciendo posible la presentación de su trabajo con sumas garantías.

En primer lugar, fue capaz de establecer un plan de investigación que ha supuesto un punto de partida fundamental para el desarrollo del consecuente trabajo. Fruto de ese, ha permitido la publicación de varios artículos originales, alguno de ellos en prestigiosas revistas científicas.

Dos de ellos, publicados en Archives of Gynecology and Obstetrics, permiten cumplir con los indicios de calidad suficientes requeridos por la Universidad de Córdoba. Los trabajos titulados “Efficacy and safety of misoprostol, dinoprostone and Cook’s balloon for labour induction in women with foetal growth restriction at term” y “What can we do to reduce the associated costs in induction of labour?” han supuesto el cuerpo fundamental

de la Tesis. Sus resultados, han dado lugar a las conclusiones finales que responden a nuestra hipótesis y objetivos iniciales.

Además de estos dos trabajos, el doctorando ha realizado numerosos trabajos de investigación dentro del campo de la inducción del parto, entre ellos, destacar un artículo sobre la inducción del parto en embarazos prolongados y otro, una revisión sistemática y actualizada de la materia.

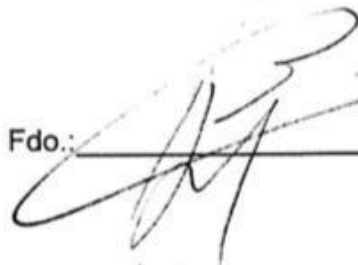
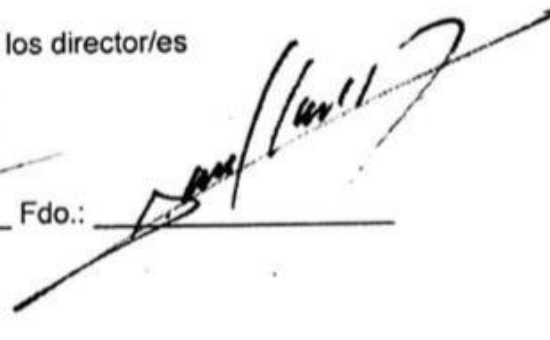
Añadiremos a dicha trayectoria investigadora, otros interesantes trabajos sobre la hipertensión en el embarazo o la publicación de dos capítulos de libro. No quedándose hay, fruto de su progresión, el doctorando ejerce actualmente de revisor en la revista Obstetrics & Gynecology International Journal y ha contribuido con numerosas ponencias y comunicaciones en diferentes congresos nacionales e internacionales.

Como se puede observar en el currículum que el alumno presenta, todo esto supone solamente una muestra de una trayectoria investigadora que no ha hecho más que comenzar y que sin duda estamos convencidos que ampliará en próximos años.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 16 de ABRIL de 2018

Firma del/de los director/es

Fdo.:  Fdo.: 

--DEDICATORIA--

Una lluvia constante de estímulos hace que un niño vaya construyendo su personalidad, sus ambiciones, sus metas y, en definitiva, su vida. Son esos estímulos, ese cariño, esa bondad y ese amor, de lo que están hechos mis padres. Son todo lo que me han transmitido. Donde estuve aquel día, donde me encuentro hoy y lo que sucederá mañana, es gracias a vosotros.

Gracias por hacerlo posible. Os quiero.

--AGRADECIMIENTOS--

Eternamente agradecido a mis padres Paco y Loli, a mi hermana Lourdes, a mi mujer Ana y a toda mi familia.

Muchas gracias a mis directores, José Eduardo y Camil.

Siempre agradecido al equipo de la Unidad de Gestión Clínica de la Mujer del Hospital Universitario Reina Sofía.

Gracias a todos mis compañeros del Hospital de Montilla y de la Unidad de la Mujer del Hospital San Juan de Dios.

En general, gracias a todos los que me habéis ayudado y sabéis lo importante que esto es para mí.

-- ÍNDICE DE CONTENIDOS --

• ÍNDICE DE FIGURAS	Pág 9
• ÍNDICE DE TABLAS	„Pág 10
• ANEXOS	Pág 11
• ABREVIATURAS	Pág 12
• RESUMEN.....	Pág 13
• ABSTRACT.....	Pág 14
• INTRODUCCIÓN.....	Pág 16
• EPIDEMIOLOGÍA	Pág 18
• MECANISMO DE INICIO DEL PARTO.....	Pág 24
• CONCEPTOS... ..	Pág 27
• INDICACIONES DE IP.....	Pág 30
• CONTRAINDICACIONES PARA LA IP	Pág 33
• PREDICTORES DEL ÉXITO DE LA IP.....	Pág 34
• MÉTODOS Y TÉCNICAS DE MC	Pág 40
• Métodos médicos.....	Pág 40
▪ PGE2-Dinoprostona	Pág 41
▪ PGE1-Misoprostol.....	Pág 45
• Métodos mecánicos-DBI	Pág 50
• Otras alternativas actuales.....	Pág 52
• Combinación de métodos de IP.....	Pág 56
• Efectos secundarios	Pág 59
• Resultados perinatales	Pág 61
• En resumen.....	Pág 63
• COMODIDAD Y SATISFACCIÓN DE LAS PACIENTES	Pág 65
• IP EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES	Pág 67
• IP en pacientes con cirugía uterina previa.....	Pág 68
• IP en gestaciones múltiples	Pág 71
• IP en fetos CIR.....	Pág 75

- INDUCCIÓN AMBULATORIA DEL PARTO..... Pág 78
- IMPLICACIONES ECONÓMICAS DE LA IP..... Pág 82
- CONSECUENCIAS DE LA IP.....Pág 86
- OBJETIVOS DE LOS PROTOCOLOS DE IP: ¿QUÉ CONSIDERAMOS ÉXITO?..... Pág 89
- EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL 25 MCG, LA DINOPROSTONA 10MG Y EL DBI PARA LA IP EN MUJERES CON FETOS CIR Pág 93
 - Hipótesis Pág 94
 - Objetivos..... Pág 95
 - MetodologíaPág 96
 - Cálculo muestral y análisis estadístico Pág 97
 - Criterios de inclusión y exclusión..... Pág 98
 - Consideraciones éticasPág 99
 - Protocolo de actuación Pág 100
 - Resultados Pág 103
 - Discusión.....Pág 112
 - Conflicto de interesesPág 119
 - Declaración STROBE Pág 120
- CONCLUSIONES..... Pág 122
- BIBLIOGRAFÍA.....Pág 124

-- ÍNDICE DE FIGURAS --

Figura 1. Molécula de oxitocina.....	Pág 16
Figura 2. Tasa de partos inducidos en España desde 1997.....	Pág 18
Figura 3. Porcentaje de partos inducidos en Estados unidos desde 1990.....	Pág 19
Figura 4. Porcentaje de cesáreas, partos inducidos y espontáneos en Europa. Europeriestat 2010.....	Pág 20
Figura 5. Tendencia evolutiva de la natalidad en España (Instituto Nacional de Estadística (INE)).....	Pág 21
Figura 6. Evolución de las tasas de cesáreas en España. INE	Pág 22
Figura 7. Inicio de los partos en HURS en 2015	Pág 22
Figura 8. Inducción por CIR en HURS en 2015 (periodo de estudio).....	Pág 23
Figura 9. Doble balón intracervical	Pág 26
Figura 10. Área bajo la curva (sensibilidad y especificidad) para la longitud cervical y el Bishop.....	Pág 37
Figura 11. Dispositivo intravaginal de dinoprostona 10mg.	Pág 41
Figura 12. Misoprostol 200mcg.....	Pág 45
Figura 13. Sonda de Foley.....	Pág 51
Figura 14. Doble balón intracervical	Pág 51
Figura 15. Molécula de mononitrato de isosorbide.....	Pág 54
Figura 16. Tiempo estimado hasta el parto con los distintas combinaciones de métodos de IP	Pág 57
Figura 17. Disconfort asociado a la SF	Pág 65
Figura 18. Fisiopatología propia de los fetos CIR.....	Pág 75
Figura 19. Cuantía de las reclamaciones en el ámbito de la ginecología y obstetricia	Pág 87

-- ÍNDICE DE TABLAS --

Tabla 1. Índice de Bishop.....	Pág 28
Tabla 2. Factores predictores de éxito de la IP.....	Pág 35
Tabla 3. Revisión sistemática realizada por Jowiaz SF/DBI vs Dinoprostona 10mg	Pág 43
Tabla 4. Resultados metaanálisis Austin et al. dinoprostona vs misoprostol	Pág 47
Tabla 5. Tiempo al parto en los diferentes grupos a estudio	Pág 57
Tabla 6. Resultados neonatales en partos de inicio espontáneo vs inducidos según edad gestacional	Pág 61
Tabla 7. Riesgo de cesárea en IP con oxitocina versus inicio espontáneo en gestantes con cesárea previa	Pág 69
Tabla 8. Morbi-mortalidad en partos gemelares	Pág 71
Tabla 9. Características y resultados de gestaciones gemelares con finalización inducida vs espontánea	Pág 73
Tabla 10. Resultados de la IP con misoprostol ambulatorio vs placebo	Pág 80
Tabla 11. Costo-efectividad SF vs gel de PGE2	Pág 83
Tabla 12. Diferencias de los resultados perinatales tras la implementación de protocolos	Pág 90
Tabla 13. Características basales de la muestra	Pág 103
Tabla 14. Resultados perinatales de las pacientes inducidas	Pág 106
Tabla 15. Características basales de la muestra	Pág 107
Tabla 16. Resultados perinatales según el método de IP.....	Pág 108
Tabla 17. Costes asociados a la IP según el método empleado.....	Pág 110
Tabla 18. Características clínicas y demográficas de la muestra	Pág 117
Tabla 19. Resultados perinatales de los embarazos inducidos por EVP....	Pág 118

--ANEXOS--

Anexo 1: Ficha técnica misoprostol 25mcg (Misofar)

Anexo 2: Ficha técnica doble balón intracervical de Cook

Anexo 3: Ficha técnica dinoprostona 10mg (Propess)

Anexo 4: Producción científica derivada de la tesis. Artículo científico 1

Anexo 5: Producción científica derivada de la tesis. Artículo científico 2

Anexo 6: Producción científica derivada de la tesis. Artículo científico 3

Anexo 7: Informe de los directores de la tesis

--ABREVIATURAS--

IP: Inducción del parto

OMS: Organización Mundial de la Salud

MC: Maduración cervical

CIR: Retraso del crecimiento intrauterino

IUGR: Intrauterina growth restriction

HURS: Hospital Universitario Reina Sofía

PFE: Peso fetal estimado

DBI: Doble balón intracervical

DIB: Double intracervical balloon

SF: Sonda de Foley

PGE/F: Prostaglandinas E o F

IMC: Índice de Masa Corporal

RCTG: Registro cardiotocográfico

EVP: Embarazo en vías de prolongación/Gestación prolongada

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologist

EVA: Escala Visual Analógica

NO: Oxido nítrico

--RESUMEN--

La inducción del parto supone una de las técnicas más empleadas en la obstetricia actual. Se estima que alrededor del 25 % de los partos comienza de esta forma. Son numerosas las técnicas que se han empleado con el fin de que se desencadenen contracciones regulares, y tenga lugar la expulsión de la unidad feto-placentaria.

Prácticamente la totalidad de esas técnicas se pueden englobar en dos grupos. Métodos de inducción médicos y métodos mecánicos. Dentro del primero, los agentes principales son las prostaglandinas. Dentro del segundo se incluyen alternativas como son la sonda de Foley o el doble balón intracervical. Cada uno de ellos cuenta con ventajas e inconvenientes que siempre deben de ser considerados a la hora de aplicarlos en una determinada paciente.

Si los métodos de inducción son diversos, las líneas de investigación que se han dedicado a ellos en la literatura científica resultan innumerables. La diversidad en la metodología que emplean estos trabajos, hace que sea tarea poco menos que imposible sacar conclusiones universales, así como guías de práctica clínica comunes para todos los centros.

Es por ello que, nos proponemos abordar este apasionante tema, centrándonos en un grupo de pacientes como es el de gestantes con fetos afectos de retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Teniendo en cuenta su fisiopatología, trataremos de comparar el misoprosol, la dinoprostona y el doble balón intracervical desde el punto de vista de la efectividad y de los costes asociados a la técnica.

Con tales objetivos, hemos llegado a resultados que sitúan a las prostaglandinas como los agentes más efectivos (tiempo al parto) para la IP en fetos CIR, con similar perfil de seguridad que el DBI. Entre ellas, el misoprostol de 25mcg supone el agente más costo-efectivo para este grupo de pacientes.

--ABSTRACT--

Induction of labour is one of the most common techniques in today's obstetrics. It is estimated that about 25 % of births begin this way. There are numerous techniques that have been used in order to trigger regular contractions and the expulsion of the fetus-placental unit.

Almost all of these techniques can fall into two groups: medical or mechanical methods. In the first one, prostaglandins are included. In the second one, Foley catheter or double intracervical balloon (DIB) are some alternatives. Each of them has advantages and disadvantages that should be considered when using them in a particular patient.

If the methods of induction are diverse, the lines that have been dedicated to them in the scientific literature are innumerable. The diversity in the methodology used by these papers makes impossible to draw universal conclusions, as well as guidelines of clinical practice common to all hospitals.

For this reason, we try to study this exciting topic, focusing on a group of patients such as pregnant women with fetuses affected by intrauterine growth restriction (IUGR). According to its pathophysiology, we will try to compare misoprostol, dinoprostone and double intracervical balloon from the point of view of the effectiveness and costs associated with the technique.

With these objectives, our results show prostaglandins as the most effective agents (time at birth) for induction of labour in IUGR fetuses with a similar safety profile as the DIB. Among them, 25mcg misoprostol is the most cost-effective agent for this group of patients.

--INTRODUCCIÓN--

La inducción del parto (IP) hace referencia al conjunto de técnicas empleadas con el fin provocar contracciones y que, de esta manera, se desencadene el parto. Constituye una de las técnicas más empleadas dentro de la obstetricia actual. Tanto es así que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010, el 25% de los partos finalizan mediante la IP en países desarrollados. Aunque esta cifra muestra una amplia variabilidad, se estima que en países en vías de desarrollo esta tasa es inferior [1]. Y es que en el desarrollo del embarazo, se llegan a producir circunstancias que pueden poner en riesgo la viabilidad de la unidad materno-fetal, haciendo que en estos casos, los beneficios de finalizar el embarazo sean mayores que los de mantener una actitud expectante al respecto.

En 1906, Sir Henry Dale descubre que los extractos de la glándula pituitaria posterior inyectada en un gato producen la contracción del útero grávido. Fue en ese momento, cuando se acuñó el nombre de oxitocina (del griego $\omega\chi\nu\xi$, $\tau\omicron\chi\omicron\xi$) a ese nanopéptido (**Figura 1**) producido en el Sistema Nervioso Central [2]. No sería hasta 1955 cuando Vincent du Vigneaud fue capaz por primera vez, de secuenciarla y sintetizarla en un laboratorio [3]. Este hecho no solo le supuso recibir el premio Nobel, sino que significó además, uno de los descubrimientos más relevantes de la obstetricia. Y es que, el manejo de esta hormona permite provocar contracciones uterinas, y por ende iniciar, mantener y finalizar el parto.

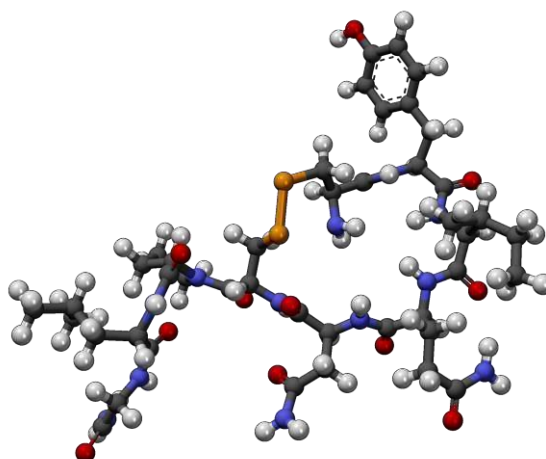


Figura 1. Molécula de oxitocina

Aunque la oxitocina constituye uno de los actores principales del parto, el único empleo de esta hormona como método para iniciarlo, puede llevar con frecuencia al fracaso de la IP. Esto sucede, en la mayoría de los casos, cuando tratamos a pacientes con cérvix desfavorables (Bishop <6). Por ello, con frecuencia, es necesaria la maduración cervical

(MC) previa a la estimulación con oxitocina. Históricamente se han empleado numerosos métodos de contrastada eficacia como la estimulación mamaria, las relaciones sexuales, soluciones homeopáticas o la decolación de membranas [4-7]. Sin embargo, actualmente empleamos las prostaglandinas utilizadas por primera vez por Karim en 1964 con este fin [8]. Habiendo demostrado su utilidad respecto a los métodos tradicionales [9], desde entonces y con la síntesis de análogos de las prostaglandinas, se han empleado distintos regímenes para la maduración cervical [10]. Sin embargo, no solo se disponen de sustancias médicas para dicha maduración sino que además contamos con una amplia gama de métodos mecánicos que ya demostraron su utilidad en esta labor [11]. Desde el tallo de laminaria, han surgido diferentes dispositivos para la MC.

Gracias a los distintos métodos de inducción disponibles podemos optar por uno u otro según las características de cada embarazo. Y es que, como cualquier medicamento, ninguno de ellos está exento de efectos secundarios, así como de riesgos y beneficios en determinados casos. Este amplio abanico de posibilidades de las que disponemos, hace que no solamente la paridad de la unidad feto-placentaria sea el objetivo a perseguir. El tiempo desde que comenzamos la IP hasta la fase activa del parto o hasta la finalización del mismo, los resultados perinatales, las complicaciones materno-fetales presentadas, los efectos secundarios y los costos que implica la inducción, constituyen actualmente algunos de los objetivos secundarios.

Es por ello que estamos en continuo estudio y búsqueda del método más indicado para cada caso. Y es que a pesar de ser, como hemos visto, una de las técnicas más antiguas y más presentes dentro de la obstetricia, existen circunstancias que siguen suponiendo un continuo reto. Una de estas circunstancias son las inducciones en fetos afectados de retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Estos fetos pueden presentar especial vulnerabilidad a las contracciones uterinas. Por ello, aunque siempre resulta fundamental, en estos casos se trata de inducciones en las que adquiere una relevancia indiscutible el proceso y el método de IP empleado.

Con el fin de arrojar luz en este espectro tan poblado, abordamos la IP en fetos CIR en las líneas que prosiguen.

--EPIDEMIOLOGÍA--

Según el informe sobre la Atención al Parto y Nacimiento en el Sistema Nacional publicado en 2012, una vez revisadas las historias clínicas, la tasa de IP se sitúa en el 19.4%. Esto supone prácticamente el doble del estándar de referencia de la OMS (10%). Dicha tasa, según el conjunto mínimo de datos se sitúa en el 15.3%. Sea como fuere vemos como durante dos últimos 20 años esta tendencia se sitúa al alza [12]. Los datos reportados en España, son consistentes con países de referencia como Estados Unidos [13] (Figura 2 y 3).



Figura 2. Tasa de partos inducidos en España desde 1997

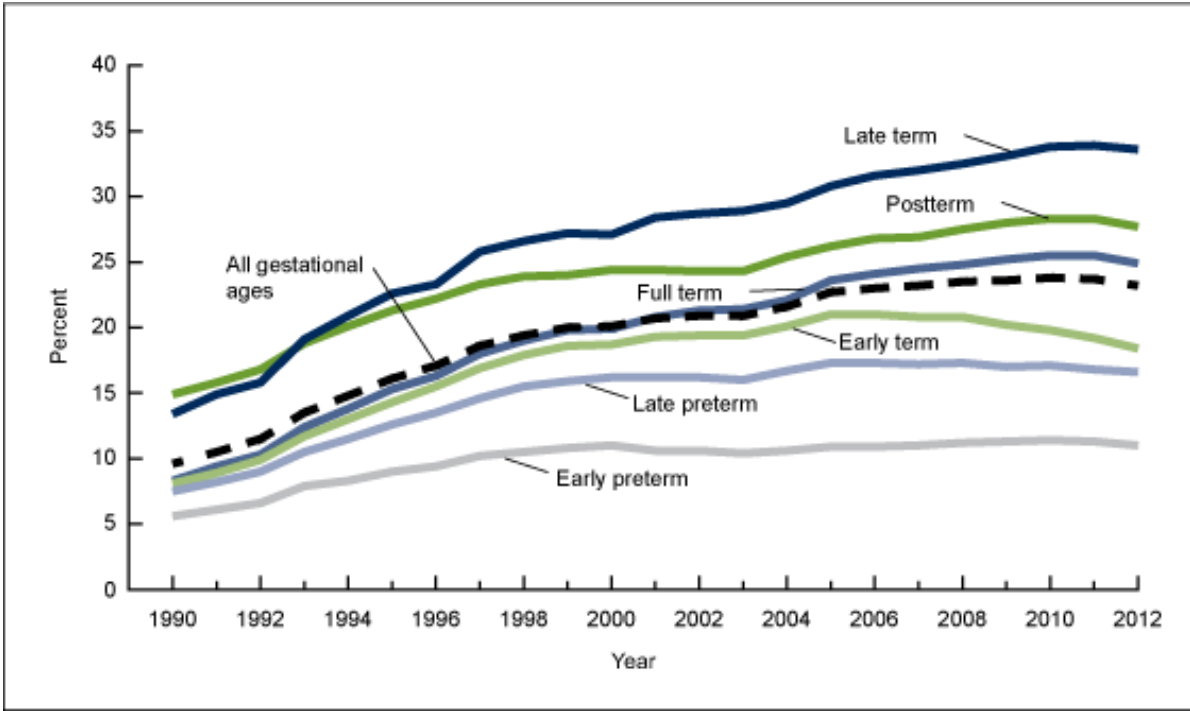


Figura 3. Porcentaje de partos inducidos en Estados Unidos desde 1990

Si comparamos los datos reportados arriba con los países de nuestro entorno podemos observar dos tendencias [14]. La primera, es que existe una amplia variabilidad entre los distintos países en cuando a al porcentaje de parto inducido se refiere. La segunda es que nuestras cifras, a nivel nacional, se sitúan dentro del primer cuartil de los países con menos partos inducidos. **(Figura 4)**

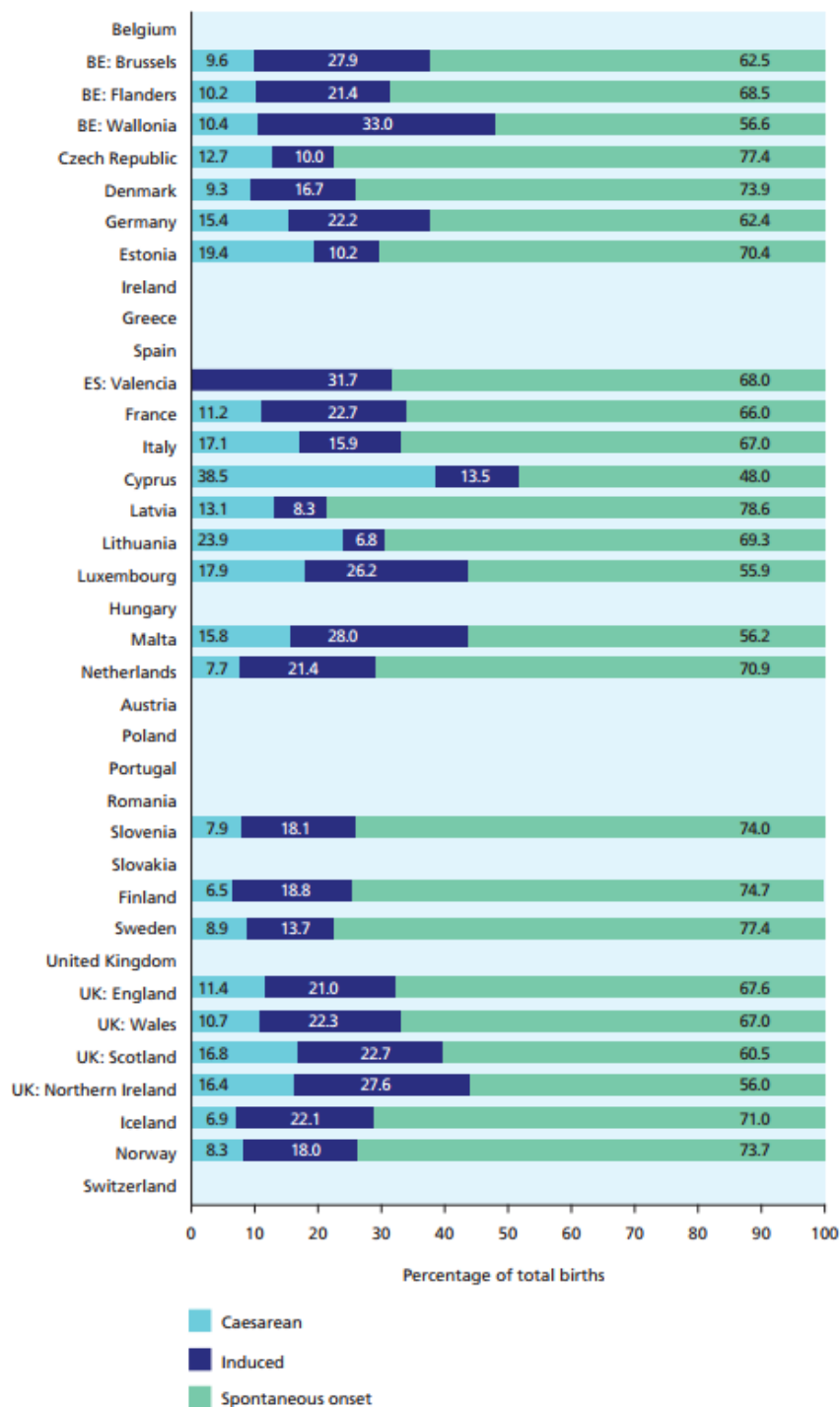


Figura 4. Porcentaje de cesáreas, partos inducidos y espontáneos en Europa. Europeriestat 2010

Estos datos deben hacernos reflexionar sobre los distintos factores que pueden estar influyendo en esta evolución. A considerar, planteamos los siguientes (**Figura 5**):

- Disminución de la multiparidad y por ello un menor coeficiente parto espontáneo/inducido.
- Retraso en la edad de la maternidad.
- Tendencia hacia la obstetricia más intervencionista [14]. (**Figura 6**).
- Aumento de lo denominado como “medicina defensiva”.
- Menor tolerancia al dolor provocado por las contracciones durante la inducción y empleo de analgesia epidural (72%). [12, 16]
- Auge de la asistencia médica privada.
- Aumento de la obesidad española y por ello partos más complicados [17,18].

Principales indicadores de natalidad y fecundidad. 2015

		Variación interanual %
Número de nacimientos ¹	418.432	-1,8
Tasa bruta de natalidad ²	9,02	-1,7
Porcentaje de nacidos de madre extranjera	17,62	0,1
Número medio de hijos por mujer	1,33	1,0
Edad media a la maternidad	31,90	0,4
Porcentaje de nacidos de madre no casada	44,48	4,6

1. De madre residente en España.

2. Número de nacidos vivos por 1.000 habitantes.

Figura 5. Tendencia evolutiva de la natalidad en España (Instituto Nacional de Estadística (INE))

Comunidad Autónoma ²	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Total Altas	19,98	20,89	21,11	21,48	22,16	22,15	22,22	21,87	22,05	21,95	21,88
Andalucía	19,63	20,55	20,85	20,83	21,99	21,37	21,83	21,50	22,05	22,09	22,19
Aragón	18,39	19,19	20,44	20,92	20,24	20,42	19,74	19,61	18,96	17,81	18,65
Asturias (Principado de)	20,82	20,83	21,62	22,19	20,94	23,14	21,87	21,24	21,31	19,18	16,98
Baleares (Illes)	16,89	19,74	18,68	18,43	20,58	20,23	20,43	21,02	20,20	20,27	20,50
Canarias	15,59	19,07	18,80	19,03	19,69	19,50	20,49	19,58	19,57	19,44	20,02
Cantabria	20,79	20,61	22,12	21,74	24,66	25,25	23,06	22,30	22,47	20,50	18,97
Castilla y León	22,38	22,95	23,99	25,21	25,93	26,38	27,10	27,05	26,15	26,14	25,46
Castilla - La Mancha	19,45	20,44	20,21	19,92	21,82	21,84	22,21	22,13	22,86	23,04	23,62
Cataluña	20,46	20,69	21,18	22,06	22,44	22,19	22,29	21,70	22,24	22,32	23,10
Comunidad Valenciana	23,19	23,93	23,87	23,36	24,52	24,51	24,34	24,11	24,26	24,29	24,51
Extremadura	23,74	25,89	26,20	25,87	26,88	27,83	28,77	28,65	28,03	27,80	27,49
Galicia	23,94	25,17	26,41	26,80	27,29	26,95	25,74	24,39	24,02	22,83	21,28
Madrid (Comunidad de)	20,17	20,54	20,21	21,30	21,12	22,04	22,25	22,29	22,44	22,81	21,65
Murcia (Región de)	18,36	19,95	20,02	21,07	21,65	22,42	22,52	21,77	22,48	22,23	22,19
Navarra	15,59	15,86	14,40	16,53	17,32	16,11	15,60	15,49	14,85	14,57	15,98
País Vasco	12,96	14,44	14,34	13,76	13,08	13,26	12,20	12,18	12,58	12,52	12,64
Rioja (La)	23,61	26,35	24,70	24,82	25,02	24,00	23,30	19,85	18,59	19,49	19,06

Distribución geográfica de la variable 2011. Indicador: Tasa de Cesáreas. Año: 2011.



(*) Cálculo del indicador: porcentaje que supone el número de procedimientos realizados de parto por cesárea sobre el total de partos atendidos en la red de hospitales del SNS (incluye hospitales públicos, red de utilización pública y hospitales con concierto sustitutorio).

Figura 6. Evolución de las tasas de cesáreas en España. INE.

Si nos referimos ahora al Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba encontramos que la cifra actual de partos inducidos se sitúa en 924 de un total de 3469 partos únicos. Esto supone que un 26.26% de los partos comienzan de esta forma. (Figura 7)

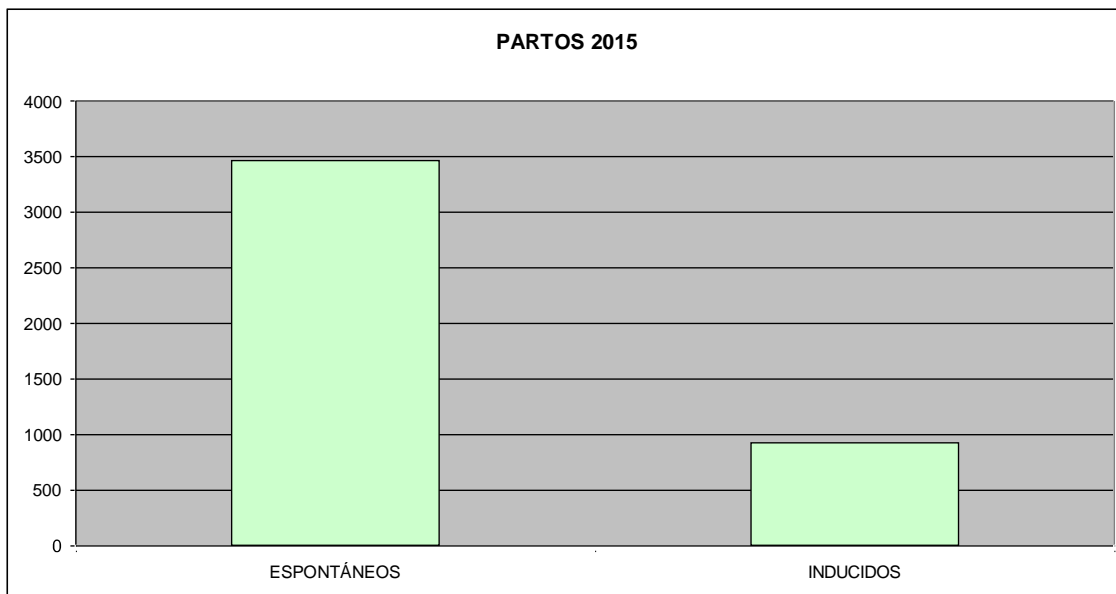


Figura 7. Inicio de los partos en HURS en 2015 (periodo de estudio)

Si hacemos referencia a los motivos de inducción del parto, en el HURS, 64 comenzaron de forma inducida por CIR. Esto supone un 6.92 % de los casos. **(Figura 8)**

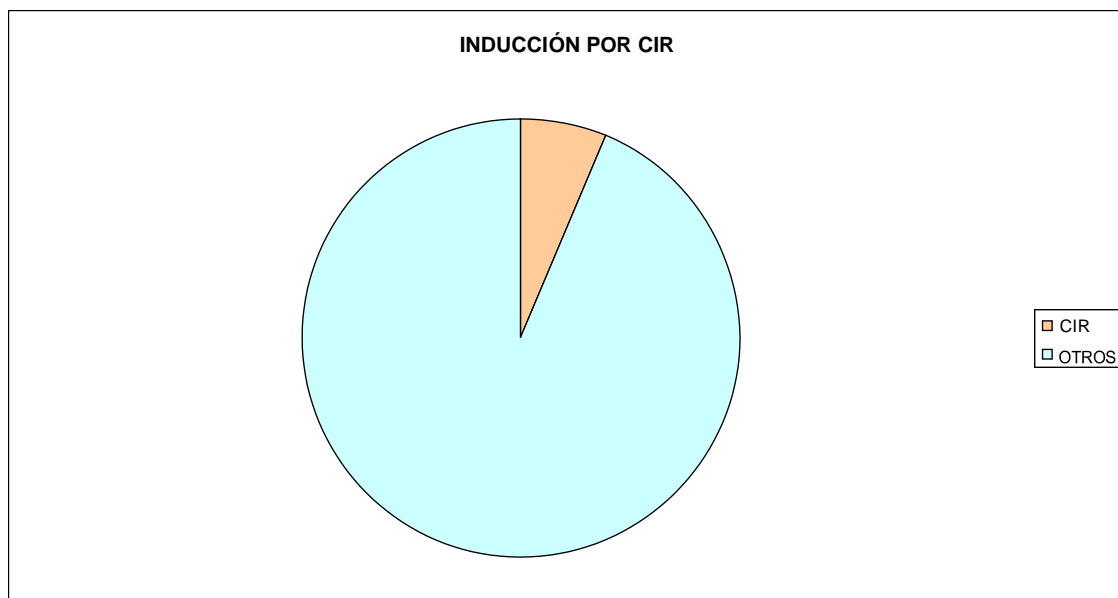


Figura 8. Inducción por CIR en HURS en 2015 (periodo de estudio).

--MECANISMO DE INICIO DEL PARTO--

El mecanismo de inicio del parto es un proceso progresivo que tiene lugar desde prácticamente las primeras semanas de los 280 días que dura la gestación humana. Sin embargo, clínicamente se conoce como inicio del parto el momento en el que se suceden contracciones frecuentes e intensas haciendo que tenga lugar el proceso de dilatación cervical. Este proceso se produce como una conjunción de disminución de los factores inhibitorios del proceso, un estímulo de los factores estimulantes del parto y una labor activa del feto. Aunque no es objeto de este manuscrito, a continuación realizamos una breve reseña fisiológica del parto.

En una fase que podríamos definir como fase 0 o fase preliminar, tiene lugar una disminución progresiva de los factores inhibidores del parto (progesterona, relaxina, óxido nítrico...) A continuación, en una primera fase o preparatoria, el miometrio uterino se activa gracias a determinados estimulantes como los estrógenos provocando una sincronía en las contracciones miometriales. Progresivamente se va entrando en la segunda fase o parto propiamente dicho, donde entran en juego las protagonistas principales como son las prostaglandinas y la oxitocina promulgando la sucesión de contracciones con expulsión de la unidad feto-placentaria [19]. Por último, en una tercera o de recuperación se produce una contracción uterina mantenida o involución, con el fin de coartar la hemorragia por las arterias espirales abiertas tras el alumbramiento [20].

La oxitocina constituye el agente más potente capaz de provocar contracciones uterinas. La producción de esta hormona, sintetizada por la neurohipófisis posterior, puede deberse tanto a estímulos eléctricos directamente sobre la glándula como a estímulos mecánicos sobre el pezón materno. Sin embargo, también se puede administrar de forma exógena, y es que, aún en pequeñas concentraciones, es capaz de producir contracciones regulares similares a las que provoca el inicio espontáneo del parto [21, 22]. Sea cual sea su origen, esta hormona no podría actuar de esta manera si no se debiera aun aumento progresivo de sus receptores uterinos y placentarios durante el embarazo [19,

23, 24]. Sin embargo, esta función de la oxitocina, no podría tener lugar si no se conjuntase con la acción de las prostaglandinas [25].

Las prostaglandinas (PGF y PGE2) juegan un papel fundamental en el trabajo de parto [26]. Y es que, previa a la contracción uterina, se sucede un aumento de los niveles plasmáticos de estas hormonas paracrinas [27]. Posteriormente a la supresión de las sustancias inhibitorias y previamente al inicio espontáneo del parto, se produce un aumento de PGF2. Por su parte, las PGE2 actúan a modo de relajante uterino y ayuda a la ruptura de las membranas con el consiguiente aumento de contracciones. Además, prueba de ello y al igual que ocurría con la oxitocina, es más que conocido el inicio el parto con la administración exógena de estas sustancias [28].

Observamos por tanto que, en el inicio del parto están implicadas sustancias sintetizadas por la propia paciente o bien cuando nosotros aplicamos las mismas de forma exógena. Esto nos lleva a pensar cuál es el mecanismo de acción de los métodos mecánicos como la sonda de Foley (SF) o el doble balón intracervical (DBI). Pues bien, parece que estos agentes actúan a modo local provocando la dilatación del cérvix mediante presión mecánica, produciendo de esta manera un aumento de la secreción endógena de PGF2 por parte de la decidua y de PGE2 por parte de las membranas adyacentes [29, 30]. **(Figura 9)**

Visto esto, podemos hacernos una idea de la relevancia de las sustancias que utilizamos en esta investigación para el inicio del parto. Gracias a su manejo, hoy día se nos permite el retraso, inicio y finalización del parto en un momento determinado.

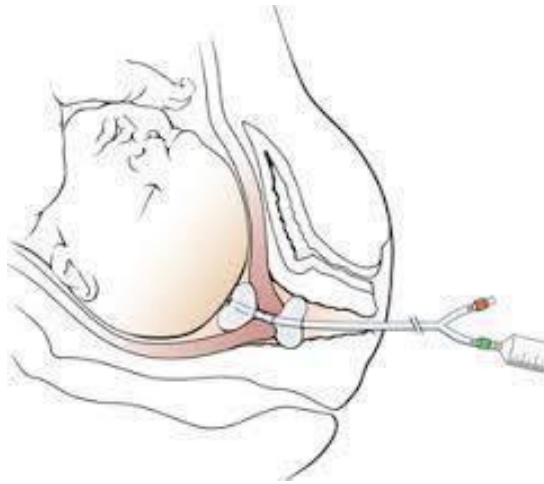


Figura 9. Doble balón intracervical

--CONCEPTOS--

Aunque previamente han sido referidos y con frecuencia se sobreponen, creemos oportuno el aclarar alguno de conceptos que de aquí en adelante serán referidos.

Nos referimos a maduración cervical (**MC**), cuando hablamos de la remodelación uterina con disolución del colágeno, hidratación cervical y cambios bioquímicos que provocan un reblandecimiento cervical y aumento de su distensibilidad [31]. Generalmente, éste se trata de un proceso progresivo, que tiene lugar desde las primeras fases del embarazo. De duración muy variable, con frecuencia se sucede en el contexto de las contracciones uterinas previo al inicio de la fase activa del parto. Para evaluar el estado y progresión disponemos del **índice de Bishop (Tabla 1)**. Este índice subjetivo, creado por el doctor Edward Bishop y presente desde 1964 [32] evalúa características como la dilatación cervical, el borramiento, la altura de la presentación, así como la consistencia y posición cervical. El Bishop, constituye uno de los principales predictores de éxito en la IP [33, 34] no habiendo demostrado superioridad ningún otro índice respecto a este [35].

Aunque a mayor índice de Bishop existe mayor probabilidad de éxito para la IP [34], lo cierto es que no existe consenso respecto a lo que se considera como **“Bishop favorable”**. Generalmente, y de acuerdo con la evidencia disponible, se estima que un Bishop ≥ 6 supone una línea de corte adecuada para considerar que dicha inducción puede resultar exitosa [36, 37]. Es por ello que, de aquí en adelante, consideraremos **“Bishop desfavorables”** cuando esta puntuación es inferior a 6 y **“favorables”** cuando resulta igual o superior a 6.

CARACTERÍSTICA	PUNTUACIÓN			
	0	1	2	3
DILATACIÓN (CM)	Cerrado	1-2	3-4	5-6
BORRAMIENTO (%)	0-30	40-50	60-70	80
ALTURA DE LA PRESENTACIÓN	-3	-1,-2	0	+1,+2
CONSISTENCIA	Rígida	Media	Blanda	
POSICIÓN	Posterior	Media	Anterior	

Tabla 1. Índice de Bishop

Visto el significado de MC, suele solaparse o mejor dicho sucederse del procedimiento de **IP** propiamente dicho. Éste hace referencia al proceso dirigido a desencadenar contracciones uterinas con el fin de que se produzca el parto por vía vaginal [29]. En la misma definición, es cuando se hace evidente la superposición con el concepto de MC, proceso que se suele ver acompañado de contracciones uterinas.

Resulta importante establecer el momento en el que se considera el inicio de la **fase activa de parto**, es decir, el momento en el que comienza el parto propiamente dicho. Aunque con pequeñas variaciones según las diferentes guías, consideraremos fase activa de parto como el establecimiento de una dinámica uterina regular acompañada de 4 cm de dilatación [38].

Por otra parte, como veremos a continuación, la IP puede estar indicada en muy diversas circunstancias. En el manuscrito que aquí presentamos, hacemos referencia a dos tipos indicaciones principales. En primer lugar, la IP en casos de **embarazo post- término**, es decir, más allá de los 294 días o 42 semanas de amenorrea [39]. Además, abordaremos la IP en gestantes con fetos afectados por retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Aunque con pequeñas discrepancias respecto al concepto [40], consideraremos **CIR** a un feto con un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o la presencia de PFE inferior al percentil 10 con alteración Doppler del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas. Dentro de los fetos CIR existen distinguidos grados de afectación. Nos

encargaremos de estudiar la IP en fetos **CIR tipo 1** (PFE con percentil inferior a 3 y Doppler normal) [41].

--INDICACIONES DE INDUCCIÓN DEL PARTO--

Son diversas las indicaciones para la IP. Con frecuencia, los criterios varían según las distintas guías y los distintos centros. Esta ambigüedad hace que, por muchos trabajos que se publiquen al respecto, resulte desde nuestro punto de vista una temática inconclusa y eternamente controvertida. Podemos hablar de dos tipos de indicación, bien “social o geográfica”, bien por indicación materno-fetal.

En primer lugar, haremos referencia a lo definido como indicación **“social o geográfica” electiva a las 39 semanas**. Esta se produce cuando, entre otros motivos, la ansiedad o “miedo” materno en el último trimestre hace necesaria la finalización del embarazo. También se encuadra aquí, el riesgo de parto precipitado o en zonas precarias respecto a la asistencia sanitaria. Según la American College of Obstetricians and Gynaecologist (ACOG) para el caso de esta indicación, nunca se debe proceder a realizarla por debajo de las 39 semanas de embarazo [42]. Esto es debido a que, aunque se considera un embarazo a “término” entre las 37-40 semanas, se ve incrementado el riesgo de enfermedad, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, el de emergencias y el de rehospitalización dentro de las dos primeras semanas [43], además de verse incrementada la estancia en 4 o más días, que cuando nacen a las 39-40 semanas independientemente de si la vía del parto es vaginal o cesárea [44]]. Además, también debemos de considerar que, según los trabajos de Wetta y de Parikh el parto por debajo de las 39 semanas podría aumentar la morbilidad respiratoria neonatal asociada [45, 46].

Aunque son evidentes las ventajas de un parto a las 39 semanas respecto a las 37, también debemos de considerar algunas de las ventajas de una inducción electiva. Entre las mismas, se incluye una disminución de las muertes fetales anteparto (número que aumenta conforme avanza la edad gestacional desde las 37 semanas [47, 48]) así como una reducción en las tasas de macrosomía fetal [49]). Aunque con una gran variabilidad en los datos reportados, observamos como la finalización electiva del parto se sitúa incluso sobre el 28%. Ante tales datos, se han llegado a crear y poner en marcha programas que han logrado disminuir esta práctica [50]. Respecto al posible aumento de

cesáreas con esta técnica, se trata de un tema controvertido que será considerado a posteriori.

En segundo lugar, nos referimos a la indicación de **IP por causas materno-fetales**. Aquí se encuadra un grupo de indicaciones que hacen de la IP una técnica necesaria para la finalización del parto con el fin de tratar o evitar, bien una determinada patología, bien una complicación obstétrica [51]:

- Embarazo postérmino
- Rotura prematura de membranas
- Diabetes materna
- Estados hipertensivos del embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP)
- Oligo/polihidramnios
- Colestasis
- Isoinmunización con repercusión fetal
- CIR
- Corioamnionitis
- Muerte fetal

No resulta una finalidad de este escrito el indagar en cada una de las indicaciones anteriormente citadas. Sin embargo, si creemos oportuno el realizar a continuación, una breve reseña sobre la IP en las indicaciones que nos atañe.

Como hemos visto previamente, el riesgo de muerte fetal se incrementa a partir de las 37 semanas conforme avanza el embarazo [47]. Cuando nos referimos a embarazos postérmino por encima de las 42 semanas, este riesgo se duplica. Si aún llevamos el embarazo a las 43 semanas se cuadruplica y se quintuplica por encima de las 44 [52-54]. Además de incrementar la mortalidad también lo hace con la morbilidad fetal. Estos fetos tienen mayor incidencia de macrosomía [55, 56]. Así mismo, van a presentar mayor probabilidad de desarrollar lo que ha sido denominado como “síndrome de postmadurez fetal” y por ende, mayor riesgo de aspiración meconial. Vistas estas complicaciones asociadas, parece más que justificada la IP en embarazos postérmino

por debajo de las 42 semanas de embarazo. Es por ello que, según las principales guías y la evidencia clínica disponible, se recomienda IP durante la semana 41 [58-60].

La causa última de los fetos CIR es una insuficiencia uteroplacentaria. Por este motivo, el manejo gestacional dependerá de marcadores indirectos capaces de predecir esa insuficiencia y en consecuencia el bienestar fetal. Entre estos marcadores se consideran la ecografía obstétrica con evaluación Doppler de los principales vasos y la monitorización fetal. Con ambos, estaremos en condiciones de realizar un perfil biofísico sobre el que tomar decisiones. Como era de esperar, en el estudio del grupo GRIT sobre fetos CIR entre las 24 y 37 semanas con Doppler umbilical ausente o reverso, aquellos fetos en los que se mantuvo una actitud expectante tuvieron una mayor mortalidad intrauterina mientras que para aquellos en los que se optó por el parto inminente tuvieron como resultado más muertes neonatales [61]. Sobre fetos de 36 semanas trata el estudio DIGITAT, donde por el contrario no se observó una tasa significativa de efectos adversos cuando comparaba la actitud expectante con el parto [62, 63]. En nuestro caso, se trata de fetos con PFE bajo el percentil 3 y Doppler normal según el estudio de Figueras [64]. Con estas características y encuadrándolos dentro del grupo CIR tipo 1 se recomienda la inducción del parto en la semana 37-38 [41,65]. Este manejo activo lo apoyan revisiones como la de Bond y Stock donde no se han observado una elevación de la morbimortalidad neonatal cuando comparamos la actitud expectante con la finalización del embarazo [66, 67]. Esto nos lleva a una situación en la que el parto debe de producirse en el momento en que el riesgo de muerte fetal sea mayor al de muerte neonatal.

Según lo expuesto anteriormente, ante el aumento de la mortalidad fetal en fetos CIR y ante la ausencia de mayores complicaciones neonatales cuando se opta por la finalización del embarazo en la semana 37, parecen motivos suficientes para optar por la IP.

--CONTRAINDICACIONES PARA LA IP--

Se deben incluir dentro de las contraindicaciones para la IP, todas aquellas circunstancias que contraindican el parto por vía vaginal. En general, de acuerdo al protocolo actual de IP de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) [68], consideraremos contraindicaciones las siguientes:

- Cesárea anterior clásica o corporal.
- Embarazo tras rotura uterina.
- Embarazo tras incisión uterina transmural con entrada en la cavidad uterina.
- Infección activa por herpes.
- Placenta previa o vasa previa.
- Prolapso del cordón umbilical o prociencia persistente del cordón.
- Situación transversa del feto.
- Cáncer invasor de cérvix.

--PREDICTORES DEL ÉXITO DE LA IP--

La indicación del parto debe de ser clara y concisa, quedando reflejada en todo momento en la historia clínica. Con dicha indicación, nos encontramos ante un amplio abanico de métodos de inducción. Para optar para el más indicado en cada paciente es necesaria una meticulosa anamnesis que haga hincapié en los antecedentes ginecológicos y obstétricos de la paciente. Además, debemos incluir las posibles enfermedades que puedan contraindicarnos un determinado método.

Teniendo en cuenta estos factores, estaremos en condición de predecir el éxito de la técnica. Según el estudio de Crane, si describimos la paciente “tipo” con mayor probabilidad de éxito, se trataría de una mujer joven, alta, delgada y múltipara [69]. Parece que un elevado índice de masa corporal (IMC) se sitúa entre los principales factores de riesgo para la cesárea [70]. Pezner, en un estudio sobre 1274 pacientes encontró que entre las variables mas relevantes a tener en cuenta se encontraban el IMC, la paridad, la edad y la raza. En definitiva, tanto las pacientes múltiparas, como las de un IMC $<30 \text{ kg/m}^2$, una talla superior a 1.67cm, un Bishop de 4 y un peso fetal por debajo de 4000g tenían un mayor éxito para la inducción del parto. Como factores independientes también la raza Hispana y la edad inferior a 35 años fueron características favorecedoras del parto [71]. Otros factores como el momento de comienzo de la IP o el empleo de analgesia neuroaxial no presentan correlación con el éxito de la misma [72, 73].

En cuanto a las características fetales, un menor peso y una edad gestacional avanzada, se sitúan entre los factores más determinantes [71]. (**Tabla 2**)

Characteristics	Vaginal Delivery n (%)	OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Maternal age (y)			
Younger than 35	833 (72.4)	1.0	1.0
35 or older	83 (67.5)	0.79 (0.53–1.18)	0.55 (0.35–0.87)†
Race			
White	417 (71)	1.0	1.0
African American	165 (67.35)	0.84 (0.61–1.16)	0.68 (0.47–0.98)†
Hispanic	274 (75.5)	1.26 (0.93–1.69)	1.45 (1.02–2.05)†
Other	60 (75.95)	1.29 (0.75–2.22)	1.66 (0.9–3.04)
Parity			
Nulliparous	488 (61.85)	1.0	1.0
Parous	428 (88.25)	4.63 (3.39–6.32)†	5.2 (3.7–7.41)†
Gestational age (d)			
Less than 280	540 (76.2)	1.0	1.0
280 or more	376 (66.6)	0.62 (0.49–0.8)†	0.93 (0.61–1.4)
Reason for induction			
Prolonged pregnancy (40 or more wk gestational age)	267 (66.25)	1.0	1.0
Elective	183 (86.7)	3.3 (2.08–5.26)†	2.1 (1.13–3.8)†
Rupture of membranes	46 (80.7)	2.13 (1.06–4.2)†	1.9 (0.86–4.22)
Oligohydramnios	96 (72.7)	1.36 (0.87–2.1)	1.01 (0.6–1.71)
Diabetes	83 (68)	1.1 (0.7–1.67)	0.77 (0.42–1.38)
Hypertension/preeclampsia	158 (66.7)	1.02 (0.72–1.4)	1.07 (0.64–1.79)
Suspected macrosomia	20 (62.5)	0.85 (0.4–1.8)	0.71 (0.3–1.68)
Other	63 (78.75)	1.9 (1.06–3.3)	1.18 (0.57–2.46)
Admission BMI (kg/m ²)			
Lower than 30	329 (78.7)	1.0	1.0
30 or higher	586 (68.5)	0.59 (0.45–0.76)†	0.63 (0.43–0.91)†
Height (cm)			
Less than 165 (5'5")	465 (68.3)	1.0	1.0
165 or more (5'5")	450 (76)	1.47 (1.15–1.9)†	2.0 (1.47–2.72)†
Weight (kg)			
Less than 91 (200 lb)	541 (74.2)	1.0	1.0
91 or more (200 lb)	375 (68.8)	0.77 (0.6–0.98)†	0.9 (0.63–1.28)
Baseline modified Bishop score			
0	26 (60.5)	1.0	1.0
1	97 (69.3)	1.47 (0.72–3.03)	1.13 (0.52–2.47)
2	196 (67.6)	1.36 (0.7–2.6)	1.003 (0.48–2.07)
3	326 (72.8)	1.75 (0.9–3.3)	1.17 (0.57–2.4)
4	267 (76.7)	2.15 (1.12–4.2)†	1.53 (0.74–3.17)
Treatment group			
Dinoprostone	309 (72.9)	1.0	1.0
MVI 100	302 (71.7)	0.94 (0.7–1.3)	0.95 (0.68–1.32)
MVI 50	305 (71.1)	0.92 (0.7–1.25)	0.93 (0.67–1.3)
Birth weight (g)			
Less than 4,000	840 (73.75)	1.0	1.0
4,000 or more	76 (56.3)	0.46 (0.32–0.66)†	0.42 (0.27–0.64)†

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; MVI, misoprostol vaginal insert.

* Adjusted for maternal age, race, parity, BMI, height, weight, baseline modified Bishop score, reason for induction, treatment group, gestational age, and fetal birth weight.

† $P < .05$.

Tabla 2. Factores predictores de éxito de la IP

Aunque todos estos factores son relevantes y deberían de ser considerados antes de iniciar la IP, no hay duda de que el “gold Standard” para predecir una inducción, es el estado del cérvix al comienzo de la IP, es decir, el índice de Bishop.

Diferente metodología ha tratado de evaluar el estado cervical previo a la inducción. En el estudio ya nombrado de Crane evaluó el Bishop mediante tacto digital, la fibronectina fetal y la medición del cérvix por ecografía transvaginal. Aunque los tres métodos se

mostraron efectivos para predecir la IP, ni la ecografía ni la fibronectina se mostraron superiores al Bishop [69]. No son consistentes con estos datos los publicados por Gómez Laencina. En un una regresión logística con 177 pacientes encontró que la ecografía era superior al Bishop, cuando de predecir el éxito de la inducción con oxitocina y prostaglandinas se trataba [74]. A una conclusión similar llegó el estudio de Baipai sobre 131 pacientes. [75]. Según el estudio de Tanir, tanto la ecografía como el Bishop podrían actuar como predictores [76] (**Figura 10**). Cuando nos encontramos ante pacientes con Bishop similares (desfavorable inferior a 5), la fibronectina por si sola se ha mostrado superior a la ecografía para predecir el parto en las primeras 24 horas, según el reciente estudio publicado por Uygur [77]. En cuanto a la capacidad para predecir el riesgo de cesárea, la longitud cervical o la distancia desde la presentación hasta el pubis, constituyen uno de los parámetros más influyentes [75, 78].

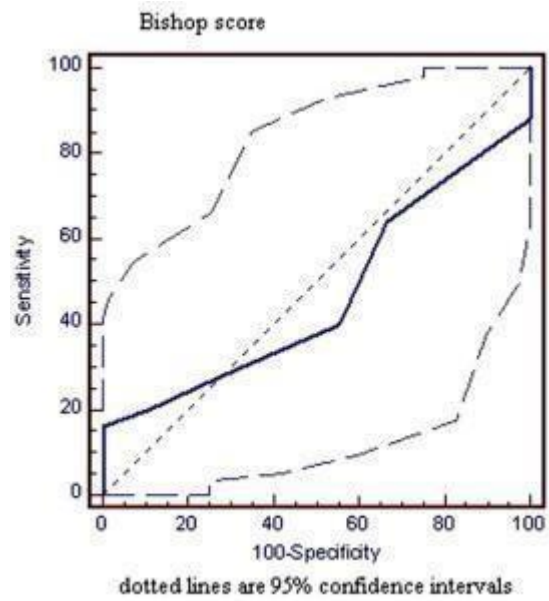
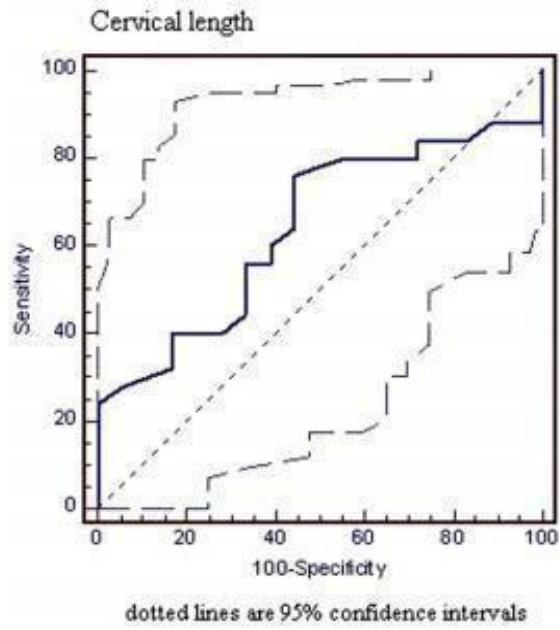


Figura 10. Área bajo la curva (sensibilidad y especificidad) para la longitud cervical y el Bishop

Nuevos sistemas han sido evaluados para conocer su valor predictivo. Entre ellos encontramos la ecografía translabial. Khazardoost reclutó un grupo de 100 nulíparas inducidas con oxitocina. Comparó la ecografía translabial con el índice de Bishop. La longitud cervical y la distancia entre la cabeza fetal y la sínfisis del pubis por eco translabial obtuvieron una sensibilidad del 90% y 88% respectivamente, existiendo diferencias respecto al Bishop, con una sensibilidad del 84% [79].

Otro novedoso sistema se trata de la elastografía cervical. La elastografía hace referencia al grado de fibrosis cervical. Londero lo comparó con la ecografía y el Bishop en un estudio de 2016. Realizó un metanálisis en el que se incluyeron 4 estudios con un total de 323 mujeres. Los tres métodos se mostraron como factores predictores del éxito de inducción y del parto vaginal. Incluso la elastografía junto con la longitud cervical se mostró más eficaz para predecir la IP que el Bishop. Es por ello que podría considerarse la elastografía como un método útil para tal finalidad [80]. Ya Wozniak, previamente, también había constatado el potencial de la elastografía en 2015 cuando se la practicó a un grupo de 39 embarazadas que iban a ser inducidas con la sonda de Foley [81].

Quizás resida el interés de este tipo de técnicas en que tanto la ecografía como la elastografía constituyen mediciones objetivas eliminando, de esta manera, la subjetividad y la variabilidad intra e inter-observador del índice de Bishop. Es por ello que, podrían resultarnos útiles para optar por un método de inducción u otro [82]. Sin embargo, también disponemos de evidencia en contra de su utilidad. Por ejemplo, Pereira, midió la longitud cervical, el ángulo de progresión del parto y realizó una elastografía a un grupo de 99 pacientes. Ni el ángulo de progresión del parto ni la elastografía presentaron utilidad para la predicción del parto vaginal ni para el intervalo desde la IP al parto [83]. Además, cabe destacar que estas técnicas prometedoras en menor o mayor medida, cuentan con un inconveniente ya previamente referido, el de resultar poco prácticas desde el punto de vista clínico [84].

Más allá de la pura finalidad como predictores de éxito, Tan quiso realizar un estudio para conocer la tolerabilidad y satisfacción de las pacientes a la hora de evaluar el estado cervical. Sobre un total de 249 pacientes de forma prospectiva comprobó como las pacientes en las que se empleaba la cervicometría ecográfica presentaban menos

dolor a la exploración que aquellas en las que se utilizaba la exploración digital [76]. Sin embargo, aunque puede resultar más molesto, la exploración digital vaginal puede presentar la ventaja de estimular las contracciones tras la decoloración de las membranas [85].

Aunque con poco éxito, también hay autores que han optado por medir parámetros sanguíneos para determinar el éxito de la IP. En concreto, Konopka midió los niveles séricos de progesterona, estradiol y estriol en pacientes inducidas con dinoprostona. Observó que el éxito de la técnica se asociaba a una disminución de la progesterona. No obstante, fue incapaz de establecer una relación causal entre ambas [86], por lo que actualmente no se considera un método de primera línea.

De acuerdo a los estudios nombrados, parece que tanto el índice de Bishop como la ecografía son buenos predictores sobre el éxito de la IP. No obstante, aunque con mayor subjetividad inter-observador, nosotros apostamos por el índice de Bishop para valorar las probabilidades de parto en una gestante inducida debido a la dilatada evidencia que existe al respecto y dada la facilidad técnica para tal evaluación.

--MÉTODOS Y TÉCNICAS DE MADURACIÓN CERVICAL--

A continuación, realizamos una actualización en cuanto a todos los métodos de inducción disponibles. Como señalamos arriba, vamos a clasificarlos bien como métodos médicos o bien como métodos mecánicos.

Métodos médicos

Las protagonistas de este apartado son las prostaglandinas. Mediante la disolución de los haces de colágeno cervicales y el aumento de contenido líquido en el mismo, provoca una progresiva maduración cervical. Si nos acercamos más al mecanismo de acción de los dos tipos principales de prostaglandinas observamos algunas diferencias. Las PGE2 (dinoprostona) se encarga de estimular la interleucina 8. Esta citoquina inflamatoria actúa promoviendo la afluencia de neutrófilos a nivel cervical. De esta manera, induce la remodelación de la matriz extracelular y con ello la retirada de la progesterona. En cambio las PGE1 (misoprostol) provocan un efecto dosis dependiente directamente a través del miometrio dando lugar de esta manera a un aumento de su contractilidad. Como veremos más adelante, de estos diferentes mecanismos de actuación derivarán algunos de los diferentes efectos adversos [87].

PGE2-Dinoprostona- (Figura 11) (Anexo 1)

Revisiones como la publicada por Thomas en 2014, demuestran la eficacia de las prostaglandinas. El objetivo de esta revisión fue el de comparar las prostaglandinas (PGF2a y PGE2) frente a placebo, otras prostaglandinas (no incluidas el misoprostol) o frente al no tratamiento. Un total de 11487 pacientes procedentes de 70 ensayos clínicos diferentes fueron incluidos. Dentro de los resultados destaca que la PGE2 frente a placebo/ no tratamiento aumenta la probabilidad de parto dentro de las primeras 24 horas. No se encontraron diferencias entre las distintas formulaciones galénicas de estas prostaglandinas. No solo demuestran un aumento de las tasas de parto en el primer día sino además la capacidad de inducir cambios cervicales. Como efectos secundarios destacaron el riesgo de hiperestimulación uterina con cambios de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) asociados. No se apreciaron cambios respecto a la tasa de cesáreas ni a la de partos instrumentales [88].



Figura 11. Dispositivo intravaginal de dinoprostona 10mg

En 2016, Chen realizó una gran revisión sistemática con el objetivo de comparar las distintas técnicas de inducción del parto (dinoprostona, misoprostol y SF). Incluyendo únicamente ensayos clínicos aleatorizados (96), comparó las tasas de parto en las primeras 24 horas, la incidencia de hiperestimulación uterina con cambios de la FCF, así como las tasas de cesáreas. Aunque el misoprostol se estableció como el método más efectivo con una tasa mayor de partos en la primera jornada también presentó una mayor incidencia de hiperestimulación con cambios de la FCF asociados sin que esto significase un mayor número de cesáreas. La SF se mostró como el método más favorable en cuanto a las tasas de hiperestimulación se refiere. Teniendo en cuenta los diferentes parámetros estudiados, los autores concluyeron que no existe método que haya demostrado superioridad teniendo en cuenta todos los parámetros clínicos [89].

Jozwiak publica en 2011 su ensayo clínico aleatorizado donde compara la SF con la PGE2 gel. Se trataba de un ensayo multicéntrico con 824 gestantes donde se buscaba conocer si alguno de los dos asociaba una mayor tasa de cesáreas. Secundariamente serían evaluadas la morbilidad materna y neonatal. Al analizar los datos no se observaron diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas. Destaca una perforación y una rotura uterina como complicaciones maternas. De ahí que se concluyese que la SF se asocia con menores efectos secundarios [90].

No sería hasta dos años después cuando el mismo autor se encargó de realizar un ensayo clínico junto a una revisión sistemática comparando la SF con las PGE2 en forma de dispositivo vaginal de 10mg. Al igual que en el caso previo, el resultado principal del estudio aleatorizado no fue la tasa de de partos en las primeras 24 horas. Aquí se evaluó en primer lugar, la tasa de cesáreas y, como resultados secundarios, la morbilidad maternal y neonatal así como el tiempo hasta el parto. No se observaron diferencias respecto a ninguna de las variables estudiadas. El único dato destacable pero que no estaba incluido dentro del análisis inicial, es una menor tasa de hiperestimulación con la SF. Ante esto, los autores concluyeron que no existen diferencias en cuanto a efectividad, seguridad y tasa de cesáreas entre los dos métodos empleados [91]. (**Tabla 3**)

Table 5
Meta-analysis results Foley/double balloon catheter vs. 10 mg prostaglandin insert.

Outcome	Studies	Total participants	Foley catheter events/total	PGE2 insert events/total	Statistical Method	Effect Estimate RR (95% CI)
Caesarean section	3	699	86/345	93/354	M-H ^a , Fixed effect	0.94 [0.73, 1.21]
Hyperstimulation with FHR ^b changes	3	699	0/345	14/354	M-H ^a , Fixed effect	0.10 [0.02, 0.52]
Vaginal delivery not achieved within 24 h	2	473	138/238	120/235	M-H ^a , Random effect	0.99 [0.40, 2.45]
Oxytocin augmentation	3	699	281/345	205/354	M-H ^a , Random effect	1.41 [1.17, 1.68]
Epidural analgesia	3	699	226/345	163/354	M-H ^a , Fixed effect	1.39 [1.23, 1.58]
Vaginal instrumental delivery	3	699	24/345	28/354	M-H ^a , Fixed effect	0.91 [0.54, 1.53]
Apgar score <7 at 5 min	3	699	5/345	8/354	M-H ^a , Fixed effect	0.71 [0.26, 1.97]
pH <7.00	3	699	2/345	3/354	M-H ^a , Fixed effect	0.68 [0.12, 4.07]
NICU ^c admission	3	699	17/345	20/354	M-H ^a , Fixed effect	0.87 [0.46, 1.64]
Post partum haemorrhage	2	434	16/212	14/222	M-H ^a , Fixed effect	1.19 [0.60, 2.38]

^a Mantel-Haenszel.

^b Fetal heart rate.

^c Neonatal intensive care unit.

Tabla 3. Revisión sistemática realizada por Jowiaz SF/DBI vs Dinoprostona 10mg

Nos acercamos ahora a conocer que ocurre cuando comparamos la dinoprostona con el DBI. Contamos con un ensayo clínico publicado en 2015 por Lokkegard. Para esta comparación, se observó mayor tasa de fracaso de inducción con el método mecánico. Sin embargo, podemos decir que este último resultaba más rápido al presentar mayor porcentaje de parto en las primeras 24 horas. En contraposición a esto, también en el grupo del DBI precisó mayor cantidad de oxitocina. Llama la atención este dato, pues habitualmente a más tiempo al parto mayor es la cantidad de oxitocina empleada para conseguir contracciones uterinas regulares. No existieron diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas o en cuanto a los resultados perinatales [92].

A similares resultados que en el caso anterior llega Du ese mismo año. Con un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron 76 pacientes que se indujeron con DBI y otras 79 con dinoprostona. Ambos grupos resultaron homogéneos en lo que a las principales variables obstétricas se refiere. En esta ocasión, tampoco se produjeron diferencias respecto al parto en las primeras 24 horas ni en cuanto a la tasa de cesáreas. Esta vez, también se precisó mayor cantidad de oxitocina con el DBI. En consecuencia, hubo menos tasas de hiperestimulación con este método. No se llegaron a identificar diferencias respecto a los resultados perinatales [93].

Los resultados de estos dos últimos estudios van en sentido contrario a la publicación de Suffecool. Éste realizó un ensayo clínico también comparando la dinoprostona de 10mg frente al DBI. En este caso, el método mecánico resultaba más rápido, tanto en horas hasta el parto como en porcentaje de parto en las primeras 24h. De estos resultados, difunde la conclusión de que el DBI esta asociado con un menor tiempo al parto que la dinoprostona. Destaca en este trabajo el alto índice de cesáreas (50%) hecho que debe de ser considerado al interpretar estos datos [94].

PGE1-Misoprostol- (Anexo 2)

El misoprostol (PGE1) ha estado históricamente disponible en comprimidos fraccionables de 100 y 200 mcg (Cytotec) (**Figura 12**). Este fármaco aprobado para el tratamiento de la úlcera gástrica, no cuenta entre sus indicaciones, la IP. No obstante dada la amplia evidencia disponible, la ACOG desde 2009 ha indicado su uso como método de maduración cervical [95]. Más que eso, actualmente contamos con una nueva galénica disponible en comprimidos de 25mcg (Misofar).



Figura 12. Misoprostol 200mcg

En este caso sí que cuenta entre sus indicaciones, la IP. Este medicamento ha demostrado absorberse tanto por vía vaginal, como oral y rectal [96]. Publicaciones como la de Khan demuestra una mejor absorción cuando se utiliza la vía vaginal. Sus resultados de 2004 se vieron pronto apoyados por otros trabajos de carácter similar. En 2006, el trabajo de Meckstroth, aunque no se registraron diferencias entre las diferentes vías en lo que a actividad uterina se refiere, sí que se observaron niveles sanguíneos superiores de misoprostol cuando se administraba por vía vaginal [97]. También Döbert quiso comparar el misoprostol oral y el vaginal. Sobre un grupo de 138 embarazadas a término, se comprobó que el tiempo al parto se veía disminuido cuando se empleaba la

vía oral. Sin embargo esto también se traducía en un incremento en la tasa de cesáreas, algo que desde luego se debe tener en cuenta para poder interpretar los datos [98].

También se han comparado diferentes posologías. Ejemplo de ello, tenemos el trabajo de McMaster. Se trata de un metaanálisis sobre 13 estudios donde se demuestra como se suceden menos partos con una dosis de 25mcg que con una de 50mcg. Sin embargo, esto conlleva unos peores resultados perinatales con este último, como son una mayor tasa de taquisistolia, hiperestimulación, ingreso neonatal, registros cardiotocográficos (RCTG) alterados o meconio [99]. Vista la amplia variedad de vías de administración y las diversas pautas, son innumerables las publicaciones que hacen referencia al uso de misoprostol como método de IP.

En 2010, Hofmeyr publica una revisión sistemática en la que compara el misoprostol vaginal con placebo. Sobre un total de 13 ensayos clínicos determina que el misoprostol de 25mcg supone un aumento del número de partos en las primeras 24 horas además de una mejora en cuanto a la maduración cervical se refiere. No obstante, y como cabría esperar, también se asocia a una mayor tasa de hiperestimulación uterina respecto al placebo. Aunque este hecho no deja de ser significativo y destacable desde el punto de vista clínico, pierde relevancia al no verse acompañado de alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal [100].

La primera comparación que cabría esperar entre este agente de IP y otro, sería la del misoprostol respecto a la dinoprostona. Al respecto, Austin en 2010 realiza una revisión sistemática incluyendo diferentes ensayos clínicos. El resultado principal de esta revisión era el parto en las primeras 12 y 24 horas. En cuanto a esto, el misoprostol se mostraba más eficaz que la dinoprostona. Además, no se acompañaba ni de un aumento en la tasa de cesárea, hiperestimulación uterina, ni siquiera de un empeoramiento de los resultados perinatales. Dada la mayor lentitud de la dinoprostona, esta presentaba, como era de esperar, una mayor necesidad de oxitocina [101]. (**Tabla 4**)

Study	Dinoprostone ^a	Misoprostol ^a	Relative risk	95% CI
Harms et al ¹⁴	12/60 (20.0%)	18/61 (29.5%)	0.68	0.36–1.28
Bolnick et al ¹⁵	27/74 (36.5%)	23/77 (29.9%)	1.22	0.77–1.93
Wing et al ⁹	19/98 (19.4%)	20/99 (20.2%)	0.96	0.55–1.68
Sanchez-Ramos et al ¹⁰	22/115 (19.1%)	44/108 (0.41%)	0.47	0.30–0.73
Garry et al ¹⁸	11/89 (12.4%)	43/97 (44.3%)	0.28	0.15–0.51
Ozkan et al ²¹	25/56 (44.6%)	37/56 (66.1%)	0.68	0.48–0.96
DerSimonian and Laird pooled relative risk	116/492 (23.6%)	185/498 (37.1%)	0.65	0.44–0.96

CI, confidence interval.

Austin. Misoprostol vs dinoprostone metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2010.

Tabla 4. Resultados metaanálisis Austin et al. dinoprostona vs misoprostol

En 2015 Jha compara ambos fármacos en pacientes con rotura prematura de membranas. En este caso la vía de administración es bien misoprostol sublingual, bien gel de dinoprostona vaginal. Sobre un total de 188 pacientes observa como el misoprostol resulta en una reducción del intervalo hasta el parto con respecto a la dinoprostona así como una reducción significativa hasta el comienzo de la primera fase del parto. También, al igual que en el caso anterior, en el grupo de la dinoprostona se precisó una mayor cantidad de oxitocina. Sin embargo, al contrario que en el estudio previo, aquí no encontramos una diferencia respecto a la tasa de partos vaginales [102]. Un año después, con los mismos agentes, Veena llegaría a conclusiones similares, en un ensayo clínico aleatorizado sobre 190 embarazadas en gestaciones a término. El misoprostol se postuló como un agente para la IP superior al gel de dinoprostona al presentar una mejoría superior respecto al Bishop, un intervalo menor hasta el parto, menores fracasos de inducción, menor tasa de cesáreas y una necesidad inferior de oxitocina [103].

Si comparamos ambos fármacos por vía vaginal existen trabajos que apoyan la hipótesis previamente señalada. En un reciente trabajo de Nadia, se compara un grupo de 276 pacientes con dinoprostona intravaginal frente a 55 embarazadas con misoprostol también intravaginal. Ambos grupos resultaban ser homogéneos. En este último grupo

se redujo el tiempo hasta el parto de forma significativa. No se objetivaron diferencias en cuanto a los resultados perinatales incluyendo aquí la tasa de cesáreas o la morbilidad materno-fetal. Más que eso, también en este trabajo encontramos una reducción de los costes asociados a la IP cuando se empleaba el misoprostol algo que, como veremos adelante, constituye otra de las variables a estudio [104]. También en un ensayo clínico presentado en 2014 por Rouzi sobre 160 pacientes se observó como aquellas pacientes que recibían misoprostol vaginal tenían una mayor proporción de partos dentro de las primeras 24 horas. Incluso si comparábamos solo a las pacientes nulíparas, también se llegaba a la misma conclusión. Además, este resultado no se vio acompañado de mayores efectos adversos respecto al grupo de la dinoprostona [105]. Si aumentamos la posología del misoprostol hasta los 200mcg y, de esta manera lo comparamos con la dinoprostona, es de esperar también una reducción significativa del tiempo hasta el parto en el primer grupo junto con a una menor dosis de oxitocina. Sin embargo en este caso también es de esperar una mayor tasa de taquisistolia que requiere la intervención de los profesionales [106].

Si comparamos el misoprostol con métodos mecánicos como la SF, nos encontramos con revisiones como la de Fox en 2011. En ella, se incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados que comparasen las proglándinas vaginales (misoprostol) con la SF. Un total de 1603 pacientes fueron incluidas. El resultado principal fue el tiempo hasta el parto, algo con lo cual no se obtuvieron diferencias significativas. Tampoco se observaron respecto a otras variables como son la tasa de cesáreas o de corioamnionitis. Además de ello, el misoprostol resultó en un mayor número de taquisistolias comparado con la SF [107]. En cambio, según el estudio de Jozwiak si nos referimos a la tasa de cesárea global, esta no se ve afectada entre los dos grupos. Solamente si estratificamos por los diferentes motivos de cesárea, si observamos una mayor tasa de cesárea por fracaso de inducción en el grupo de la SF. Cabe decir que como resultado secundario, en este estudio se observó un mayor tiempo hasta el parto en el grupo de la SF. No se observaron diferencias en cuanto a los resultados perinatales [108].

Un estudio sobre la seguridad de ambos fármacos figura en el ensayo clínico multicéntrico realizado en 2016 y publicado por Ten. En éste, entre los años 2012-2013, 932 pacientes fueron aleatorizadas a recibir misoprostol mientras que 927 a SF. No se

observaron diferencias en cuanto a la asfixia perinatal ni en cuanto a la hemorragia postparto [109].

Resulta interesante el ensayo clínico propuesto por Levine. En este se comparan distintos métodos de IP y distintas combinaciones de los mismos (misoprostol solo, SF, misoprostol junto a SF, SF más oxitocina). Un total de 491 pacientes fueron incluidas desde 2013 a 2015. Los cuatro grupos resultaron ser homogéneos respecto a las características demográficas. De cualquier modo, los grupos en los que se utilizaba dos métodos conjuntamente resultaban ser más rápidos que aquellos en los que únicamente se empleaba un agente. Entre estos, la combinación de misoprostol con la SF resultó ser el más rápido [110]. Dos de estos grupos (misoprostol versus SF más oxitocina) son comparados en otro ensayo de 2016. En este último, se aprecia que aquellas pacientes tratadas con misoprostol, tuvieron un parto más rápido sin que se viesen afectados los resultados perinatales [111]. En cambio, la aplicación secuencial de misoprostol y la SF no se tradujo en ningún beneficio respecto a la reducción del tiempo hasta el parto en el ensayo de Lanka. Sorprendentemente, en el caso de combinarlos, se consiguió una tasa menor de hiperestimulación y de líquido teñido de meconio [112].

Si comparamos el misoprostol con otro método mecánico como es el DBI observamos resultados similares. Según la revisión de Alfirevic el misoprostol se posiciona como el mejor método incluso comparado con el DBI siempre que nos refiramos como resultado principal al parto en las primeras 24 horas. Aquí de nuevo, el método mecánico parece ser el que menos tasas de hiperestimulación presenta. [113]. En el mismo sentido figura la revisión de Jozwiak de 2012. El método mecánico parece asociarse a una reducción del riesgo de hiperestimulación y a una menor tasa de parto en las primeras 24 horas en pacientes múltiparas. Respecto a la tasa de cesáreas los resultados son similares entre los dos grupos [114].

Métodos mecánicos-DBI- (Anexo 3)

Aunque hemos ido observando las diferencias existentes entre los distintos métodos mecánicos frente a las prostaglandinas, pensamos que cabe hacer un breve receso respecto a estos métodos, para hacer referencia a algunos estudios en concreto.

En este sentido, nos proponemos comparar dos métodos mecánicos como la SF (**Figura 13**) y el DBI (**Figura 14**). En el estudio randomizado de Sayed en 2016 se apreció una mejoría del Bishop superior cuando se empleaba el DBI. No se objetivaron diferencias en cuanto a otras variables como el tipo de parto, la cantidad de oxitocina empleada, comodidad o satisfacción por las pacientes [115]. A conclusiones similares llegó Hoppe cuando comparó 98 pacientes con DBI y 48 con SF. Sin embargo, a diferencia del anterior en este si se observó un mayor número de partos vaginales en el grupo del DBI (60.0% vs 32.0% $p=0.047$) [116].

Puede existir la controversia sobre si la aplicación de tensión a los distintos métodos mecánicos puede favorecer la IP. En esta dirección, figura el ensayo clínico de Fruhman. En 2017, decidió comparar un grupo de 67 pacientes con DBI con tensión aplicada versus 73 pacientes sin tensión. No se apreciaron diferencias en el intervalo hasta el parto entre los dos grupos, ni en cuanto a los partos en las primeras 24 horas. Tampoco se apreciaron diferencias en la tasa de cesáreas. Ante estos resultados parece claro que no aporta ningún beneficio el aplicar tensión al no verse aumentada la efectividad de estos métodos [117].



Figura 13 Sonda de Foley

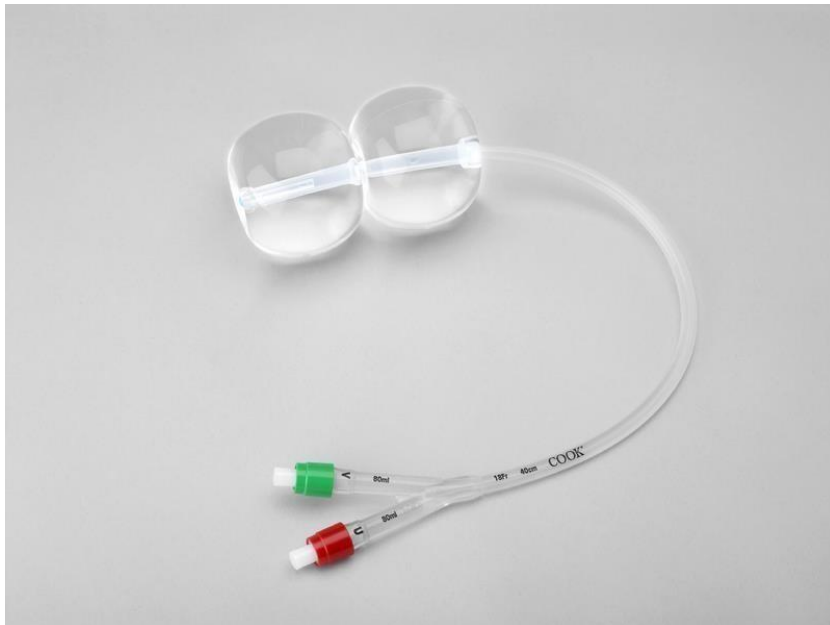


Figura 14. Doble balónintracervical

Otras alternativas actuales

Como apreciamos en la introducción, a lo largo de la historia hemos dispuesto de multitud de alternativas para la IP. Aquí nos centramos en otras opciones distintas a las anteriormente nombradas y que deben de tenerse en cuenta dentro del contexto actual.

La mifepristona es un antagonista de la progesterona que provoca el ablandamiento cervical, la dilatación del mismo, además de un aumento de las contracciones uterinas. Históricamente, ha demostrado ser más eficaz que el placebo a la hora de inducir el parto [118]. Sin embargo, en un estudio más reciente sobre su efecto cuando es aplicado previamente a la estimulación con oxitocina, la mifepristona oral parece no mejorar la IP, además de estar asociada a un mayor número de efectos adversos [119]. También contamos con el ensayo clínico realizado por Sharma sobre un total de 107 pacientes con cesárea previa. En él, 57 pacientes recibieron 400mg de mifepristona mientras que en 50 embarazadas se aplicó la SF. El Bishop resultó superior en el grupo de la SF, aunque también en este grupo se precisó de más oxitocina para conseguir una dinámica uterina regular, además de presentar mayores tasas de fracasos de inducción. No existieron diferencias en cuanto al tipo de parto (vaginal o cesárea) [120]. No obstante, ante la escasa evidencia disponible sobre su efectividad y seguridad, parece que la mifepristona ha quedado relegada para su función como inducción de abortos [121-124].

La relaxina resulta una hormona similar a la insulina, cuya producción reside en los ovarios, la decidua y el corion. Actúa remodelando el tejido conectivo, motivo por el cual se ha empleado como agente de IP en algunos estudios. Por ejemplo, hace dos décadas, Brennan realiza un ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico comparándola frente a placebo. En gestantes a término y posttérmino no se evidenció su utilidad para la maduración cervical, hecho por el cual fueron necesarios suplementos con prostaglandinas u oxitocina [125]. Estos resultados no difieren significativamente si los comparamos con otros estudios más recientes como el realizado por Weiss. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en gestaciones posttérmino donde, aunque se comprobó la seguridad de la relaxina, también quedó registrada su inutilidad para la IP [126].

El agente que sí ha demostrado eficacia, según una revisión de 2006, es la hialuronidasa. En el trabajo de Kavanagh la aplicaba intracervicalmente sobre 168 embarazadas. Esto resultaba en un menor número de cesáreas, menor necesidad de oxitocina y un número mayor de cérvix favorables en 24 horas que cuando se utilizaba placebo. Sin embargo, dada la logística que se requiere y a la invasividad de la técnica, hoy en día constituye una alternativa secundaria en el contexto de la obstetricia actual [127].

Este mismo autor y en ese mismo año, estudia la utilidad de los corticoides en la IP. En un ensayo clínico sobre 66 pacientes se administraban por vía intramuscular, añadidos a oxitocina intravenosa, comparándose con la administración única de oxitocina. Como resultado, no se objetivaron beneficios en la técnica [128].

También sustancias como el aceite de ricino han sido estudiadas. En una revisión donde se incluyeron 3 ensayos clínicos, no se objetivaron diferencias en cuanto a la morbimortalidad materno-fetal, meconio, parto instrumental o resultados perinatales (PH postparto). Tampoco existieron diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas [129]. Es por ello que no se considera actualmente un método útil para la IP.

Por último, también ha sido estudiada la utilidad del óxido nítrico (NO) (**Figura 15**). Este agente y sus radicales libres actúan sobre la MC [130]. Aunque está considerado como un método experimental, fármacos vasodilatadores (mononitrato de isosorbide o trinitrato de glicerilo) que tienen como último agente el NO han demostrado su utilidad para la MC [131, 132]. En 2007, Bullarbo realiza un ensayo clínico sobre 200 embarazadas de al menos 42 semanas. Existieron diferencias significativas respecto a las pacientes que se comenzaron el parto en las primeras 24 horas con el mononitrato de isosorbide comparado con el placebo (22 vs 8 $p < 0.05$). En aquellas mujeres en las que no se consiguió el comienzo de la fase activa de parto no se objetivaron diferencias significativas respecto al estatus cervical. La cefalea se mostró como el efecto secundario más frecuentemente observado [133].

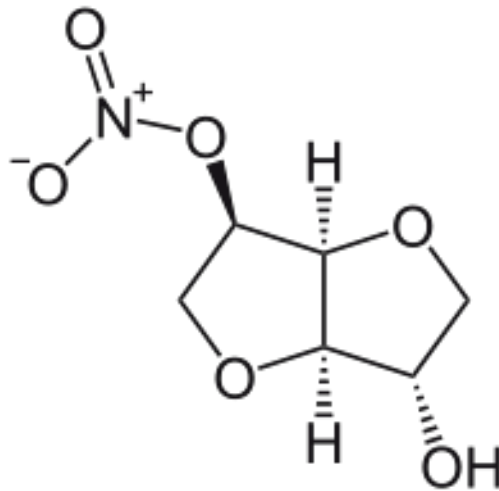


Figura 15. Molécula de mononitrato de isosorbide

Un año después, Habib también realiza un ensayo empleando el nitrato de isosorbide por vía vaginal, comparándolo frente a placebo. El tiempo hasta el parto se redujo de forma significativa con este fármaco, además de asociarse a un menor uso de prostaglandinas y presentar baja incidencia de taquisistolias. No obstante, en cuanto a las tasas de cesárea o resultados perinatales, no se encontraron diferencias [134]. En 2016, Ghos realiza una revisión sistemática donde se incluyen un total de 23 ensayos clínicos con 4777 pacientes. Este trabajo resulta interesante puesto que aquí no solamente compara el NO frente a placebo sino también frente a prostaglandina y métodos mecánicos. De nuevo se vuelve a demostrar la superioridad del NO frente al placebo. Frente al misoprostol, supuso una menor tasa de hiperestimulación con alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal. Respecto al resto de prostaglandinas intravaginales, hubo menos pacientes con el NO en las que no había tenido lugar el parto en las primeras 24 horas. También en este estudio se detecta un mayor número de efectos adversos con el NO (nauseas, vómitos y cefalea) [135]. En consecuencia y a la espera de nuevos estudios parece que el NO se posiciona como una buena alternativa para la IP, no exento de efectos adversos a tener en cuenta.

El papel de las citoquinas en la IP ha sido motivo de investigación. Estas actúan promoviendo la activación de células inflamatorias que migran hacia el cérvix y

digieren las proteínas de la matriz extracelular. Aunque se trata de resultados sobre cobayas, parece que con la aplicación tópica de interleucina 8 y 1B se induce la maduración cervical sin actividad sobre la dinámica uterina [136]. Es por ello que constituye unas moléculas a estudio con el fin de determinar su utilidad en la IP.

Combinación de métodos de inducción del parto

Teniendo en cuenta las distintas alternativas, cabría esperar el plantearnos su combinación en post de lograr unos resultados superiores.

El empleo secuencial de DBI y misoprostol oral fue estudiado por Kehl sobre 326 pacientes con cérvix desfavorable. No se logró mejorar el parto en las primeras 48 horas cuando se empleaba durante un primer día el DBI y durante un segundo día el misoprostol respecto a cuando únicamente se empleaban las prostaglandinas [137]. Sin embargo, este mismo autor, un año después (2016), realizaría un estudio de cohortes retrospectivo donde empleaba el DBI seguido de misoprostol a las 12 horas del primero. En este caso, resultaba una menor tasa de cesáreas además de un menor tiempo al parto que cuando se utilizaba únicamente misoprostol ya nos refiriéramos a pacientes nulíparas o multíparas (1742 vs 1400 min $p=0.005$; 1020 vs 912 min $p=0.002$) [138]. En esta dirección, Levine realiza una comparación completa entre cuatro grupos: misoprostol solo, SF sola, misoprostol más SF o SF más oxitocina. Con un total de 491 pacientes incluidas, los cuatro grupos resultaron ser homogéneos. Entre los resultados destaca que la combinación de misoprostol y SF demostró ser más efectiva que el resto de grupos [139]. (**Tabla 5**) (**Figura 16**)

Table 2. Time-to-Delivery Outcomes Among Treatment Groups

Outcome	Misoprostol Only (n=120)	Misoprostol-Foley (n=123)	Foley Only (n=123)	Foley-Oxytocin (n=125)	P*
Time to delivery (h)	17.6 [11.9–26.7]	13.1 [9.1–18.3]	17.7 [12.6–24.9]	14.5 [9.3–20.0]	<.001
Nulliparous	21.4 [15.6–33.3]	16.2 [11.5–21.6]	21.0 [15.8–26.4]	17.7 [11.9–22.0]	<.001
Multiparous	12.9 [9.9–18.7]	9.3 [6.7–13.0]	15.5 [10.1–18.2]	10.4 [6.8–14.8]	<.001
Time to vaginal delivery (h)	16.6 [11.2–23.8]	11.0 [8.0–15.5]	16.3 [11.2–21.0]	11.0 [8.4–16.5]	<.001
Nulliparous	19.1 [15.1–28.7]	15.3 [10.2–17.9]	18.2 [13.4–24.4]	15.2 [9.7–20.0]	<.001
Multiparous	12.9 [9.9–18.2]	9.1 [6.6–12.6]	14.8 [10.1–17.7]	10.1 [6.6–13.5]	<.001
Time to active labor (h)	13.3 [9.1–22.4]	7.4 [4.4–10.7]	11.0 [7.9–14.9]	8.1 [5.3–11.2]	<.001
Nulliparous	17.7 [10.1–25.7]	8.8 [5.5–11.5]	12.2 [8.3–18.1]	9.0 [7.2–13.7]	<.001
Multiparous	10.9 [7.8–16.0]	5.7 [3.9–8.5]	9.4 [7.6–11.8]	6.4 [4.2–9.9]	<.001
Delivery within 24 h	84 (70.0)	108 (87.8)	90 (73.2)	105 (84.0)	.001
Nulliparous	38 (54.3)	59 (80.8)	42 (57.5)	58 (78.4)	<.001
Multiparous	46 (92.0)	49 (98.0)	48 (96.0)	47 (92.2)	.52
Delivery within 12 h	31 (25.8)	55 (44.7)	27 (22.0)	51 (40.8)	<.001
Nulliparous	9 (12.9)	20 (27.4)	8 (11.0)	19 (25.7)	.02
Multiparous	22 (44.0)	35 (70.0)	19 (38.0)	32 (62.8)	.003
Cesarean delivery	29 (24.2)	34 (27.6)	35 (28.5)	38 (30.4)	.74
Nulliparous	23 (32.9)	32 (43.8)	30 (41.1)	30 (40.5)	.58
Multiparous	6 (12.0)	2 (4.0)	5 (10.0)	8 (15.7)	.27

Data are median [interquartile range] or n (%) unless otherwise specified. Categorical variables were compared with χ^2 or Fisher exact tests, and continuous variables were compared with Kruskal-Wallis tests. * P values are significance level for four-group comparisons.

Tabla 5. Tiempo al parto en los diferentes grupos de estudio

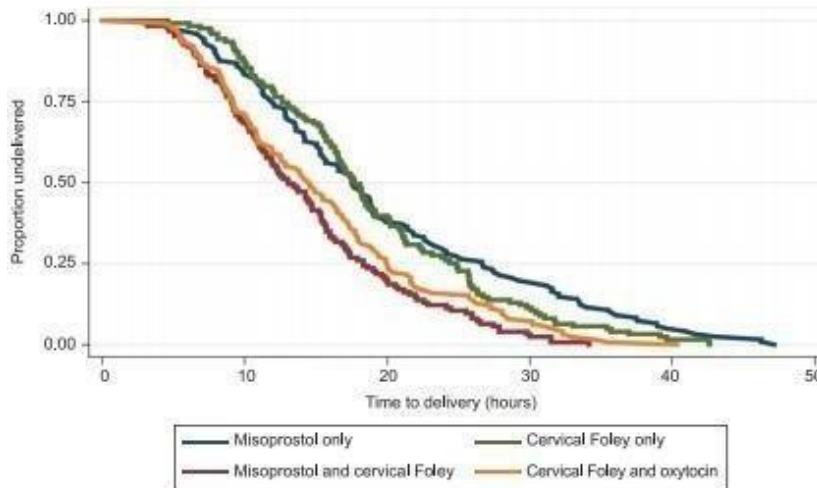


Fig. 2. Estimated time to delivery by study group. This figure displays the Kaplan-Meier survival curves for time to delivery for the four induction method groups, $P < .001$. Levine. *Randomized Trial of Four Induction Methods. Obstet Gynecol* 2016.

Figura 16. Tiempo estimado hasta el parto con los distintas combinaciones de métodos de IP

Otra alternativa que cabría plantear, reside en añadir oxitocina a un método mecánico como es la SF. En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico sobre 323 pacientes (multíparas y nulíparas), en aquellas gestantes a las que se les añadía oxitocina resultaba en un mayor número de partos en las primeras 24 horas, respecto a aquellas en las que se aplicaba secuencialmente SF y oxitocina. No se encontraron diferencias respecto al parto por cesárea, la hemorragia postparto, corioamnionitis o ingreso neonatal [140]. También Connolly quiso estudiar esta sinergia en 2016. 82 pacientes recibieron simultáneamente la SF y la oxitocina mientras que 84 embarazadas lo hicieron de forma secuencial (SF seguida de oxitocina). Ambos grupos eran homogéneos. Aquellas en que se utilizaron simultáneamente ambos agentes consumieron un menor tiempo hasta el parto (15.92 vs 18.87 horas $p = 0.004$). No se encontraron diferencias en la tasa de cesáreas, en cuanto a la hemorragia postparto o pérdida hemática, respecto a las tasas de corioamnionitis o respecto a los resultados neonatales [141].

En consecuencia, observamos como existen infinitas combinaciones y pautas de actuación. Ante los resultados expuestos, parece que el empleo secuencial de distintos métodos de IP podría incrementar la efectividad, en cuanto al número de partos en las primeras 24 horas se refiere. Sin embargo, consideramos que se precisan nuevos estudios que hagan referencia tanto a otras combinaciones como a la seguridad de este tipo de prácticas.

Efectos secundarios

Como cualquier fármaco, estos agentes de IP cuentan con algunos efectos adversos. Aunque ya hemos ido desgranando en líneas previas alguno de ellos, creemos oportuno este apartado con el fin de tenerlos en cuenta a la hora de elegir un determinado método.

Los distintos efectos adversos van a ser variables y dependientes tanto de la dosis como de la vía de administración del fármaco. Entre los efectos secundarios mas frecuentemente atribuidos a las prostaglandinas se encuentran la taquisistolia/hiperestimulación, ya previamente referida. También se han objetivado contracciones uterinas anómalas en algunas pacientes. Respecto al efecto sobre el riesgo de rotura uterina, especialmente en pacientes con cirugía uterina previa, resulta controvertido. Es por ello que, esta temática constituirá motivo de estudio en el apartado correspondiente.

En cuanto a la taquisistolia, parece evidente que las prostaglandinas pueden suponer un aumento de su frecuencia respecto a placebo o respecto a los métodos mecánicos. Sin embargo, aunque supone un efecto adverso a tener en cuenta dado el disconfort que genera en la embarazada y el teórico riesgo que puede suponer sobre el feto, quizás resulta más interesante comprobar si esta taquisistolia se traduce en cambios de la frecuencia cardiaca fetal. En cuanto a esto, según lo anteriormente expuesto, parece que las prostaglandinas no suponen un mayor riesgo de este efecto adverso.

También deben de ser considerados otros efectos adversos asociados a las prostaglandinas, como son la fiebre, vómitos diarrea. (**Anexo 1 y 2**)

Al igual que la aplicación de un fármaco con un determinado fin puede entrañar unos determinados efectos adversos, también podría contraer algún efecto secundario beneficioso. Respecto a esto, se ha estudiado su efecto sobre los resultados respiratorios neonatales. Con la evidencia científica disponible las prostaglandinas no han demostrado aún mejorar los resultados respiratorios neonatales [142]

Tan importante resulta conocer los distintos efectos adversos como observar si pueden ser anulados cuando la aplicación de las prostaglandinas es vaginal. Según el estudio de Rugarn, la retirada del fármaco reduce la dinámica uterina sin aumentar el tiempo hasta el parto [143]. Teóricamente, el misoprostol puede ser retirado de la vagina con un lavado vaginal. No obstante, ante las diferentes galénicas existentes, en casos con riesgo de hipertestimulación uterina apostamos por el empleo del dispositivo de liberación vaginal de PGE2 gracias a su fácil retirada en lugar del gel de PGE2 o el misoprostol.

Los efectos secundarios de los métodos mecánicos han sido abordados en distintos estudios. Entre ellos, la mayor tasa de infección intrauterina ha sido el efecto secundario más frecuentemente asociado desde un punto de vista teórico. En 2015, Mc Master realiza una revisión sobre la posible asociación entre la SF y la morbilidad infecciosa. Sobre un total de 26 ensayos clínicos aleatorizados y un total de 5563 embarazadas encuentra la misma tasa de corioamnionitis, endometritis, infección materna o infección neonatal empleando SF o prostaglandinas [144]. En una revisión previa sobre los métodos mecánicos de IP tampoco se observó mayor morbilidad maternofetal en comparación con las prostaglandinas o la oxitocina. De igual modo, este mismo trabajo sintetiza lo ya referido con anterioridad y es que, comparado con las prostaglandinas, los métodos mecánicos presentan menores tasas de hiperestimulación. [114].

Se debe de tener en consideración que estos dos últimos trabajos se realizan sobre pacientes sin rotura prematura de membranas. Es por ello que queda por determinar si tampoco existe mayor riesgo de infección en pacientes en las que esto no es así.

Resultados perinatales

Al igual que para el apartado previo, en la redacción de este escrito hemos ido haciendo referencia a la diferencia existente en cuanto a los resultados perinatales entre los distintos métodos de IP.

Existen estudios que han valorado concretamente los resultados perinatales de forma objetiva. Entre ellos, Zenzmaier trata de comparar estos resultados con partos que no han sido inducidos. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivos sobre 402960 nacimientos. La IP se asoció a un mayor riesgo de cesárea, de parto instrumental, mayor empleo de analgesia epidural, test de determinación de PH capilar en los fetos, placentas retenidas, test de APGAR a los 5' menor a 7, PH en arteria umbilical inferior a 7.1 y de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatal [145]. Cabe decir que cuando hacemos subgrupos entre los distintas indicaciones de inducción en caso de ser por embarazo postérmino, los resultados resultan ser similares al inicio espontáneo.

(Tabla 6)

Onset of labor Outcome/gestational age	Spontaneous n (%)	Induced n (%)	OR	95% CI	p value
5 min APGAR <7					
37+0-37+6	80 (0.5)	29 (0.8)	1.56	1.02-2.39	0.039
38+0-38+6	158 (0.4)	43 (0.6)	1.74	1.24-2.44	0.001
39+0-39+6	334 (0.4)	61 (0.6)	1.70	1.29-2.23	<0.001
40+0-40+6	380 (0.4)	118 (0.7)	1.83	1.49-2.26	<0.001
41+0-41+6	167 (0.5)	138 (0.6)	1.29	1.03-1.62	0.027
≥42+0	1 (0.1)	4 (0.3)	2.49	0.28-22.36	0.398
Umbilical artery pH <7.1					
37+0-37+6	254 (1.7)	76 (2.1)	1.28	0.99-1.66	0.063
38+0-38+6	702 (1.7)	169 (2.6)	1.54	1.30-1.82	<0.001
39+0-39+6	1,773 (2.1)	225 (2.4)	1.18	1.02-1.35	0.022
40+0-40+6	2,233 (2.4)	527 (3.3)	1.40	1.27-1.54	<0.001
41+0-41+6	912 (2.7)	807 (3.7)	1.38	1.25-1.52	<0.001
≥42+0	15 (2.1)	35 (3.0)	1.45	0.78-2.67	0.234
Admission to neonatal intensive care unit					
37+0-37+6	738 (5.3)	294 (9.4)	1.85	1.61-2.13	<0.001
38+0-38+6	1370 (3.6)	371 (6.3)	1.81	1.61-2.03	<0.001
39+0-39+6	2560 (3.2)	421 (5.0)	1.58	1.42-1.76	<0.001
40+0-40+6	2860 (3.3)	688 (4.8)	1.48	1.36-1.61	<0.001
41+0-41+6	1088 (3.5)	865 (4.5)	1.28	1.17-1.40	<0.001
≥42+0	22 (3.2)	59 (5.4)	1.71	1.04-2.82	0.033

OR odds ratio, CI confidence interval

Tabla 6. Resultados neonatales en partos de inicio espontáneo vs inducidos según edad gestacional

A la luz de las distintas revisiones que hemos ido realizando en este manuscrito, parece que no existen diferencias entre los distintos métodos en cuanto a los resultados perinatales se refiere [100, 101]. Ante esto podemos concluir que, independientemente del método de IP empleado, excepto cuando el motivo es por embarazo postérmino, esta técnica se asocia a un mayor riesgo de cesárea y peores resultados perinatales que cuando el parto se desencadena de forma espontánea

En resumen

Contamos con infinidad de métodos para abordar la IP en pacientes con cérvix desfavorable (Bishop<6). Si hablamos en términos de efectividad (parto en primeras 24 horas) parece que las prostaglandinas constituye el agente de elección, especialmente en nulíparas. Dentro de los distintos regímenes, el misoprostol 25mcg parece ser más rápido que la dinoprostona en conseguir el objetivo. Sin embargo, la dinoprostona puede resultar útil, especialmente en su forma de dispositivo vaginal de 10 mg, para aquellas pacientes con alto riesgo de hiperestimulación gracias a su fácil retirada en caso de efecto adverso. Entre los efectos adversos más comunes de las prostaglandinas destaca la taquisistolia o la hiperestimulación. No obstante, a pesar de la incomodidad que puede suponer a la paciente, este efecto no se ve acompañado de signos de sufrimiento fetal, algo que resulta tranquilizador desde el punto de vista obstétrico.

Los métodos mecánicos han demostrado su efectividad como métodos de IP. Sin embargo, requieren más tiempo y de una cantidad de oxitocina mayor para lograr el parto. En consecuencia, presentan menor tasa de hiperestimulación y taquisistolia cuando las comparamos con las prostaglandinas. Por ello, constituye un método especialmente indicado en pacientes con alto riesgo para ello, o para aquellas embarazadas en las que están contraindicadas las prostaglandinas (p. ej.: cirugía uterina previa). Al menos, en pacientes con membranas íntegras, la inserción intrauterina de un agente externo no ha demostrado mayor riesgo de infección maternofetal. No existen estudios que demuestren peores resultados perinatales ni una mayor tasa de cesáreas con los métodos mecánicos en comparación con las prostaglandinas.

El empleo secuencial de distintos métodos constituye una opción a tener en cuenta. Especialmente, la unión de misoprostol u oxitocina a un método mecánico podría aumentar la efectividad de la SF y del DBI. Son necesarios nuevos trabajos al respecto, además de estudios que avalen la efectividad y la seguridad de estas prácticas.

En cuanto a otras alternativas disponibles, el NO constituye la alternativa con mayores perspectivas por dos motivos. Primero, puede ser pautado de forma ambulatoria. Segundo, es que su aplicación previa al empleo de prostaglandinas u oxitocina, ha

demostrado reducir las necesidades de estas dos últimas así como disminuir el tiempo hasta el parto.

Por último, para pacientes con cérvix favorable (≥ 6), la rotura de las membranas previa al inicio de la estimulación con oxitocina parece la técnica más efectiva [146].

--COMODIDAD Y SATISFACCIÓN DE LAS PACIENTES--

Un aspecto que habitualmente pasa desapercibido en los distintos trabajos, es la calidad de vida o la comodidad de las pacientes durante el proceso de IP. Con frecuencia, como hemos visto, suele tratarse de un proceso que transcurre dentro de unas pocas horas o que incluso puede llegar a dilatarse varios días. Es por ello que consideramos oportuno el realizar este breve inciso que, no por no referirse puramente a la efectividad o seguridad de los distintos métodos, resulta menos importante.

En 2017 Patabense presenta un estudio en el que se realiza una encuesta sobre la IP con el método que se estaba empleando, la SF. Sobre un total de 910 partos, el 95% de las pacientes reportaron medio dolor o ninguno [147]. Es importante tener en cuenta el momento en el que se realiza esta encuesta. Y es que los resultados pueden verse distorsionados a priori por las expectativas del proceso de IP que tiene la paciente y a posteriori por los resultados perinatales tras el parto. (**Figura 17**)

Degree of discomfort (n = 56)	Frequency (%)
No discomfort	38 (67)
Mild discomfort	15 (26)
Moderate discomfort	3 (5)
Severe discomfort	0

Figura 17. Discomfort asociado a la SF

También como resultado secundario se aborda esta temática dentro del estudio de Boyon. En él, se comparan 50 pacientes inducidas con DBI frente a 50 pacientes con prostaglandinas intravaginales. En el grupo del balón, el dolor durante el proceso de maduración cervical fue significativamente menor ($p < 0.001$) [148]. En el estudio de Jagielska con el empleo de SF destaca que, hasta un 10% de los casos, precisaron de la retirada del dispositivo debido al dolor [149]. Aquí es donde podemos plantearnos dos

ocasiones donde evaluar el confort de nuestras pacientes, bien durante la colocación del método, bien durante el tiempo que transcurre desde este último hasta el inicio del parto. Desde nuestro planteamiento, comparados con las prostaglandinas, los métodos mecánicos gozan de mayor comodidad durante el proceso de maduración a costa de mayor discomfort durante su colocación, especialmente cuando se trata de cérvix muy desfavorables. Sin embargo, debido a una tasa mayor de taquisistolia con las prostaglandinas, estas pueden presentar una mayor incomodidad durante el largo proceso que suele suponer la maduración cervical.

Ante lo expuesto, se debe de tener cautela a la hora de interpretar estos resultados. Y es que al escaso número de trabajos disponibles se une la dificultad para evaluar una variable tan subjetiva como es el dolor. Y es que, además de la escala visual analógica (EVA) que evalúa el dolor de 1 a 10 (mínimo a máximo) no contamos con encuestas validadas capaces de medir ni este ámbito ni la calidad de vida reportada por la paciente durante la IP.

--IP EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES--

Existen circunstancias especiales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de la IP y que pueden resultar relevantes desde un punto de vista práctico. Ya desde el momento en que se toma la decisión de la finalización del embarazo, existen múltiples elementos que deben ser valorados. En primer lugar, el motivo que nos lleva a finalizar en el embarazo. Y es que la primera controversia que se nos deriva de esa decisión es la de cual debe de ser la vía del parto. Existe consenso que, en ausencia de contraindicaciones, la vía adecuada para el parto debe ser la vaginal (ver apartado de contraindicaciones). En caso contrario, cuando las circunstancias materno-fetales no lo permitan, se optará por el parto mediante cesárea.

Continuando con esta línea, debemos tener en cuenta la historia clínica personal de nuestra paciente y más concretamente su historia obstétrica. Las circunstancias sociofamiliares de la paciente, las distintas patologías maternas, los embarazos y partos previos, la edad gestacional, la evolución del embarazo actual y la patología obstétrica asociada o el bienestar fetal son algunos de los aspectos más determinantes. Nos encontramos entonces, ante una cantidad prácticamente inabarcable de circunstancias que deben de ser valoradas en cada caso.

No resulta objetivo de este texto el indagar en cada una de estas variables anteriormente mencionadas. Sin embargo, si (FUERA) pensamos que resulta relevante en contribuir con algunas líneas a ciertas variables que pueden generar controversia a la hora de IP. Estas son, la IP en pacientes con cicatriz (cesárea) previa, la IP en gestaciones múltiples o lo que será objeto de nuestro estudio, la IP en gestaciones con fetos CIR.

Inducción del parto en pacientes con cirugía uterina previa

Según la literatura consultada, aproximadamente un 25% de las pacientes con cesárea previa van a tener alguna indicación para la IP [150]. Esta cifra se sitúa alrededor del 9.13% (317 en 2015) en nuestro centro. No contamos con evidencia científica suficiente sobre cual debe de ser el método o la técnica de IP en estas pacientes. Y es que en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que apoyen nuestra práctica, debemos de basarnos en estudios retrospectivos [151].

La primera controversia que se nos presenta es si debemos inducir o no a una paciente con cirugía uterina previa. Ni siquiera grandes revisiones como la de Dodd resultan concluyentes. Más que eso, dado que no disponemos de suficientes estudios aleatorizados al respecto, concluye que tanto una práctica como otra disponen de riesgos y beneficios que tienen que ser considerados para cada paciente individual. Es por ello que no estamos en disposición de recomendar una u otra práctica en la actualidad [152].

Mc Donagh realiza una revisión con un total de 162 artículos de los cuales, de acuerdo a su escasa calidad, se desecharon 14. En pacientes con cesárea previa, aquellas en las que había tenido lugar la IP era más frecuente una nueva cesárea, respecto a cuando el parto comenzaba de forma espontánea. Un aspecto importante de todos estos estudios es la seguridad de la técnica cuando nos referimos al riesgo de rotura uterina. En este trabajo no se objetivo una tasa mayor de ruptura cuando el parto era inducido. Ante estos resultados, el autor concluye que, aquellas pacientes con cesárea previa tienen mayor riesgo de cesárea cuando un parto posterior es inducido [153]. (**Tabla 7**)

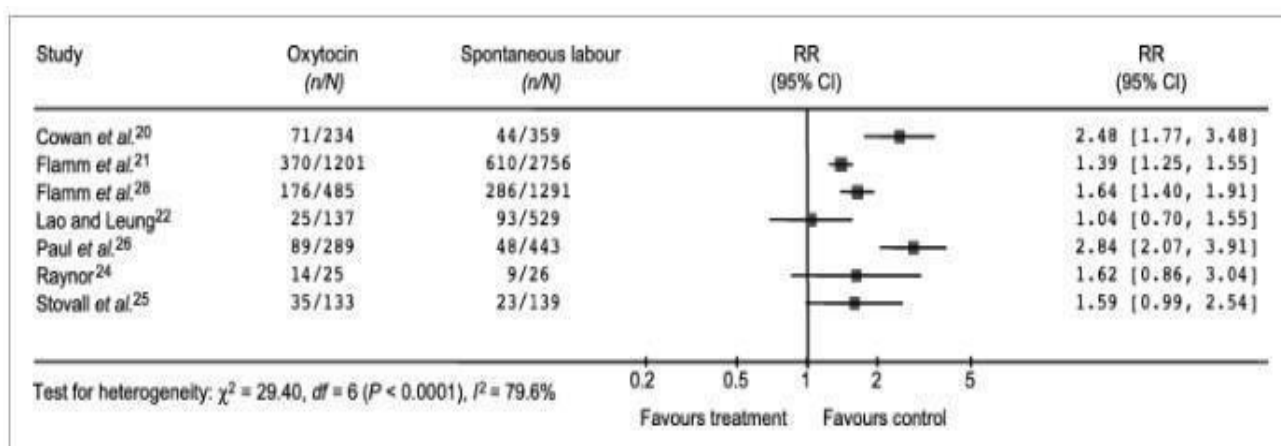


Tabla 7. Riesgo de cesárea en IP con oxitocina versus inicio espontáneo en gestantes con cesárea previa

Hay dos factores que van a contribuir de forma decisiva a la hora de establecer el pronóstico de la inducción en este tipo de pacientes. Estos dos factores no son otros que el haber tenido un parto vaginal previo y el presentar un Bishop favorable (≥ 6) [154]. También la ausencia cesárea previa por fracaso de inducción o por distocia constituye un factor a favor del éxito de la IP en este tipo de pacientes [155]. Según la NIH Consensus Development Conferente Statement on Vaginal Birth After Cesarean el riesgo de ruptura resulta superior en gestantes con cirugía previa e IP [156].

En 2017 West presenta su revisión sistemática sobre los métodos de IP en pacientes con cicatriz uterina. En ella se incluyen un total de 8 estudios que engloban a 707 pacientes. Si comparamos la oxitocina intravenosa con la dinoprostona no se observaban diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas o respecto a la morbi-mortalidad perinatal. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al parto en las primeras 24 horas ni respecto a las tasas de hiperestimulación. Si comparamos otra prostaglandina como el misoprostol también frente a la oxitocina, observamos un caso de ruptura uterina y otro de dehiscencia con el primer fármaco, hecho por el cual se detuvo el ensayo correspondiente. En cuanto a la SF frente a la oxitocina no existieron diferencias en los partos en las primeras 24 horas, en cuanto a la hiperestimulación uterina, a la tasa de cesáreas ni respecto a la morbi-mortalidad materno-fetal. Comparando métodos como el DBI frente a la dinoprostona, tampoco objetivaron diferencias en cuanto al tiempo al parto o los resultados perinatales. Tampoco se objetivaron con la mifepristona y la SF

aunque se observaron si en la primera, sin significación estadística, un menor número de roturas uterinas. El mononitrato de isoforbide resultó ser más lento que la SF en conseguir el parto. Cuando se comparaba la SF consigo misma aunque con diferente llenado (30 vs 80ml) no se encontraron diferencias a excepción de precisar una cantidad mayor de oxitocina con el llenado de 30ml. Por último, tampoco existieron diferencias comparando las PGE2 en forma de pesario o en formato vaginal [157].

De acuerdo al estudio previo, parece evidente que tanto la oxitocina como la dinoprostona constituyen opciones razonables para la IP en pacientes con cesárea previa. Además, también parece quedar descartado el misoprostol como agente de IP en estos casos. Esta teoría es sostenida por el trabajo de Rath dado el mayor riesgo de rotura uterina. Sin embargo, resultan necesarios nuevos estudios sobre una población seleccionada que sean capaces de arrojar luz en este campo [158].

Dada la menor tasa de hiperestimulación uterina y taquisistolia que presentan los métodos mecánicos frente a las prostaglandinas, parece razonable pensar que los métodos mecánicos suponen una buena alternativa en este tipo de gestantes. En esta dirección nos encontramos con distintos trabajos. Entre ellos, el estudio de Cheuk emplea el DBI como método de IP en el subgrupo que aquí tratamos. En este, el DBI resultaba ser un método efectivo en la mejora del Bishop y en el parto además de ser bien tolerado por las pacientes [159]. También la SF supone un método adecuado en estos casos según Souza. No obstante, los resultados de este estudio deben de ser tomados con cautela dado el bajo número de partos vaginales [160]. Sí presenta mayor relevancia el estudio presentado por Sananès. En este, 89 pacientes eran inducidas con amniorrexis y oxitócicos mientras que 135 lo eran con SF. No existieron diferencias respecto a la morbilidad neonatal. Aunque se concluye que la SF suponen una opción razonable, hay que tener en cuenta que la tasa de parto vaginal fue significativamente menor en ese grupo con un 43.7% del total de los partos inducidos [161].

Visto lo anterior, estamos en disposición de decir que aunque existe bajo nivel de evidencia al respecto, tanto la dinoprostona como los métodos mecánicos suponen una opción razonable para abordar la IP con cesárea previa. El misoprostol, a falta de nuevos estudios, parece quedar relegado en estos casos, dado el mayor riesgo de ruptura uterina.

Inducción del parto en gestaciones múltiples

Las gestaciones gemelares, al igual que en el caso anterior, presentan un primer punto a tratar. Este no es otro que el de optar por un parto vaginal o por cesárea electiva. Según el metaanálisis de Rossi en 2011, un parto vaginal puede ser acometido con seguridad tanto en caso de presentación cefálica para ambos gemelos como en el caso de presentación cefálica para el primero y podálica para el segundo (**Tabla 8**). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este último caso lleva asociada una mayor morbilidad para el segundo feto el intento de parto vaginal seguido de cesárea que el parto vaginal exitoso o la cesárea electiva [162].

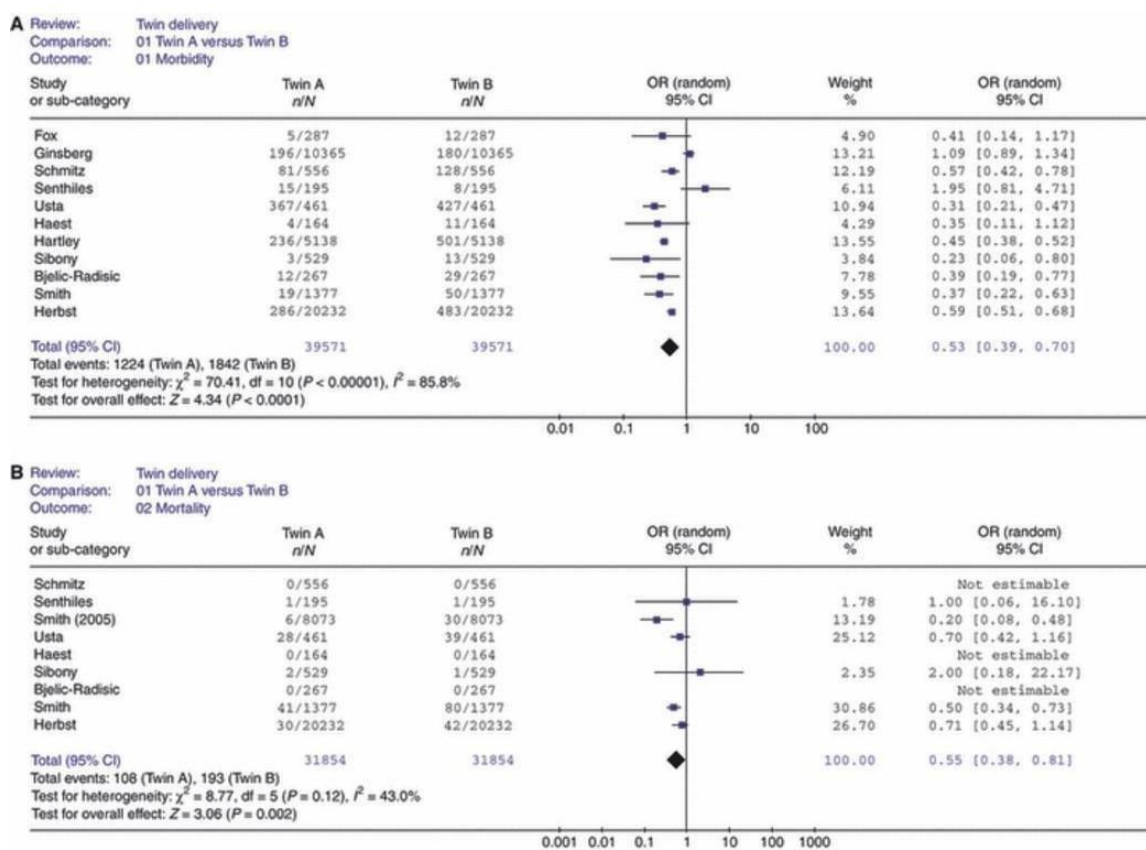


Tabla 8. Morbi-mortalidad en partos gemelares

Una vez que hemos tomado la decisión de acometer el parto vaginal abordamos un segundo punto, la IP o no en estas gestantes. Según la evidencia científica disponible la IP supone una técnica segura en embarazos gemelares. No obstante cabe señalar el aumento de la tasa de cesáreas respecto a cuando el parto se desencadena de forma espontánea [163]. Este dato que parece consistente entre los diferentes estudios, se hace especialmente evidente cuando se requiere de prostaglandinas o SF para la IP. De aquí cabe deducir que embarazos gemelares con cérvix desfavorable e indicación de IP, llevarán asociados una elevada tasa de cesáreas (36-37%) [164] (**Tabla 9**). Este hecho se ve reforzado por el estudio de cohortes retrospectivas de De Castro donde se definió la SF como factor de riesgo independiente para el parto por cesárea [165].

Characteristics	Induction of labour N = 220	Spontaneous labour N = 242	p value
Primipara	95 (43)	102 (42)	0.82
Age (years)	31 ± 4.5	31 ± 4.4	0.91
≥35	56 (26)	63 (26)	
<35	163 (74)	179 (74)	
Body mass index (kg/m ²)	25 ± 5	26 ± 22	0.29
Height (cm)	166 ± 17	166 ± 12	0.85
Intercurrent disease	32 (15)	29 (11)	0.47
Smoking during pregnancy	15 (7)	27 (12)	0.10
Assisted fertilization	28 (13)	49 (21)	0.03
Dichorionic diamniotic twins	160 (76)	181 (77)	0.62
Gestational length (weeks)	38 ± 2	36 ± 2	<0.001
<36	15 (7)	76 (31)	
36-38	143 (65)	136 (56)	
>38	62 (28)	30 (12)	
Complication to the pregnancy ¹	93 (42)	53 (22)	<0.001
Premature rupture of membranes	9 (4)	14 (6)	0.39
Epidural	87 (41)	89 (38)	0.55
Oxytocin	186 (84)	176 (73)	0.002
Oxytocin, minutes	300 (120–550)	100 (42–237)	<0.001
Protracted labour	44 (20)	51 (21)	0.88
Duration of labour, minutes	244 (132–404)	225 (121–426)	0.63
First stage	195 (95–330)	162 (90–330)	0.32
Second stage ²	30 (14–82)	30 (16–87)	0.30
Bearing down	16 (8–30)	15 (7–29)	0.50
Long labour (>12 hours)	9 (5)	12 (6)	0.66
Vacuum delivery	37 (17)	36 (15)	0.57
Caesarean section	47 (21)	30 (12)	0.01
Breech 1 st twin	5 (2)	14 (6)	0.13
Breech 2 nd twin	65 (29)	71 (29)	0.97

Tabla 9. Características y resultados de gestaciones gemelares con finalización inducida vs espontánea

Cuando comparamos la IP en 153 embarazos gemelares con prostaglandinas frente a 215 con oxitocina podemos observar como la tasa de cesáreas se mantiene constante en los dos grupos (40.5% en ambos). En el estudio de Mei-Dan se determina que la nuliparidad, la edad materna avanzada o la presentación no cefálica del segundo gemelo son factores asociados al riesgo de cesarea. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a los resultados perinatales. Ante esto, se concluye que las prostaglandinas propiamente dichas no tienen efecto sobre la tasa de cesáreas en este tipo de embarazos [166].

Ante los hallazgos referidos, estamos en condiciones de afirmar que el parto vaginal y la inducción del parto constituyen opciones seguras cuando se trata de embarazos gemelares. Sin embargo, debemos asumir una tasa mayor de cesáreas cuando el parto precisa ser inducido, independientemente de si empleamos métodos mecánicos o prostaglandinas. No obstante, aunque se considera una técnica segura, en caso de que el segundo gemelo presente presentación no cefálica y el parto finalice por cesárea tras prueba de parto, el segundo gemelo presentará mayor morbilidad.

Aunque con la escasa evidencia disponible no somos capaces de apostar por un método de IP u otro en estos embarazos, si que parece razonable el empleo de los métodos mecánicos, teniendo en cuenta el mayor riesgo de hiperestimulación que llevan asociados tanto las gestaciones gemelares como las prostaglandinas.

Inducción del parto en fetos CIR

La IP en fetos CIR conlleva alguna connotación especial y diversas circunstancias que deben de ser consideradas. En primer lugar, debemos de realizar un diagnóstico correcto de acuerdo a la edad gestacional, la biometría fetal, el líquido amniótico y el estudio Doppler. Si a esto añadimos el registro cardiotocográfico, estaremos en condiciones de establecer un perfil biofísico fetal. Y es que, el bienestar fetal, resulta fundamental a la hora de establecer la vía del parto en estas pacientes. (**Figura 18**)

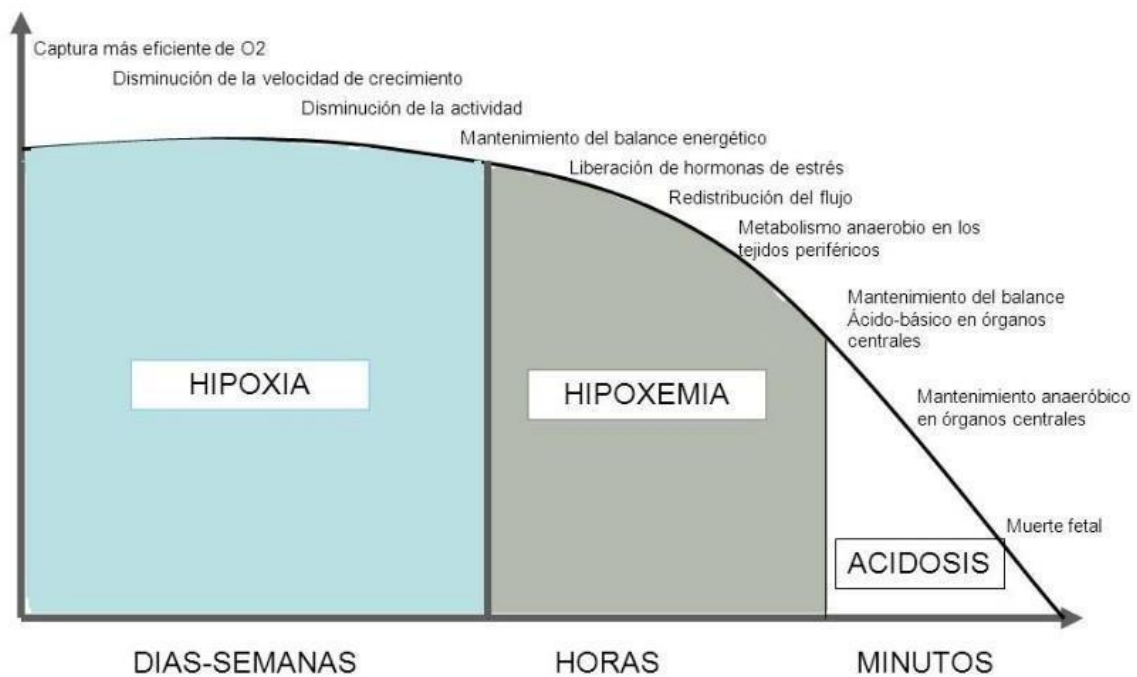


Figura 18. Fisiopatología propia de los fetos CIR

Siempre individualizando cada caso y teniendo en cuenta el deterioro fetal, parece que existe evidencia en que estos embarazos no se deben de prolongar más allá de las 40 semanas [167]. Además, según los estudios disponibles, la finalización del parto por debajo de las 37 semanas únicamente lleva asociado un aumento de la hiperbilirrubinemia neonatal sin un empeoramiento en los resultados perinatales ni en el neurodesarrollo neonatal [168-170].

Independientemente de las semanas gestacionales a las que abordemos el parto, se debe de tener en cuenta distintas premisas. En primer lugar, se debe de realizar monitorización fetal en post de detectar patrones anómalos en la frecuencia cardiaca fetal [171]. No disponemos de estudios que indiquen la necesidad de monitoreo fetal durante todo el proceso de maduración/IP. También debemos tener en consideración el mayor riesgo de hipoxia y anomalías en la frecuencia cardiaca fetal en estos fetos, especialmente cuando presentan alteración del Doppler [172]. **(Figura 26)**

Como observamos, existe poca evidencia científica al respecto de la IP en fetos CIR. No obstante parece razonable, si la situación materno-fetal lo permite (hay que tener en cuenta que con frecuencia los fetos CIR son consecuencia de estados hipertensivos del embarazo y por lo tanto puede requerir la IP/cesárea mucho antes), la finalización del parto en semana 36-37. El estudio DIGITAT, trata de aclarar cual debe de ser el mejor momento para finalizar el embarazo. Aquellos fetos pretérminos tardíos o a término que se indujeron tuvieron mejor resultado perinatal que en los que se optó por mantener el embarazo [168]. Y es que, ante la ausencia de marcadores suficientes capaces de identificar que embarazos se pueden beneficiar de una actitud expectante o de la IP, en nuestro caso optamos por finalizar el embarazo en la semana 37.

Respecto al método elegido para la inducción del parto contamos con el trabajo de Chavakula. Este autor compara la SF con el misoprostol de 25 mcg cada 6 horas (hasta 3 dosis) en fetos CIR. El tiempo al parto fue similar en ambos grupos aunque más pacientes habían parido en las primeras 12 horas. Además en el grupo de las mujeres menos pacientes precisaron cesárea y la cantidad de oxitocina utilizada fue menor [173].

En consecuencia a lo anteriormente señalado, el momento de finalizar el parto en fetos CIR constituye un punto determinante en los resultados perinatales. Y es ahí donde la IP juega una labor fundamental. En caso de optar por un parto vaginal, tanto los métodos mecánicos como los médicos constituyen una opción razonable. Aunque las prostaglandinas se asocian a una mayor tasa de taquisistolia esta no parece afectar a la monitorización fetal, por lo que no debería aumentar el riesgo de hipoxia que ya tienen intrínsecamente aumentado estos fetos. Además, como ya hemos visto, debemos de considerar que el misoprostol, constituye el método más efectivo de IP con un perfil de

seguridad similar a la SF, por lo que no encontramos contraindicación para su utilización en este tipo de embarazos.

Este apartado supone, como veremos a continuación, el núcleo central de nuestro manuscrito. Es por ello que, será abordado con más detenimiento en sucesivas líneas.

--INDUCCIÓN AMBULATORIA DEL PARTO--

La IP de forma ambulatoria constituye una alternativa estudiada en post de aumentar el confort de la paciente y de disminuir los costos asociados a la técnica. Puesto que reduce la hospitalización y la atención de los profesionales sanitarios, esta podría suponer una medida a estudiar para una mejor optimización de los recursos.

Disponemos de una revisión sistemática realizada por Dowswell en 2010. Incluye 28 estudios con los distintos métodos de inducción disponibles pero aplicados de forma ambulatoria. Aunque sin un fuerte nivel de evidencia, la IP ambulatoria resulta una alternativa factible dada la escasez de efectos adversos relevantes. Este tipo de prácticas supone un menor número de intervenciones hasta el parto, además de disminuir el tiempo al parto cuando se comparan con placebo. De acuerdo a los diferentes trabajos, no se cuenta con evidencia de que esta inducción vaya a suponer un aumento del riesgo de cesárea. Los autores, no cuentan con la información suficiente para determinar si este proceso tiene una buena aceptación de nuestras embarazadas o sobre hasta qué nivel puede reducir los costes hasta el parto [174].

Posteriormente en 2013, realizaría otra revisión comparando la IP intrahospitalaria versus ambulatoria. No se observaron diferencias entre un grupo u otro cuando el fármaco que se empleaban eran las PGE2 vaginales, en cuanto al riesgo de parto instrumental se refiere. Además, la estancia hospitalaria fue similar entre ambos grupos. Cuando cambiábamos de forma de administración hacia el dispositivo de 10mg, tampoco existían diferencias respecto al éxito de la inducción. Sin embargo, esta práctica si parecía contar con mayor satisfacción por parte de las pacientes prenatalmente desapareciendo estas diferencias cuando eran evaluadas en el postparto. Por último, cuando se empleaba la SF tampoco se encontraban diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas, el tiempo de IP o el ingreso neonatal [175].

Aunque este tipo de práctica puede resultar en una disminución del tiempo de ingreso hospitalario, hay que tener en cuenta que para el empleo de las prostaglandinas es recomendable la monitorización materno-fetal 30 minutos tras la administración del

fármaco y siempre que persista dinámica uterina regular [176]. Ante esto, puede resultar poco práctico desde un punto de vista logístico el aplicar esta técnica con las prostaglandinas además, de no lograr disminuir el tiempo hospitalario tanto como lo esperado.

En un estudio presentado por Cundiff se evaluó la IP con dinoprostona ambulatoria frente a hospitalaria tanto en gestantes postérmino como con rotura prematura de membranas. En él, no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad neonatal o al tipo de parto. El grupo con IP ambulatoria precisó de más tiempo hasta el parto además de dosis superiores de dinoprostona. Este hecho resulta llamativo, puesto que el hecho de que la IP fuese intrahospitalaria o no, no debería tener influencia en las horas hasta el parto [177].

También el misoprostol ha sido evaluado como agente para la IP ambulatoria. En un ensayo doble ciego aleatorizado con misoprostol de 25mgc frente a placebo, PonMalar observa como el tiempo al parto se reduce en pacientes con IP con misoprostol ambulatorio. Además la tasa de cesáreas fue inferior respecto al grupo placebo. No se encontraron diferencias entre los dos grupos respecto a las complicaciones materno-fetales [178]. (**Tabla 10**)

Variable	Misoprostol, n (%)	Placebo, n (%)	p value	NNT/NNH
Intervention to delivery interval (days)	3.35 (1.12–9.46)	5.42 (2.39–10.11)	0.029	
Spontaneous labor (n %)	39 (61.9)	35 (55.6)	0.531	16
Need for induction (of 63 in each group)				
Past dates (n %)	10 (15.9)	13 (20.6)	0.086	21
PROM (n %)	12 (19.0)	11 (15.9)	0.647	32
Others (n %)	2 (3.2)	4 (6.3)	0.413	32
Gestational age at delivery (weeks) (mean and SD)	40.0 ± 1.90	39.9 ± 0.64	0.844	
Bishop's score at induction	5 (4–7)	5 (4–6)	0.832	
Use of oxytocin (n %)	39 (61.9)	32 (53.3)	0.329	
Cesarean section (n %)	8 (12.70)	18 (28.57)	0.027	6
Serious maternal outcomes (n %)	0	0		
Chorioamnionitis (n %)	1 (1.6)	1 (1.6)	1.000	
Admission with false labor (n %)	39 (61.9)	35 (55.6)	0.778	16
Admission with spotting (n %)	6 (9.5)	10 (15.9)	0.423	16
Admission with PROM (n %) (membranes ruptured before onset of labor)	25 (39.7)	18 (28.6)	0.259	9

PROM premature rupture of membranes, *SD* standard deviation

Tabla 10. Resultados de la IP con misoprostol ambulatorio vs placebo

Nos queda por estudiar el DBI como método de IP ambulatoria. Al respecto, contamos con el estudio de Wilkinson. En el mismo, 48 pacientes con embarazos de bajo riesgo fueron aleatorizadas en proporción 2/1 para la inducción intra o extrahospitalaria. Respecto a los resultados perinatales, no se objetivaron diferencias entre los dos grupos. Las pacientes con IP ambulatoria precisaron de menos oxitocina. También estas últimas

pacientes, se encontraron en un ambiente más apropiado emocionalmente. Resulta interesante conocer que opinan los profesionales sobre estas prácticas y, según este trabajo, tanto médicos como matronas se muestran favorables a este tipo de IP especialmente empleando el DBI motivo por el cual puede suponer una alternativa ofrecida con frecuencia a las pacientes [179].

Respecto a las implicaciones en los costes que puede acarrear esta práctica, no está claro que suponga un ahorro significativo. Austin en 2015 realiza un estudio de costo-efectividad entre mujeres inducidas con gel de prostaglandinas e ingreso hospitalario versus SF ambulatorio. Este último grupo, permanecía menos tiempo en el centro hospitalario y por ende suponía menor coste previo al parto. Sin embargo, no conseguía reducir el ingreso total ni aumentaba el parto en las primeras 12 horas. Ante tales hallazgos, es evidente que queda en entredicho que la IP ambulatoria suponga un beneficio al respecto, especialmente cuando se comparan métodos mecánicos con prostaglandinas [180].

En definitiva, aunque existen algunos estudios al respecto, no se dispone de evidencia clínica suficiente como para incluir este tipo de IP en nuestra práctica clínica habitual. Y es que, más allá de una mayor o menor efectividad, se busca una seguridad y unos resultados perinatales que sostengan la inducción intrahospitalaria. En caso de implantarse como una técnica de uso común, la IP podría suponer una reducción de los costes asociados a la técnica.

--IMPLICACIONES ECONÓMICAS DE LA IP--

Ya estemos hablando en el ámbito de la medicina privada o la medicina pública, las implicaciones económicas de toda actividad asistencial resultan un pilar esencial. Los recursos son limitados y los destinados a la IP suponen una parte importante de los presupuestos destinados a las unidades de obstetricia en cualquier centro.

En el largo proceso que suele suponer la IP, son múltiples los factores que pueden influir en el costo total de la técnica. No se trata solamente del costo que supone el distinto material empleado, sino que más que eso, son muchos los profesionales sanitarios y las acciones que rodean a la IP. Además, unos buenos resultados perinatales (neonatos con escasa morbilidad, bajo índice de cesáreas) pueden influir en el gasto atribuible a la IP.

Históricamente este aspecto no ha supuesto un ámbito tan estudiado como otros de los que rodean a la IP. Sin embargo, cada vez son más los artículos al respecto. Durante los siguientes párrafos, iremos desgranando los gastos asociados a esta técnica y de qué modo influyen los actores principales que actúan en la obra de la IP.

La sola indicación de IP, ya supone destinar una serie de recursos que deben ser estudiados y evaluados para considerar el coste de la técnica. En 2013, Virgen y colaboradores, fruto del ensayo DIGITAT (ya anteriormente reseñado), realizan un estudio sobre los costes de la IP en fetos CIR comparados con la actitud expectante. En el se incluyeron 650 embarazadas. Teniendo en cuenta las distintas etapas por las que transcurre la IP, se pueden diferenciar distintos costes en cada una de ellas. Por ejemplo, la monitorización anteparto que conlleva la IP va a suponer un coste superior, ya que de esta manera incrementa la estancia hospitalaria. Durante el parto propiamente dicho, el material empleado para la IP generará costes directos derivados del material fungible. También el momento en el que indicar la IP va a resultar decisivo ya que según este estudio, los costes fueron mayores para el grupo de la IP cuando esta se realizaba antes de la semana 38 pero menor si se realizaba después [181].

En ese mismo año van Baaren realiza un estudio comparativo entre métodos mecánicos y prostaglandinas. En el contexto del ensayo PROBAAT determina que el coste de la inducción con la SF era superior que con el gel de PGE2 (3297 vs 3075 euros). Aunque la SF supone un coste menor directo derivado de la medicación, si que supone un mayor gasto el relacionado con la duración de la IP y, por ende, de la estancia hospitalaria. Cabe decir que la tasa de cesáreas no supuso una variable determinante para ello, ya que resultó similar en los dos grupos. En contraposición a lo anteriormente descrito, en el grupo de la SF mantuvo un coste menor derivado de las complicaciones neonatales. Es por ello que teniendo en cuenta todas las variables, los autores concluyeron que los costes totales eran comparables entre los dos grupos [182]. (**Tabla 11**)

	Foley catheter (n = 411)		Prostaglandin E ₂ gel (n = 408)	
	Mean	Median (IQR)	Mean	Median (IQR)
Admission before ROM/active labour (ripening)	1343	768 (415-1947)	1106	637 (390-1473)
Admission after ROM/active labour (delivery)	866	796 (569-1085)	754	678 (402-990)
Induction material	14	5 (5-14)	76	84 (42-84)
Medication during labour (incl. FBS)	87	26 (1-168)	86	18 (1-168)
Instrumental attempts and/or cesarean section (extra costs)	35	0 (0-18)	31	0 (0-18)
Cost made in third stage delivery	64	18 (0-18)	60	18 (0-18)
Total delivery	2409		2112	
Maternal admission and home-care	603	540 (0-967)	611	563 (0-968)
Neonatal admission	286	0 (0-0)	350	0 (0-0)
Total postpartum	888		963	
Total direct medical costs	3297		3075	
Differential mean cost ^a				222
(95% CI) ^b				-157 to 633

IQR Interquartile range, ROM rupture of membranes, FBS fetal blood sampling.

^a Foley catheter minus prostaglandin E₂ gel.

^b Nonparametric confidence interval based on 1000 bootstrap replications.

Tabla 11. Costo-efectividad SF vs gel de PGE2

El mismo autor participa de un estudio similar donde, en este caso, el agente que se compara con la SF es el misoprostol. Este último, supone una alternativa costo-efectiva para la IP [183]. Para esta ocasión, los costes medios por mujer resultaron superiores para el misoprostol, sin llegar a resultar estadísticamente significativa. Esta diferencia se tornaba mucho superior cuando la IP en el grupo de la SF se realizaba de forma ambulatoria. Visto esto, aunque los costes son similares, no es menos cierto que para el caso de utilizar de forma ambulatoria, los métodos mecánicos podrían suponer un ahorro importante [184].

También Austin estudió la posibilidad que la IP extrahospitalaria con SF supusiera menos costos que la intrahospitalaria con gel de dinoprostona. En este caso, los costes fueron mayores para la SF, aunque no de forma significativa. Esto se debió entre otros motivos, al intervalo de tiempo de hospitalización más reducido con la SF hasta el parto. Sin embargo, el número de partos en las primeras 12 horas también fue inferior, hecho por el cual los costes fueron algo mayores con el método mecánico. De nuevo, al igual que en el caso anterior, aunque no en comparación con las prostaglandinas, la SF si puede disminuir su coste si se emplea de forma ambulatoria [180].

En 2016 Alfrevic realiza una revisión sistemática con la costo-efectividad entre sus objetivos. Se incluyeron 20 estudios. El misoprostol se postuló como el método más costo-efectivo, probablemente relacionado con la menor tasa de cesáreas que presentó. Vemos así como el tipo de parto constituye una de las variables más influyentes al respecto [185].

También disponemos de estudios de costo-efectividad que tratan de comparar las prostaglandinas PGE2 en diferentes galénicas. Es el caso del trabajo de Petrou donde sobre 165 gestantes. Aunque sin diferencias significativas, los costos asociados al gel de PGE2 fueron más altos que para los dispositivos intravaginales de PGE2. Sin embargo el tiempo al parto fue menor. Esta circunstancia se explica por el hecho de que los costes neonatales con el gel fueron superiores. Si excluimos estos gastos asociados al ingreso neonatal, probablemente el gel resulte más efectivo [186].

La aplicación secuencial de PGE2 supone un incremento de los costes asociados a la farmacología, respecto a cuando únicamente se emplea una dosis. Sin embargo, estos

costes se compensan con la reducción del coste referido a las intervenciones intraparto independientemente de si se trata de pacientes nulíparas o multíparas. Cabe decir que, los costes referidos a la atención neonatal fueron menores en los que únicamente recibieron una dosis. Sea como sea, si se realizaba amniotomía añadiendo la aplicación de oxitocina a las 6 horas de las prostaglandinas en pacientes nulíparas, estos costes se podrían ver reducidos [187]. Es más, en comparación con la dosis repetida secuencialmente de PGE₂, la realización de estas dos maniobras representa una forma de ahorrar cuando nuestro método de inducción es el gel [188].

Nadia comparó desde este punto de vista, las dos prostaglandinas principales, misoprostol y dinoprostona. 276 pacientes fueron inducidas con dinoprostona mientras que 55 lo hicieron con misoprostol. El tiempo hasta el parto fue inferior con este último. Ante la ausencia de diferencias en otras variables, se deduce que el empleo del misoprostol como agente principal para la IP podría suponer un importante ahorro económico en las diferentes unidades obstétricas [189].

También se ha tratado de ver la repercusión económica que tienen algunas técnicas, aún escasamente utilizadas en la obstetricia actual. Y es que, el nitrato de isosorbide pautado ambulatoriamente previo a la aplicación de prostaglandinas ya constituye una alternativa a valorar en post de disminuir los costes [190].

A la luz de lo anteriormente descrito, parece que las prostaglandinas y en concreto el misoprostol supone el método más costo-efectivo disponible en la actualidad. En caso de empleo de métodos mecánicos, su aplicación ambulatoria puede reducir la estancia hospitalaria y por ello, los costes de la IP. La amniotomía precoz y la oxitocina tras la retirada del método suponen la opción más razonable para disminuir el tiempo hasta el parto y reducir los gastos.

Aunque como vemos los trabajos sobre costo-efectividad son escasos, pensamos que este tema supone una temática que relucirá en próximos años. Algunos costes, como los indirectos derivados de los del periodo de inactividad laboral o los psicológicos, aún no han sido tratados.

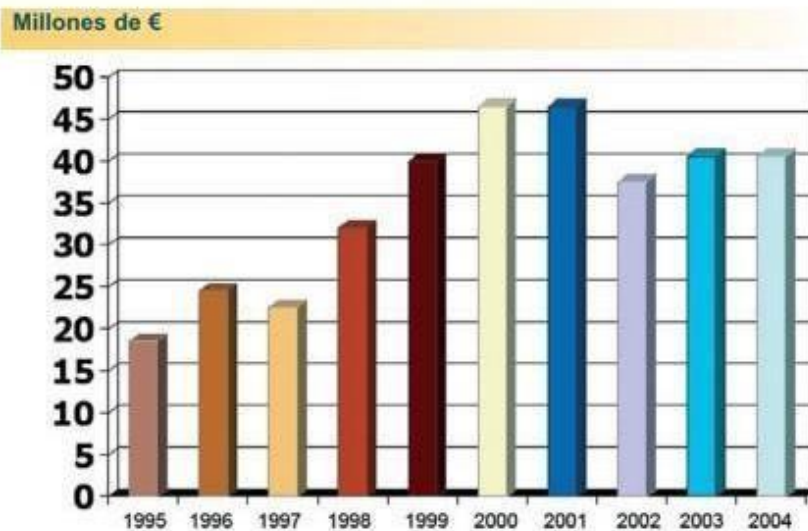
--CONSECUENCIAS DE LA IP--

Como observamos, la IP implica a un amplio ámbito de técnicas y procedimientos que, como es de esperar, conllevan numerosas consecuencias desencadenadas. La mayoría de ellas, las hemos descrito a lo largo de este manuscrito. Sin embargo y, a modo resumen creemos oportuno este apartado.

En primer lugar, la IP supone una consecuencia directa sobre la embarazada y el fruto de la concepción. No solamente implica consecuencias físicas sino también psicológicas. Y es que, la información que damos a la paciente sobre la técnica, resulta fundamental para disminuir la más que probable ansiedad que provoca el parto sobre la paciente [191]. Al tratarse con frecuencia de un periodo lento y progresivo, esta ansiedad puede ser trasladada al entorno más inmediato a la paciente. Es por ello que estamos en la obligación de ofrecer una información verídica, concisa, directa y adaptada al nivel sociocultural de los implicados para contribuir a sobrellevar el proceso desde el punto de vista psicológico.

En un contexto donde nuestra especialidad se posiciona entre las más demandadas, tiene que considerarse la responsabilidad adquirida por el obstetra que indica, practica y finaliza la IP. Una medicina defensiva en estos casos, puede implicar una tendencia hacia unas indicaciones más precoces de IP y así eliminar el riesgo de muerte intrauterina, así como una fase activa del parto de menor duración con el propósito de disminuir los riesgos asociados al mismo [192]. (**Figura 19**)

CUANTÍA RECLAMADA EXTRAPOLADA POR AÑOS



Aunque la tendencia parece ir a la baja no podemos menospreciar que si estamos en el 2006 hasta el 2010 los datos del 2004 no estarán en sus niveles reales en relación a la imputación de siniestralidad.

Figura 19. Cuantía de las reclamaciones en el ámbito de la ginecología y obstetricia

También deben de ser considerados los resultados obstétricos consecuencia de la IP. En particular, hemos observado como resulta controvertido el aumento de la tasa de cesáreas con esta técnica. Este resultado es variable dependiendo de la indicación, del momento de IP, del método empleado o en definitiva, del protocolo de IP planteado. Ciñéndonos a nuestro subgrupo, los fetos CIR, parece que la IP pretérmino, supone un incremento en la tasa de cesáreas. Esto provoca una disminución de las muertes fetales pero a costa de aumentar las neonatales [193]. Si aunamos las distintas indicaciones de IP (macrosomía, hipertensión, diabetes, oligohidramnios, CIR y pacientes con alto riesgo para cesárea) apreciamos como la IP parece disminuir la incidencia de cesárea comparada con el manejo expectante [194]. Si nos referimos al estrato de pacientes por encima de los 35 años parece que la IP tampoco supone un aumento en esta tasa [195].

Para resumir lo anteriormente expuesto, nos ayudamos del artículo publicado por Stock en el realiza un estudio de cohortes retrospectivas sobre 1271549 embarazadas por

encima de las 37 semanas de gestación. La IP electiva supone un decremento de la tasa de mortalidad perinatal comparada con el manejo expectante. Como cabe esperar, esta actitud supone un incremento en la tasa de ingresos neonatales independientemente de la edad gestacional (hasta 41 semanas). Es por ello que, de acuerdo a diferentes estudios, parece que la inducción electiva del parto puede suponer una disminución de la mortalidad perinatal sin que suponga un incremento de la tasa de cesárea [196].

Estos resultados no solamente se encuentran reforzados por trabajos como los anteriormente descritos sino que también disponemos de alguno donde aquellos partos inducidos tenían, sorprendentemente, una menor tasa de cesárea. Es el caso del trabajo de Darney, una cohorte retrospectiva sobre fetos a término entre las 37-40 semanas. La IP electiva, supone una reducción de la tasa de cesárea en cualquiera de estas semanas. Además, no se aprecia un aumento de las desaceleraciones, de la muerte perinatal, del ingreso neonatal, de distosias o del parto instrumental [197]. Ante todo lo descrito, únicamente cabe concluir que, según a los estudios descritos, una de las consecuencias de la IP no es aumentar la tasa de cesáreas.

--OBJETIVO DE LOS PROTOCOLOS DE IP: ¿QUÉ CONSIDERAMOS ÉXITO?--

Ante la amplia y diversa literatura disponible, podemos establecer distintas conclusiones como las hasta aquí descritas. Sin embargo, si nos abstraemos un poco parece que no llegamos a ser capaces de concretar, cuál llega a ser el verdadero objetivo de la IP. Mientras algunos establecen como fin el comparar la tasa de cesáreas otro lo hacen comparando las horas hasta fase activa del parto, parto, parto en las primeras 12 o 24 horas... También los hay, como hemos observado, que comparan resultados perinatales o incluso los costes asociados a la técnica. En definitiva, podemos decir que aunque existen una infinidad de estudios, todos ellos presentan importantes diferencias tanto en los objetivos como en la metodología. Es por ello que, ante tanta diversidad y heterogenicidad resulta complejo establecer pautas e indicaciones que dicten sentencia en este ámbito de la obstetricia.

Existen múltiples centros, innumerables profesionales que intervienen y una infinidad de pacientes cada una con su historia clínica única. Es por ello que, sea como fuere lo que si parece claro es que deben de existir protocolos adaptados a las características de cada centro que sirvan de guía para la actuación de los distintos profesionales. Prueba de ello es el estudio de Rhinehart-Ventura. En él, tras la implementación de un protocolo durante un año, el tiempo al parto se redujo sin contemplar un aumento de la morbilidad neonatal. No solo eso, los fracasos de inducción también se redujeron durante el mismo periodo [198].

(Tabla 12)

TABLE 2
Outcomes among all patients who underwent induction of labor

Outcome	Protocol adherent (n = 369)	Protocol nonadherent based (n = 230)	P value
Failed induction of labor, n (%)	5 (1)	18 (8)	< .0001
Mode of delivery, n (%)			
Spontaneous vaginal delivery	274 (75)	145 (63)	.004
Operative vaginal delivery	14 (4)	9 (4)	.94
Cesarean delivery	80 (22)	76 (33)	.002
Overall			.0005
Failed induction of labor	5 (6)	18 (24)	.003
Arrest of active phase	20 (24)	24 (32)	.37
Arrest of descent	2 (2.5)	7 (9)	.09
Category II fetal heart rate	51 (62)	25 (33)	.0002
Other	3 (3.7)	1 (1.3)	.62
Median time from induction of labor to delivery, h	12	15	< .001 ^a
Apgar <7 at 1 min, n (%)	25 (6.8)	25 (10.9)	.08
Apgar <7 at 5 min, n (%)	7 (1.9)	6 (2.6)	.56
Median neonatal intensive care unit length of stay, d	3	4	.32 ^a
Postpartum hemorrhage, n (%)	87 (24)	62 (27)	.37
Estimated blood loss of postpartum hemorrhage, mL ^b	920 ± 482 ^c	1108 ± 483 ^d	.001
Endometritis, n	2 (0.5%)	6 (2.6%)	.06
Chorioamnionitis, n (%)	34 (9%)	30 (13%)	.14
Digital cervical examinations, n ^b	5.1 ± 2.2	6.1 ± 2.5	< .0001
Shoulder dystocia, n (%)	8 (3)	6 (4)	.52
Blood transfusion, n (%)	13 (3.5)	14 (6)	.14

^a Based on Wilcoxon rank test; ^b Data are given as mean ± SD; ^c n = 87; ^d n = 62.

Rhinehart-Ventura. Effect of induction-of-labor protocol on outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014.

Tabla 12. Diferencias de los resultados perinatales tras la implementación de protocolos

En definitiva, el éxito y el objetivo (sea cual sea) de la IP estará más cerca de ser alcanzado cuando sigamos el “feedback” que aquí proponemos:

- Disponiendo de protocolos actualizados y adaptados
- Estudiando la indicación de IP para cada paciente promoviendo la participación de todos los profesionales del equipo obstétrico.
- Aplicar las guías de una forma unificada por los distintos profesionales del centro
- Obtener y analizar los resultados obtenidos
- Presentar los resultados y establecer conclusiones en sesión clínica
- Corregir errores y realizar modificaciones en los protocolos si estos lo precisan.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL 25 MCG,
LA DINOPROSTONA 10MG Y EL DOBLE BALÓN
INTRACERVICAL PARA LA IP EN MUJERES CON
FETOS CIR**

HIPÓTESIS

El misoprostol es más efectivo que la dinoprostona intravaginal de 10mg o el doble balón intracervical como método de inducción del parto en fetos CIR a término (peso fetal estimado por ecografía \leq percentil 3 y estudio Doppler normal a las 37 semanas de gestación)

OBJETIVOS

Primario

- Comparar la efectividad (horas hasta el parto) entre el misoprostol de 25mcg, el dispositivo de liberación vaginal de dinoprostona de 10mg y el DBI como métodos de IP en gestantes nulíparas con fetos CIR a término (≥ 37 semanas de gestación y peso fetal estimado por ecografía \leq percentil 3 y estudio Doppler normal)

Secundarios

- Conocer los resultados perinatales de los distintos métodos a estudio.
- Establecer el perfil de seguridad (complicaciones y tasas de taquisitolia) del misoprostol, la dinoprostona y el doble balón intracervical.
- Detectar las diferencias existentes respecto a la costo-efectividad entre los diferentes métodos empleados.

METODOLOGÍA

Estudio observacional analítico de cohortes retrospectivas.

CÁLCULO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo muestral se empleó la calculadora GRANMO 7.11 (URLEC consortium). Teniendo en cuenta los estudios previos, para un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.05 en contraste bilateral, se precisaban al menos 16 pacientes en el grupo menos numeroso (misoprostol o dinoprostona en este caso) y 49 en el de más cuantía (DBI en el estudio presente), para detectar diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de IP.

En el estudio de costo-efectividad, considerando un riesgo alfa de 0.05 en contraste bilateral, se precisan al menos 95 pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas iguales o mayores a 300 \$.

Para el análisis estadístico, se empleó el software de libre disposición G-Stad 2.0 (Glaxo Smith Kline). Se realizó test ANOVA para las comparaciones entre variables cuantitativas y test Chi-cuadrado o Fisher para las variables cualitativas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- CIR tipo 1 (peso fetal estimado por ecografía \leq percentil 3 y estudio Doppler normal)
- ≥ 37 semanas de gestación
- Test de Bishop <7

Criterios de exclusión

- Rotura prematura de membranas
- Gestación múltiple
- Cesárea previa o cirugía uterina previa
- Ausencia de bienestar fetal
- Corioamnionitis o infección genital activa
- Metrorragia activa no filiada o que contraindique el parto vaginal
- Presentación no cefálica

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el comité de ética del HURS (Referencia 246-26/11/2015).

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Hasta junio de 2016, un total de 99 pacientes fueron incluidas de forma consecutiva, según los criterios previamente descritos. 20 pacientes fueron inducidas con misoprostol, 21 con dinoprostona y 58 con DBI (**Anexo 4**).

Con los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad, con el fin obtener el tamaño muestral suficiente para comparar la costo-efectividad de esta técnica, se amplió la cohorte hasta diciembre del 2016. (**Anexo 5**)

Para el caso del grupo del misoprostol, se introducía un comprimido cada 4 horas hasta un máximo de 4 comprimidos. Cuando se optaba por la dinoprostona, un dispositivo de liberación vaginal con 10mg de medicamento, se colocaba en el fondo de saco posterior. En caso emplear el DBI, este se introducía de forma bimanual a través del canal cervical. A continuación, tanto el balón intrauterino como el intravaginal se llenaban con 50ml de solución glucosalina, quedándose inserto durante 24 horas.

En caso de RCTG no tranquilizador, contracciones uterinas regulares (3 cada 10 minutos) o comienzo de la fase activa de parto (contracciones regulares y 3-4 cm de dilatación) tanto el DBI como el dispositivo de dinoprostona eran retirados mientras que si se estaba empleando misoprostol, se dejaban de administrar los siguientes comprimidos.

En caso de no iniciar la fase activa de parto en las primeras 24 horas, se retiraba el método de IP correspondiente y la paciente era estimulada con oxitocina en dosis crecientes hasta lograr dinámica uterina regular.

Con el fin de establecer el bienestar fetal, se realizaba un RCTG tras la inserción del método en cuestión. Además, independientemente de lo referido, también era realizado cada 4 horas para el misoprostol o cada 6 horas para los otros métodos.

Teniendo en cuenta los estudios publicados previamente, se incluyeron como variables principales de estudio el tiempo hasta el parto, el tiempo hasta la fase activa de parto y

la cantidad de oxitocina empleada. También se determinaron otras variables secundarias como fueron las complicaciones intraparto, la taquisistolia, las alteraciones en el RCTG fetal, la realización de episiotomía, el tipo de parto, el motivo de cesárea en caso de que el parto finalizase de esta manera, el peso neonatal, el PH de sangre umbilical postparto o el test de APGAR al minuto y a los 5 minutos.

A continuación, tras obtener los resultados, se incluyeron las pacientes inducidas por el mismo motivo hasta diciembre de 2016, grupo sobre el cual se realizó un estudio de costo-efectividad.

De acuerdo a estudios previos, para el cálculo del coste total (expresado en US dólares) de la IP en fetos CIR se consideraron las siguientes variables:

- Costes directos derivados del método empleado
- Costes según tipo de parto
- Costes derivados de las complicaciones (histerectomía postparto, desgarros perineales de 3er y 4º grado o atonía uterina con requerimiento de transfusión y/o agentes uterotónicos)
- Costes del uso de la analgesia epidural
- Costes derivados del ingreso materno-neonatal
- Costes derivados de la medicación empleada en el parto

Resultados

2.1 Estudio efectividad (Anexo 4)

99 mujeres nulíparas diagnosticadas de fetos CIR fueron incluidas. Los grupos resultaban ser homogéneos respecto a las características basales. Dos de ellas, como son la paridad previa o el Bishop al inicio de la IP resultan fundamentales a la hora de predecir la probabilidad de éxito de la inducción del parto. En nuestro caso, la paridad previa resultaba similar en los tres grupos con 0.52 partos previos en el grupo de la dinoprostone, por 0.45 de media en el del misoprostol o 0.45 en el DBI ($p=0.90$). En los tres grupos el Bishop resultaba desfavorable, es decir, menor a 6. Además, no existían diferencias significativas entre los tres grupos (2.47 para la dinoprostone, 2.00 para el misoprostol y 2.57 para el DBI ($p=0.22$)). Es por esto, por lo que podríamos considerar que esta variable no va a contribuir de forma significativa al resultado final. (**Tabla 13**)

Variable	Dinoprostone ($N = 21$)	Misoprostol ($N = 20$)	Balloon ($N = 58$)	p
Age (years)	29.42 (5.87)	29.15 (6.45)	29.24 (5.40)	0.98
Gestational age (weeks)	38.19 (1.40)	39.10 (1.48)	37.96 (1.46)	0.07
Previous childbirths	0.52 (0.67)	0.45 (0.75)	0.45 (0.56)	0.90
Bishop score	2.47 (1.47)	2.00 (0.97)	2.57 (1.27)	0.22

Tabla 13. Características basales de la muestra

Existen dos variables que se solapan con frecuencia, a la hora de establecer el éxito de la IP. Creemos que ambas deben de ser disgregadas a la hora de evaluar nuestra intervención. Por un lado, el tiempo desde que pautamos el método de IP hasta el comienzo de la fase activa del parto, y un segundo tiempo desde ese inicio hasta la finalización del parto.

El tiempo desde el inicio de la IP hasta el comienzo de la fase activa fue inferior para ambas prostaglandinas, aunque en este caso no se obtuviese significancia estadística

(16.14 horas para la dinoprostona vs 17.85 para el misoprostol y 18.80 para el DBI (p=0.46)). Si únicamente tenemos en cuenta la fase activa del parto, es decir, desde los 3 centímetros de dilatación hasta el fin del parto, encontramos como también se reduce el tiempo hasta el parto con las prostaglandinas (3.09 horas para la dinoprostona, 4.50 para el misoprostol y 5.75 para el DBI (p=0.01)). Es por estos datos por los que, aunque de nuevo sin alcanzar la significancia, el lapso entre el inicio de la IP hasta la finalización del parto, fue menor para los grupos de las prostaglandinas (22.35 +/- 2.31 horas para el misoprostol, 19.23 +/- 1.60 para el de la dinoprostona frente a 24.33 +/- 1.18 en el del DBI (p=0.08)).

Era de esperar que a más tiempo hasta la finalización del parto, se precisase de mayor dinámica uterina y por ende mayor necesidad de oxitóxicos. En consecuencia, 30 pacientes recibieron oxitocina con el DBI, frente a 8 con el misoprostol y 3 con la dinoprostona. En términos cuantitativos, se precisó mayor cantidad de oxitocina para conseguir contracciones regulares con el método mecánico (p=0.01) (**Tabla 14**).

En general, presentamos una cohorte con una baja tasa de cesáreas. Solo se precisó de cesárea en una ocasión para el grupo del misoprostol (5%) frente a 3 con la dinoprostona (14.29%) y 10 con el DBI (17.29%). Estos datos, deben de ser tratados con cautela. Pensamos que, considerando los objetivos de nuestro trabajo, no solamente resulta interesante conocer la diferencia de cesáreas entre grupos, sino que más relevante es conocer las diferencias entre dos indicaciones de cesáreas. En primer lugar, las realizadas por fracaso de inducción, es decir, porque la IP no ha sido exitosa. En este caso, vemos como este tipo de indicación es escasa y en cualquier modo, no existen diferencias (0% en el grupo de la dinoprostona, 5% en el del misoprostol y 5.17% para el DBI (p=0.56)). En segundo lugar, la indicación de cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Esta indicación, consecuente al estrés fetal sufrido durante el proceso, podría ser secundario a la utilización de un determinado método de IP. Tampoco para esta indicación vamos a encontrar diferencias significativas (14.29% para la dinoprostona, 0% para el misoprostol y 8.62% para el DBI).

Respecto al resto de resultados puramente obstétricos, vemos como existe un alto porcentaje de parto eutócico y/o vaginal, a pesar de tratarse de pacientes con Bishop desfavorable y baja paridad. Para el caso de la dinoprostona tenemos un 71.43% de eutócicos, para el misoprostol un 85% y para el DBI un 75.86% ($p=0.57$).

Además de la cesárea por indicación de riesgo de bienestar fetal, existen otros parámetros que deben ser evaluados para conocer el perfil de seguridad de un determinado método. En primer lugar, tendremos en cuenta aquellos registros cardiotocográficos que durante la inducción, resultaron no tranquilizadores. Como era de esperar, atendiendo a las indicaciones de cesárea, este tipo de registros era menos frecuente con el misoprostol (5%), que con el resto de alternativas (23.81% con la dinoprostona y 8.62% con el DBI) ($p=0.58$). Otra variable a tener en consideración, es la aparición de meconio. Aunque se desconoce el significado real de este signo, el meconio ha sido considerado históricamente como sugestivo de sufrimiento fetal. De nuevo, en concordancia con lo previamente expuesto, resulta menos probable su hallazgo con el misoprostol (0%), que con la dinoprostona (9.52%) o el DBI (3.45%) ($p=0.54$).

Por último respecto a los resultados perinatales, no se encontraron diferencias entre los tres grupos respecto a las tasas de taquisistolia, fiebre intraparto, hemorragia postparto, PH umbilical o puntuaciones APGAR.

A pesar de existir una diferencia significativa entre los grupos respecto a la media de pesos al parto (2350.47 gramos para la dinoprostona, 2549.25 para el misoprostol y 2292.79 gramos para el grupo del DBI ($P=0.01$)), los ingresos en la Unidad Neonatal fueron también prácticamente idénticos. Y es que esto, es consecuencia directa de haber presentado similares PH y APGAR postparto.

	Dinoprostone (<i>N</i> = 21)	Misoprostol (<i>N</i> = 20)	Balloon (<i>N</i> = 58)	<i>p</i>
Time at induction (h)	16.14 (1.27)	17.85 (1.79)	18.80 (1.23)	0.46
Time at active labour (h)	3.09 (0.56)	4.50 (0.89)	5.75 (0.48)	0.01
Time at delivery (h)	19.23 (7.36)	22.35 (10.34)	24.36 (8.95)	0.08
Oxytocin (mUI)	1.4	2.37	6.75	0.01
Uterine tachysystole	3 (14.29%)	5 (25%)	6 (10.53%)	0.11
NRFS	5 (23.81%)	1 (5%)	5 (8.62%)	0.58
Meconium	2 (9.52%)	0 (0%)	2 (3.45%)	0.54
Intrapartum fever	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Postpartum haemorrhage	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.51)	0.47
Neonatal admissions	6 (28.57%)	2 (10%)	19 (32.76%)	0.07
Type of delivery				
Vaginal	15 (71.43%)	17 (85%)	44 (75.86%)	0.57
Instrumental	3 (14.29%)	2 (10%)	4 (6.90%)	0.60
Caesarean section	3 (14.29%)	1 (5%)	10 (17.29%)	0.38
Reason for caesarean section				
Non-reassuring foetal status	3 (14.29%)	0 (0%)	5 (8.62%)	0.23
Failed induction ^a	0 (0%)	1 (5%)	3 (5.17%)	0.56
Cephalopelvic disproportion	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.44%)	0.47
Episiotomy	4 (22.22%)	9 (47.36%)	14 (29.16%)	0.17
Birth weight (g)	2350.47 (310.12)	2549.25 (338.60)	2292.79 (358.64)	0.01
APGAR score at 1 min	8.71 (0.95)	8.90 (0.44)	8.87 (0.53)	0.54
APGAR score at 5 min	9.85 (0.35)	9.90 (0.44)	9.86 (0.47)	0.93
pH	7.25 (0.09)	7.26 (0.10)	7.28 (0.07)	0.30

^aActive phase of labour not started after 12 h with 3–4 contractions every 10 min

Tabla 14. Resultados perinatales de las pacientes inducidas

2.2.- Estudio coste-efectividad (Anexo 5)

Para el estudio de costo-efectividad se incluyeron 24 pacientes en el grupo de dinoprostona, 24 en el grupo de misoprostol, y 77 en el del DBI.

Los tres grupos resultaron ser homogéneos en cuanto a sus características basales. De nuevo, no se apreciaban diferencias respecto a la edad materna o la gestacional, la paridad previa o respecto al dato que podríamos considerar más relevante, el índice de Bishop (Tabla 15)

	Dinoprostone 10 mg (N = 24)	Misoprostol 25 µg (N = 24)	Cook's intracervical balloon (N = 77)	p
Maternal age (years)	28.87 ± 1.26	29.33 ± 1.26	29.54 ± 0.68	0.89
Gestational age (weeks)	38.60 ± 0.29	38.78 ± 0.31	38.22 ± 0.18	0.28
Previous childbirths	0.50 ± 0.13	0.50 ± 0.14	0.47 ± 0.06	0.98
Bishop score	2.50 ± 0.29	2.20 ± 0.21	2.54 ± 0.14	0.51

Values are given as mean ± SD or number

Tabla 15. Características basales de la muestra

Consideramos que existen resultados que consideramos pueden influir de diferente manera, a la hora de comparar la costo-efectividad entre los tres métodos.

Destacan un mayor tiempo hasta el parto con el método mecánico (19.60 horas en el grupo de la dinoprostona, 23.33 en el del misoprostol o 25.5 en el del DBI (p=0.04)). Era de esperar entonces, que se apreciase mayor estancia hospitalaria materna en el grupo del DBI (2.52 días en el grupo de la dinoprostona, 2.66 días en el del misoprostol y 2.96 en el del DBI (p=0.03)). Aquí, es donde queremos hacer referencia a otro de los parámetros que apreciamos en la tabla que prosigue, la tasa de cesáreas. Observamos como, aunque sin llegar a la significación estadística, estas sí que son menos frecuentes con el uso de ambas prostaglandinas y especialmente en el grupo del misoprostol (16.66% de cesáreas en el grupo de la dinoprostona por 4.17% con el del misoprostol o 19.48 % con el DBI (p=0.06)). Resulta lógico pensar que, a mayor tasa de cesáreas en

un determinado grupo, la estancia materna en ese mismo grupo también se encuentra incrementada.

Al ser una muestra ampliada respecto al estudio previo, en este trabajo si que se llegó a apreciar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de RCTG no tranquilizadores. Estos, fueron más frecuentes en el grupo de la dinoprostona (25% en el caso de la dinoprostona, 4.17% para el misoprostol o 7.79% con el DBI ($p=0.02$)). El ingreso neonatal se dio en mayor frecuencia para el caso del DBI o la dinoprostona (el 25% de los neonatos fueron ingresados en el grupo de la dinoprostona, 8.33% en el del misoprostol y el 31.16% en el del DBI ($p=0.02$)).

Como vemos a continuación, no se apreciaron diferencias respecto al resto de resultados perinatales. (Tabla 16)

<i>N</i>	Dinoprostone 10 mg 24	Misoprostol 25 mg 24	Cook's intracervical balloon 77	<i>p</i>
Delivery interval (h)	19.60 ± 1.60	23.33 ± 2.31	25.05 ± 1.18	0.04
Delivery before <24 h	17 (70.83%)	10 (42.66%)	28 (36.36%)	<0.01
Maternal admission (days)	2.52 ± 0.84	2.66 ± 0.70	2.96 ± 0.91	0.03
Epidural anesthesia	20 (83.33%)	23 (95.83%)	60 (77.92%)	0.13
Oxytocin perfusion	12 (50%)	18 (75%)	47 (61.03%)	0.26
Tachysystole	4 (16.66%)	6 (25%)	8 (10.39%)	0.19
Non-reassuring fetal status	6 (25%)	1 (4.17%)	6 (7.79%)	0.02
Meconium-stained amniotic fluid	3 (12.5%)	0 (0%)	3 (3.9%)	0.10
Vaginal delivery	17 (70.83%)	20 (83.33%)	55 (71.42%)	0.55
Instrumental delivery	3 (12.5%)	3 (12.5%)	7 (9.09%)	0.82
Caesarean delivery	4 (16.66%)	1 (4.17%)	15 (19.48%)	0.06
Postpartum PH	7.26 ± 0.01	7.27 ± 0.02	7.28 ± 0.00	0.45
APGAR score at 5 min	9.87 ± 0.06	9.91 ± 0.08	9.89 ± 0.04	0.55
Neonatal weigh (g)	2505.21 ± 58.39	2474.64 ± 70.61	2330.44 ± 44.69	0.07
Neonatal admission	6 (25%)	2 (8.33%)	24 (31.16%)	0.02

Values are given as mean ± SD or number

Tabla 16. Resultados perinatales según el método de IP

Hemos ido desgranando los resultados perinatales, que van a condicionar en mayor manera los costes asociados a la IP.

Si nos centramos en el coste asociado al empleo de un determinado método, apreciamos como el método más económico propiamente dicho es el misoprostol (9.45 +/- 1.52 \$ frente a 41.67 +/- 0 \$ del DBI o 59.85 +/- 0 \$ de la dinoprostona (p<0.01)).

Al apreciarse mayor tiempo al parto y un mayor número de cesáreas, era de esperar que el coste asociado al la estancia hospitalaria materna fuese superior con el DBI (475.13 +/- 146.95\$) que con la dinoprostona (404.71 +/- 135.75\$) o con el misoprostol (427.97 +/- 112.65\$) (p=0.03). También los costes derivados del ingreso neonatal fueron superiores en el grupo del DBI (304.43 +/- 451.08\$ frente a 251.49 +/- 432.82\$ con la dinoprostona y 80.33 +/- 303.59\$; p= 0.02).

Más pacientes solicitaron la analgesia epidural con el misoprostol. En consecuencia, los costes asociados a la misma, fueron superiores en este grupo (187.51 +/- 39.94\$ frente a 170.14 +/- 67.37\$ con la dinoprostona o 136.45 +/- 90.48\$ con el DBI; p=0.01).

No se objetivaron diferencias entre los costes asociados a las demás variables estudiadas.

Teniendo en cuenta las diferencias encontradas en las variables anteriores y viendo como cada una de estas variables, influye en diferente grado, apreciamos como el coste global en el grupo del misoprostol fue de 2765.18 +/- 495.38\$, con la dinoprostona 3075.77 +/- 896.14 \$ y con el DBI 3228.02 +/- 902.06 \$ (p=0.03).

(Tabla 17)

<i>N</i>	Dinoprostone 10 mg 24	Misoprostol 25 mg 24	Cook's intracervical balloon 77	<i>p</i>
Cost of supplies (per case)	41.67 ± 0	9.45 ± 1.52	59.85 ± 0	<0.01
Vaginal delivery costs	1958.20 ± 5.62	1937.20 ± 12.42	1961.30 ± 11.82	0.45
Instrumental delivery costs	2310.18 ± 62.98	2355.25 ± 17.91	2392.53 ± 25.66	0.29
Caesarean delivery costs	3517.63 ± 63.71	3620.72 ± 0	3323.35 ± 229.39	0.88
Total delivery costs ^b	2207.56 ± 111.54	2059.61 ± 74.44	2251.92 ± 73.60	0.36
Epidural anesthesia	170.14 ± 67.37	187.51 ± 39.94	136.45 ± 90.48	0.01
Medication ^c	0.20 ± 0.20	0.30 ± 0.16	0.23 ± 0.19	0.23
Maternal admission	404.71 ± 135.75	427.97 ± 112.65	475.13 ± 146.95	0.03
Neonatal admission	251.49 ± 432.82	80.33 ± 303.59	304.43 ± 451.08	0.02
Total cost	3075.77 ± 896.14	2765.18 ± 495.38	3228.02 ± 902.06	0.03

^aValues are given as mean ± SD

^bCost of supplies, intrapartum drugs, instrumental, midwife, obstetricians, resident in obstetrics, paediatrician, and resident in paediatrics

^cPeripartum antibiotics (ampicillin 2 g and gentamicin 80 mg) and oxytocin (10 UI/l ml)

Tabla 17. Costes asociados a la IP según el método empleado

DISCUSIÓN

Siempre resulta fundamental el establecer una indicación clara y concisa de IP, así como en seleccionar el método de IP más efectivo para cada caso [199]. Al suponer un grupo de pacientes especialmente vulnerable a las noxas y a las contracciones uterinas, resulta fundamental conocer el estado de bienestar fetal tanto antes como durante la inducción de los fetos CIR. Con el fin de determinar este bienestar, el estudio Doppler constituye una herramienta fundamental para detectar el riesgo de hipoxia fetal [200].

La mayoría de guías de práctica clínica españolas recomiendan la IP dentro de la semana 37 en estos embarazos. Y es que, estas guías o protocolos estandarizados constituye una herramienta de apoyo fundamental para el clínico. Su utilización ha demostrado disminuir los fracasos de inducción y el tiempo de IP [198]. No solo una adecuada guía contribuye al éxito de la IP sino que también un Bishop favorable supone uno de los mejores predictores de éxito de la inducción [69]. Es por ello que, a la hora de realizar estudios comparativos como este, resulta indispensable que esta variable sea homogénea entre los grupos, ya que de esta forma evitaremos posibles sesgos y variables de confusión, además aumentar la validez interna.

Como ya hemos ido descubriendo previamente, parece que el misoprostol supone la alternativa más eficiente para la IP cuando es comparado con los métodos mecánicos. Sin embargo, la alta incidencia de hiperestimulación uterina y taquisistolia que algunos estudios le asocian, hace que resulte fundamental asegurar el bienestar fetal adecuado en estas pacientes durante todo el proceso de la inducción [93, 114, 201-202].

En el estudio de Chavakula se comparó el misoprostol frente a la SF para la IP en fetos CIR. En contra de lo que cabría esperar, el misoprostol no incrementó la incidencia de taquisistolia o de RCTG alterados. No solo eso, sino que también se postuló como el método más efectivo en cuanto al tiempo al parto se refiere [203]. Como hemos podido observar, nuestros resultados resultan similares comparando el misoprostol con los métodos mecánicos. Ambos estudios, contrastan con otros como el de Hofmeyr donde sí que el misoprostol se asociaba a una incidencia mayor de taquisistolia [204].

Respecto a los efectos secundarios, también el misoprostol ha sido históricamente asociado a una tasa superior de meconio intraparto, cuando es comparado con la dinoprostona [205]. Estos hallazgos, no resultan consistentes con nuestro trabajo donde, como vemos, no existen diferencias al respecto.

Resultan similares las complicaciones intraparto materno-fetales observadas en los diferentes grupos. También Culver llega a la misma conclusión, determinando un perfil de seguridad similar para el misoprostol o para los métodos mecánicos [206]. Más que eso, en nuestra muestra, la tasa de ingresos neonatales resulta inferior en los dos grupos de prostaglandinas. Sin embargo, es cierto que esto podría explicarse por el menor peso neonatal y edad gestacional, algo que, sin duda, puede influir en los resultados finales.

En primera instancia, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo hasta el parto, la incidencia de cesárea o de coriamnionitis. Estos datos son consistentes con otros estudios similares como el de Fox o el de Ben-Harous [107, 207]. A la vista de los estudios previos, He consideró el DBI como el método recomendable para los fetos CIR, aunque reconocía que este no iba a disminuir la tasa de cesáreas[208]. Respecto a nuestros grupos, el DBI no solo no disminuye la tasa de cesáreas sino que además, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, esta tasa tiende a ser superior con el DBI.

Como apreciamos en los criterios de exclusión, las pacientes con cirugía uterina previa resultaron excluidas. Es aquí, donde pensamos que el DBI podría constituir una alternativa de gran efectividad y seguridad, dado el riesgo de rotura uterina asociado a las prostaglandinas [209, 210]. Publicaciones como la de la OMS refuerzan la hipótesis de que los métodos mecánicos deben de considerarse a la hora del inicio de la IP cuando existen cicatrices uterinas [211].

En un artículo reciente, Kehl introduce de forma secuencial el DBI y la dinoprostona. Esta técnica resultó tan efectiva como la dinoprostona única, aunque si que parece reducir la cantidad necesaria de prostaglandinas [137]. Es por ello que, la IP con varios métodos aplicados de forma secuencial, constituye una alternativa a estudio en los próximos años.

Como hemos podido apreciar, los costes asociados a la IP dependen de un gran número de variables. Estas se pueden agrupar principalmente en tres grupos, los costes asociados a al ingreso neonatal, al materno y los que se derivan del tipo de parto. No obstante, también existen otras variables que pueden influir en cierta medida y que deben ser consideradas al hacer un análisis de esta índole [212].

Disponemos de escasos trabajos que evalúen este ámbito de la IP. Parece claro que la IP puede incrementar los costes, respecto a cuando el parto se desencadena de forma espontánea [213]. Como se aprecia, una parte sustancial de los costes totales se derivan del tipo de parto, especialmente si este es una cesárea [214]. Esta técnica incrementará más aún el coste total cuando además se ve acompañado de complicaciones o infecciones concomitantes [215, 216]. Aunque parece claro que este tipo de factores puede y debe influir, también existen otros que en ocasiones pueden pasar desapercibidos. Es el caso de la raza materna (mayor coste en caso de africana o americana) o de comorbilidad de la gestante (diabetes, hipertensión...) [217]. Para eliminar estos posibles factores que pueden interferir a la hora de establecer conclusiones, en el presente estudio apostamos por excluir a pacientes con comorbilidad asociada para así ganar en validez interna y calcular únicamente los costes de la IP propiamente dicha.

Como señalamos con anterioridad, los costes derivados de la estancia materna también suponen una parte importante del coste de una IP. En el estudio presentado por Nadia, se comparaba el misoprostol frente a la dinoprostona en fetos a término [189]. Para el caso del misoprostol se requiso menos tiempo hasta el parto y por ende el coste sufrió una reducción considerable. Y es que, de acuerdo a nuestros resultados y a los de estudios similares, el tiempo al parto tiende a resultar inferior con las prostaglandinas, especialmente con el misoprostol. Es por ello que, usando el misoprostol para inducir los fetos CIR en nuestro servicio, con una media de 60 inducciones anuales por este motivo, los gastos de la Unidad podrían reducirse en 25770.4 y 1835.4 \$, comparados con el DBI o la dinoprostona respectivamente. Este ahorro podría deberse tanto a la reducción del tiempo hasta el parto y por lo tanto de la estancia hospitalaria, como a un porcentaje de parto vaginal superior con el misoprostol. Aunque no se trata del mismo método mecánico, en el estudio de Van Baaren también la SF presentó un coste superior

comparado con las prostaglandinas. De nuevo, probablemente derivado a un mayor tiempo desde el ingreso hasta el parto [218].

Es controvertido si los costes asociados a los métodos mecánicos podrían decrecer si estos se aplican de forma ambulatoria. Es algo que trata de estudiar Austin, comparando el gel de dinoprostona de forma hospitalaria versus la SF ambulatoria. Aunque parece que la estancia materna se reduce con la SF, esto no se tradujo en unos menores costes de la IP, debido a que con el método mecánico se requiere de más horas totales hasta el parto. En consecuencia, no se apreciaron diferencias respecto a los costes asociados a la IP con prostaglandinas hospitalarias [180].

Una tercera variable que influye de especial manera en estos casos de fetos CIR, es el ingreso neonatal [230]. Estos fetos son más propensos a ser ingresados en la unidad de neonatología debido a su bajo peso ya su vulnerabilidad a la IP. Nuestros neonatos, fueron ingresados de acuerdo a los resultados perinatales (PH de sangre cordón umbilical postparto y test de APGAR) y a las condiciones generales que presentaban. Según esto, no apreciamos diferencias entre los tres grupos que hemos estudiado respecto a los costes que suponen esta variable. Sin embargo, si que los neonatos derivados de una IP con dinoprostona o DBI precisaron de una estancia superior. Esto pudo ser consecuencia de un peor APGAR y un mayor número de cesáreas. En el estudio ya referido de Van Baaren, el grupo con la SF precisó de menor ingreso neonatal, menor asfixia y también menor hemorragia postparto, algo que como apreciamos no resulta consistente con nuestros resultados [219]. Parece evidente que, también el peso neonatal constituye una variable que puede influir en la tasa de ingreso neonatal. Sin embargo, aunque nuestros resultados muestran mayor peso en el grupo de los neonatos del misoprostol, esto no se tradujo en diferencias respecto a los ingresos.

Aunque en menor medida, también se debe considerar el coste derivado de los productos empleados para la IP. A pesar de que con frecuencia se requiere de varios comprimidos de misoprostol para finalizar la IP, este sigue siendo más económico que el resto de fármacos. En caso de optar por estas prostaglandinas el realizar amniotomía precoz podría suponer una reducción de los costes derivados de la farmacología [188].

Entre las limitaciones que presenta este estudio, demos considerar primero el tratarse de un trabajo retrospectivo donde se incluye una cohorte con unos estrictos criterios de inclusión y exclusión. Constituye un hándicap la ausencia de aleatorización. Por ello, pensamos, estos resultados pueden suponer un punto de inicio para próximos trabajos que incrementen el nivel de evidencia la respecto.

Se debe recalcar la exclusión de pacientes con cesárea previa, algo que puede influir en los resultados finales. Las conclusiones deben de considerarse dentro de un contexto y una población determinada. En este caso, pensamos que estos resultados basados en fetos CIR no deben ser extrapolados a otro tipo de fetos o indicaciones de IP.

Sin embargo, aunque estos resultados no deben generalizarse a otro tipo de muestra, si que consideramos que el diseño metodológico podría resultar de referencia para estudios de similar índole. Ejemplo de ello, y en consonancia con nuestro campo de investigación, consideramos la opción de comparar el misoprostol y el DBI en gestaciones únicas con indicación del inducción del parto por embarazo en vías de prolongación a las 41 semanas (**Anexo 6**). De nuevo en este caso, queríamos conocer la efectividad (horas hasta el parto) del misoprostol, considerado de elección, y del DBI reservado habitualmente para fetos CIR o pacientes con cicatriz uterina previa. Para el caso, se realizó un estudio quasi-experimental sobre un total de 109 gestantes nulíparas de 41 semanas. Empleando similar metodología y posología que en los estudios que presentamos, 55 pacientes fueron incluidas en el grupo del misoprostol y 54 en el del DBI. Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a las principales características.

(Tabla 18)

	Misoprostol (<i>n</i> = 55)	CCRB (<i>n</i> = 54)	<i>P</i> -value
Maternal age (years)	29.6 (3.6)	28.9 (4.4)	0.434
Gestational age (weeks)	41 (0)	41 (0)	—
Previous childbirths	0 (0)	0 (0)	—
Pre-induction Bishop score	2.2 (1.6)	2.4 (1.1)	0.591
Body mass index (kg/m ²)	30.2 (5.1)	28.0 (4.7)	0.224
Obesity	22 (52%)	13 (36.1%)	0.142
Birthweight (g)	3600 (436)	3511 (414)	0.275
Misoprostol (25-mcg tablets)†	2.7 (±0.1)	—	—
Admission hemoglobin (g/dL)	11.4 (1)	11.7 (1)	0.091
Post-partum hemoglobin (g/dL)	10.1 (2)	10.34 (1.6)	0.510
Epidural anesthesia	52 (95%)	46 (85%)	0.086

†Number of misoprostol tablets range = 1 to 3. No significant differences were detected between the two groups. *n* = 109. Data are given as means (standard deviation) or *n* (%). CCRB, Cook cervical ripening balloon.

Tabla 18. Características clínicas y demográficas de la muestra

Los resultados, arrojaron mayor efectividad por parte del misoprostol de 25mcg, comparado con el DBI . Se precisó de menos horas hasta el comienzo de la fase activa del parto con el misoprostol (19.5 horas frente a 23.9 horas con el DBI(p=0.002)). También pasó menos tiempo hasta la finalización del parto (25.4 horas con el misoprostol y 31.3 horas con el DBI (p=0.006)). Los resultados perinatales que hacen referencia al perfil de seguridad de ambos métodos, fueron similares entre grupos. (**Tabla 19**).

Variable	Misoprostol (n = 55)	CCRB (n = 54)	P-value
Hours until active stage of labor	19.5 (7.9)	23.9 (6.2)	0.002
Hours until delivery	25.4 (8.9)	31.3 (6.6)	0.006
Delivery after > 24 h, n (%)	29 (53%)	45 (85%)	0.000
Post-induction Bishop score	3.0 (1.7)	4.9 (1.7)	0.008
Mean change in Bishop score	1.2 (1.6)	2.5 (1.4)	0.015
Fetal scalp sampling (pH)	7.26 (0.08)	7.3 (0.08)	0.531
Apgar score at 5 min	9.8 (0.5)	9.7 (0.5)	0.828
Oxytocin (milliunits)	3.3 (4.6)	5.9 (5.1)	0.007
Tachysystolia, n (%)	2 (4%)	1 (2%)	0.562
Intrapartum fever, n (%)	4 (7%)	3 (6%)	0.710
Meconium, n (%)	8 (15%)	13 (24%)	0.201
Type of delivery, n (%)			
Vaginal	30 (55%)	27 (5%)	—
Instrumental	7 (13%)	13 (24%)	0.129
Cesarean section	18 (33%)	14 (26%)	0.430
Hematic losses (Hb g/dL)	1.7 (1.2)	1.8 (1.2)	0.592
Admissions to NICU, n (%)	0 (0%)	1 (2%)	0.495
Complications (n)			
Uterine atony	4	1	—
Perineal tear degree III	1	0	—

Data are given as mean (standard deviation) or n (%). CCRB, Cook cervical ripening balloon; NICU, neonatal intensive care unit.

Tabla 19. Resultados perinatales de los embarazos inducidos por EVP

Las conclusión a la que llegamos fue similar a la encontrada en el caso de fetos CIR y es que, el misoprostol de 25 mcg es más efectivo que el DBI para la IP en EVP. Por ello pensamos que, a falta de nuevos estudios aleatorizados y a falta de determinadas contraindicaciones,, el misoprostol podría llegar a ser considerado como el método de elección de IP, tanto para fetos de riesgo como son los CIR como para los carentes de patología.

Por último, desde nuestro punto de vista, sería interesante que futuros estudios, además de aleatorizarse, incluyesen otro tipo de costes que para nuestro trabajo no han sido considerados y que no por ello son menos importantes. Estos son los costes intangibles e indirectos. A incluir los psicosociales, los derivados de las consultas maternas durante el embarazo, de los reingresos o de cualquier otra medicación empleada durante el proceso. Desconocemos y por ello abrimos una puerta a como estos costes podrían arrojar resultados diferentes a los que aquí presentamos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Así mismo, no se ha empleado ningún tipo de financiación externa a la propia de los investigadores para.

Declaración STROBE

Como hemos ido observando, para la realización de este proyecto se ha tenido en cuenta en todo momento la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (220).

En primer lugar, encontramos un título y resumen siguiendo las directrices que marca la Universidad de Córdoba y que proporciona la información necesaria para entender el estudio. Así mismo, tras ello encontramos una amplia introducción que nos acerca al contexto y situación actual de la IP.

Respecto a la metodología, describimos de forma detallada el diseño que hemos seguido. Se especifican los criterios de inclusión y exclusión que hemos seguido, el cálculo del tamaño muestral y las variables incluidas en el estudio. Del mismo modo incluimos el método de análisis de datos así como el programa estadístico empleado.

Los resultados se exponen de forma clara y concisa incluyendo el tamaño muestral escogido y el periodo de seguimiento. Se acompañan de tablas que ayudan a visualizarlos de forma detallada.

Por último, en la discusión resumimos y destacamos los resultados principales, así como su trascendencia. Se destacan las limitaciones principales que presenta el estudio

CONCLUSIONES

- Las prostaglandinas son más efectivas que el doble balón intracervical para la inducción del parto en fetos de ≥ 37 semanas con retraso del crecimiento intrauterino,
- Los resultados perinatales (PH en cordón umbilical y APGAR posparto) y el tipo de parto resultan similares con los tres métodos de inducción empleados en este tipo de fetos.
- El perfil de seguridad de los tres métodos de inducción es similar, sin diferencias en cuanto a las tasas de meconio, fiebre intraparto, taquisistolia, registros cardiotocográficos alterados o hemorragia postparto.
- La inducción del parto con misoprostol en fetos con retraso del crecimiento intrauterino resulta más costo-efectiva que con la dinoprostona o el doble balón intracervical.

--BIBLIOGRAFÍA--

- 1- WHO Global survey on maternal and Perinatal Health. Induction of labour data. Geneva, World health Organization, 2010 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/global_survey).
- 2- Navneet Magon, Sanjay Kalra. The orgasmic history of oxytocin: Love, lust, and labor. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Sep; 15(Suppl3): S156–S161.
- 3- Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. *Science.* 1956;123:967–74.
- 4- Greener D. Development and validation of the nurse midwifery clinical data set. *J Nurse Midwifery* 1991; 36:174–93.
- 5- Chayen B, Tejani N, Verma U. Induction of labor with an electric breast pump. *J Reprod Med* 1986;31:116–8.
- 6- McColgin SW, Patrissi GA, Morrison JC. Stripping the fetal membranes at term: Is the procedure safe and efficacious? *J Reprod Med* 1990;35:811–4.
- 7- El-Torkey M, Grant JM. Sweeping of the membranes is an effective method of induction of labor in prolonged pregnancy: A report of a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:455–8.
- 8- Karim SMM, Trussele RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin F2 alpha induction of labour. *BMJ* 1968;IV:621–3.
- 9- VO Oboro, Tzabowei TO. A randomised controlled trial of misoprostol versus oxytocin in the active management of the third stage of labour. *Journal of Obstet and Gynaecology* 2003; 23(1): 13-6.
- 10- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, DeValle GO, et al. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993;81:332–6.
- 11- Trofatter KF. Cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:476–86.
- 12- Informe sobre la Atención al Parto y Nacimiento en el Sistema Nacional de Salud. Diciembre 2012.
- 13- Michelle J.K. Osterman, M.H.S, and Joyce A. Martin, M.P.H. Recent Declines in Induction of Labor by Gestational Age. *NCHS Data Brief No. 155*, June 2014.

- 14- Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. European Perinatal Health Report 2014.90-92.
<http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-010.html>.
- 15- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de altas hospitalarias del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Evolución de la Tasa de Cesáreas Hospitales generales SNS Años 2001-2011-Serie Informes Breves- CMBD- Diciembre 2013
- 16- Anim-Somuah M1, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD000331.
- 17- Javier Aranceta-Bartrina, Carmen Pérez- Rodrigo, Goiuri Alberdi-Aresti, Natalia Ramos-Carrera, Sonia Lázaro-Mased. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Volume 69, Issue 6, June 2016, Pages 579-587.*
- 18- Smid MC, Dotters-Katz SK, Silver RM, Kuller JA. Body Mass Index 50 kg/m² and Beyond: Perioperative Care of Pregnant Women With Superobesity Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Aug;72(8):500-510
- 19- Kim SC, Lee JE, Kang SS, Yang HS, Kim SS, An BS. The regulation of oxytocin and oxytocin receptor in human placenta according to gestational age. *J Mol Endocrinol.* 2017 Oct;59(3):235-243.
- 20- Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Trabajo de parto y parto normales. En: *Williams Obstetricia.* 21th ed. Madrid: Editorial Médica Panamérica. 2001. p.213-265.
- 21- Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997; 89:873.
- 22- Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:948.

- 23- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215:1396.
- 24- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:734.
- 25- Fuchs, AR. The role of oxytocin in parturition. In: *The Physiology and Biochemistry of the Uterus in Pregnancy and Labour*, Huszar, G, (Ed), CRC Press, Boca Raton, Florida 1986. p. 163.
- 26- Keirse, MJNC. Endogenous prostaglandins in human parturition. In: *Human Parturition*. Keirse, MJNC, Anderson, ABM, Bennebroek-Gravenhorstm, J, (Eds), Leiden University Press, Leiden 1979. p. 101.
- 27- Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54:187.
- 28- Casey ML, MacDonald PC. Biomolecular processes in the initiation of parturition: decidual activation. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:533.
- 29- Protocolo: Inducción del parto y métodos de maduración cervical. Servicio de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. 2014. <https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/obstetricia/inducci%F3n%20del%20parto.pdf>
- 30- Deborah A Wing, MD, MBA. Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction. Uptodate. Apr05, 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/techniques-for-ripening-the-unfavorable-cervix-prior-to-induction?source=search_result&search=cervical%20ripening&selectedTitle=1~49#H3
- 31- Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007; 25:69.
- 32- Bishop, Edward H. (August 1964). Pelvic Scoring for Elective Induction. *Obstetrics & Gynecology* 24 (2): 266-26.

- 33- Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May 17.
- 34- Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol* 2013; 30:625.
- 35- Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:564.
- 36- Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, et al. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005;105:690.
- 37- Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:739.
- 38- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención al parto normal. Guía de Práctica Clínica sobre la atención al parto normal. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. (OSTEBA). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t). 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2009/01.
- 39- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1139–1140.
- 40- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:290.e1.
- 41- Protocolo. Defectos del Crecimiento Fetal. Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. 2017. https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_fetal/cir-peg.pdf
- 42- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121:911. Reaffirmed 2017.

- 43- Hoffmire CA, Chess PR, Ben Saad T, Glantz JC. Elective delivery before 39 weeks: the risk of infant admission to the neonatal intensive care unit. *Matern Child Health J.* 2012 Jul;16(5):1053- 62.
- 44- Dietz PM, Rizzo JH, England LJ, et al. Early term delivery and health care utilization in the first year of life. *J Pediatr* 2012; 161:234.
- 45- Wetta L, Tita AT. Early term births: considerations in management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:89.
- 46- Parikh LI, Reddy UM, Männistö T, et al. Neonatal outcomes in early term birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:265.e1.
- 47- Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, et al. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012; 120:76.
- 48- Page JM, Snowden JM, Cheng YW, Doss AE, Rosenstein MG, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Oct;209(4):375.e1-7.
- 49- Ehrenthal DB, Hoffman MK, Jiang X, Ostrum G. Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1047.
- 50- Oshiro BT, Henry E, Wilson J, Branch DW, Varner MW; Decreasing elective deliveries before 39 weeks of gestation in an integrated health care system. *Obstet Gynecol.* 2009 Apr;113(4):804-11.
- 51- ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:386. Reaffirmed 2016.
- 52- Nakling J, Backe B. Pregnancy risk increases from 41 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:663.
- 53- De Los Santos-Garate AM, Villa-Guillen M, Villanueva-García D, et al. Perinatal morbidity and mortality in late-term and post-term pregnancy. NEOSANO perinatal network's experience in Mexico. *J Perinatol* 2011; 31:789.
- 54- Vayssière C1, Haumonte JB, Chantry A, et al. Prolonged and post- term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of

- Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(1):10-6.
- 55- Lu Y, Zhang J, Lu X, et al. Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994-2005. *BMC Public Health* 2011; 11:818.
- 56- Cheng YW1, Nicholson JM, Nakagawa S, Bruckner TA, Washington AE, Caughey AB. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):370.
- 57- Vorherr H. Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function; management of the postterm gravida. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Sep 1;123(1):67-103.
- 58- Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med* 2010; 38:111.
- 59- Clinical Practice Obstetrics Committee, Maternal Fetal Medicine Committee, Delaney M, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:800.
- 60- ACOG Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;124(2 Pt 1):390-6.
- 61- When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? The GRIT Study Group. Growth Restriction Intervention Trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67:121.
- 62- Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087.
- 63- Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:344.e1.
- 64- Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):20-4.
- 65- Robert Resnik, MD. Fetal growth restriction: Evaluation and management. Uptodate 2017. <https://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation-and->

management?source=search_result&search=fetal%20growth%20restriction
&selectedTitle=1~150#H10.

- 66- Bond DM, Gordon A, Hyett J, de Vries B, Carberry AE, Morris J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24;(11)
- 67- Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 12;7:CD008968.
- 68- Protocolo de Inducción del Parto. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. SEGO. Junio 2013
- 69- Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:573.
- 70- Uyar Y, Erbay G, Demir BC, Baytur Y. Comparison of the Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Sep;280(3):357-62.
- 71- Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol* 2009; 114:261.
- 72- Bakker JJ, van der Goes BY, Pel M, et al. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD007707.
- 73- Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, et al. Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1066.
- 74- Gómez Laencina AM, Sánchez FG, Gimenez JH, Martínez MS, Valverde Martínez JA, Vizcaíno VM. Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):799-804.
- 75- Bajpai N, Bhakta R, Kumar P, Rai L, Hebbar S. Manipal Cervical Scoring System by Transvaginal Ultrasound in Predicting Successful Labour Induction. *J Clin Diagn Res*. 2015 May;9(5):QC04-9.

- 76- Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Digital and transvaginal ultrasound cervical assessment for prediction of successful labor induction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Jan;100(1):52-5.
- 77- Uygur D, Ozgu-Erdinc AS, Deveer R, Aytan H, Mungan MT. Fetal fibronectin is more valuable than ultrasonographic examination of the cervix or Bishop score in predicting successful induction of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;55(1):94-7.
- 78- Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):568-73.
- 79- Khazardoost S, Ghotbizadeh Vahdani F., Latifi S, Bornha S, Tahani M, Rezaei MA, Shafaat M. Pre-induction translabial ultrasound measurements in predicting mode of delivery compared to bishop score: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Oct 28;16(1):330.
- 80- Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2016Mar;44(2):167-78.
- 81- Wozniak S1, Czuczwar P1, Szkodziak P1, Paszkowski T. Usefulness of elastography in predicting the outcome of Foley catheter labour induction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Jun;55(3):245-50.
- 82- Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul;38(1):52-6.
- 83- Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaides KH. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Oct;44(4):468-75.
- 84- Swiatkowska-Freund M, Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 Apr 21;9:245-254.
- 85- Al-Harmi J1 Chibber R, Fouda M, Mohammed ZK, El-Saleh E, Tasneem AIs membrane sweeping beneficial at the initiation of labor induction? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jul;28(10):1214-8.

- 86- Konopka CK, Morais EN, Naidon D, Pereira AM, Rubin MA, Oliveira JF, Mello CF. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful dinoprostone-induced labor. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Jan;46(1):91-7.
- 87- Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E and E, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Aug;296(2):167- 179.
- 88- Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003101.
- 89- Chen W, Xue J, Peprah MK, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG* 2016; 123:346.
- 90- Jozwiak et al. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378(9809):2095-103.
- 91- Jozwiak et al. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature.
- 92- Løkkegaard E, Lundstrøm M, Kjær MM, Christensen IJ, Pedersen HB, Nyholm H. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):797-802. Prospective multi- centre randomised trial comparing induction of labour with a double-balloon catheter versus dinoprostone. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 170 (2013) 137–145
- 93- Du C, Liu Y, Liu Y, Ding H, Zhang R, Tan J. Double-balloon catheter vs. dinoprostone vaginal insert for induction of labor with an unfavorable cervix. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jun;291(6):1221-7.
- 94- Suffecool K, Rosenn BM, Kam S, Mushi J, Foroutan J, Herrera K. Labor induction in nulliparous women with an unfavorable cervix: double balloon catheter versus dinoprostone. *J Perinat Med.* 2014 Mar;42(2):213-8.

- 95- ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:386. Reaffirmed 2016.
- 96- Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866.
- 97- Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):582-90.
- 98- Döbert M, Brandstetter A, Henrich W1, Rawnaq T, Hasselbeck H, Döbert TF, Hinkson L, Schwaerzler P. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *J Perinat Med*. 2017 Jun 26.
- 99- 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;122:468.
- 100- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD000941.
- 101- Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):624.e1-9.
- 102- Jha N, Sagili H, Jayalakshmi D, Lakshminarayanan S. Comparison of efficacy and safety of sublingual misoprostol with intracervical dinoprostone gel for cervical ripening in prelabour rupture of membranes after 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jan;291(1):39-44.
- 103- Veena B, Samal R, Inbaraj LR, George CE. Sublingual Misoprostol (PGE1) Versus Intracervical Dinoprostone (PGE2) Gel for Induction of Labour: A Randomized Control Trial. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Oct;66(Suppl 1):122-8
- 104- Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, Calixte R, Vintzileos A. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Nov;29(22):3732-6.
- 105- 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 Jan;210(1):56.e1-6.
- 106- 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 Aug;122 (2 Pt 1):201-9.
- 107- Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, et al. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:647.
- 108- Jozwiak M Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M study) and systematic review and meta-analysis of literature. *Am J Perinatol.* 2014 Feb;31(2):145-56.
- 109- Ten Eikelder ML et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet.* 2016 Apr 16;387(10028):1619-28.
- 110- Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):1357-1364.
- 111- Garba I, Muhammed AS, Muhammad Z, Galadanci HS, Ayyuba R, Abubakar IS. Induction to delivery interval using transcervical Foley catheter plus oxytocin and vaginal misoprostol: A comparative study at Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2016 Jul- Sep;15(3):114-9.
- 112- Lanka S, Surapaneni T, Nirmalan PK. Concurrent use of Foley catheter and misoprostol for induction of labor: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jun;40(6):1527-33.
- 113- Alfirevic Z1 et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016 Aug;20(65):1-584.
- 114- Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD001233.
- 115- Sayed Ahmed WA, Ibrahim ZM, Ashor OE, Mohamed ML, Ahmed MR, Elshahat AM. Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-

- induction cervical ripening in postdates primigravidae. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Nov;42(11):1489-1494.
- 116- Hoppe KK, Schiff MA, Peterson SE, Gravett MG. 30 mL Single versus 80 mL double-balloon catheter for pre-induction cervical ripening: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1919-25.
- 117- Fruhman G, Gavard JA, Amon E, Flick KV, Miller C, Gross GA. Tension compared to no tension on a Foley transcervical catheter for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):67.e1-67.e9
- 118- Elliott CL, Brennand JE, Calder AA. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. *Obstet Gynecol* 1998;92:804.
- 119- Berkane N, Verstraete L, Uzan S, et al. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:114.
- 120- Sharma C, Soni A, Gupta A2, Verma A, Verma S. Mifepristone vs balloon catheter for labor induction in previous cesarean: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Aug;296(2):241-248
- 121- Simmonds KE, Beal MW, Eagen-Torkko MK. Updates to the US Food and Drug Administration Regulations for Mifepristone: Implications for Clinical Practice and Access to Abortion. *J Midwifery Womens Health.* 2017 May;62(3):348-352.
- 122- Ohannessian A, Baumstarck K, Maruani J, Cohen-Solal E, Auquier P, Agostini A. Mifepristone and misoprostol for cervical ripening in surgical abortion between 12 and 14 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jun;201:151-5.
- 123- Chaudhuri P, Datta S. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for induction of labor in intrauterine fetal death: A randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Dec;41(12):1884-90.
- 124- Qian J et al. Efficacy and safety of mifepristone combined with misoprostol for termination of pregnancy between 8 and 16 weeks of gestation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015 Jul;50(7):505-9.
- 125- Brennand JE, Calder AA, Leitch CR, et al. Recombinant human relaxin as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:775.

- 126- Weiss G, Teichman S, Stewart D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of relaxin for cervical ripening in post-delivery date pregnancies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1160:385.
- 127- Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 :CD003097.
- 128- Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Corticosteroids for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003100.
- 129- Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD003099.
- 130- Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD006901.
- 131- Buhimschi I, Ali M, Jain V, et al. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod* 1996;11:1755–66.
- 132- Thompson AJ, Lunan CB, Cameron AD, et al. Nitric oxide donors induce ripening of the human cervix: A randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1054–7.
- 133- Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granstrom L, Norstrom A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:50.e1-5
- 134- Habid SM, Enam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:57-61.
- 135- Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 5;12:CD006901.
- 136- Chwalisz K, Sholz P, Hegele-Hartung CH, et al. Cervical ripening with interleukin 1&b.beta; and tumor necrosis factor-&b.alpha; (TNF) in pregnant guinea pigs [abstract S27]. Society for Gynecological Investigation, Scientific Program and Abstracts, 40th Annual Meeting, Toronto, Ontario, 1993.

- 137- Kehl S et al. Sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term (CRBplus trial): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BJOG*. 2015 Jan;122(1):129-36.
- 138- Double-balloon catheter and sequential oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Sep;204:78-82.
- 139- Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Dec;128(6):1357-1364.
- 140- Schoen CN, Grant G, Berghella V, Hoffman MK, Sciscione A. Intracervical Foley Catheter With and Without Oxytocin for Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2017 Jun;129(6):1046-1053.
- 141- Connolly KA et al
A randomized trial of Foley balloon induction of labor trial in nulliparas (FIAT-N). *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Sep;215(3):392.e1-6.
- 142- Motaze NV, Mbuagbaw L, Young T. Prostaglandins before caesarean section for preventing neonatal respiratory distress. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD010087.
- 143- Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing DA. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG* 2017; 124:796.
- 144- McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Evaluation of a Transcervical Foley Catheter as a Source of Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 126:539.
- 145- Zenzmaier C, Leitner H, Brezinka C, Oberaigner W, König-Bachmann M. Maternal and neonatal outcomes after induction of labor: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1175-1183.
- 146- Bala A, Bagga R, Kalra J, Dutta S. Early versus delayed amniotomy during labor induction with oxytocin in women with Bishop's score of ≥ 6 : a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug 9:1-8.
- 147- Patabendige M, Jayawardane A. Foley catheter for cervical priming in induction of labour at University Obstetrics Unit, Colombo, Sri Lanka: a

- clinical audit with a patient satisfaction survey. *BMC Res Notes*. 2017 Apr 12;10(1):155.
- 148- Boyon C, Monsarrat N, Clouqueur E, Deruelle P. Cervical ripening: is there an advantage for a double-balloon device in labor induction? *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Oct;42(10):674-80
- 149- Jagielska I1, Kazdepka-Ziemińska A, Janicki R, Fórmaniak J, Walentowicz-Sadłeczka M, Grabiec M. Evaluation of the efficacy and safety of Foley catheter pre-induction of labor. *Ginekol Pol*. 2013 Mar;84(3):180-5.
- 150- Kehl S, Weiss C, Rath W. Balloon catheters for induction of labor at term after previous cesarean section: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204:44.
- 151- Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009792.
- 152- Dodd JM1, Crowther CA, Grivell RM, Deussen AR. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 26;7:CD004906.
- 153- McDonagh MS, Osterweil P, Guise JM. The benefits and risks of inducing labour in patients with prior caesarean delivery: a systematic review. *BJOG* 2005; 112:1007.
- 154- Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, et al. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol* 2007; 109:262.
- 155- Abreu-Silva J, Castro J, Maia C, Pinho M, Carvalho C. Trial of labour after caesarean section: Two-year analysis at a Portuguese centre. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Aug;37(6):704-708.
- 156- https://consensus.nih.gov/2010/images/vbac/vbac_statement.pdf (Accessed on September 12, 2016).
- 157- West HM, Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6:CD009792.
- 158- Rath W, Tsikouras P. Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section - Forever a "No Go"? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Nov;75(11):1140-1147.
- 159- Cheuk QK, Lo TK, Lee CP, Yeung AP. Double balloon catheter for induction of labour in Chinese women with previous caesarean section:

- one-year experience and literature review. *Hong Kong Med J*. 2015 Jun;21(3):243-50.
- 160- Souza AS, Medeiros Junior Wde M, de Araújo BB, Coelho IC, Guerra GV. Mechanical method of induction of labor in high-risk pregnant women with previous cesarean section. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015 Mar;37(3):127-32.
- 161- Sananès N et al. Efficacy and safety of labour induction in patients with a single previous caesarean section: a proposal for a clinical protocol. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct;290(4):669-76.
- 162- Rossi AC, Mullin PM, Chmait RH. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:523.
- 163- Tavares MV, Domingues AP, Nunes F, Tavares M, Fonseca E, Moura P. Induction of labour vs. spontaneous vaginal delivery in twin pregnancy after 36 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;37(1):29-32
- 164- Jonsson M. Induction of twin pregnancy and the risk of caesarean delivery: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jun 16;15:136.
- 165- De Castro H, Haas J, Schiff E, Sivan E, Yinon Y, Barzilay E. Trial of labour in twin pregnancies: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016 May;123(6):940-5.
- 166- Mei-Dan E, Asztalos EV, Willan AR, Barrett JF. The effect of induction method in twin pregnancies: a secondary analysis for the twin birth study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jan 6;17(1):9.
- 167- Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, et al. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:318.e1.
- 168- Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087.
- 169- Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:344.e1.
- 170- van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced

- labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:406.e1.
- 171- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99:490.
- 172- Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:154.
- 173- Chavakula PR, Benjamin SJ, Abraham A, Londhe V, Jeyaseelan V, Mathews JE. Misoprostol versus Foley catheter insertion for induction of labor in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 May;129(2):152-5.
- 174- Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, et al. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD007701.
- 175- Kelly AJ, Alfirevic Z, Ghosh A. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD007372.
- 176- ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:386. Reaffirmed 2016.
- 177- Cundiff GW, Simpson ML, Koenig N, Lee T. Observational Study of Neonatal Safety for Outpatient Labour Induction Priming with Dinoprostone Vaginal Insert. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 May;39(5):354-360.
- 178- Ponmalar J, Benjamin SJ, Abraham A, Rathore S, Jeyaseelan V, Mathews JE. Randomized double-blind placebo controlled study of preinduction cervical priming with 25 µg of misoprostol in the outpatient setting to prevent formal induction of labour. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jan;295(1):33-38.
- 179- Wilkinson C, Adelson P, Turnbull D. A comparison of inpatient with outpatient balloon catheter cervical ripening: a pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 May 28;15:126.
- 180- Austin K, Chambers GM, de Abreu Lourenco R, et al. Cost-effectiveness of term induction of labour using inpatient prostaglandin gel versus outpatient Foley catheter. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55:440.

- 181- Vijgen SM et al. Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct;170(2):358-63.
- 182- van Baaren GJ, Cost-effectiveness of induction of labour at term with a Foley catheter compared to vaginal prostaglandin E gel (PROBAAT trial). *BJOG.* 2013 Jul;120(8):987-95.
- 183- Bierut A, et al. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries- An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. *Adv Ther.* 2016 Oct;33(10):1755-1770.
- 184- Ten Eikelder M et al. Comparing induction of labour with oral misoprostol or Foley catheter at term: cost-effectiveness analysis of a randomised controlled multi-centre non-inferiority trial. *BJOG.* 2017 Apr 25.
- 185- Alfirevic Z et al. Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2016 Aug;123(9):1462- 70.
- 186- Petrou S, Taher S, Abangma G, Eddama O, Bennett P. Cost- effectiveness analysis of prostaglandin E2 gel for the induction of labour at term. *BJOG.* 2011 May;118(6):726-34.
- 187- MacKenzie IZ, Magill P, Burns E. Randomised trial of one versus two doses of prostaglandin E2 for induction of labour: 2. Analysis of cost. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):1068-7
- 188- Beckmann M, Merollini K, Kumar S, Flenady V. Induction of labor using prostaglandin vaginal gel: cost analysis comparing early amniotomy with repeat prostaglandin gel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:96-101.
- 189- Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, Calixte R, Vintzileos A. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Nov;29(22):3732-6.
- 190- Eddama O et al. The cost-effectiveness of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate prior to induction of labour. *BJOG.* 2009 Aug;116(9):1196-203.

- 191- Aral I, Köken G, Bozkurt M, Sahin FK, Demirel R. Evaluation of the effects of maternal anxiety on the duration of vaginal labour delivery. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(1):32-6.
- 192- SEGO. Estudio de Siniestralidad Ginecología y Obstetricia. Responsabilidad Civil Profesional. España 1994/2004.
- 193- Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009 Apr;116(5):626- 36.
- 194- Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG.* 2014 May;121(6):674-85; discussion 685.
- 195- Walker KF, Malin G, Wilson P, Thornton JG. Induction of labour versus expectant management at term by subgroups of maternal age: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:1-5.
- 196- Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ.* 2012 May 10;344:e2838
- 197- Darney BG et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013 Oct;122(4):761-9.
- 198- Rhinehart-Ventura J, Eppes C, Sangi-Haghpeykar H, Davidson C. Evaluation of outcomes after implementation of an induction-of- labor protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):301.e1-7.
- 199- Pevzner L, Rayburn WF, Rummey P, Wing DA (2009) Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):261–267
- 200- Resnik R (2002) Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 99(3):490–496
- 201- Liu A, Lv J, Hu Y, Lang J, Ma L, Chen W (2014) Efcacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Res* 40(4):897–906 13.

- 202- Bishop EH (1964) Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24:266–268
- 203- Chavakula PR, Benjamin SJ, Abraham A, Londhe V, Jeyaseelan V, Mathews JE (2015) Misoprostol versus Foley catheter insertion for induction of labor in pregnancies affected by foetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 129(2):152–155.
- 204- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfrevic Z (1999) Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 106(8):798–803.
- 205- Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD (2001) Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344(1):38–47.
- 206- Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahon MJ (2004) Randomized trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women. *Am J Perinatol* 21(3):139–146
- 207- Ben-Haroush A, Yogev Y, Glickman H, Kaplan B, Hod M, Bar J (2004) Mode of delivery in pregnancies with suspected foetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83(1):52–57.
- 208- He Y, Hu J, Zhang X, Huang H, Chen Q (2014) Clinical analysis of double-balloon catheter for cervical ripening in 66 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 49(10):741–745.
- 209- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP (2001) Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 345(1):3–8 23.
- 210- De Bonrostro Torralba C, Tejero Cabrejas EL, Marti Gamboa S, Lapresta Moros M, Campillos Maz JM, Castán Mateo S (2017) Double-balloon catheter for induction of labour in women with a previous cesarean section could it be the best choice? *Arch Gynecol Obstet* 295(5):1135–1143.
- 211- WHO (2011) WHO Recommendations for induction of labour. World Health Organization, Geneva. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131963/>. Accessed 31 July 2017.
- 212- Public Health Services provided by Centers of Andalusia Public Health System (2015) Orden 18 November 2015. BOJA 228. <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2015/228/2>. Accessed 15 April 2017

- 213- Allen VM, O'Connell CM, Farrell SA, Baskett TF (2005) Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 193(1):192–197
- 214- Geller EJ, Wu JM, Jannelli ML, Nguyen TV, Visco AG (2010) Maternal outcomes associated with planned vaginal versus planned primary cesarean delivery. *Am J Perinatol* 27(9):675–683
- 215- Bost BW (2003) Cesarean delivery on demand: what will it cost? *Am J Obstet Gynecol* 188(6):1418–1423
- 216- Declercq E, Barger M, Cabral HJ et al (2007) Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compare with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 109(3):669–677
- 217- Kazandjian VA, Chaulk CP, Ogunbo S, Wicker K (2007) Does a cesarean section delivery always cost more than a vaginal delivery? *J Eval Clin Pract* 13(1):16–20
- 218- Van Baaren GJ, Jozwiak M, Opmeer BC et al (2013) Cost-effectiveness of induction of labour at term with a Foley catheter compared to vaginal prostaglandin E2 gel (PROOBAT trial). *BJOG* 120(8):987–995.
- 219- Garcia-Simon R, Montañes A, Clemente J et al (2016) Economic implications of labor induction. *Int J Gynaecol Obstet* 133(1):112–115.
- 220- von Elm et al. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22(2): 144-50.

