



FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA
TESIS DOCTORAL

**Maduración pre-inducción de parto. Comparación
entre dinoprostona y misoprostol con objetivación de
dinámica uterina mediante electrohisterografía: Un
enfoque pragmático.**

AUTOR:

Isauro Rogelio Monfort Ortiz

Licenciado en Medicina

DIRECTORES:

Prof. Alfredo Perales Marín

Dr. José Alberola Rubio

Valencia, Octubre 2019

Prof. Alfredo Perales Marín, Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **“Maduración pre-inducción de parto. Comparación entre dinoprostona y misoprostol con objetivación de dinámica uterina mediante electrohisterografía: Un enfoque pragmático.”** ha sido realizado íntegramente por D. Isauro Rogelio Monfort Ortiz bajo mi dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como **TESIS DOCTORAL** ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,

Fdo. Prof. Alfredo Perales Marín

Dr. José Alberola Rubio, Director Científico de la Unidad de Investigación y Desarrollo en Bioelectrónica, Procesamiento de Señales y Algoritmia del Instituto de Investigación Sanitaria la Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **“Maduración pre-inducción de parto. Comparación entre dinoprostona y misoprostol con objetivación de dinámica uterina mediante electrohisterografía: Un enfoque pragmático.”** ha sido realizado íntegramente por D. Isauro Rogelio Monfort Ortiz bajo mi dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como **TESIS DOCTORAL** ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,

Fdo. Dr. José Alberola Rubio

Sed fugit interea, fugit irreparabile tempus

Virgilio (70 a. C.- 19 a. C.)

El presente proyecto de tesis doctoral ha sido realizado gracias a la colaboración del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y la Universidad Politécnica de Valencia (UPV).

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer con unas palabras a todos los compañeros, amigos y familia que me han ayudado a que este proyecto vea la luz.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. José Alberola Rubio, uno de mis directores de tesis, maestro y sobre todo amigo, gracias por tu santa paciencia y confianza desde el primer momento. Gracias por siempre estar disponible para poner esos monitores tan molones, sin ti esto no sería posible, al conocerme no sabías que el camino sería tan largo, pero al final lo hemos conseguido.

Al Prof. Alfredo Perales, por la paciencia, confianza y ayuda inestimable durante este tiempo, y por enseñarme que siempre existe una pajarita para cada ocasión.

A todas las personas que conforman el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Fe. A los médicos adjuntos, residentes, matronas y auxiliares, que con su apoyo y ayuda altruista han hecho posible que este estudio funcione. A mis amigos y compañeros residentes, en especial a mi querida guardia. A los miembros del equipo de la Universidad Politécnica de Valencia que gracias al análisis de los registros electrohisterográficos este trabajo ha sido posible.

A mis queridos padres y hermana. A mi papá Carlos, que ya no está con nosotros, tus enseñanzas perduran siempre y gracias por tu apoyo incondicional cuando quise emprender el camino de estudiar Medicina, gracias papa. A mi mamá Isabel, a quien quiero tanto y admiro, gracias por sacarme adelante. A mi hermanita Carla, desde que llegaste a nuestras vidas siempre has sido un motivo para luchar, et “vull molt”.

A uno de los motores de mi vida, gracias mi querida y amada Tere, ya sabes lo que significas para mí. Te conocí en la residencia haciendo esta especialidad que tanto amamos y hoy seguimos un camino juntos que espero nunca se acabe. Gracias por estar siempre allí, en los peores momentos, por aguantar mis berrinches y por tu amor incondicional.

Dedicada a:

A mis padres

A mi hermana

A Tere

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Inducción del Parto	3
1.1.1. Concepto de inducción del parto	3
1.1.2. Terminología.....	3
1.1.3. Cambios fisiológicos previos al parto	4
1.1.4. Relevancia y estado actual.....	6
1.1.5. Tasa de cesárea e inducción de parto	7
1.1.6. Indicaciones	8
1.1.7. Contraindicaciones.....	12
1.2. Valoración previa a la inducción	13
1.2.1. Predictores del éxito en el parto inducido.....	13
1.2.2. Inducción fallida.....	17
1.3. Métodos de inducción	18
1.3.1. El método ideal	18
1.3.2. Limitación de los datos disponibles.....	18
1.3.3. Métodos no farmacológicos	19
1.3.4. Métodos farmacológicos	20
1.3.5. Complicaciones comunes en la IDP farmacológica	26
1.3.6. Métodos de maduración cervical.....	29
1.4. Maduración cervical con prostaglandinas	33
1.4.1. Aspectos generales de las prostaglandinas	33
1.4.2. Papel de las prostaglandinas en la maduración cervical	36
1.4.2. Tipos de prostaglandinas.....	38
1.5. Introducción a la Electrohisterografía	47
1.5.1. Bases de la contracción uterina	47
1.5.2. Inicio del trabajo de parto y bioquímica de la contracción uterina.....	49
1.5.3. Monitorización clínica de la actividad uterina	55
1.5.4. Electrohisterograma.....	58
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	65
3. HIPÓTESIS	69

4. OBJETIVOS.....	73
4.1. Objetivo General	75
4.2. Objetivos Específicos	75
5. MATERIAL Y MÉTODO	77
5.1. Diseño del estudio	79
5.2. Periodo de estudio	79
5.3. Aprobación ética	79
5.4. Población de estudio	79
5.4.1. Criterios de inclusión	80
5.4.2. Criterios de exclusión	80
5.5. Tamaño muestral	81
5.6. Grupos de estudio	81
5.7. Métodos y Protocolo de maduración cervical	82
5.8. Variables a estudio	87
5.8.1. Características basales de la población	87
5.8.2. Periodo de maduración	87
5.8.3. Éxito de la maduración cervical	88
5.8.4. Vía del parto	89
5.8.5. Seguridad materna y fetal	89
5.9. Método estadístico	90
5.10. Fuente de recogida de datos	90
5.11. Monitorización de la dinámica uterina y Estudio electrohisterográfico	91
6. RESULTADOS	95
6.1. Características basales de la población	98
6.1.1. Variables sociodemográficas	98
6.1.2. Índice de Bishop previo a la maduración cervical	99
6.2. Periodo de maduración	99
6.2.1. Tiempo maduración cervical.....	99
6.2.2. Dosis agentes maduradores.....	100
6.2.3. Alteraciones registro cardiotocográfico	100

6.2.4. Patrón de dinámica uterina	101
6.3. Valoración del éxito del proceso de maduración.....	102
6.3.1. Tiempo hasta periodo activo de parto	102
6.3.2. Inducción con oxitocina.....	102
6.3.3. Parto vaginal antes de 24 horas y tiempo hasta parto	103
6.4. Vía del parto.....	104
6.4.1. Tasa de cesárea según indicación	104
6.5. Seguridad materna y fetal	105
6.5.1. Resultados perinatales	105
6.5.2. Equilibrio ácido-base cordón umbilical.....	106
6.5.3. Complicaciones maternas durante el postparto	107
6.6. Parto vaginal y Índice de Bishop	108
6.6.1. Parto vaginal antes de 24 horas y Bishop muy desfavorable.....	108
6.6.2. Misoprostol y Índice de Bishop	110
6.6.3. Dinoprostona y Índice de Bishop	111
6.6.4. Inducción fallida y Índice de Bishop	111
6.7. Estudio electrohisterográfico (EHG)	112
6.7.1. Características población EHG	112
6.7.2. Registro EHG simultáneo con RCTG	113
6.7.3. Respuesta mioeléctrica uterina al Misoprostol.....	114
6.7.4. Respuesta mioeléctrica uterina a la Dinoprostona	117
6.7.5. Respuesta mioeléctrica uterina: Misoprostol vs Dinoprostona	120
7. DISCUSIÓN	123
7.1. Tamaño muestral	125
7.2. Características basales de la población	125
7.2.1. Edad gestacional e indicación inducción	125
7.2.2. Paridad	126
7.2.3. Índice de masa corporal	127
7.2.4. Índice de Bishop previo a la maduración cervical	128
7.3. Protocolo maduración cervical	128
7.3.1. Método y dosificación prostaglandinas.....	128
7.3.2. Tiempo maduración cervical.....	130
7.3.3. Dosis agentes maduradores.....	132
7.4. Valoración del éxito del proceso de maduración.....	132

7.4.1. Periodo activo de parto	133
7.4.2. Necesidad de inducción con oxitocina	134
7.4.3. Vía del parto	135
7.4.4. Parto vaginal antes de 24 horas.....	137
7.4.5. Parto vaginal y Índice de Bishop	139
7.5. Seguridad materna y fetal	140
7.5.1. Alteraciones del registro cardiotocográfico.....	140
7.5.2. Líquido amniótico meconial.....	142
7.5.3. Resultados perinatales	143
7.5.4. Complicaciones maternas.....	144
7.6. Estudio electrohisterográfico	146
7.6.1. Registro EHG simultáneo con RCTG	147
7.6.2. Respuesta mioeléctrica uterina al Misoprostol.....	147
7.6.3. Respuesta mioeléctrica uterina a la Dinoprostona	148
7.6.4. Respuesta mioeléctrica uterina: Misoprostol vs Dinoprostona	149
7.7. Limitaciones	150
7.8. Líneas de investigación futuras	152
8. CONCLUSIONES	153
9. BIBLIOGRAFÍA	157
10. ANEXOS.....	187
10.1. ANEXO I.- Hoja de información al paciente	189
10.2. ANEXO II.- Consentimiento Informado	194
10.3. ANEXO III.- Artículo número 1	196
10.4. ANEXO IV.- Artículo número 2	206

ÍNDICE DE SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADP	Difosfato de adenosina
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Trifosfato de adenosina
AUC	Área bajo la curva
Ca ²⁺	Calcio
Cl-	Cloro
cm	Centímetros
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
ECG	Electrocardiograma
EHG	Electrohisterograma/electrohisterografía
EMG	Electromiograma uterino
EP	E prostanoide
EVP	Embarazo en vías de prolongación
FCF	Frecuencia cardiaca fetal
F1	Frecuencia de ocurrencia de las ráfagas
F2	Contenido espectral
FWL	Banda de baja frecuencia
FWH	Banda de alta frecuencia
GAG	Glucosaminoglicanos
GBS	Estreptococo del grupo B
G1S	Éxito de Misoprostol
G1F	Fallo de Misoprostol
G2S	Éxito de Dinoprostona
G2F	Fallo de Dinoprostona
HA	Hialuronato
H/L	Relación entre energía de alta y baja frecuencia
IDP	Inducción del parto
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IF	Inducción fallida
IL-8	Interleucina-8

IUP	Presión intrauterina
iNOS	Óxido nítrico sintetasa inducida
K+	Potasio
Lpm	Latidos por minuto
LZ	Complejidad binaria de Lempel-Ziv
IMC	Índice de Masa Corporal
mcg	Microgramos
MF	Frecuencia media
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mV	Milivoltios
Na+	Sodio
NCT	Número de contracciones
nm	Nanómetros
NSO	Núcleo magnocelular supraóptico
NPV	Núcleo magnocelular paraventricular
PAP	Periodo activo de parto
PMU	Unidades pseudo-Montevideo
RCTG	Registro cardiotocográfico
RPBF	Riesgo de pérdida de bienestar fetal
RR	Riesgo relativo
ROC	Característica operativa del receptor
SampEn	Entropía de la muestra
s	Segundos
UAI	Índice de actividad uterina
μ V	Microvoltios
%	Porcentaje

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Índice de Bishop

Tabla 2. Ejemplos de protocolos de administración de oxitocina

Tabla 3. Características basales de la población

Tabla 4. Índice de Bishop previo a la maduración cervical

Tabla 5. Distribución de dosis agentes maduradores

Tabla 6. Alteraciones del registro cardiotocográfico durante la maduración

Tabla 7. Patrón de dinámica uterina registrada en el RCTG durante la maduración

Tabla 8. Evolución Índice de Bishop durante inducción en pacientes que requirieron inducción con oxitocina para alcanzar PAP

Tabla 9. Variables referidas al éxito de la maduración cervical

Tabla 10. Vía del parto

Tabla 11. Tipos de indicación de las cesáreas

Tabla 12. Variables seguridad fetal

Tabla 13. Resultados ph cordón recién nacido de toda la muestra

Tabla 14. Resultados ph cordón recién nacido casos de cesárea por RPBF

Tabla 15. Complicaciones maternas postparto

Tabla 16. Distribución muestral en función del índice de Bishop

Tabla 17. Parto vaginal antes de 24 horas en función del Índice de Bishop

Tabla 18. Parto vaginal antes de 24 horas en pacientes con Índice de Bishop “muy desfavorable”

Tabla 19. Parto vaginal antes de 24 horas del grupo misoprostol en función del Bishop

Tabla 20. Parto vaginal antes de 24 horas del grupo dinoprostona en función del Bishop

Tabla 21. Índice de Bishop pre-inducción en función de la vía del parto

Tabla 22. Características de la inducción de parto del estudio con electrohisterografía

Tabla 23. Significación estadística ($p < 0.05$) de los parámetros de EHG en ventanas de 30 minutos después de la administración del fármaco en comparación con el estado basal

Tabla 24. Variables eficacia misoprostol y dinoprostona en subgrupo de pacientes nulíparas

Tabla 25. Dosis usadas de prostaglandinas en estudios similares

Tabla 26. Tasa de cesárea comparado con estudios similares

Tabla 27. Parto vaginal en menos de 24 horas comparado con estudios similares

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Remodelación cervical. Etapas de la función cervical durante el embarazo y el puerperio

Figura 2. Síntesis de las hormonas neuro-hipofisarias

Figura 3. Efectos de las prostaglandinas en el músculo liso uterino en función de los subtipos de receptores.

Figura 4. Niveles plasmáticos de misoprostol según la vía de administración (oral vs vaginal)

Figura 5. Dos contracciones uterinas registradas con catéter de presión intrauterina

Figura 6. Contractilidad uterina durante el embarazo y el parto.

Figura 7. Tocodinamómetro

Figura 8. Catéter de presión intrauterina

Figura 9. Descripción teórica del electrohisterograma

Figura 10. Registro simultáneo de presión intrauterina, tocografía externa y electrohisterografía

Figura 11. Grupos de Estudio

Figura 12. Dispositivo dinoprostona 10mg de liberación prolongada

Figura 13. Comprimidos misoprostol 25 mcg

Figura 14. Protocolo Inducción del Parto sin cesárea previa del HUP La Fe

Figura 15. Distribución electrodos monopares para el estudio con EHG

Figura 16. Ejemplo de registro de EHG

Figura 17. Ejemplo de registro tocográfico con registro de EHG de una mujer que alcanzó PAP en el grupo misoprostol

Figura 18. Ejemplo de registro tocográfico con registro de EHG de una mujer que alcanzó PAP en el grupo dinoprostona

Figura 19. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de Misoprostol

Figura 20. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de Misoprostol

Figura 21. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de Misoprostol

Figura 22. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de dinoprostona

Figura 23. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de dinoprostona

Figura 24. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de dinoprostona

Figura 25. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de éxito de misoprostol y dinoprostona

Figura 26. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de éxito de misoprostol y dinoprostona

Figura 27. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de éxito de misoprostol y dinoprostona

1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Inducción del Parto

En diversas ocasiones, por indicación materna o fetal, el obstetra se encuentra con el dilema de finalización de la gestación ante una situación de riesgo para la madre y/o el feto. Es en ese momento cuando entra en juego la inducción del parto, a continuación, detallaremos generalidades acerca de este proceso.

1.1.1. Concepto de inducción del parto

La inducción del parto (IDP) se refiere a las técnicas y métodos obstétricos, farmacológicos o mecánicos, que buscan de forma artificial estimular las contracciones uterinas para lograr el parto vía vaginal antes del inicio del parto espontáneo (SEGO, 2013).

1.1.2. Terminología

La definición previa admite diferentes terminologías y es importante aclarar el concepto de maduración cervical, este proceso se debe considerar como parte de la inducción del parto ya que no hay evidencia que considere la maduración cervical independientemente de la inducción del parto (SEGO, 2013).

La maduración cervical es un proceso complejo, es la suma de cambios bioquímicos y funcionales que comienzan en el primer trimestre de la gestación y progresan hasta el término, estos cambios producen un ablandamiento físico y aumento de la distensibilidad del cuello uterino, lo que en última instancia conduce a un borramiento y dilatación cervical (Maul, 2013; Timmons, 2007). Por ello entendemos que la valoración de las condiciones del cuello del útero previas al parto es uno de los apartados a tener en cuenta al decidir el modo de inicio de una inducción.

1.1.3. Cambios fisiológicos previos al parto

Nuestro conocimiento sobre el desencadenamiento del parto sigue siendo actualmente incompleto, no obstante, se sabe que el parto es un evento fisiológico que involucra un conjunto secuencial e integrado de cambios dentro del miometrio, la decidua y el cuello uterino. Estos cambios ocurren de gradualmente durante un período de días a semanas (Norwitz, 2019). En general, el trabajo de parto puede considerarse fisiológicamente como una liberación de los efectos inhibitorios del embarazo en el miometrio, en lugar de un proceso activo mediado por estimulante uterinos (López Bernal, 1995).

La regulación de la actividad uterina durante el embarazo se puede dividir en cuatro fases fisiológicas distintas (MacDonald, 1993). Una fase basal mediada por inhibidores activos que mantienen un estado de inactividad funcional uterino durante la mayor parte del embarazo, incluyen entre otros a la progesterona, la prostaciclina o prostaglandina I₂ y la relaxina. A medida que se acerca el término de la gestación, se inicia la fase de activación miometrial, siendo los estrógenos los responsables de la activación uterina, esta fase se caracteriza por una mayor expresión de receptores miometriales para las prostaglandinas y la oxitocina. Después de la activación uterina se inicia la fase estimuladora, es decir que el útero preparado se puede estimular para que se contraiga por la acción de los agonistas uterotónicos, como las prostaglandinas (E₂ y F₂ alfa) y la oxitocina. Finalmente, tras el parto ocurre la fase de involución mediada principalmente por la oxitocina (Challis, 1996).

Los cambios fisiológicos que a continuación se detallan, ocurren generalmente en el parto, por eso no se pueden achacar los mismos sólo a la acción de las contracciones uterinas (Leppert, 1995). Estos incluyen, entre otros, un aumento en la síntesis y liberación de prostaglandinas dentro del útero, un aumento en la formación de uniones actina-miosina a nivel miometrial y la regulación al alza de los receptores de oxitocina miometrial (Phaneuf, 1995). La oxitocina desencadena el parto actuando de forma directa, induciendo contracciones en el miometrio uterino e indirecta, favoreciendo la liberación de prostaglandinas por la decidua y el amnios. Para ello los receptores de oxitocina aumentan a lo largo del embarazo, alcanzando su máximo nivel antes del parto (Zeeman, 1997).

Por otra parte, el feto parece controlar el inicio del trabajo de parto mediante la coordinación del cambio en la actividad miometrial a través de la producción de hormonas esteroideas placentarias en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la

distensión mecánica del útero y la secreción de hormonas neurohipofisarias y otros estimuladores de la síntesis de prostaglandinas (Cinque, 1986; Matthews, 1996). El hipotálamo fetal produce la liberación de la CRH, la cual estimula la producción de hormona adrenocorticotropa por la hipófisis actuando sobre la corteza suprarrenal y aumentando la liberación de glucocorticoides fetales (Hallman, 2010). La CRH también estimula la producción de prostaglandinas en el corion, amnios y decidua. Existen otros factores que están implicados en la liberación de CRH como son la noradrenalina, la angiotensina II y la vasopresina (Gao, 2007; Giannoulas, 2005). Este aumento de los estrógenos al final del embarazo, por una parte, estimula la producción de oxitocina en el amnios, corion y decidua y por otra, favorecen la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) mensajero de la oxitocina, lo que se traduce en que los receptores estrogénicos pueden regular los receptores de oxitocina (Fuchs, 1986; Germain, 1996).

Finalmente, uno de los cambios que ocurren previos al inicio del parto es la remodelación cervical que se traduce en un borramiento y dilatación del cérvix, este proceso es debido a la degradación del colágeno y a un aumento del contenido de agua a nivel cervical. En general, estos cambios son inducidos por hormonas (estrógeno, progesterona, relaxina), así como por citoquinas, prostaglandinas (E2) y enzimas de síntesis de óxido nítrico (Yount, 2013).

El amnios es dentro de las membranas fetales, el principal productor de prostaglandinas, liberando un precursor de las prostaglandinas en grandes cantidades, el ácido araquidónico (Casey, 1986). Las prostaglandinas son potentes vasodilatadores, aumentan la permeabilidad vascular en el cérvix favoreciendo la llegada de neutrófilos al estroma. Además, la interleucina 8 activa a los neutrófilos y éstos a su vez liberan colagenasa que degrada el colágeno favoreciendo la maduración cervical (Norwitz, 1992).

Por otro lado, al final del embarazo hay una disminución de los receptores de progesterona lo que provoca un descenso en la concentración de colágeno y una mayor solubilidad de éste debido a la acción de la pepsina (Zakar, 2017). También, a nivel cervical se produce un aumento de los niveles del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) debido a los altos niveles de estrógenos circulantes, pudiendo también explicar así el inicio de la degradación del colágeno cervical (Ekman-Ordeberg, 2003). Aunque este proceso ocurre de forma continua durante el embarazo y puerperio, cada etapa se caracteriza por eventos bioquímicos y celulares únicos (McKeown, 2003; Word, 2007) (Figura 1).

Desafortunadamente el conocimiento incompleto y a menudo empírico, que se tiene actualmente de los mecanismos endocrinológicos que rigen el inicio del parto, hace que, pese al beneficio de la maduración cervical previa a la finalización del embarazo, se siga manteniendo el fracaso de inducción como una de las principales causas del aumento de la tasa de cesáreas (Mishanina, 2014).

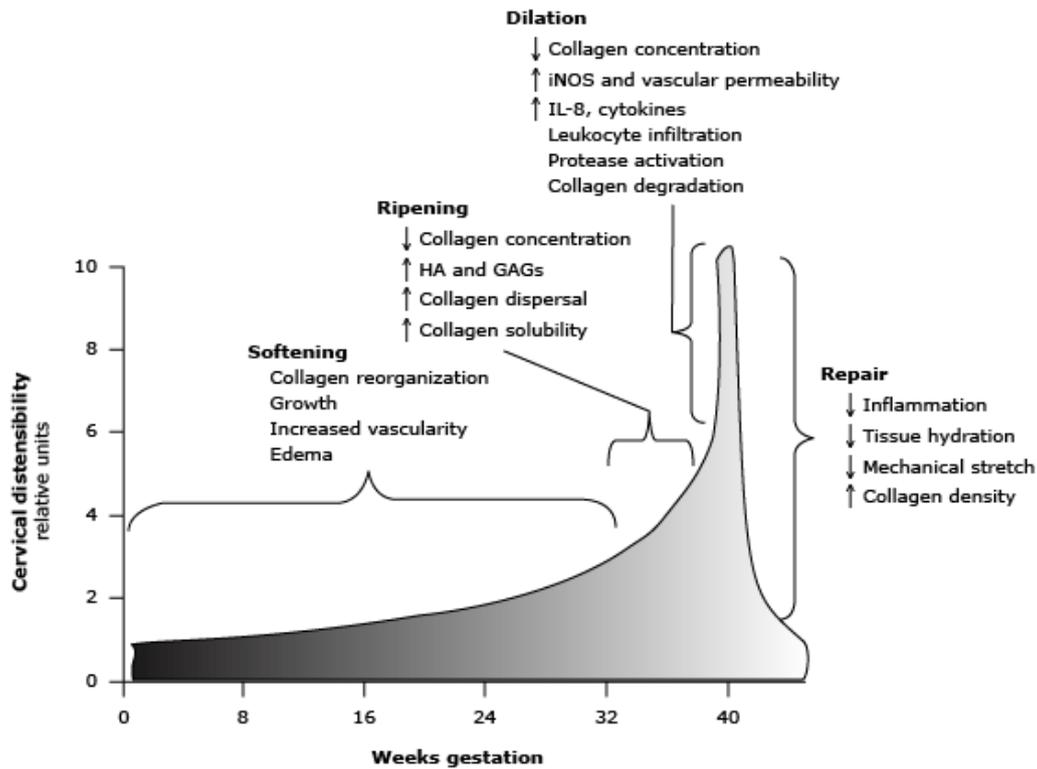


Figura 1. Remodelación cervical. Etapas de la función cervical durante el embarazo y el puerperio.

iNOS: óxido nítrico sintetasa inducida; IL-8: interleucina-8; HA: hialuronato; GAG: Glucosaminoglicanos.

Modificado de: 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.

1.1.4. Relevancia y estado actual

La inducción del parto (IDP) es considerado un tema de gran interés por parte de los Obstetras no solo porque se trate del procedimiento más frecuente dentro de la práctica clínica diaria; considerándose una práctica en aumento y alcanzando más de un 20% de todos los partos. En Estados Unidos, entre 1990 y 2012, la frecuencia general de IDP se duplicó con creces,

pasando de 9.5% en 1990 a un 23.3% en 2012 (Martin, 2013; Osterman, 2014). También porque es un procedimiento que tiene implicaciones maternas y fetales, que además implica una sobrecarga en las salas de partos con respecto a los partos que se inician de forma espontánea. Por ello, política de inducción, indicaciones y métodos disponibles necesitan ser continuamente revisados y optimizados (SEGO, 2013).

El objetivo final de la inducción del parto es reducir los riesgos maternos y fetales en comparación con el manejo expectante, es decir que indicar una inducción es sinónimo de afirmar que los riesgos de continuar la gestación son mayores que los de un parto antes de que éste se desencadene espontáneamente. Sabemos que son factores determinantes en la balanza riesgo-beneficio: la edad gestacional y por tanto la madurez pulmonar, la severidad de la condición clínica que motiva la inducción y los factores maternos relacionados con la probabilidad de éxito de la inducción como por ejemplo el estado cervical previo o la paridad. Por su complejidad, no es sencillo valorar correctamente los riesgos y beneficios. La inadecuada indicación de una inducción conllevaría una iatrogenia considerable respecto a los resultados neonatales, la tasa de cesáreas innecesaria y los costes (Nicholson, 2008; Spong, 2011).

La IDP se engloba en dos apartados fundamentales: las inducciones médicas y las inducciones electivas. Las primeras están motivadas por razones maternas, obstétricas o fetales; las electivas son objeto de debate y se justifican por razones de tipo menor e índole social o de conveniencia. Estas inducciones electivas parecen explicar al menos la mitad de todas las IDP, esto toma interés ya que la IDP no está exente de riesgos y su realización tiene una enorme trascendencia y alcance perinatal. Además, hasta la fecha los estudios prospectivos son limitados para recomendar la IDP para indicaciones electivas o marginales (Moore, 2006).

1.1.5. Tasa de cesárea e inducción de parto

Un punto importante en la IDP es su relación con el incremento de la tasa de cesáreas, sobre todo en las inducciones electivas a término, el otro punto es el referido al momento ideal para inducir una gestación en vías de prolongación. Según varios estudios de cohortes, la tasa de cesárea se multiplica por dos en gestantes nulíparas que son sometidas a IDP en comparación con aquellas en la que el inicio de parto se desencadena espontáneamente (Levine, 2014). Estos estudios presentan un importante sesgo de selección, ya que utilizan el grupo de mujeres con

inicio de parto espontáneo como grupo control, pues muchas de las mujeres con manejo expectante finalizarán en cesárea programada en lugar de iniciar el parto de forma espontánea.

El riesgo de cesárea parece estar relacionado principalmente con un cuello uterino desfavorable al inicio del parto. Esto se ve reflejado en un estudio en el que se informa de la tasa de cesárea en mujeres nulíparas con cérvix desfavorable. No se encontraron diferencias entre aquellas que se indujeron de forma electiva con la de mujeres nulíparas con cuellos uterinos desfavorables de la misma edad gestacional que siguieron una conducta expectante (Osmundson, 2011). También la paridad va a influir en la tasa de cesáreas, por ejemplo, los estudios de mujeres multíparas que han tenido un parto vaginal anterior reportan consistentemente un bajo riesgo de parto mediante cesárea por inducción fallida, y el riesgo de cesárea es menor que en las mujeres nulíparas sometidas a una inducción (Laughon, 2012). En el caso de las inducciones electivas más allá del término (a partir de la 39 semana gestación), la tasa de cesáreas está siendo objeto de ensayos clínicos aleatorizados con resultados controvertidos. Nuevos estudios afirman que la tasa de cesárea en la inducción de parto podría no verse incrementada e incluso plantean un descenso en el porcentaje de cesáreas en inducciones electivas a término (Mishanina, 2014; Gülmezoglu, 2012; Bernardes, 2016). Sin embargo, los estudios realizados carecen de la suficiente potencia estadística y validez externa (Gülmezoglu, 2012; Mishanina, 2014). Respecto a lo anterior, en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno se evitan las indicaciones marginales o electivas. Las causas de la IDP entran dentro de las inducciones con indicación médica u obstétrica, y en este grupo no hay nuevos datos que cambien la idea general del aumento de la tasa de cesáreas en los partos inducidos (SEGO, 2013).

1.1.6. Indicaciones

Finalizar la gestación está indicado cuando se considera que los riesgos maternos y fetales asociados con la continuación del embarazo son mayores que los riesgos asociados con el trabajo de parto espontáneo (ACOG, 2009). Sin embargo, el riesgo relativo (RR) de continuar el embarazo rara vez se puede determinar con precisión y va a estar influenciado por factores como el estado de madurez cervical al inicio de la inducción. Cuando se plantea finalizar un embarazo, las únicas opciones son la inducción del parto o el parto por cesárea. La inducción generalmente se prefiere cuando no hay contraindicaciones para el trabajo de parto y el parto vaginal, dado el aumento de los riesgos maternos asociados con la cesárea (Mhyre, 2014). Algunas anomalías fetales y estados de enfermedad materna justifican la inducción antes del inicio del parto. Los

ejemplos de indicaciones maternas y fetales más comunes en las que a menudo se indica la inducción incluyen (ACOG, 2009; SEGO, 2013).

- Embarazo en vías de prolongación y postérmino
- Rotura prematura de membranas
- Preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, hipertensión gestacional, hipertensión crónica
- Fallecimiento fetal
- Diabetes materna
- Restricción del crecimiento fetal
- Corioamnionitis
- Desprendimiento prematuro de placenta
- Oligoamnios
- Colestasis hepática
- Isoinmunización Rh con anemia fetal
- Gestación gemelar

1.1.6.1. Inducción del parto electiva

La inducción electiva o social hace referencia a la IDP que se realiza sin una indicación médica u obstétrica y siempre más allá de las 37 semanas de gestación, si bien se considera la 39 semana, como la edad gestacional mínima que debe considerarse una inducción electiva (Clark, 2009).

La IDP electiva supone una de las causas más importantes del incremento en las tasas de inducción de parto actuales. Presenta tres principales desventajas: la tasa de cesáreas, la morbilidad neonatal asociada y los costes derivados (Mishanina, 2014). Por el contrario, también presenta ventajas como es la disminución de la muerte fetal intrauterina inexplicada, reducción de la macrosomía fetal y sus consecuencias (Rosenstein, 2012) y reducción de los denominados “partos en camino” al hospital entre los pacientes con antecedentes de trabajo de parto rápido o que viven lejos del hospital. Por último, la inducción electiva supone un modo programado de nacer que evitará la disrupción de las responsabilidades profesionales y personales del médico, la gestante y su entorno (Ehrental, 2011).

Una de las preocupaciones en torno a las inducciones electivas es el potencial riesgo de cesárea en la fase latente debido a la duración prolongada del procedimiento. Si bien no hay suficiente evidencia científica de esta asociación, sí que queda claro que cualquier incremento en el riesgo de cesárea parece estar relacionado principalmente con un cuello uterino desfavorable al inicio del parto. Por ello, la mayoría de los estudios informan que las mujeres con cérvix favorable no tienen mayor riesgo de cesárea (Laughon, 2012; Mishanina, 2014). Por otro lado, sí que se ha visto un aumento de la morbilidad neonatal derivada de la prematuridad inadvertida asociada a las gestaciones a término, sobre todo en aquellas comprendidas entre la 37 y la 39 semana de gestación. Si bien los datos son limitados, la inducción electiva del parto en embarazos bien datados de ≥ 39 semanas no se asocia con mayor riesgo de taquipnea transitoria del recién nacido, sepsis neonatal, convulsiones, hipoglucemia, ictericia o Apgar <7 a los 5 minutos, en comparación con la conducta expectante. Por el contrario, los recién nacidos a término precoces (entre las semanas 37 y 39 de gestación) tienen mayor morbilidad neonatal y mayores necesidades de cuidados de salud durante el primer año de vida (Clarck, 2009; Ehrental, 2012).

Por lo anteriormente comentado, existe consenso de no realizar inducciones electivas antes de las 39 semanas de gestación (SEGO, 2013). Sin embargo, no hay datos suficientes para posicionarse a favor o en contra de la inducción electiva de parto más allá de la 39 semana de gestación (Clarck, 2009). Por ello, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la seguridad materna y neonatal, y determinar qué porcentaje de muertes fetales y neonatales podrían ser evitadas con la inducción electiva del parto. Tampoco disponemos de estudios con suficiente nivel de evidencia respecto al impacto de la inducción electiva de parto en relación con la tasa de cesáreas, frente a la conducta expectante. A la espera de estos, la comunidad científica en general evita la inducción electiva como vía de finalización habitual de la gestación, y en el caso particular e individualizado de optar por una inducción electiva hay acuerdo en indicarla por encima de la semana 39 de embarazo (ACOG, 2013; SEGO, 2013).

Es de destacar un ensayo aleatorizado reciente de inducción versus conducta expectante, este comparaba la inducción electiva del parto a las 39 semanas con el manejo expectante en mujeres nulíparas de bajo riesgo, incluyó a más de 6.000 pacientes, la variable primaria o principal hacía referencia a la morbilidad neonatal grave y los resultados de mortalidad perinatal, secundariamente se valoró el parto por cesárea (Grobman, 2018). No hubo diferencias en los resultados neonatales (peso al nacer, Apgar < 7 a los 5 minutos, pH de la arteria umbilical, líquido amniótico meconial, requisito para la reanimación o intubación, y la admisión en UCI neonatal). La frecuencia de parto por cesárea fue significativamente menor en el grupo de inducción que en

el grupo de manejo expectante (18.6% vs. 22.2%; RR, 0.84; IC del 95%, 0.76 a 0.93) (Grobman, 2018).

1.1.6.2. Embarazo en vías de prolongación

El inicio oportuno del trabajo de parto y el parto es un determinante importante del resultado perinatal. Tanto los partos prematuros como los nacidos postérmino se asocian con mayores tasas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal que los embarazos a término. Los embarazos a término tardíos o en vías de prolongación son aquellos que se extienden más allá de las 40+6 semanas de edad gestacional y hasta la 41+6 semanas, y están asociados con un aumento en la morbilidad y mortalidad fetal y materna (Bleicher, 2017). Por otro lado, el embarazo postérmino o prolongado se define como $\geq 42 + 0$ semanas de gestación (≥ 294 días desde el primer día del último período menstrual) (ACOG, 2013). En los Estados Unidos en 2015, los datos del certificado de nacimiento indicaron que el 0,4% de los embarazos se finalizaron más allá de las 42 semanas y el 6,5% en la semana 41 (Martin, 2017).

El diagnóstico de embarazo postérmino se basa en la estimación más precisa del médico de la fecha de parto del paciente, que se basa en la fecha de última regla (FUR) para algunos pacientes y en la datación con ultrasonido para otros. La incorrecta datación de la edad gestacional es la causa más frecuente que nos lleva a diagnosticar o considerar un embarazo postérmino; sabemos que, en los embarazos datados mediante ecografía en el primer trimestre, la prevalencia del embarazo postérmino es de alrededor del 2% y se realizan menos inducciones por esta causa que en los embarazos datados con la fecha de última regla (Whitworth, 2015). Salvo error de la fecha de última regla, los factores etiológicos son poco conocidos y, como muchas otras situaciones obstétricas, se puede considerar un marco multifactorial (Oberg, 2013). Las mujeres con mayor riesgo de embarazo postérmino son aquellas con un embarazo postérmino anterior, el riesgo se incrementa de dos a cuatro veces. Otros factores de riesgo descrito son la nuliparidad, la obesidad y la edad materna avanzada (Olesen, 2003).

La mortalidad perinatal aumenta a medida que el embarazo se extiende más allá del término, en particular después de las 41 semanas (Myers, 2002), a esto contribuye la infección intrauterina, la insuficiencia placentaria o la compresión del cordón que conducen a la hipoxia y la asfixia fetales, y la aspiración de meconio (Maiti, 2017). También muchas de las

complicaciones maternas, fetales y neonatales del embarazo postérmino son secuelas del crecimiento fetal excesivo (macrosomía) o de la insuficiencia placentaria (retraso de crecimiento, inmadurez fetal y oligoamnios) (Lu, 2011; Vorherr, 1975). Por lo anterior, debemos de promover la inducción de embarazos postérmino en las 41 semanas de gestación, independientemente del estado cervical, dado que la intervención en este momento reduce la mortalidad perinatal sin aumentar la morbilidad perinatal o la tasa de cesárea. Se estima que se necesitarían 527 inducciones a la 41+0 semanas para prevenir una muerte perinatal (Mandrizzato , 2010). Este enfoque está en general de acuerdo con las pautas profesionales que sugieren la inducción de rutina entre la 41+0 y 42+0 semanas de gestación, con el tiempo exacto durante esta semana determinado por las preferencias del médico y el paciente y las circunstancias locales (Delaney, 2008). Por otro lado, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomienda la inducción del trabajo de parto después de las 42 semanas, pero considera que la inducción entre la 41 y 42 semana es razonable (ACOG, 2014).

1.1.7. Contraindicaciones

En nuestro entorno, existe un consenso general de que los riesgos maternos y fetales asociados con el trabajo de parto y el parto vaginal, y por lo tanto la inducción, son mayores que los riesgos asociados con el parto por cesárea y por lo tanto, la inducción del trabajo de parto está contraindicada en las siguientes situaciones (ACOG, 2009; SEGO, 2013):

- Incisión previa clásica u otra operación de cesárea de alto riesgo (T invertida)
- Rotura uterina previa
- Incisión uterina previa transmural con entrada en cavidad uterina (por ejemplo, miomectomía)
- Infección por herpes genital activa
- Placenta previa o vasa previa
- Prolapso de cordón umbilical o procidencia persistente de cordón umbilical
- Situación fetal transversa u oblicua
- Cáncer de cuello uterino invasivo

También existen situaciones consideradas como contraindicaciones relativas, como por ejemplo la presentación fetal en podálica, gestación gemelar y la macrosomía fetal. Estas habrán de ser evaluadas de forma individual y en función de la experiencia del centro y del juicio clínico individual. En estas situaciones se recomienda la monitorización y el control con registro

cardiotocográfico estricto, además de considerar un menor umbral para la intervención en caso de no progresión del parto (SEGO, 2013).

1.2. Valoración previa a la inducción

Es importante realizar una evaluación minuciosa del estado materno y fetal antes de iniciar una IDP para asegurarnos de que la indicación sea apropiada y confirmar la ausencia de contraindicaciones para el trabajo de parto o el parto vaginal. Esto incluye, estimar la edad gestacional de forma correcta, determinar la presentación fetal, estimar el tamaño fetal para determinar el riesgo o la posibilidad de una distocia de hombros, realizar un examen cervical para decidir si está indicado un agente de maduración cervical, evaluar el patrón de frecuencia cardíaca fetal para asegurar que el feto tolere el inicio del trabajo de parto y revisión del embarazo y del historial médico de la paciente en busca de factores de riesgo y problemas potenciales (por ejemplo para hemorragia postparto) que puedan desarrollarse durante el trabajo de parto y el parto.

1.2.1. Predictores del éxito en el parto inducido

En términos generales una inducción se considera exitosa cuando da como resultado un parto vaginal sin complicaciones dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la oxitocina. Sin embargo, dependiendo del estudio, un resultado exitoso se puede definir como parto vaginal dentro de las primeras 48 horas tras el inicio de la inducción o por la tasa de parto por cesárea. La probabilidad de éxito de una IDP va a depender fundamentalmente de las características maternas y fetales (factores no cervicales) y de las características basales del cérvix uterino (estado cervical), que a continuación detallaremos. Pero no debemos de olvidar que existen otros factores a considerar para evaluar el éxito de la IDP: la dosis y duración de la oxitocina utilizada, el tiempo desde la maduración cervical pre-inducción hasta el parto, el tiempo desde la inducción con oxitocina hasta el parto vaginal y la morbilidad materna y neonatal.

1.2.1.1. Índice de Bishop

El estado del cérvix uterino previo a la IDP es un factor fundamental para predecir la probabilidad de una inducción exitosa y dentro de los métodos descritos para la evaluación del

estado cervical, el índice de Bishop parece ser la mejor herramienta disponible. Las revisiones sistemáticas concluyeron que el índice de Bishop es tan o más predictivo de una inducción exitosa que la fibronectina fetal (Crane, 2006) o la medición ecográfica de la longitud cervical (Verhoeven, 2013), y que dentro de los componentes la dilatación es el elemento más importante (Crane, 2006). El índice de Bishop modificado es el sistema de evaluación cervical más comúnmente utilizado en nuestra práctica clínica (Bishop, 1964). Este sistema valora las condiciones del cérvix uterino utilizando la dilatación, el borramiento, la consistencia y la posición del cérvix añadiendo la altura de la presentación fetal. El resultado es un score en rango entre 0-13 (Tabla 1).

	0	1	2	3
Dilatación (cm)	Cerrado	1-2	3-4	5-6
Borramiento (%)	0-30	40-50	60-70	≥80
Plano*	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Consistencia	Rígido	Medio	Blando	
Posición	Posterior	Media	Anterior	

Tabla 1. Índice de Bishop.

* Estación fetal según la clasificación de De Lee en una escala de -3 a +3: se da el valor 0 cuando el punto más avanzado de la presentación se encuentra a la altura del plano que incluye las espinas ciáticas. Por encima o por debajo de este plano, la estación se expresa en centímetros, antecedida por el signo menos (-) o más (+), respectivamente.

Modificado de: Bishop EH. Pelvic Scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24:266

La mayoría de los estudios respaldan el concepto de que las mujeres con un resultado elevado del Índice de Bishop, definido cuando este es ≥ 8 , tienen una probabilidad similar de parto vaginal ya sea que el trabajo de parto comience espontáneamente o sea inducido. Por otro lado, cuando el puntaje de Bishop es bajo, definido cuando este es ≤ 6 , es menos probable que la inducción sea exitosa que el parto espontáneo y se asocia con una mayor tasa de parto por cesárea (Bishop, 1964; Kolkman, 2013; Teixeira, 2012; Vrouenraets, 2005). Si bien, una alta puntuación en el índice de Bishop es útil como medida objetiva de la madurez cervical y funciona bien para predecir la probabilidad de parto vaginal, un puntaje bajo no rinde tan bien como para predecir la probabilidad de parto por cesárea (Gibson, 2015). Esto se debe a que existen factores modificadores, como los agentes de maduración cervical, que mejoran la probabilidad de parto

vaginal en mujeres cuyo índice de Bishop es bajo. Por el contrario, sabemos que, aunque la relación entre un índice de Bishop bajo y el fracaso de inducción, el parto prolongado y la probabilidad de cesárea se describió antes de la generalización de los métodos de maduración cervical en la práctica clínica, esta ha persistido vigente tras la incorporación de estos (Xenakis, 1997). Otras limitaciones en la práctica clínica en relación con este sistema, es que los umbrales óptimos para definir una puntuación como alta y baja no están bien definidos y que el componente de consistencia cervical se evalúa de forma subjetiva. A esto hay que añadir que existen factores distintos a la madurez cervical que afectan a la probabilidad de parto por cesárea.

Finalmente, basándonos en la literatura (Bishop, 1964; Vrouenraets, 2005), podemos afirmar que una puntuación de Bishop ≥ 8 sugiere que las posibilidades de tener un parto vaginal son buenas y que el cuello uterino se considera favorable o maduro para la inducción. Por el contrario, si el puntaje de Bishop es bajo, definido de forma variable como ≤ 3 a 6, las posibilidades de tener un parto vaginal son menores, y el cuello uterino se considera desfavorable o inmaduro para la inducción. Esta relación es especialmente fuerte en mujeres nulíparas sometidas a una IDP. Además, se puede calcular un puntaje de Bishop simplificado usando solamente la altura de la presentación fetal, el grado de dilatación y el borramiento del cérvix; usando estas tres variables, un puntaje ≥ 5 tiene un valor predictivo similar para el parto vaginal como un puntaje Bishop clásico ≥ 8 (Laughon, 2011).

1.2.1.2. Características maternas y fetales

Las características basales de la población sometida a una IDP también afectan a la predicción de una inducción exitosa, éstas son independientes del estado cervical y se detallan a continuación.

- Características maternas: Estas incluyen la paridad, la edad y el Índice de Masa Corporal (IMC) de la gestante. Los estudios previos han determinado que la multiparidad, la talla elevada de la gestante y el IMC menor de 30 se asocian a mayor probabilidad de éxito de la inducción (Crane, 2006; Pevzner, 2009).
- Características fetales: Incluyen el peso fetal estimado y la edad gestacional. Se ha visto que la edad gestacional avanzada y el peso fetal estimado por debajo de 3500 g se

relacionan con una mayor probabilidad de éxito de la inducción (Crane, 2006; Pevzner, 2009).

Basándonos en estudios previos (Crane, 2006; Gibson, 2015; Pevzner, 2009), sabemos que, cuando se indica una IDP es más probable que tenga éxito en los siguientes casos: embarazos a término, mujeres multíparas independientemente del estado de maduración cervical, mujeres con membranas rotas, mujeres con un parto vaginal previo, mujeres altas y no obesas, peso fetal estimado menor de 4000 g y mujeres sin comorbilidades asociadas con insuficiencia placentaria. En cambio, otros factores como la hora del día en que se inicia la inducción no parece ser un factor de éxito (Bakker, 2013) ni tampoco la administración temprana de analgesia neuroaxial (Wong, 2009).

1.2.1.3. Otros métodos de valoración cervical

Si bien el índice de Bishop parece ser la mejor herramienta disponible para valorar el estado cervical previo a una inducción, existen otros métodos como el empleo de la fibronectina fetal y la valoración del cérvix con ultrasonografía. La fibronectina fetal es una glicoproteína de la matriz extracelular localizada en la interfase materno-fetal de las membranas amnióticas, entre el corion y la decidua, donde se concentra en esta área entre la decidua y el trofoblasto. La fibronectina fetal es útil para la predicción del parto prematuro (Berghella, 2008). Pero para la selección de las mujeres candidatas a una IDP exitosa, se requieren nuevos estudios que demuestren su eficacia y su relación coste-beneficio para recomendar su empleo (Reis, 2003; Sciscione, 2005).

Por otra parte, existe la posibilidad de valorar el cérvix uterino mediante ecografía, en este ámbito se han realizado muchos estudios para evaluar la capacidad predictiva de la medición ecográfica de la longitud cervical frente al Índice de Bishop para predecir el parto. Si bien, existen trabajos donde se encontró superioridad predictiva de la medición ecográfica, dos recientes revisiones sistemáticas (Hatfield, 2007; Verhoeven, 2013) concluyeron que la medición por ultrasonografía del cérvix no era un buen predictor del resultado del parto. Además, las guías clínicas siguen recomendando la valoración mediante el Índice de Bishop en la preinducción.

1.2.2. Inducción fallida

No existe un estándar universal para la inducción fallida; el tiempo dedicado a la maduración cervical no se incluye al calcular la duración de la inducción o el diagnóstico de inducción fallida. El principio clave es permitir un tiempo adecuado para la maduración cervical y el desarrollo de un patrón de trabajo activo antes de determinar que la inducción ha fallado. Esto minimiza el número de partos por cesárea realizados por inducción fallida en pacientes que progresan lentamente porque todavía se encuentran en la fase latente del parto (Rouse, 2000; Simon, 2005).

En el año 2012 el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos propuso que la inducción fallida se defina por los siguientes criterios (Spong, 2012):

- Las membranas deben romperse artificialmente, si es seguro y factible. Después de esta, la inducción puede considerarse un fracaso si no se producen contracciones regulares y cambios cervicales después de al menos 12 a 18 horas de administración de oxitocina.
- Si las membranas están intactas, la inducción puede considerarse un fracaso si no se generan contracciones regulares aproximadamente cada tres minutos y el cambio cervical no ocurre después de al menos 24 horas de administración de oxitocina.
- El tiempo dedicado a la maduración cervical no se incluye al calcular la duración de la inducción o el diagnóstico de inducción fallida.

Esta definición está respaldada por los datos de un estudio de cohortes de más de 10.000 mujeres nulíparas inducidas a término en 25 hospitales de Estados Unidos desde 2008 hasta 2011 (Grobman, 2018). En este estudio se observó que el 96 % de las mujeres alcanzó la fase activa dentro de las 15 horas posteriores a la administración de oxitocina y la ruptura de las membranas, también informó que los resultados maternos adversos se vuelven estadísticamente más frecuentes con mayor tiempo en la fase latente del parto. Por tanto, estos datos apoyan el no realizar una cesárea por inducción fallida antes de que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la administración de oxitocina y la ruptura de membranas.

1.3. Métodos de inducción

1.3.1. El método ideal

Tras evaluar las condiciones previas a una IDP, hemos de conocer los métodos disponibles en la práctica clínica. Podríamos considerar como método ideal a aquel que sea seguro para la madre y el feto, que sea de bajo coste, que produzca el mínimo discomfort a la paciente y que no requiera una excesiva monitorización. En general, el enfoque de la inducción de parto ha de ser consistente con el objetivo de reducir la tasa de parto por cesárea y se basaría en: maduración cervical previa si el cérvix es desfavorable, infusión de oxitocina mediante un protocolo establecido, amniotomía precoz y evitar la cesárea en la fase latente del parto mediante el uso de criterios estrictos para definir una inducción fallida. Esto último se ve reflejado en estudios recientes, estos sugieren que la fase latente del parto es significativamente más larga en el parto inducido en comparación con el parto espontáneo y por tanto el diagnóstico de no progresión del parto inducido debería realizarse de manera cautelosa antes de alcanzar la fase activa del parto (Harper, 2012).

1.3.2. Limitación de los datos disponibles

La interpretación de los datos disponibles sobre los métodos de inducción se ve obstaculizada por varios factores, que dificultan la determinación de los métodos de maduración cervical e inducción del parto, ya sea solos o en combinación, que son más efectivos. Estos factores incluyen (Wing, 2018):

- La falta de comprensión de los eventos fisiológicos que inician y sostienen el parto.
- Amplia variación biológica en el progreso del trabajo de parto normal.
- La imposibilidad de distinguir entre la maduración cervical y la inducción de parto.
- Uso de diferentes variables resultado en los diferentes estudios: variables temporales, vía del parto o alcanzar determinada dilatación cervical. Con frecuencia los diferentes estudios toman las siguientes variables como resultado: alcanzar determinada dilatación cervical, parto vaginal en 24 horas, tiempo desde el inicio de la inducción hasta el parto o tiempo desde el final de la maduración cervical hasta el parto.

- Por último, existe la falta de información adecuada acerca de la satisfacción por parte de las pacientes.

1.3.3. Métodos no farmacológicos

1.3.3.1. Despegamiento de membranas

También conocida como Maniobra de Hamilton, el despegamiento de las membranas amnióticas es una técnica ambulatoria sencilla y ampliamente utilizada. Consiste en el despegamiento del polo inferior de la bolsa amniótica de la decidua adyacente a través de un examen vaginal en el que el ginecólogo introduce su dedo en el orificio cervical interno. El mecanismo por el que puede desencadenar el parto es el aumento en la producción local de prostaglandinas, con ello puede reducir la duración de embarazo y el número de inducciones formales (Avdiyovski, 2018; Boulvain, 2005).

Su práctica no se realiza rutinariamente en todos los embarazos, dado que no hay evidencia de que esta práctica produzca una mejoría en el resultado materno o neonatal. Por el contrario, realizarla acorta el tiempo de inicio del parto espontáneo por lo que se podría ofrecer a mujeres más allá de la 39 semana de gestación que deseen acelerar el inicio del parto. Su eficacia se demostró en un metaanálisis de 2005 (Boulvain, 2005), al comparar el despegamiento de membranas con ningún tratamiento, el primero aumentó la probabilidad de parto espontáneo dentro de las 48 horas siguientes (RR 0,77; IC del 95%: 0,70 a 0,84) o el parto dentro de una semana (RR 0,71; IC del 95%: 0,65 a 0,78), también se asoció con una frecuencia reducida de embarazo que continuó más allá de las 41 semanas (RR 0,59; IC del 95%: 0,46-0,74) y una frecuencia reducida de inducción formal (RR 0.72, IC 95% 0.52-1.00).

1.3.3.2. Amniotomía

La amniotomía o rotura artificial de la bolsa amniótica por si sola puede ser un método efectivo de inducción del trabajo de parto, pero con la condición de que la mujer presente un cuello uterino parcialmente dilatado y borrado (Bricker, 2000). No obstante, y basándonos en la literatura, la amniotomía es más eficaz cuando se asocia a la administración de oxitocina. En una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, esta combinación fue más efectiva para la IDP que

la amniotomía sola (Howarth, 2001), con el régimen combinado, más mujeres consiguieron un parto vaginal antes de 24 horas que con amniotomía sola (RR 0.13, IC 95% 0.04-0.41).

En la práctica clínica se recomienda realizar una amniotomía de forma temprana, es decir lo antes posible después de comenzar la oxitocina. Esto se demostró en un ensayo aleatorizado reciente, donde la realización de amniotomía temprana (definida como aquella que se realiza con una dilatación cervical ≤ 4 cm) acortó el tiempo hasta el parto en más de 2 horas y aumentó la proporción de partos en 24 horas (68% versus 56%) en comparación con la práctica habitual (definida como aquella que se realizó a discreción del médico, siendo la dilatación cervical media de 7,4 cm) (Macones, 2012).

Por otro lado, este procedimiento no está exento de complicaciones, estas incluyen el riesgo infeccioso, posibilidad de evidenciar una posible placenta previa o rotura de vasa previa desconocidos o el prolapso del cordón umbilical.

1.3.3.3. Otros métodos

En el ámbito ambulatorio existen otros métodos para la IDP sin prescripción médica. Acerca de estos no existen datos suficientes acerca de la eficacia y seguridad como para que sean recomendados en la práctica clínica. Incluyen la estimulación mamaria, el aceite de ricino, la hialuronidasa, la acupuntura, el aceite de onagra, las preparaciones de hierbas o las relaciones sexuales. Sin embargo, su uso es relativamente común, esto se ve reflejado en un estudio donde se descubrió que casi el 30 % de las pacientes habían utilizado una intervención no médica para intentar comenzar el parto. Además, se observó que los métodos más comunes fueron caminar u otro tipo de ejercicio, relaciones sexuales, estimulación mamaria, terapias herbales y aceite de ricino (Kozhimannil, 2013).

1.3.4. Métodos farmacológicos

1.3.4.1. Oxitocina

La administración de oxitocina sintética es el método más común y probado de inducción del trabajo de parto (Alfirevic, 2009). En un metaanálisis reciente del año 2016, de los métodos

de inducción del trabajo de parto, el uso de oxitocina intravenosa más amniotomía y el uso de misoprostol vaginal fueron los dos enfoques con mayor probabilidad de lograr el parto vaginal dentro de las primeras 24 horas (Alfirevic, 2016).

La oxitocina es una de las dos hormonas producidas en la neurohipófisis junto con la vasopresina. La oxitocina presenta actividad oxitócica sobre el útero y lactoeyectora y la vasopresina presenta actividad antidiurética y vasopresora. Ambas se generan a través de las vías hipotálamo-hipofisarias, que nacen en los núcleos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV) del hipotálamo, y terminan en su mayor parte en la hipófisis posterior y una pequeña parte en el infundíbulo, especialmente en la eminencia media. El tracto hipotálamo-neurohipofisario surte de hormonas a la hipófisis posterior, desde donde las vierte a la circulación, de manera pulsátil. Ambas hormonas se sintetizan de manera independiente en células neurosecretoras diferentes y a partir de precursores distintos. Los precursores u prohormonas son sintetizados en el retículo endoplásmico neuronal y posteriormente son procesados y vehiculados en vesículas citoplásmicas, formados por un glucopéptido asociado al grupo NH₂ inicial, seguido por la secuencia de los nueve aminoácidos de la hormona activa, otro péptido de 92 a 95 aminoácidos denominado neurofisina y finalmente la secuencia peptídica terminal que concluye con el grupo carboxilo (-COOH). La liberación de la hormona se realiza por un mecanismo de exocitosis calcio-dependiente (Zeeman, 1997) (Figura 2).

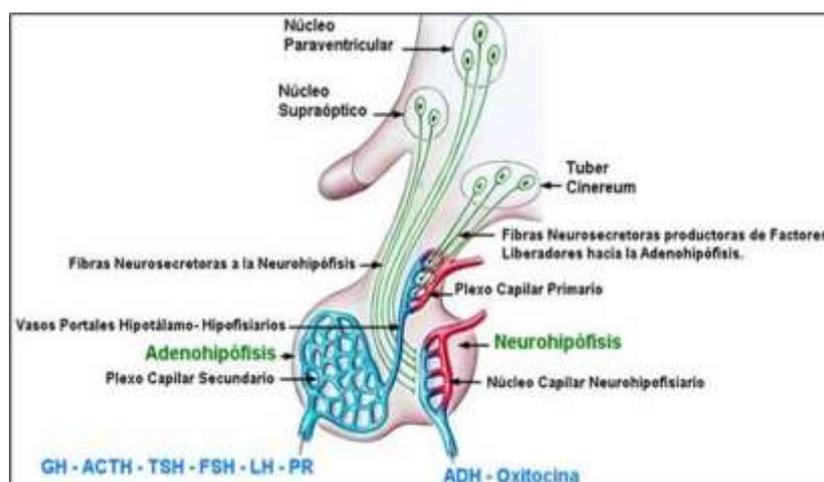


Figura 2. Síntesis de las hormonas neuro-hipofisarias.

Modificado de: Flórez J. Farmacología. 6th ed. Elsevier España; 2013

La acción oxitócica se refiere a que la oxitocina incrementa el ritmo y la intensidad de las contracciones uterinas, que suelen adoptar un patrón fisiológico de propagación desde el fundus hasta el cuello uterino. Estimula la producción de potenciales espiga en las células miometriales, aumentando la frecuencia de descarga y el número de potenciales presentes en una descarga, así como su amplitud. Su acción es dosis dependiente de modo que, con dosis bajas, las ondas de contracción están seguidas de relajación completa, de forma similar a como lo hacen las contracciones fisiológicas, por el contrario, a dosis altas las contracciones se producen con aumento del tono basal, sin que haya relajación plena entre dos contracciones (Fuchs, 1986).

La administración exógena de oxitocina produce contracciones uterinas periódicas que se pueden demostrar primero a las 20 semanas de gestación. La sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta progresivamente a lo largo del embarazo. Esta capacidad de respuesta miometrial aumenta con el avance de la edad gestacional hasta las 34 semanas, momento en el cual se nivela hasta que comienza el parto espontáneo cuando aumenta rápidamente, siendo máxima en las fechas próximas al parto (Calderyro-Barcia, 1959). Los aumentos en la sensibilidad miometrial se deben principalmente a los aumentos en los sitios de unión al receptor miometrial de oxitocina (Fuchs, 1984). La activación del receptor desencadena eventos de señalización que estimulan las contracciones, principalmente al elevar el calcio intracelular (Arrowsmith, 2014). También, sabemos que existe una desensibilización del receptor de oxitocina inducida por la oxitocina, esto se ha demostrado in vitro, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en mujeres que reciben estimulación prolongada con oxitocina (Phaneuf, 2000).

El progreso durante el trabajo de parto espontáneo no está relacionado con el aumento de la concentración de oxitocina y el trabajo hipocontráctil no parece ser el resultado de un déficit de oxitocina (Thornton, 1992). Sin embargo, las variaciones en los genes relacionados con el receptor de oxitocina parecen estar asociados con la cantidad de oxitocina requerida durante la inducción y la duración del trabajo de parto (Grotegut, 2017). Por otro lado, la oxitocina tiene otros efectos, como la estimulación de las células mioepiteliales, que se localizan en las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria, favoreciendo el paso de la leche desde los canales alveolares hasta los grandes senos. Esto aumenta la eficacia de la acción succionadora del lactante. Además, a dosis bajas carece de efectos vasculares, pero a dosis altas puede producir hipotensión arterial. Igualmente, a dosis elevadas muestra cierta actividad antidiurética que puede llegar a ocasionar intoxicación hídrica, sobre todo si se acompaña de abundante infusión de soluciones (Flórez, 2013).

La oxitocina se absorbe por vía parenteral, nasal y bucal. Por otro lado, no se puede administrar por vía oral porque las enzimas gastrointestinales degradan el polipéptido en formas pequeñas e inactivas. La vía parenteral es la vía de administración más usada ya que permite una dosificación mejor y más controlada. En la sangre se encuentra en forma libre, se difunde con facilidad a los tejidos, presentando una corta vida media plasmática, con una duración estimada de tres a seis minutos y la estabilidad en su concentración plasmática se alcanza a los 40 minutos desde el cambio de dosis (Rydén, 1971). Sabemos también que no existe un límite máximo de dosis acumulada para la oxitocina. Se inactiva en el hígado y el riñón, pero existe una aminopeptidasa, denominada oxitocinasa, cuya concentración aumenta en el embarazo, cuyo origen es probablemente placentario (Alfirevic, 2009).

La administración de oxitocina presenta efectos comunes a otros métodos farmacológicos como las prostaglandinas: la taquisistolia que a su vez es el efecto más común de la oxitocina, la rotura uterina y la embolia de líquido amniótico, estos se describen a continuación (Ver punto 1.3.5. Complicaciones comunes en la IDP). No obstante, la oxitocina presenta efectos secundarios específicos. El primero es la hiponatremia que ocurre hasta en un 5% (D'Souza, 1986), la oxitocina tiene una estructura similar a la vasopresina (hormona antidiurética) y puede reaccionar de forma cruzada con el receptor de vasopresina renal. Si se administran altas dosis (por ejemplo, 40 a 50 mili unidades / minuto) de oxitocina en grandes cantidades (≥ 3 litros) de soluciones hipotónicas y durante períodos prolongados (≥ 7 horas), puede producirse retención excesiva de agua y producir hiponatremia sintomática grave (Moen, 2009). Los síntomas incluyen cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargia, somnolencia, pérdida del conocimiento, convulsiones tipo gran mal y lesión neurológica potencialmente irreversible (Aldana-Valenzuela, 2010; Lilien, 1968). Si esta se produce se debe suspender la oxitocina y cualquier solución hipotónica. La corrección de la hiponatremia debe realizarse con cuidado y consiste en restringir la ingesta de agua y la administración cuidadosa de solución salina hipertónica.

Otros efectos son la aparición de hipotensión y taquicardia, estas pueden ser el resultado de la inyección intravenosa rápida de oxitocina. Esto se ha observado en cesáreas cuando se administraron bolos grandes de oxitocina (> 5 unidades) para prevenir la hemorragia posparto (Dyer, 2011); en una proporción del 20 al 47% según la dosis del bolo administrado (Butwick, 2010). Si bien no existen informes de hipotensión con el uso de dosis actuales de oxitocina para la inducción o el parto. Sin embargo, es prudente administrar oxitocina para la inducción mediante bomba de infusión o goteo lento para evitar efectos cardiovasculares adversos (arritmia, infarto de miocardio, hipotensión), así como taquisistolia, náuseas, vómitos, cefalea y enrojecimiento

(Dyer, 2011). Finalmente, en algunos estudios se han descrito casos de hiperbilirrubinemia neonatal, pero esta parece estar más relacionada con factores relacionados con la inducción (por ejemplo, embarazo pretérmino). También se ha descrito que existe un riesgo de autismo con la administración de oxitocina, si bien existen estudios que los relacionan, estos son limitados por presentar un sesgo de selección y no tener en cuenta factores ambientales (Gregory, 2013), por otra parte, en recientes estudios no se ha demostrado ninguna asociación (Obergh, 2016; Vintzileos, 2013).

1.3.4.1.1. Protocolo de administración

La vía de administración más usada es la vía intravenosa, esta se realiza mediante una bomba de infusión para permitir un control continuo y preciso de la dosis administrada. Es importante que los hospitales implementen un protocolo estandarizado para minimizar los errores en la administración de oxitocina, así como las complicaciones derivadas de su administración (Hayes, 2008). Un protocolo común es hacer una solución de 60 unidades de oxitocina en 1000 mililitros (ml) de cristaloides (60 mili unidades en 1 ml) para permitir que el ajuste de la bomba de infusión (ml / hora) coincida con la dosis administrada (mili unidades / minuto), por ejemplo, una infusión a 1 ml por hora equivale a 1 mili unidad por minuto. Este régimen es cada vez más popular, ya que reduce el riesgo de errores aritméticos simples en la dosificación y, por lo tanto, mejora la seguridad. Existen distintos protocolos de administración (ACOG, 2009), algunos ejemplos de protocolos de infusión de oxitocina en dosis baja y alta se describen a continuación (Tabla 2).

Protocolo	Dosis inicial (miliunidades/minuto)	Incremento dosis (miliunidades/minuto)	Intervalo de dosificación (minutos)
Dosis baja	0.5 a 1	1	30 a 40
Dosis baja alternativa	1 a 2	1 a 2	15 a 30
15 a 40 Dosis alta	6	6*	15 a 40
Dosis alta alternativa	4	4	15

Tabla 2. Ejemplos de protocolos de administración de oxitocina.

* El incremento de la dosis debe reducirse a 3 miliunidades / minuto si está presente la hiperestimulación, y reducirse a 1 mili unidad / minuto si la hiperestimulación es recurrente.

Modificado de ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114:386. Reaffirmed 2019.

El régimen de dosificación óptimo para la administración de oxitocina es controvertido y ningún protocolo ha sido sometido al escrutinio científico necesario para demostrar su superioridad tanto en eficacia como en seguridad sobre los otros, se han descrito protocolos de dosis bajas y altas, siendo los primeros los más usados ya que asocian una frecuencia más baja de taquisistolia. Los protocolos difieren en cuanto a la dosis inicial (0,5 a 6 miliunidades / min), período de tiempo entre incrementos de dosis (10 a 60 minutos) y dosis máxima (16 a 64 miliunidades / minuto) (Hayes, 2008), pero las tasas de éxito para diferentes protocolos son sorprendentemente similares (ACOG, 2009). En una revisión sistemática de 2014 de nueve ensayos aleatorios de regímenes de oxitocina en dosis altas versus bajas para la IDP, la oxitocina en dosis altas redujo el tiempo de inducción de parto, pero no disminuyó la frecuencia de cesáreas en comparación con protocolos de baja dosis (Budden, 2014). Por otro lado, los regímenes de dosis altas se asociaron con una tasa más alta de taquisistolia, pero las tasas de complicaciones maternas y perinatales fueron similares para ambos.

En los protocolos de dosis baja y alta, la dosis generalmente aumenta hasta que el progreso del parto es normal o se producen contracciones fuertes a intervalos de dos a tres minutos o la actividad uterina alcanza 200 a 250 unidades de Montevideo. No hay beneficio al aumentar la dosis después de que se haya logrado uno de estos puntos finales. Tampoco hay consenso sobre si la infusión de oxitocina necesita mantenerse o si se puede reducir e incluso suspender cuando se ha logrado un patrón de trabajo deseable y se ha producido una progresión del parto. En una revisión sistemática de ensayos aleatorizados que comparaban la interrupción de la oxitocina cuando se alcanzó la fase activa con la continuación hasta el parto, la interrupción resultó en tasas más bajas de cesárea (9,3% frente a 14,7%) y taquisistolia (6,2% frente a 13,1%) (Saccone, 2017). Por otro lado, la suspensión aumentó la duración de la fase activa (diferencia de medias de 28 minutos) y aproximadamente en el 30 por ciento de las mujeres se tuvo que reiniciar la infusión de oxitocina debido a la detención del parto. A pesar de estos resultados, hemos de tener en cuenta que los estudios son limitados por el tamaño de muestra pequeño, heterogeneidad de los regímenes de administración de oxitocina, datos faltantes sobre seguridad y diferencias en las definiciones clínicas de la fase activa de parto (grado de dilatación).

Como hemos comentado con anterioridad, respecto a la desensibilización del receptor de oxitocina y su efecto desconocido en mujeres que reciben estimulación prolongada con oxitocina, se ha formulado la hipótesis de que suspender la oxitocina si el trabajo de parto no está progresando y luego reiniciar el medicamento varias horas más tarde mejorará la contractilidad del miometrio, pero ninguna evidencia clínica respalda esta teoría (Phaneuf, 1998). La

interrupción de la oxitocina durante el trabajo de parto puede no permitir un tiempo adecuado para que el miometrio responda de manera efectiva a la posterior estimulación con oxitocina, y es probable que factores adicionales estén implicados en la contractilidad del miometrio. Por todo esto no se recomienda interrumpir la oxitocina y reiniciar la infusión con el fin de mejorar el progreso del trabajo de parto.

Finalmente, durante la administración de oxitocina se debe realizar la monitorización de la actividad uterina y del ritmo cardíaco fetal, estos son importantes para que la dosis se pueda ajustar hacia arriba o hacia abajo si la actividad uterina es inadecuada o excesiva, o la dosis pueda reducirse o suspenderse si se producen desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal.

1.3.4.2. Prostaglandinas

Las prostaglandinas, como se detalla más adelante, son útiles en la IDP cuando se trata de cérvix desfavorable, es decir para la maduración cervical. El misoprostol y la dinoprostona usados en mujeres con un cuello uterino favorable se han descrito en muy pocos ensayos aleatorizados. Por ejemplo, un metaanálisis concluyó que el misoprostol y la oxitocina asociados a amniotomía tuvieron más éxito que otros agentes para lograr el parto vaginal en 24 horas (Alfirevic, 2009). La ventaja relativa de las prostaglandinas frente a la oxitocina para la IDP no está clara, y existe información mínima sobre otros agentes. Hasta que se disponga de más datos sobre seguridad y eficacia, hemos de evitar el uso de prostaglandinas para inducir el parto en mujeres con cérvix favorables (Penfield, 2017).

1.3.5. Complicaciones comunes en la IDP farmacológica

1.3.5.1. Taquisistolia

La taquisistolia se define según el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos como la presencia de más de 5 contracciones en 10 minutos, promediadas en una ventana de 30 minutos (ACOG, 2009). Puede o no asociar cambios en la frecuencia cardíaca fetal. No existen definiciones mundiales uniformes para términos tales como taquisistolia, hiperestimulación e hipertoniá. Los médicos deben tener en cuenta las diferencias semánticas en la literatura. Por ejemplo, el término "hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal" se ha

utilizado para describir taquisistolia uterina (> 5 contracciones en 10 minutos durante al menos 30 minutos) o hipertonia uterina (una contracción que dura al menos 2 minutos) con una Frecuencia cardíaca fetal normal. El término "hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal" se ha utilizado para denotar hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal, como desaceleraciones persistentes, taquicardia o una disminución de la variabilidad a corto plazo.

La frecuencia de aparición de la taquisistolia con oxitocina varía ampliamente. Las diversas preparaciones de prostaglandinas tienen una tasa de taquisistolia uterina de hasta 5%, que generalmente se tolera bien y no se asocia con un resultado adverso. La taquisistolia se produce con mayor frecuencia cuando se usan dosis más altas de oxitocina o prostaglandinas (Smith, 2006; Wing, 1997). Además, la administración simultánea de oxitocina y una prostaglandina aumenta el riesgo de taquisistolia ya que ambas drogas conllevan el riesgo de esta complicación (14% frente al 5% con oxitocina sola) (Tan, 2009), también sabemos que la administración de prostaglandinas aumenta la sensibilidad uterina a la oxitocina (Wikland, 1983).

Debido a que la actividad uterina provoca la interrupción intermitente del flujo sanguíneo al espacio intervelloso, una actividad uterina excesiva que excede el nivel crítico fetal dará como resultado la hipoxemia fetal. Esto a su vez, puede conducir a patrones de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadores y a acidosis fetal (Heuser, 2013; Rugarn, 2017). En estos casos se debe suspender la infusión de oxitocina, con el objetivo de restaurar rápidamente un patrón de frecuencia cardíaca fetal tranquilizador, además de realizar otras maniobras de reanimación fetal como colocar a la mujer en decúbito lateral izquierdo, administrar oxígeno (10 litros por minuto a través de una máscara no respirable) y aumentar los líquidos intravenosos (bolo de 500 ml de solución de Ringer lactato) (Peebles, 1994; Simpson, 2008). Si no hay respuesta inmediata a estas medidas, se recomienda administrar un fármaco tocolítico como la ritrodina o el atosibán vía intravenosa (Pullen, 2007). Después de que se hayan resuelto los cambios de la taquisistolia y la frecuencia cardíaca fetal, se puede reanudar la oxitocina, si es necesario. Ningún estudio ha evaluado el enfoque óptimo para reanudar la oxitocina. En el caso contrario, si la taquisistolia no está acompañada de cambios en la frecuencia cardíaca fetal, se puede reevaluar la tasa de infusión de oxitocina, pudiendo disminuir o suspender durante un breve período de tiempo la dosis. En este sentido no existen datos confiables sobre los que basar una recomendación de dosificación, por lo que los médicos deben usar su mejor juicio clínico en estas situaciones.

1.3.5.2. Rotura uterina

El RR de rotura uterina aumenta durante la IDP, pero el riesgo absoluto es bajo y la mayoría de los casos ocurren en mujeres con úteros con cicatriz previa. En un estudio del año 2009, que incluyó a más de 226 mil nacimientos; la tasa de rotura uterina fue de 2 sobre 10 mil nacimientos, de las cuales un 66% ocurrieron en mujeres con cirugía uterina previa (la mayoría cesárea previa) y la gran mayoría de las roturas uterinas (85%) en mujeres sin cirugía previa ocurrieron en mujeres expuestas a oxitócicos para la inducción o el aumento del trabajo de parto (Porreco, 2009). En raras ocasiones, la taquisistolía es causa de rotura uterina; siendo más común en mujeres multíparas (Catanzarite, 2006).

1.3.5.3. Embolia de líquido amniótico

El síndrome de embolia de líquido amniótico es una situación catastrófica que ocurre durante el embarazo o poco después del parto. Se caracteriza por la aparición fulminante de hipotensión debida a shock cardiogénico, hipoxemia, insuficiencia respiratoria y coagulación intravascular diseminada. Es impredecible, inevitable y poco frecuente (se produce entre 1 y 12 casos de cada 100 mil partos) (Shen, 2016).

En relación con la IDP un estudio de cohortes retrospectivo basado en una población que incluyó 3 millones de partos informó que la IDP se asoció con un mayor riesgo de embolia de líquido amniótico (odds ratio 1,8; IC del 95%: 1,2-2,7) (Kramer, 2006). Sin embargo, el riesgo absoluto fue pequeño, 10.3 por cada 100,000 nacimientos con inducción médica versus 5.2 por cada 100,000 nacimientos sin inducción médica. Además, dado que estas mujeres fueron inducidas por indicaciones médicas, los riesgos de no inducir las podrían ser mayores que los posibles riesgos atribuidos a la inducción, entre los que se incluiría el riesgo de embolia de líquido amniótico.

1.3.6. Métodos de maduración cervical

El estado cervical es un buen predictor de la probabilidad de parto vaginal cuando se induce el parto. Cuando el resultado del Índice de Bishop al inicio es desfavorable (≤ 6), es preciso un método de maduración cervical para mejorar la probabilidad de éxito de la inducción. Es lo que conocemos como maduración cervical o pre-inducción (Alfirevic, 2009). La maduración cervical es un proceso complejo que produce un ablandamiento físico y distensibilidad del cuello uterino, lo que en última instancia conduce a un borramiento y dilatación cervical parcial (Word, 2007). Los dos procedimientos principales para la maduración cervical se dividen en 2 grupos, los métodos mecánicos, como la inserción de catéteres o dilatadores cervicales, y los métodos farmacológicos, como las prostaglandinas.

1.3.6.1. Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos se encuentran entre los enfoques más antiguos utilizados para la maduración cervical, de hecho, fueron los primeros en desarrollarse para madurar el cérvix e inducir el parto. Su principal mecanismo de acción es la dilatación cervical directa, aunque también causan la liberación de prostaglandinas por la decidua y el cérvix uterino (Jozwiak, 2012). Los métodos mecánicos más comunes son los catéteres con balón único o doble y los dilatadores higroscópicos como los tallos de laminaria o su versión sintética (tallos de Dilapán-S TM).

En las últimas décadas han sido sustituidos por las prostaglandinas. Sin embargo, frente a ellas los métodos mecánicos tienen una serie de ventajas que incluyen el bajo riesgo de taquisistolia e hipercontractilidad uterina, lo cual les confiere un importante papel en el caso de mujeres con cesárea anterior y deseo de parto vaginal. Otras ventajas son su bajo coste, nulo o mínimos efectos secundarios sistémicos, su facilidad de almacenamiento y su mayor durabilidad (Jozwiak, 2012). Las desventajas incluyen un posible pequeño aumento en el riesgo de infección materna y neonatal por la introducción de un cuerpo extraño (Heinemann, 2008), la disrupción de una placenta baja o previa y la posible incomodidad materna al manipular el cuello uterino y la necesidad frecuente de inducción con oxitocina.

1.3.6.1.1. Catéteres con balón único o doble

Existe un catéter de doble balón (Balón de Cook), específicamente diseñado y comercializado para la maduración cervical, pero puede utilizarse el catéter de balón único o sonda de Foley con diferentes volúmenes. En general los diferentes estudios recomiendan la utilización de sondas de mayores volúmenes por su mayor eficacia (Delaney, 2010). Los ensayos aleatorizados informaron resultados clínicos equivalentes para los dos tipos de catéter, sin embargo, el catéter de un solo balón es considerablemente menos costoso y más fácilmente disponible (Salim, 2011; Pennell, 2009).

El procedimiento de colocación es sencillo. Se recomienda realizar una ecografía abdominal previa para comprobar la presentación fetal y excluir la placenta previa. A continuación, mediante una especuloscopia y tras la asepsia del cuello uterino con una solución de limpieza, se introduce el catéter con el balón desinflado hasta el espacio extra-amniótico y se rellena hasta el volumen máximo que admita para, finalmente, tirar ligeramente y proceder a la sujeción del final de este al muslo de la gestante. El catéter balón se mantiene en el espacio extra-amniótico hasta su expulsión espontánea o hasta pasadas 12-24 horas de su inserción y la infusión de oxitocina se puede iniciar inmediatamente tras su retirada (Jozwiak, 2012). La oxitocina también puede iniciarse simultáneamente con el catéter colocado, esta práctica aumentó la tasa de parto dentro de las primeras 24 horas en un ensayo aleatorizado (Schoen, 2017).

El uso de catéteres con balón se ha asociado con un cambio promedio en la puntuación de Bishop de 3 a 5 (Gelber, 2006). Una revisión sistemática informó que se encontró un cuello uterino desfavorable después de 12 horas de inducción en solo el 6% de las mujeres tratadas con un catéter con globo en comparación con el 86% de las mujeres con manejo expectante (Jozwiak, 2012). Los ensayos aleatorizados generalmente informaron que el uso de un catéter con balón es tan efectivo para la maduración cervical como las prostaglandinas, que tienen una eficacia demostrada, estos tienen un perfil de seguridad más favorable que las prostaglandinas, pero requieren un procedimiento vaginal potencialmente incómodo para la inserción del catéter. En un metaanálisis de 2012 de ensayos aleatorizados que comparó el uso de un catéter con balón versus la prostaglandina E2 dinoprostona (PGE2) y la prostaglandina E1 misoprostol (PGE1) para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto, los catéteres con balón dieron como resultado una tasa similar de parto vaginal dentro de las primeras 24 horas, de cesárea y de mujeres con cuello uterino desfavorables tras 12 a 24 horas de maduración. Por el contrario, el uso de

catéter presentó una tasa más alta de aumento de oxitocina con un RR del 1.51. Una ventaja importante del uso de un catéter con balón sobre una prostaglandina fue la reducción sustancial de la taquisistolia e hiperestimulación con cambios en la frecuencia cardíaca fetal con un RR del 0.19 (Jozwiak, 2012). Además de la hiperestimulación, estudios más pequeños han observado una menor tasa de meconio en el líquido amniótico con el uso de un catéter con balón en comparación con el uso de misoprostol (Sciscione, 2001).

También se ha estudiado el uso combinado del catéter con balón y prostaglandinas. Un grupo informó que el uso de catéter de doble balón seguido de misoprostol oral no fue más efectivo que el misoprostol oral solo (Kehl, 2015). Por otro lado, un metaanálisis de ensayos aleatorios mostró que la terapia conjunta con un catéter con balón y una prostaglandina acelera el cambio cervical en comparación con cualquiera de las intervenciones por sí solas (Jozwiak, 2012). La terapia combinada que usa un catéter con globo y oxitocina no parece tener ningún beneficio comparado con el uso de un catéter solo en ensayos aleatorizados (Levine, 2016).

Respecto a los efectos secundarios relacionados con el uso de catéteres con balón, la infección materna es la morbilidad más común. Una revisión sistemática informó un riesgo total del 9% de infección materna intraparto con el uso único de un catéter con balón para la maduración cervical en mujeres con membranas intactas (Gommers, 2017). Teóricamente, la inserción de un objeto extraño podría aumentar el riesgo de infección intrauterina, pero los metaanálisis de ensayos aleatorios no han encontrado pruebas convincentes de un mayor riesgo de morbilidad infecciosa en madres o recién nacidos expuestos a métodos mecánicos de maduración cervical versus prostaglandinas (Jozwiak, 2012). En general, estos ensayos generalmente excluían a las mujeres con ruptura de membranas. Por otro lado, no se ha establecido la eficacia ni la seguridad de la maduración mecánica del cuello uterino en mujeres con rotura prematura de membranas.

1.3.6.1.2. Dilatadores higroscópicos

Existen dos tipos de dilatadores higroscópicos: unos de ellos fabricados con algas naturales (tallos de laminaria) y otros sintéticos (por ejemplo, Dilapan-S[™]). Son seguros y eficaces para mejorar las condiciones del cuello del útero, aunque su uso está más extendido para la evacuación uterina en los abortos del primer trimestre que para la inducción de parto a término

(Gilson, 1996). Los dilatadores higroscópicos están diseñados para absorber la humedad y expandirse gradualmente dentro del canal cervical. Su mecanismo de acción es por tanto la disrupción de la interfase entre el amnios y la decidua, provocando paralelamente secreción de prostaglandinas por acción local. Estos efectos concomitantes contribuyen a la modificación activa del cuello del útero además de la propia dilatación mecánica pasiva que provoca la presencia del dilatador en el canal cervical (Gilson, 1996).

El procedimiento de colocación, al igual que en el caso de los balones cervicales es sencillo de realizar, después de preparar el cuello uterino y la vagina con un antiséptico, se insertan tantos dilatadores como sea posible en el canal endocervical. Humedecer la laminaria en un lubricante estéril antes de la inserción puede facilitar la colocación. La inserción de un gran número de dilatadores higroscópicos de pequeño diámetro (2 o 3 mm) es preferible a la utilización de unos pocos grandes (6 mm) porque la colocación es más fácil y produce una mayor dilatación cervical. La laminaria se elimina de 12 a 24 horas después de la colocación, mientras que los dilatadores sintéticos se pueden eliminar antes, después de 6 a 8 horas (Gilson, 1996).

Un metaanálisis de ensayos aleatorios que comparó el uso de oxitocina o una prostaglandina con o sin dilatadores higroscópicos encontró tasas estadísticamente similares de cesárea, con dilatadores higroscópicos o sin ellos (Jozwiak, 2012). Por el contrario, cuando se comparó con placebo, el uso de dilatadores no redujo la tasa de partos por cesárea o la imposibilidad de partos vaginales dentro de las primeras 24 horas. Estos datos sugieren que, aunque los dilatadores higroscópicos pueden dilatar el cuello uterino, son inadecuados para mejorar el resultado de la inducción. Sin embargo, no se han realizado ensayos grandes y no existen buenos estudios comparativos que evalúen el uso óptimo de los dilatadores higroscópicos con otras modalidades, como la amniotomía, para mejorar la tasa de inducción exitosa. Finalmente, algunos médicos prefieren usar dilatadores higroscópicos en lugar de catéteres con balón en mujeres con cesárea previa pero no hay evidencia para recomendar un enfoque sobre el otro (Jozwiak, 2012).

Un inconveniente del uso del dilatador higroscópico y la laminaria es la mayor incidencia de infecciones posparto maternas y fetales en comparación con la administración de prostaglandinas (Chua, 1997).

1.4. Maduración cervical con prostaglandinas

1.4.1. Aspectos generales de las prostaglandinas

Las prostaglandinas, producidas de forma natural por el cérvix uterino (Bakker, 2017) y administradas de forma exógena en forma de preparados conducen a la activación de la colagenasa, la remodelación de la matriz extracelular y a la generación de contracciones uterinas (Stephenson, 2015).

Las prostaglandinas pueden englobarse dentro de la familia química de los eicosanoides. Los eicosanoides son sustancias con acciones fisiológicas diversas e incluso opuestas, se sintetizan a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono que contienen de 3 a 5 enlaces, dentro de estos precursores el que más abunda en el ser humano es el ácido araquidónico. El ácido araquidónico se ingiere con la dieta o deriva del metabolismo del ácido linoleico, su metabolización es inmediata mediante la actuación de tres sistemas enzimáticos principales: la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y el citocromo p450. Las prostaglandinas son sintetizadas a partir del ácido araquidónico siguiendo la vía metabólica de la ciclooxigenasa, una enzima ampliamente distribuida que es capaz de producir un ciclo y de introducir oxígenos en los precursores, para crear las prostaglandinas que derivan todas ellas del ácido prostanoico (Flórez, 2013; Yount, 2013).

Las prostaglandinas se clasifican en tres grupos: grupo D (prostaglandina D), grupo E (prostaglandina E) y grupo F (prostaglandina F), según los sustituyentes presentes en el pentaciclo del ácido prostanoico. El sufijo α (alfa) se refiere a la posición espacial del grupo hidroxilo (-OH) en el carbono 9 del anillo pentacíclico, significando que el hidroxilo está por debajo del plano del ciclo. Los subíndices 1,2 y 3 se refieren al número de dobles enlaces en las cadenas laterales e identifican al ácido graso precursor; por ejemplo, los derivados del ácido araquidónico forman la serie 2, que es la más importante en el ser humano (Blesson, 2014; Flórez, 2013).

El cuerpo produce varias prostaglandinas que actúan a través de diferentes subtipos de receptores, cada uno de los cuales tiene propiedades bioquímicas distintas y vías de señalización. Hay cuatro subtipos del receptor del E prostanoide (EP) (EP1 - EP4); en general, EP1 y EP3 median la contractilidad y la EP2 y EP4 median la relajación del miometrio (Blesson, 2014). Las

prostaglandinas se pueden unir a múltiples receptores EP, y con diferentes afinidades, resultando en efectos que reflejan una combinación de las diferentes actividades del receptor EP. Numerosos estudios, han confirmado la presencia de receptores de prostaglandinas EP1 a través de EP4 en células musculares lisas uterinas y su papel en el trabajo de parto ha sido bien documentado (Breyer, 2001; Sooranna, 2005).

La prostaglandina E2 se une a los cuatro receptores EP, activando EP1 y EP3 para aumentar el calcio intracelular, mientras que EP2 y EP4 estimulan la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (Bakker, 2017; Unlugedik, 2010) (Figura 3), por lo tanto, la maduración cervical con dinoprostona es teóricamente similar a la maduración cervical endógena antes del parto espontáneo. El misoprostol tiene una selectividad relativa para el receptor EP3, pero también se une al EP2 y estimula la liberación de PGE2 endógena, dando como resultado la maduración cervical y aumento de la contractilidad uterina (Chioss, 2012). Los estudios in vitro indican que el misoprostol aumenta la contractilidad del miometrio con dosis más bajas que dinoprostona (Chioss, 2012). Esto explica las tasas más altas de taquisistolia y ruptura uterina con misoprostol y sugieren que las diferencias en las vías y la expresión del receptor de señalización pueden tener implicaciones clínicas (Chioss, 2012).

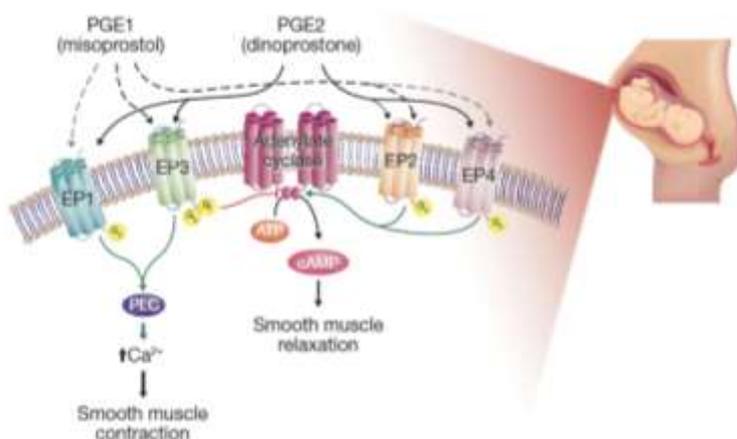


Figura 3. Efectos de las prostaglandinas en el músculo liso uterino en función de los subtipos de receptores. Abreviaturas: ATP, adenosine trifosfato; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; EP, E prostanoide; PGE, prostaglandina E; PLC, fosfolipasa C.

Modificado de Pierce S. Et Al. Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction Using Prostaglandins. Am J Perinatol Rep 2018;8: e307–e314.

Con fines oxitócicos se pueden emplear: Dinoprost (prostaglandina F₂), Dinoprostona (prostaglandina E₂), Gemeprost y sulprostona (análogos de las prostaglandinas E₁, pero con propiedades similares a la prostaglandina F₂ α) y Misoprostol (análogo sintético de la prostaglandina E₁). Entre ellas las más utilizadas en la actualidad para la inducción del parto y las que hemos utilizado en nuestro estudio son la dinoprostona y el misoprostol. Las prostaglandinas, especialmente las E y F, son estables en sangre, pero resultan rápidamente degradadas e inactivadas por enzimas tisulares (Speroff, 1986; Bakker, 2017). El metabolismo de estas sustancias tiene lugar principalmente en los pulmones, hígado y riñón. Las prostaglandinas tienen una vida media corta, de aproximadamente 8 minutos. Su degradación se realiza por una enzima específica, la 15-OH prostaglandin-deshidrogenasa (PO D H), que se encuentra en el citosoma de los tejidos. Se ha considerado a esta enzima como el verdugo de las prostaglandinas, pues da lugar a la inactivación biológica de las mismas. Su actuación origina dos metabolitos biológicamente menos activos y más estables (Ramwell, 1980). Por último, es necesario mencionar que la excreción de las prostaglandinas se realiza fundamentalmente por vía renal, aunque también por vía biliar (Taylor, 1980; Maul, 2006).

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el proceso de contractilidad miometrial. Estas al igual que la oxitocina inhiben el proceso acumulativo de calcio en los depósitos vesiculares de la célula miometrial, aumentando así los niveles de calcio libre en el citoplasma (Hertelendy, 2004), las prostaglandinas aumentan también los niveles de calcio libre intracelular mediante modificaciones en la permeabilidad de la membrana plasmática celular miometrial, pasando el calcio del compartimento extracelular al intracelular (Hioss, 2012). Además, aumentan la formación de gap junctions miometriales, facilitando de esta forma la transmisión de la onda contráctil (Hertelendy, 2004). Finalmente, la acción de las prostaglandinas en el miometrio es explicada por la existencia de receptores de alta especificidad en la fibra muscular lisa uterina (Bauknecht, 1981; Chioss, 2012; Sooranna, 2005).

Las prostaglandinas son invariablemente estimuladoras del miometrio no gestante y del gravídico. Se han estudiado los efectos de las PG E₂ en la contractilidad uterina de las porciones corporal e ístmica de úteros gestantes a término, sabemos que el efecto es dosis-dependiente, tanto en la región ístmica como en la corporal; de hecho, a bajas dosis induce una respuesta estimuladora de la contractilidad, mientras que a dosis altas el efecto excitatorio es seguido de un período refractario de aproximadamente 15 minutos, durante el cual el miometrio no responde a la acción de la prostaglandina (Hertelendy, 2004). También se ha estudiado el efecto de la prostaglandina E₂ diferenciando dos momentos funcionales (antes y después del comienzo del

trabajo de parto). Por el contrario, la PG E2 al actuar sobre un útero que ha iniciado la dinámica de parto presenta un efecto estimulador sobre el fondo y cuerpo uterino; de forma paralela, ejerce un efecto inhibitor sobre la porción ístmica, existiendo así una dominancia contráctil fúndica, que favorece la expulsión del contenido uterino (Blesson, 2014).

1.4.2. Papel de las prostaglandinas en la maduración cervical

En los pacientes que presentan un cuello uterino desfavorable, la maduración cervical es el primer paso de la inducción del parto e implica una serie de procesos bioquímicos complejos que conducen a una multitud de cambios, incluyendo la reordenación y realineamiento de las fibras de colágeno, cambios en la composición de los glicosaminoglicanos, aumento de la producción de citoquinas e infiltración de neutrófilos a nivel local. Estos cambios facilitan el ablandamiento y adelgazamiento del cuello del útero (Goldberg, 2018).

La maduración cervical ya sea endógena o como primer paso de la IDP resulta en una mejor eficacia de la oxitocina exógena (Alfirevic, 2009). Mientras que los métodos mecánicos, en particular los catéteres Foley, pueden ser preferibles en términos de coste y el menor riesgo de taquisistolia, estos no siempre están disponibles en las salas de parto y los pacientes pueden experimentar un malestar leve a moderado con la colocación (Patabendige, 2017). Los métodos farmacológicos (es decir, las preparaciones de prostaglandinas dinoprostona y misoprostol) proporcionan alternativas a los métodos mecánicos y pueden ser preferidos en muchos entornos.

Como ya hemos comentado anteriormente, la administración de prostaglandinas causa la disolución de los haces de colágeno y un aumento en el contenido de agua en el cuello uterino. Estos cambios conducen a un estado cervical que se asocia con un mayor éxito cuando se induce el trabajo de parto con oxitocina (Keirse, 2006). Las prostaglandinas también causan que el útero se contraiga y pueden iniciar el parto. En términos generales, debido a que la oxitocina es menos exitosa cuando se usa en mujeres con un Índice de Bishop bajo, antes de administrarla se usa un proceso de maduración cervical, siendo las prostaglandinas el método más común y efectivo en mujeres sin cicatriz uterina previa. Si se administra prostaglandina E2 o E1 para promover la maduración cervical, se inicia el trabajo de parto en aproximadamente el 50% de las mujeres, y obvia la necesidad de oxitocina (Zhang, 2015).

El uso de prostaglandinas está contraindicado en la inducción de parto en mujeres con antecedente de cesárea anterior o antecedente de cirugía mayor uterina con entrada a cavidad, como en una miomectomía, por el aumento de riesgo de rotura uterina (Ophir, 2012). A pesar de esta afirmación, se puede contemplar el uso de algunos preparados como la prostaglandina E2 para la maduración cervical en mujeres con una cesárea anterior e incisión segmentaria transversa. Hemos de informar a la paciente del aumento del riesgo de rotura uterina, aunque el riesgo absoluto es muy bajo (Lydon-Rochelle, 2001). El misoprostol o PGE1 se asocia con una elevada tasa de rotura uterina, por ello su uso está contraindicado en mujeres con antecedente de cesárea (ACOG, 2017).

Además de los efectos secundarios comunes con la oxitocina descritos anteriormente, las prostaglandinas pueden producir taquisistolia, fiebre, escalofríos, vómitos y diarrea. La frecuencia de estos depende del tipo de prostaglandina, dosis y vía de administración. Las anomalías de la contractilidad uterina se evidencian hasta en el 30% de los casos dependiendo del tipo y vía de administración utilizados. Los efectos adversos sistémicos pueden aparecer hasta en el 5% de las ocasiones. Aunque los diversos estudios no evidencian diferencias significativas en los resultados materno-neonatales adversos, los autores aceptan que las series no son suficientemente grandes para evaluar complicaciones materno-fetales poco comunes y graves como la rotura uterina (Hofmeyr, 2010). Por lo tanto, se recomienda que, durante el proceso de maduración cervical, la actividad uterina y la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal están indicadas durante al menos 30 minutos después de la administración de prostaglandinas para la maduración cervical, y deben mantenerse mientras exista actividad uterina regular (ACOG, 2009).

Como veremos a continuación existen datos sólidos de ensayos aleatorizados controlados con placebo que respaldan la eficacia de las prostaglandinas. Aunque la actividad uterina excesiva es una desventaja del uso de prostaglandinas, estos agentes tienen un buen perfil de seguridad en mujeres con útero sin cicatriz, con tasas de Índice de Apgar bajo, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, líquido amniótico meconial y cesárea que son equivalentes a las tasas asociadas con el uso de catéteres con balón para la maduración cervical (Vaknin, 2010). No obstante, y a pesar de los estudios realizados, no se han determinado el tipo, la ruta, la frecuencia y las dosis óptimas de prostaglandinas para la maduración cervical. Los análogos de las prostaglandinas originalmente se administraron por vía intravenosa y oral. Posteriormente, la administración local de prostaglandinas vía vaginal y endocervical se ha convertido en la vía preferida debido a que la frecuencia de los efectos secundarios podría reducirse mediante la administración local, al tiempo que se mantiene una respuesta clínica aceptable (Keirse, 1993).

1.4.2. Tipos de prostaglandinas

Misoprostol y dinoproston son las prostaglandinas comúnmente utilizadas para la maduración cervical y la inducción del parto. La dinoproston es químicamente idéntica a la prostaglandina endógena E2 (PGE2), requiere almacenamiento en frío para mantener su estabilidad química (Yount, 2013). En comparación con el gel cervical, el inserto vaginal proporciona un aumento más gradual en los niveles de PGE2 y una duración de acción más larga (Yount, 2013), liberando dinoproston a una velocidad de 0,3 mg / hora durante 12 horas. Además, a diferencia del gel, la inserción es más fácil de realizar y se puede quitar rápidamente, si es necesario (Yount, 2013).

Misoprostol es un análogo sintético de PGE1. Las vías de administración incluyen la vía oral, rectal, sublingual, y vaginal; sin embargo, la absorción es variable (Zieman, 1997). Para la inducción del parto, los comprimidos se toman por vía oral o son insertados por vía vaginal. Sin embargo, debido a que las tabletas no están diseñadas para la administración vaginal, la absorción puede ser lenta y es impredecible (Yount, 2013). Además, para la administración por vía vaginal, los comprimidos deben dividirse en fragmentos para obtener la dosis deseada para la maduración cervical, lo que lleva a la dosificación imprecisa (Stephenson, 2015; Williams, 2002). Misoprostol también no puede suspenderse o ser removido si se producen anomalías como la taquisistolia y alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Stephenson, 2015). En comparación con dinoproston, el misoprostol tiene la ventaja de un menor coste y, ya que no requiere refrigeración, una vida útil más larga (Stephenson, 2015).

La dinoproston se metaboliza rápidamente, con una vida media de aproximadamente 2,5 a 5 minutos (Bakker, 2017). La biodisponibilidad del misoprostol se incrementa de 2 a 3 veces vía vaginal frente a la administración oral. Además, las concentraciones plasmáticas inicialmente aumentan más lentamente y se prolongan más con misoprostol vaginal frente a la administración oral (Yount, 2013). Mientras que las prostaglandinas endógenas se metabolizan rápidamente, los análogos de prostaglandinas sintéticos son químicamente modificados para mantener una biodisponibilidad de mayor duración (Yount, 2013). En contraste con la vida media corta de la dinoproston (2,5 – 5 minutos), el misoprostol tiene vidas medias de aproximadamente 20 a 40 minutos (Bakker, 2017).

1.4.2.1. Misoprostol (Prostaglandina E1)

El misoprostol es un análogo sintético de la PG E1 desarrollado en sus orígenes como tratamiento preventivo de la enfermedad de úlcera gástrica relacionada con el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos crónicos. Hasta ser aprobado su uso en la inducción de parto en el año 2008 por la Agencia Española del Medicamento se usaba como medicación de uso compasivo. Esta prostaglandina, en su protocolo de dosis baja es usado de forma habitual como agente para la IDP. Se trata de una medicación avalada por múltiples sociedades científicas (ACOG, 2009).

Existe suficiente evidencia de que es una alternativa efectiva a las preparaciones de prostaglandina E2 y su eficacia y seguridad están sólidamente demostradas, al mismo nivel que el balón único, en úteros no cicatriciales (Alfirevic, 2014; Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Fox, 2011). Su principal contraindicación son los casos de cesárea anterior (Hofmeyr, 2010). La edad gestacional, así como la vía de administración, dosis e intervalo y dosis acumulada influyen en la potencia del efecto del misoprostol. Sabemos que la sensibilidad del útero a las prostaglandinas aumenta con la edad gestacional, por esta razón los protocolos usan dosis decrecientes de misoprostol conforme aumentan las semanas de gestación (ACOG, 2009).

Se han descrito como vías de administración del misoprostol la vía vaginal, oral, sublingual y rectal. Como hemos comentado anteriormente esta va a modificar el efecto de la PG E1. Sabemos que su absorción es rápida tanto por vía oral como por vía vaginal (Khan, 2004), los niveles séricos del fármaco varían según la ruta elegida, de modo que la vía oral y sublingual alcanzarán un pico máximo rápidamente, pero los niveles plasmáticos del fármaco habrán desaparecido en 1 a 3 horas, por el contrario, la vía vaginal y rectal presenta un pico máximo más tardío cuyos niveles plasmáticos permanecerán elevados durante más tiempo (Tang, 2002) (Figura 4). También los diferentes estudios han evidenciado una mayor probabilidad de conseguir una actividad uterina regular y prolongada con la vía vaginal frente a la vía oral, lo que se atribuye a su diferente perfil farmacocinético (Meckstroth, 2006).

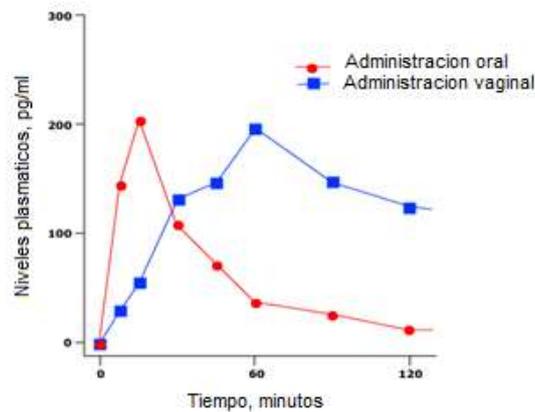


Figura 4. Niveles plasmáticos de misoprostol según la vía de administración (oral vs vaginal)

Modificado de: Khan RU, El-Refaey H, Sharma S et al. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866

El misoprostol se administra en comprimidos, es de bajo coste y su conservación es sencilla debido a su estabilidad a temperatura ambiente (Alfirevic, 2014). El misoprostol sólo estaba disponible en España en comprimidos de 100 y 200 microgramos (mcg), este ha sido típicamente dosificado a 25 y 50 mcg y administrado cada 3-6 horas para la maduración cervical y la IDP; es decir, requiere dividir las tabletas, contribuyendo a la dosificación imprecisa, ya que es imposible dividir de forma fiable una tableta en cuatro u ocho porciones iguales (Williams, 2002). El preparado comercial de mayor uso en Ginecología y aprobado para el tratamiento de la úlcera péptica, pero sin indicación en ficha técnica para la inducción de parto, es el conocido Cytotec® 100 o 200 mcg que pueden romperse para proporcionar dosis de 25 mcg o 50 mcg. Actualmente y desde marzo de 2008 tenemos disponible el medicamento Misofar® 25 mcg (Laboratorios BIAL, S.A.; Zamudio, España), de reciente aparición y con el que se solventa el problema de la dosificación imprecisa, además de estar aprobado en ficha técnica para la inducción de parto.

1.4.2.1.1. Vía vaginal

La dosis óptima y el intervalo de tiempo de misoprostol administrado por vía vaginal son desconocidos y controvertidos (Hofmeyr, 2010; Wing, 1999; Yount, 2013). Un metaanálisis informó que la dosis de 50 mcg fue más efectiva que la de 25 mcg (mayores tasas de parto en 24 horas y parto tras una sola dosis, y menores necesidades de oxitocina posterior), pero la dosis de

25 mcg fue más segura (menores tasas de taquisistolia, hiperestimulación y cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal; menor número de ingresos en la UCI neonatal y menor proporción de líquido amniótico meconial) (McMaster, 2015) Por lo tanto, parece razonable iniciar la administración de misoprostol con un protocolo de dosis baja con 25 mcg, con intervalos de dosificación de tres a seis horas (Tan, 2010; Tang, 2013). En algunas situaciones, como una actividad uterina insuficiente con dosis de 25 mcg, puede ser apropiado el uso de 50 mcg cada 6 horas; sin embargo, esta dosis se asocia con un mayor riesgo de taquisistolia (Hofmeyr, 2010). Finalmente, el inicio de la perfusión de oxitocina, en el caso necesario, puede iniciarse cuatro horas después de la dosis final de misoprostol (ACOG, 2009).

Respecto a la evidencia científica disponible de la vía vaginal, en mujeres embarazadas con membranas intactas y un cuello uterino desfavorable, los metaanálisis han encontrado (Austin, 2010; Dodd, 2010; Hofmeyr, 2010; Fox, 2011):

- Misoprostol vaginal versus (vs) placebo: el misoprostol mejoró significativamente la tasa de parto vaginal dentro de las primeras 24 horas (RR de 0.40 para el parto vaginal no alcanzado en 24 horas) y la tasa de cérvix desfavorables después de 12 a 24 horas desde el inicio de la maduración (RR 0.10) (Hofmeyr, 2010).
- Misoprostol vaginal vs otras prostaglandinas administradas por vía vaginal: el riesgo de no alcanzar parto en 12-24 horas (RR 0.78) y las necesidades de uso de oxitocina (RR 0.69) fueron significativamente menores con el uso de misoprostol que con otras prostaglandinas vía vaginal (Hofmeyr, 2010).
- Misoprostol vaginal vs otras prostaglandinas administradas por vía endocervical: el fracaso de no alcanzar el parto en 24 horas (RR 0.64) y las necesidades de uso de oxitocina (RR 0.53) fueron significativamente menores con el uso de misoprostol que con otras prostaglandinas vía intracervical (Hofmeyr, 2010).
- Misoprostol vaginal vs catéteres de balón: presentaron tasas de tiempo hasta parto, de cesárea y de corioamnionitis similares, pero el misoprostol resultó en una tasa de taquisistolia tres veces mayor (Fox, 2011).
- Misoprostol vaginal vs oxitocina: el misoprostol vaginal fue más eficaz que la oxitocina en la inducción de parto con cérvix desfavorable, y su uso se asoció a una reducción en el fracaso en alcanzar parto en 24 horas (RR 0.53), así como a una reducción de la tasa de cesárea (RR 0.58) (Hofmeyr, 2010).

- Tasa de cesárea: el misoprostol vaginal no se asoció a una reducción significativa en la tasa de cesárea, comparado con otras prostaglandinas (vaginal o intracervical) (Hofmeyr, 2010).
- Taquisistolia: el uso de misoprostol se asoció con una mayor tasa de taquisistolia uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal en comparación con la prostaglandina intracervical, pero no cuando se compara con la prostaglandina vaginal. La taquisistolia uterina sin cambios de la frecuencia cardíaca fetal fue más frecuente con misoprostol que con la oxitocina (RR 3.0), pero la taquisistolia con cambios en la frecuencia cardíaca fetal no aumentó (Hofmeyr, 2010).
- No hubo diferencias claras entre los medicamentos en los resultados adversos perinatales o maternos (Hofmeyr, 2010).

Existe un dispositivo de liberación retardada de misoprostol vía vaginal no disponible en nuestro medio, con un total de 200 mcg en 24 horas, y similar al dispositivo de liberación retardada de dinoprostona vaginal, de uso muy extendido en España (Stephenson, 2015). En un ensayo clínico aleatorizado que compara ambos dispositivos se evidenció que el dispositivo de liberación retardada que contiene misoprostol se asocia a una media de tiempo hasta el parto vaginal y hasta alcanzar fase activa de parto significativamente menores, así como un menor uso de oxitocina (Wing, 2013).

1.4.2.1.2. Vía oral

También se ha estudiado la administración oral de misoprostol para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Es efectiva y cómoda, pero las comparaciones directas con otras vías de administración son difíciles debido a la gran variedad de protocolos que se han utilizado (Alfirevic, 2014). La concentración de misoprostol administrado por vía oral alcanza su máximo antes y disminuye más rápidamente que con la administración vaginal (Khan, 2004). No existe un consenso claro sobre la dosis óptima por esta vía, ni del intervalo de dosificación o el número máximo de dosis. Todo esto a pesar del gran número de ensayos de misoprostol para la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto. Una opción razonable, según los estudios más recientes, sería un protocolo conservador de dosis baja en el que se administran 50 mcg orales con una frecuencia no superior a 4 horas y con un máximo de 6 dosis consecutivas en total. En un ensayo aleatorizado, este protocolo tuvo una efectividad similar a la de un catéter con balón (Ten Eikelder, 2016). La OMS y otros autores han sugerido 25 mcg cada dos horas (Tang, 2013;

Weeks, 2017) y dos revisiones sistemáticas sugirieron dosis de misoprostol de 20 a 25 mcg por vía oral cada 2 horas (Alfirevic, 2014; Kundodyiwa, 2009).

Otra opción en la administración por vía oral del misoprostol es la dilución del misoprostol en agua para conseguir mayor precisión en la dosis administrada. Dos ensayos clínicos randomizados evidenciaron que la inducción con misoprostol oral con dilución de los comprimidos se asocia a similar eficacia que la inducción con dinoprostona vaginal (similares tasas de parto en 24 horas, tasa de cesárea y taquisistolia), evitando la alta tasa de taquisistolia asociada a la administración de misoprostol oral tradicional (Hofmeyr, 2010; Rouzi, 2014). Finalmente, respecto a la evidencia científica de la eficacia de la vía oral, según una reciente revisión de la Cochrane de 2014, el misoprostol oral como agente para la inducción de parto (Alfirevic, 2014):

- Es un agente eficaz para conseguir parto vaginal.
- Es más eficaz que el placebo e igual de eficaz que el misoprostol vaginal.
- Su uso vía oral se asocia a menores tasas de cesárea que el uso de oxitocina y dinoprostona vaginal.
- Para su uso vía oral se recomienda un protocolo de dosis baja.

1.4.2.1.3. Vía bucal o sublingual

Se han descrito otros enfoques novedosos para el uso de misoprostol, como son la administración bucal y sublingual, pero han sido las menos estudiadas (Muzonzini, 2010; Shetty, 2002; Wolf, 2005). La ventaja radica en que pueden evitar el metabolismo hepático de primer paso asociado con la vía oral y, por lo tanto, pueden aumentar la biodisponibilidad siendo similar a la lograda con la vía vaginal. Los datos farmacocinéticos apoyan la hipótesis de que la vía bucal y sublingual se asocia con un inicio de acción más rápido y una mayor biodisponibilidad que otras vías (Tang, 2002). Además, se postula que la administración vía sublingual podría evitar los efectos uterinos directos responsables de las alteraciones de la contractilidad uterina como la taquisistolia. Si bien son necesarios más estudios al respecto y se considera la administración sublingual como una vía de administración experimental, la evidencia disponible comparada con otras vías hasta la fecha es:

- Vía sublingual vs oral: un ensayo aleatorizado asignó 250 mujeres para recibir misoprostol 50 mcg por vía sublingual o misoprostol 100 mcg por vía oral cada cuatro horas hasta un máximo de cinco dosis. Ambas rutas tuvieron una eficacia similar para lograr el parto vaginal dentro de las primeras 24 horas y tasas similares de taquisistolia uterina (Shetty, 2002).
- Vía sublingual vs vaginal: un metaanálisis de cinco ensayos aleatorios que compararon el misoprostol sublingual con el misoprostol vaginal para la inducción no encontró diferencias significativas entre las rutas en la tasa de parto vaginal dentro de las primeras 24 horas, la taquisistolia o la tasa de cesárea (Souza, 2008).

1.4.2.2. Dinoprostona (Prostaglandina E2)

La dinoprostona es un análogo sintético de la prostaglandina E2 que, al igual que la prostaglandina E1, juega un papel muy importante en el complejo de alteraciones bioquímicas y estructurales que se producen en la maduración del cuello uterino en el embarazo a término. La dinoprostona es un reconocido agente para la inducción de parto aprobado por la Agencia Española del Medicamento para este fin por primera vez en el año 1999. Su eficacia y seguridad han sido sólidamente demostradas, aunque los estudios más recientes le confieren mayor eficacia y similar seguridad al misoprostol en su protocolo de dosis bajas, como hemos detallado previamente (Hofmeyr, 2010). La dinoprostona o PG E2 está disponible en España en 2 preparaciones, como gel intracervical con 0,5 mg en 2,5 ml de gel, cuyo preparado comercial es ampliamente conocido (Prepidil ®) y como dispositivo de liberación retardada con dosis de 10 mcg de dinoprostona en 12-24 h (Propess ®; Ferring S.A.U.; Orense, España), su colocación en el fondo de saco vaginal posterior es sencilla y su seguridad y eficacia han sido ampliamente demostradas. Esta última se ha considerado durante años el gold standard y su uso está actualmente muy extendido en nuestro entorno (Thomas, 2014).

1.4.2.2.1. Vía de administración

La dinoprostona se administra vía vaginal o intracervical. A diferencia de lo que ocurre con el misoprostol, el análogo sintético de la prostaglandina E2 es inestable a temperatura ambiente y caro (Alfirevic, 2014). Las dosificaciones más estudiadas y utilizadas son la administración de 0,5 mg de prostaglandina E2 en forma de gel intracervical cada 6 horas con un máximo de 1,5 mg/24 horas y la administración del dispositivo de liberación retardada con 10 mg

de prostaglandina E2 en un máximo de 24 horas y con liberación constante de 0,3 mg/h (Thomas, 2014). Una ventaja del inserto vaginal sobre la formulación del gel es que el inserto vaginal se puede extraer en casos de taquisistolia uterina o alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Smith, 1994; Yount, 2013). Respecto al uso de oxitocina posterior, los diferentes estudios recomiendan iniciar la perfusión de oxitocina pasados 30 minutos desde la retirada del dispositivo de liberación retardada y pasadas de 4 a 6 horas desde la última administración de gel intravaginal, con el objetivo de evitar las alteraciones por exceso de la contractilidad uterina (Thomas, 2014).

En términos generales no fue posible detectar diferencias significativas entre su administración intracervical y vaginal ni entre la administración en forma de gel, comprimidos o dispositivo de liberación retardada (Thomas, 2014). Sin embargo, estos datos son contradictorios con respecto a otros estudios en los que la administración de prostaglandina E2 intracervical fue menos eficaz que su administración vaginal en alcanzar parto en 24 horas (Boulvain, 2008). Unas revisiones sistemáticas recientes analizan la eficacia de la prostaglandina E2 frente a placebo y otras prostaglandinas y comparan las diferentes vías de administración y dosificaciones (Chen, 2016; Thomas, 2014):

- Vía de administración: la PGE2 intracervical es algo menos efectiva que la PGE2 intravaginal para lograr un parto vaginal dentro de las 24 horas, pero ambas preparaciones parecen dar como resultado tasas similares de parto por cesárea y taquisistolia (Boulvain, 2008).
- Dinoprostona vs placebo: la PG E2 respecto a placebo presenta una menor tasa de fracaso para lograr un parto en 24 horas (RR 0.32) y reduce la probabilidad de cérvix desfavorable sin cambios después de 12 a 24 horas (RR 0.41). Por el contrario, no hubo una reducción significativa de la tasa de cesárea y se asoció a un aumento en el riesgo de hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal. No se encontraron diferencias significativas en los resultados materno-neonatales adversos (Thomas, 2014).
- Comparación con otros agentes de maduración cervical: un metaanálisis comparó el uso de misoprostol (oral, vaginal), dinoprostona y catéter con balón para la maduración cervical. Concluyó que ningún método fue claramente superior cuando se tuvieron en cuenta las tasas de fracaso para lograr el parto vaginal dentro de las 24 horas, la hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal y la cesárea (Chen, 2016):

- El misoprostol vaginal seguido de dinoprostona vaginal fueron los métodos más efectivos para lograr el parto dentro de las primeras 24 horas; sin embargo, estos métodos tuvieron las tasas más altas de hiperestimulación uterina con cambios adversos en la frecuencia cardíaca fetal.
- El catéter con balón fue el método menos efectivo para lograr el parto dentro de las 24 horas, pero tuvo la menor incidencia de hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal.
- El misoprostol oral fue el mejor método para reducir la probabilidad de parto por cesárea y causó menos hiperestimulación uterina con cambios en la FCF que el misoprostol vaginal.

1.4.2.3. PG E1 vaginal versus PG E2 vaginal

Muchos ensayos clínicos han comparado la seguridad y eficacia de los insertos vaginales de dinoprostona con los comprimidos vaginales de misoprostol (Nadia Bennett, 2016; Wang, 2015). Austin realizó un metaanálisis de ensayos aleatorizados para comparar estos agentes de maduración cervical, informando que las mujeres a las que se le administró misoprostol tuvieron una mayor tasa de parto vaginal en comparación con la dinoprostona, con tasas similares de hiperestimulación uterina, cesárea y taquisistolia con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Austin, 2010).

En la revisión Cochrane de 38 ensayos clínicos realizada por Hofmeyr, que comparan misoprostol vaginal con otros métodos farmacológicos en una amplia población de mujeres sometidas a inducción, no hubo diferencia en la tasa de partos vaginales, aunque misoprostol se asoció con una mayor tasa de parto vaginal en 24 horas (Hofmeyr, 2010). Misoprostol se asoció con un menor uso de analgesia epidural y menor aumento de oxitocina, pero también se asoció con más taquisistolia y líquido amniótico meconial en comparación con dinoprostona vaginal (Hofmeyr, 2010).

Resultados similares fueron reportados en el 2016 en un meta-análisis de estudios realizados en una población general de mujeres sometidas a inducción: no hubo diferencias significativas entre el misoprostol vaginal y dinoprostona vaginal en los partos por cesárea (riesgo ratio [RR]: 0,87; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,76 - 1,00), aunque, entre las mujeres con

parto vaginal, el misoprostol vaginal se asoció significativamente con menor riesgo de parto más allá de las 24 horas después del inicio de la inducción del parto (RR: 0,62; IC del 95%: 0,49 - 0,79). Significativamente menores tasas de taquisistolia uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal se observaron con dinoprostona vaginal en comparación con misoprostol vaginal (RR: 0,57; IC del 95%: 0,36 - 0,88) (Chen, 2016).

Por el contrario, Liu considera que, aunque el misoprostol parece ser más eficiente en inducir el trabajo de parto que la dinoprostona con respecto al tiempo para alcanzar el período activo de parto, la dinoprostona es más segura que el misoprostol debido a sus menores tasas de taquisistolia e hiperestimulación uterina (Liu, 2014). Como no hay tendencias claras se puede concluir a partir de estos resultados que son necesarios más estudios para evaluar la efectividad y seguridad de ambos productos.

1.5. Introducción a la Electrohisterografía

1.5.1. Bases de la contracción uterina

Durante la IDP, la evaluación de la actividad uterina es esencial para determinar la respuesta uterina a los agentes farmacológicos, ya que un exceso puede poner en peligro el bienestar materno y fetal, esto se explica porque el aumento de la actividad uterina está relacionado con una mayor incidencia de acidosis en el nacimiento (Mussi, 2016). El proceso de inducción puede durar hasta 24 o 48 h y el éxito no está garantizado y puede finalizar con una cesárea. Estas esperas, a veces innecesarias, pueden llevar a un mayor agotamiento y sufrimiento materno-fetal, así como mayores costes asociados. En este sentido, sería de gran interés poder caracterizar la respuesta uterina a los medicamentos de inducción del parto y así poder predecir el resultado de la inducción del parto para una mejor administración del trabajo en las primeras horas de la IDP.

1.5.1.1. Morfología uterina

El útero se desarrolla durante el periodo fetal a partir de los conductos de Müller, formado por dos conductos cuyos extremos se fusionan dando lugar al cuerpo y cuello del útero. Previo a

la fusión, que ocurre alrededor del cuarto mes de gestación, se forma la musculatura uterina. El útero adulto, presenta una estructura muscular que en cada hemiútero es igual, pero con dirección opuesta (Ricardo, 2005).

El útero es un órgano muscular hueco, su forma se asemeja al de una pera achatada cuya porción más delgada está dirigida hacia abajo, situado en la pelvis entre la vejiga y el recto. En el útero se diferencian 3 segmentos: el cuerpo, el cuello o cérvix y entre ellos el istmo (Ricardo, 2005). El cuerpo uterino es el segmento más activo del útero. A lo largo de la gestación el cuerpo uterino aumenta en tamaño, peso y capacidad. También su forma cambia a una forma esférica entre la semana 12 y 16 de gestación, en el segundo trimestre adquiere una forma ovoide debido a un adelgazamiento progresivo de la pared uterina. El istmo disminuye de tamaño volviéndose más delgado, hipertrofiándose y aumentando su distensibilidad (Ricardo, 2005). El cérvix uterino está formado sobre todo por tejido fibroso conectivo compuesto por matrices extracelulares como el colágeno, elastina y proteoglicano; también presenta en menor proporción una porción celular de músculo liso, fibroblastos, epitelio y vasos sanguíneos. A lo largo de la gestación el cuello del útero como hemos descrito anteriormente sufre numerosos cambios cuyo resultado final es su adelgazamiento, acortamiento y borramiento necesarios para el parto vaginal (Ricardo, 2004).

La estructura del útero se compone de tres capas, que de dentro hacia afuera son: el endometrio, que es la capa de la mucosa interna constituida por epitelio cilíndrico de cilios vibratorios y que se encuentra fuertemente adherida a la capa muscular subyacente; el miometrio, que es la capa de músculo liso, y el perimetrio, que es el peritoneo pélvico que recubre al útero, al cual está íntimamente adherido, y la porción superior del cérvix (Llusiá, 1997). El miometrio es la capa muscular del útero constituido por fibras musculares lisas repartidas en tres capas: la capa externa formada por fibras longitudinales más externas que forman una herradura o fascículo ansiforme y por fibras transversales más internas, estos fascículos se continúan con las fibras vesicales y los ligamentos útero-sacros; la capa media que conforma una capa muy gruesa que se origina en la capa circular de las trompas de Falopio y cuyas fibras son en espiral en torno a un eje imaginario de los conductos de Müller, estas fibras al entrecruzarse con las del hemiútero opuesto forman multitud de mallas que encierran y circunscriben a los senos venosos y finalmente la capa interna formada por fibras longitudinales agrupadas en fascículos longitudinales en el fondo uterino y horizontales que se sitúan internamente a modo de anillos concéntricos en contacto directo con el endometrio (Llusiá, 1997).

En las etapas tempranas de la gestación hay un incremento en el número de células miometriales, así mismo éstas incrementan su tamaño de 50 micrómetros (μm) a 500 μm en longitud y de 5 a 15 μm en anchura. A medida que las células aumentan su tamaño, también se incrementa el número de receptores de oxitocina en su membrana celular. El aumento de tamaño en las células miometriales va acompañado de un incremento de tejido fibroso y conectivo que envuelve las células miometriales (Ricardo, 2005).

1.5.2. Inicio del trabajo de parto y bioquímica de la contracción uterina

Como hemos comentado anteriormente, existe una falta de comprensión de los eventos fisiológicos que inician y sostienen el parto. A lo largo de la gestación el cuerpo uterino debe mantenerse inactivo y el cérvix rígido y competente para evitar la expulsión fetal, por ello entendemos el parto como un cambio en la fisiología de ambas partes. Sabemos que existe una interacción entre la dinámica uterina y la competencia cervical, favoreciéndose uno con la progresión del otro. Sin embargo, existen casos de fracaso de inducción del parto tras una maduración cervical fallida y casos de incompetencia cervical en ausencia de dinámica uterina. Concluyéndose que ambos procesos deben ocurrir a la vez para que la duración del embarazo y la progresión del parto sean normales (Ricardo, 2005).

1.5.2.1. Actividad mecánica y la contracción del útero

Durante el embarazo, en las células miometriales se produce un aumento del contenido de los filamentos de actina y miosina, además se forman uniones o gap junctions que convierten al miometrio en un retículo para facilitar la transmisión entre las células. Un efecto similar se produce al administrar estrógenos exógenos, por lo que estos serían los responsables de esta modificación, la cual constituye la base biofísica y bioquímica de la evolución de la contractilidad uterina a lo largo del embarazo. Las contracciones del miometrio son fundamentales para conseguir el parto, estas dan como resultado directo el aumento de la presión intra-útero (IUP) que ayuda a la progresión fetal a través del canal del parto (Rabotti, 2008). Durante el trabajo de parto, las contracciones causan un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, esto se debe a que cada contracción mayor de 25-30 mmHg expulsa del útero entre 250 y 300 ml de sangre. La contracción uterina presenta 3 fases (Alberola-Rubio, 2013) (Figura 5), una inicial de

ascenso rápido, un punto de máxima presión o acmé y una fase de descenso que primero es más acusada y luego se hace más lenta.

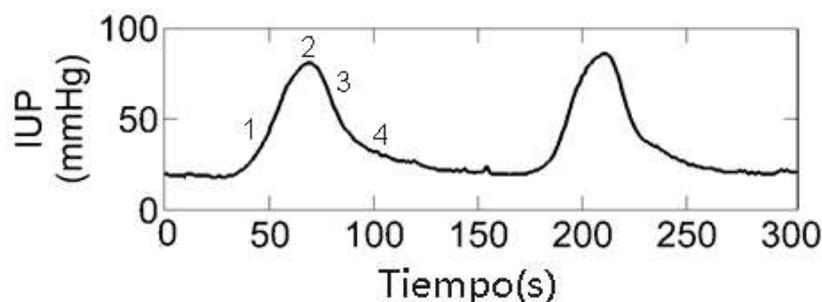


Figura 5: Dos contracciones uterinas registradas con catéter de presión intrauterina. En la primera contracción se muestra las fases de actuación de esta: ascenso rápido (1), acmé (2), descenso inicial rápido (3), descenso final (4)

Modificado de: J. Alberola Rubio Et Al. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. *Med Eng Phys.* 2013 Dec;35(12):1736-43. doi: 10.1016/j.medengphy.2013.07.008. Epub 2013 Aug 16

1.5.2.2. Aspectos básicos de la contracción celular

Las contracciones ocurren en el sarcómero de las células del músculo liso, estas son debidas al deslizamiento de los filamentos finos de actina y gruesos de miosina unos sobre otros. Estos movimientos son similares en todos los músculos, pero el músculo liso presenta una serie de características diferenciales como la ausencia de una estructura estriada en los filamentos como en el músculo esquelético, en el músculo liso los puentes cruzados de los filamentos de miosina están dispuestos de modo que los puentes cruzados unidos a los filamentos de actina están en sentidos opuestos en cada una de las uniones del filamento de actina. De este modo la miosina tira de los filamentos de actina de un lado en un sentido y simultáneamente del otro en el sentido opuesto, permitiendo que el acortamiento celular en el músculo liso sea del 80% de su longitud, frente al 30% del músculo esquelético (Hall, 2010). También a diferencia del músculo esquelético que se contrae y relaja rápidamente, el músculo liso presenta contracciones tónicas prolongadas. Además, el músculo liso requiere menos gasto energético para mantener la misma tensión de contracción.

La miosina está formada por dos cadenas pesadas idénticas y dos pares de cadenas ligeras. La interacción con la actina mediante puentes cruzados se produce a través de la cabeza globular que tiene cada cadena. Esta interacción está regulada por el complejo calcio y calmodulina, estos aumentan la actividad de los filamentos de actina y miosina mediante su unión y activación de la enzima miosina cadena ligera kinasa, fosforilando las cadenas ligeras de miosina, donde el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada mediante hidrólisis a difosfato de adenosina (ADP) produciendo un cambio conformacional en la miosina. Las cabezas globulares de la miosina arrastran los filamentos de actina a lo largo de una pequeña distancia (10-12 nm), acortando el músculo y generando de esta manera fuerza y movimiento (Garfield, 1998; Hall, 2010).

1.5.2.3. Bases teóricas para la actividad mecánica y eléctrica

La contracción y relajación uterina es consecuencia directa de la actividad eléctrica de las células miométriales del músculo liso. El potencial de membrana se produce por la presencia de diferentes contracciones iónicas entre el espacio intracelular y extracelular, está atribuido a diferentes canales selectivos de iones como el calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloro (Cl^-) (Carsten, 1990). La permeabilidad de estos canales está regulada por una amplia variedad de señales. La actividad eléctrica a nivel celular desencadena la contracción de las fibras musculares. El resultado mecánico de este efecto depende de dos parámetros involucrados en el proceso contráctil: excitación, es decir, potencial de reposo y potencial de acción y propagación de la actividad eléctrica.

1.5.2.4. Excitabilidad celular y propagación de la señal eléctrica

La excitabilidad de las células musculares lisas del útero depende del intercambio de iones Ca^{2+} , Na^+ y Cl^- entre el espacio intracelular y extracelular. El potencial de reposo de membrana está determinado por la permeabilidad y las concentraciones relativas Na^+ , K^+ y Cl^- , en el espacio extracelular hay mayor concentración de iones Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- mientras que en el intracelular es mayor la de ion K^+ . El potencial de membrana de los miocitos uterinos está generalmente en el rango -65 a -80 mV (Aguilar, 2010). El miometrio presenta aceleraciones rítmicas con una frecuencia menor 0.03 Hz en el potencial de membrana debido a fluctuaciones en el potencial de reposo (Devedeux, 1993), denominadas ondas lentas (Sanborn, 1995). Estas ondas lentas muestran la distribución de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- entre el medio extra y el intracelular, que a su vez

refleja la permeabilidad de la membrana plasmática a cada uno de estos iones (Sanborn, 1995). El ion más relevante es el Ca^{2+} , con una concentración 104 veces mayor en el medio extracelular que en el citoplasmático, esto propicia la abertura de los canales de Ca^{2+} provocando un aumento rápido de este ion en el medio intracelular (Aguilar, 2010).

Por otro lado, existe el denominado potencial de acción, este es debido a la entrada de Ca a través de los canales voltaje dependiente de Ca^{2+} , y posiblemente al final del embarazo por los canales rápidos de Na (Sperelakis, 1992). Está relacionado con cambios drásticos en la permeabilidad de membrana relativo a los iones de K^+ , Na^+ y Cl^- . Cuando se alcanza cierto potencial umbral se produce una despolarización rápida que genera el potencial de acción cambiando desde el potencial de reposo de en torno a -35 a -80 mV hasta alrededor de los +12mV a +25mV (Kuriyama, 1961). Los potenciales de acción normalmente ocurren en trenes de picos que pueden caracterizarse en dos tipos de frecuencias, en humanos la frecuencia F1 (<0.1 Hz) representa la ocurrencia de los trenes y refleja la excitabilidad de la célula y la frecuencia F2 (1 a 10 Hz) que es la frecuencia intrínseca de cada tren de picos y está relacionada con la intensidad de la actividad mecánica (Kao, 1989). La frecuencia de las descargas de los trenes de potenciales de acción y el número de picos en cada uno de ellos varían considerablemente, dependiendo de factores gestacionales, hormonales y farmacológicos.

La propagación de la señal eléctrica entre las células miométriales se produce gracias a las *gap junctions* o uniones intercelulares y a diferencia de lo que ocurre por ejemplo en el músculo cardíaco, no está relacionada con la existencia de células marcapasos localizadas en un lugar concreto, esto se ha visto reflejado en distintos estudios en tejido miometrial aislado que sugieren que el comportamiento contráctil espontáneo es inherente a los miocitos (Garfield, 2007), evidenciándose que cualquier célula puede convertirse en marcapasos con la aplicación de agentes oxiotóxicos (Lodge, 1981) generando la contracción y después propagándose a células vecinas (Lammers, 2008). Por ello se considera que cada célula puede actuar como marcapasos o como célula seguidora del impulso eléctrico y que su comportamiento puede cambiar de una contracción a otra (Devedeux, 1993).

Las *gap junctions* son canales formados por proteínas conexas que conectan el interior de dos células miométriales facilitando al abrirse la comunicación eléctrica y metabólica entre ellas (Gardfield, 1995). En el miometrio humano se ha encontrado mayor número de *gap junctions* en mujeres que iniciaron el parto espontáneamente que en gestantes que aún no han iniciado el

trabajo de parto o que en úteros no grávidos (Gardfield, 2006). La comunicación celular a través de estas uniones intercelulares facilita la excitación sincronizada de un gran número de fibras musculares miometriales. Durante la gestación el miometrio presenta actividad eléctrica desordenada y débil, el número de *gap junctions* es bajo, beneficiando la quiescencia del miometrio y el mantenimiento del embarazo, pero al alcanzar gestación a término se produce un aumento rápido de las *gap junctions* permitiendo la propagación más rápida de los potenciales de acción y favoreciendo la evolución coordinada de las contracciones uterinas. Después del parto el *gap junctions* desaparecen rápidamente como resultado de la endocitosis, descendiendo simultáneamente la excitabilidad y la contractilidad del músculo liso miometrial (Gardfield, 1998).

1.5.2.5. Efecto de las contracciones uterinas

El efecto directo de las contracciones uterinas es el aumento de la presión intrauterina (IUP) debido al aumento de la presión hidrostática del líquido amniótico en el interior del útero gestante. El tono es la presión más baja registrada entre las contracciones. La intensidad es el aumento de presión intrauterina causado por cada contracción. La frecuencia se expresa por el número de contracciones producidas en 10 minutos. El intervalo es el tiempo que transcurre entre los vértices de dos contracciones consecutivas, este varía en razón de inversa de la frecuencia de las contracciones. La actividad uterina se cuantifica como el producto de la frecuencia por la intensidad de las contracciones uterinas y se expresa en milímetros de Mercurio (mmHg) por 10 minutos o unidades Montevideo.

1.5.2.6. Contractilidad uterina durante el embarazo y parto

Durante las 30 primeras semanas de gestación el tono uterino se encuentra en el rango de 3 a 8 mmHg con una actividad uterina menor a 20 unidades Montevideo. Existiendo dos tipos de contracciones. Las de tipo a que tienen una frecuencia de 1 contracción por minuto y de poca intensidad (2-4 mmHg) estando localizadas en pequeñas áreas del útero. Y por otro lado las de tipo b que tienen una frecuencia muy baja que va en aumento a medida que el embarazo progresa, teniendo una intensidad que varía entre los 10 y los 15 mmHg, extendiéndose por áreas grandes del útero, este tipo de contracciones son las denominadas de Braxton-Hicks. Las contracciones de Braxton Hicks son irregulares en duración e intensidad, ocurren con poca frecuencia, son

impredecibles y no rítmicas, y son más incómodas que dolorosas. Se cree que comienzan alrededor de las 6 semanas de gestación, pero generalmente no se sienten hasta el segundo o tercer trimestre del embarazo. A diferencia de las verdaderas contracciones de parto, las contracciones de Braxton Hicks no causan dilatación del cuello uterino (Powell, 2007).

En el parto se produce una actividad uterina creciente. Después de la semana 30 de gestación, se produce un aumento paulatino de la frecuencia y de la intensidad de las contracciones de Braxton-Hicks, invadiendo progresivamente áreas mayores del útero y adquiriendo un ritmo contráctil más regular. Durante este periodo también se dan las contracciones tipo a, que van desapareciendo a medida que el parto progresa, desapareciendo por completo en los partos normales (Caldeyro-Barcia, 1960). Finalmente, durante el parto si bien no existe un límite claro entre el preparto y el parto, se da una transición gradual de las características de las contracciones (Figura 6). El diagnóstico de parto se basa en la existencia de contracciones regulares que causan el borramiento y dilatación del cuello uterino. El parto se divide en tres periodos: la dilatación, el expulsivo y el alumbramiento.

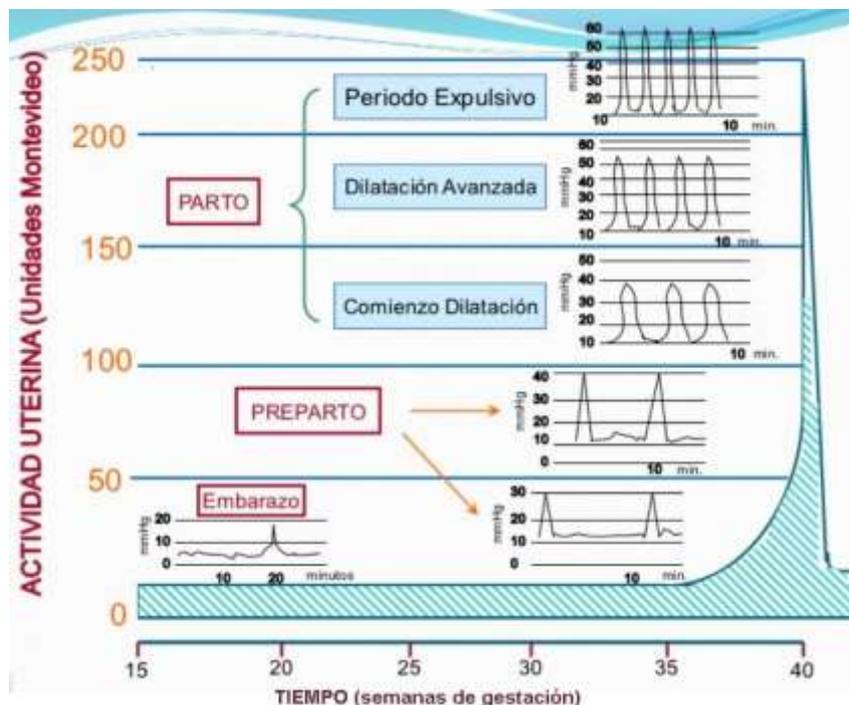


Figura 6: Contractilidad uterina durante el embarazo, el parto. El área bajo la curva muestra los valores de la actividad uterina en unidades Montevideo.

Modificado de: Caldeyro-Barcia R, P.J., Physiology of uterine contraction. Clin Obstet Gyneco, 1960(3): p. 386.

El primer periodo o de dilatación se extiende desde el inicio de las contracciones hasta la dilatación cervical completa. Se divide en dos fases: una de latencia y una activa. La fase de latencia se refiere a las modificaciones del cuello uterino hasta alcanzar las condiciones del inicio del parto (borramiento cervical), es la fase de mayor duración del parto, pudiendo ser de 8 a 20 h en primíparas y de 5 a 14 h en multíparas, la frecuencia media es de 3 contracciones por cada 10 minutos con una intensidad promedio de 28 mmHg, teniendo por tanto un promedio de 28 unidades Montevideo y estando el tono uterino entorno a los 8 mm Hg (Caldeyro-Barcia, 1960). Por otro lado, la fase activa comienza cuando la dilatación cervical progresa con rapidez y finaliza con la dilatación cervical completa (10 cm), a medida que la dilatación progresa, la frecuencia e intensidad de las contracciones aumenta gradualmente, alzando valores promedio al final del proceso de 4.2 contracciones por cada 10 minutos y 41 mmHg respectivamente, con una media de 187 unidades Montevideo y un tono uterino medio de 10 mmHg (Caldeyro-Barcia, 1960). La velocidad en la progresión de la dilatación cervical es de 1 cm/h en primíparas y de 1.2 cm/h en multíparas, dependiendo de la velocidad de la dilatación del cérvix, esta fase se puede dividir en tres etapas: de aceleración (de 4 a 2 cm), de velocidad máxima (de 4 a 9 cm) y por último la de desaceleración (de 9 cm a completa).

El segundo periodo o de expulsivo comienza cuando se alcanza la dilatación completa y termina con la expulsión del feto. La duración de este periodo en primíparas es de alrededor de 60 minutos y de 30 en multíparas. La dilatación completa del cérvix se acompaña de un aumento de los pujos, donde la frecuencia de las contracciones aumenta hasta 5 en 10 minutos y una intensidad promedio de 47 mmHg. La actividad uterina promedio en este periodo es de 235 unidades Montevideo, con un tono uterino de 12 mmHg (Caldeyro-Barcia, 1960). El tercer y último periodo es el alumbramiento, este transcurre entre el nacimiento del feto y el desprendimiento de los anejos ovulares (placenta, cordón umbilical y membranas amniótica, corial y parte de la decidua) y su expulsión al exterior.

1.5.3. Monitorización clínica de la actividad uterina

La monitorización de la actividad uterina permite evaluar la relación entre las contracciones uterinas y el patrón cardiaco fetal, previniendo la morbilidad y mortalidad fetal debido al alto riesgo de hipoxia causada por una insuficiencia uteroplacentaria. La actividad uterina puede ser monitorizada con varios métodos, cada método tiene sus ventajas e inconvenientes y es más o menos aplicable en según qué determinada situación clínica.

Los métodos usados en la práctica clínica se dividen en: técnicas de medida directa (tocografía interna) o indirecta (tocografía externa) de la IUP. Además, se ha usado la percepción materna y la palpación manual para monitorizar las contracciones uterinas. La percepción materna es el método más simple, pero es dependiente de la sensación del paciente, se requiere un aumento de unos 15 mmHg para ser perceptible (Caldeyro-Barcia, 1960) y también depende del índice de masa corporal, siendo las pacientes obesas las que más dificultad tienen para percibir las contracciones (Cottrill, 2004). Por otro lado, la palpación manual requiere que las contracciones superen los 10 mmHg de presión interna, este umbral de percepción está influenciado por el grosor y el tono de la pared abdominal y por la experiencia del obstetra, otra limitación es la imposibilidad de determinar la duración y la intensidad de las contracciones de forma precisa (Caldeyro-Barcia, 1960) siendo la frecuencia contráctil el único parámetro evaluable con la palpación manual (Gibb, 1989).

1.5.3.1. Tocografía externa

La técnica de monitorización más utilizada en la actualidad es la tocografía externa. La actividad uterina se detecta con el uso de un Tocodinamómetro externo, un dispositivo con un botón central sensible a la presión (Figura 7). Detecta la contracción miométrial por un cambio en la forma del útero. Durante la contracción el útero se torna más convexo y rota hacia la parte anterior de la pared abdominal. Para su correcto funcionamiento el tocodinamómetro requiere constante recalibrado entre 15 – 20 mmHg de línea basal (Bakker, 2007) y debe estar siempre correctamente colocado (en gestaciones a término debe estar colocado en el fundus uterino y en gestaciones pretérmino debe estar colocado debajo del ombligo). Proporciona registro continuo y no requiere constante atención del progreso del parto por el personal clínico. La tocografía externa tiene la ventaja de ser totalmente inocua, no invasiva, es de manejo sencillo y rápido. Puede ser utilizada con cuello uterino cerrado y con membranas íntegras.



Figura 7. Tocodinamómetro

La desventaja de la tocografía externa es que proporciona información cualitativa, no provee información precisa de la medida de la presión interna, tampoco permite medir el tono ni la intensidad ni la duración de las contracciones, además está influenciada por la presión intraamniótica, también por la tensión muscular abdominal local y por las contracciones abdominales debidas a la respiración materna, tos, o vómitos. Por otro lado, la tensión de la correa que sustenta el tocodinamómetro junto con el espesor de la capa abdominal también influye en la medida de la intensidad de la contracción (Steer, 1993). Además, el registro obtenido puede variar según la zona en que se aplica el tocodinamómetro. La calidad del trazado de la curva de las contracciones del registro proporcionado por el tocodinamómetro también está altamente influenciada por la posición materna y por el IMC materno, siendo de calidad muy baja en las pacientes obesas. Los mejores registros se obtienen en posición supina, que es la peor posición en la que puede estar colocada la madre, dado que podría provocar hipotensión y reducir el flujo sanguíneo debido a la compresión de los grandes vasos (Bakker, 2007). Una posición lateral aumenta el flujo sanguíneo uterino y aunque puede reducir la frecuencia de las contracciones uterinas, puede aumentar su duración e intensidad. Estos cambios de posición provocan grandes cambios en el tono de línea basal, requiriendo su correcto recalibrado (Steer, 1993). Durante la fase de expulsivo del parto, tanto los esfuerzos que conducen a los pujos, como éstos mismos, también interfieren en la calidad del trazado de la señal monitorizada. En situaciones como partos lentos o inducidos, donde la información del tono basal, la duración y la frecuencia de las contracciones es fundamental para los obstetras esta técnica no proporciona la calidad de registro necesaria, por lo que debe considerarse otras técnicas para poder obtener una correcta vigilancia sobre el estado del conjunto materno fetal (Bakker, 2007).

1.5.3.2. Tocografía interna

La tocografía interna es la técnica más precisa para monitorizar las contracciones, permite medir la presión generada por el miometrio mediante el uso de un catéter dotado de un sensor de presión insertado en la cavidad uterina (Dowdle, 1997) (Figura 8). Si bien es considerada el gold standard su uso no está muy extendido. La medida de la presión intrauterina presenta múltiples ventajas: permite medir el tono basal, la amplitud, la duración, la frecuencia y el tiempo de relajación de las contracciones (Dowdle, 1997), no se ve afectada por la posición materna, es cómoda para el paciente y permite amniotransfusiones (Bakker, 2007).



Figura 8. Catéter de presión intrauterina

Por otro lado, la tocografía interna no está carente de ciertos riesgos, siendo considerada una técnica altamente invasiva. La colocación del catéter requiere la ruptura de membranas. Se han descrito una serie de complicaciones, si bien infrecuentes como perforaciones uterinas, hemorragia fetal debida a la punción de un vaso fetal o a desprendimiento de la placenta. Asimismo, se ha sugerido que aumenta el riesgo de padecer infecciones intraamnióticas, esto se ha reflejado en un estudio prospectivo donde el 97.7% de las pacientes que desarrollaron infección intraamniótica fueron monitorizadas con catéter de presión intrauterina, frente al 69.6% del grupo que no sufrió infección (Soper, 1989).

1.5.4. Electrohisterograma

El electrohisterograma (EHG) es el resultado de la captación de la actividad eléctrica uterina en la superficie abdominal, resultante de la despolarización y repolarización de billones de células de músculo liso miometrial (Gardfield, 2007). Es una técnica con alta especificidad y sensibilidad que se postula como una herramienta poderosa para la caracterización del estado del embarazo, dado que proporciona información útil para determinar cambios en el miometrio asociados al progreso de la gestación y al inicio del parto (Gardfield, 2007). Se ha demostrado que el EHG está sincronizado en el tiempo con la actividad contráctil del útero en todas las especies incluyendo humanos (Devedeux, 1993). También ha demostrado su capacidad para la monitorización del parto en pacientes obesas obteniéndose un patrón contráctil mejor correlacionado con el obtenido por la tocografía interna que con la tocografía externa (Euliano, 2007).

Sabemos que la actividad mioeléctrica es baja y descoordinada al comienzo de la gestación, pero se torna intensa y sincronizada según ésta va avanzando, alcanzando su pico máximo durante el parto (Harding, 1982). El EHG puede ser captado en las mujeres embarazadas a partir de la semana 18 de gestación (Skrablin, 1991), esta actividad varía según sea el tipo de parto. Si comparamos la actividad eléctrica de las pacientes que tuvieron parto espontáneo a término con las pacientes con parto pretérmino y postérmino, la máxima actividad uterina fue alcanzada por las primeras siendo también la más frecuente y la menos por las segundas (Nageotte, 1988). En los tres tipos de parto expuestos, se produjo un aumento de la actividad uterina durante los tres días antes del inicio de trabajo del parto espontáneo. Otros estudios han demostrado la capacidad del EHG para valorar la eficacia de las contracciones (Marque, 1986). Esta eficiencia está relacionada con la capacidad de los trenes de picos para propagarse a través del útero con el objetivo de reclutar el mayor número de fibras musculares contrayéndose simultáneamente. Esta capacidad de deducir la eficiencia de las contracciones a partir de las señales eléctricas del útero es una de las ventajas más útiles desde la perspectiva obstétrica (Devedeux, 1993), puesto que supone una potencial herramienta para diagnosticar el parto espontáneo con unos días de antelación.

1.5.4.1. Análisis del electrohisterograma

El electrohisterograma en contracción está compuesto de dos tipos de ondas: una onda lenta (slow wave) con un periodo igual a la duración de la contracción (figura 9b) y una onda rápida (fast wave) superpuesta a la onda lenta (figura 9c). La suma de ambas da lugar al electromiograma uterino o EHG. De los posibles componentes de señal entre contracciones, es decir del tono basal durante el periodo quiescente entre contracciones poco se sabe. No se ha realizado ningún estudio específico sobre la posibilidad de extraer información electromiográfica en esos periodos. Anteriormente se ha descrito que la contracción muscular está asociada a un aumento de presión en la cavidad intrauterina y tiene una actividad eléctrica también asociada denominada burst o ráfaga. Se han utilizado varios parámetros para caracterizar las ráfagas en la señal eléctrica uterina de EHG y su evolución a lo largo del periodo de gestación.

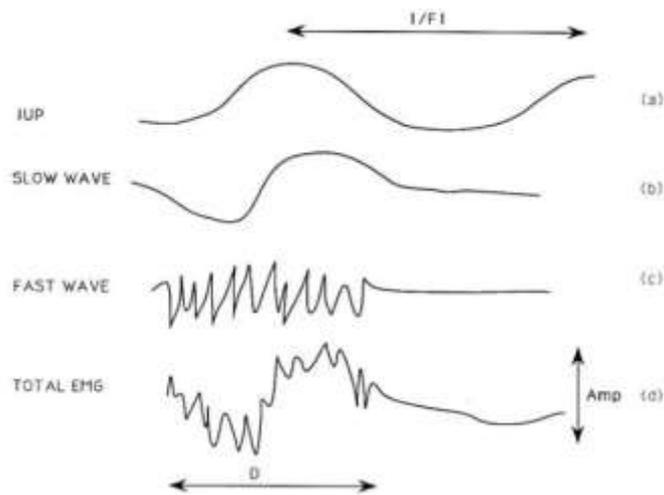


Figura 9. Descripción teórica del electrohisterograma. IUP: presión intrauterina

Modificado de: Devedeux, D., Et Al., Uterine electromyography: a critical review. Am J Obstet Gynecol, 1993. 169(6): p. 1636-53.

Como se ha comentado anteriormente, la electrohisterografía es una herramienta útil para la monitorización de la dinámica uterina mediante la caracterización de las ráfagas de impulsos. Como podemos observar en la Figura 10 que muestra registros simultáneos obtenidos a partir de un catéter de presión interna, de tocografía externa y de EHG, estas ráfagas se correlacionan con el aumento de presión ocurrido en la cavidad uterina durante las contracciones (Alberola-Rubio, 2013).

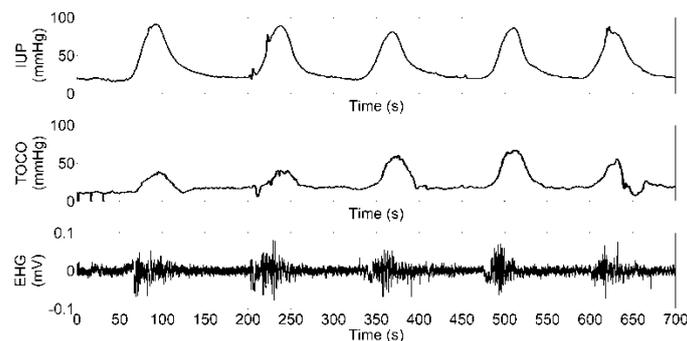


Figura 10. Registro simultáneo de presión intrauterina (IUP), tocografía externa (TOCO) y electrohisterografía (EHG).

Modificado de: J. Alberola Rubio Et Al. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. Med Eng Phys. 2013 Dec;35(12):1736-43. doi: 10.1016/j.medengphy.2013.07.008. Epub 2013 Aug 16

Los parámetros más frecuentemente utilizados para describir las ráfagas son: su duración en segundos (s), la amplitud pico a pico en μV , la frecuencia de ocurrencia de las ráfagas (F1) y su contenido espectral (F2). Existe una gran variabilidad intra-especie posiblemente debido a las diferencias morfológicas e histológicas asociadas a cada una de ellas. Las ráfagas presentan una duración que varía desde los 0.25 s en ratas hasta los 50 - 100 s en humanos (Devedeux, 1993; Kandil, 2012). La amplitud de las ráfagas en las mismas especies varía desde 0.064 mV hasta los 0.5 mV. Respecto al contenido espectral, algunos autores argumentan que F2 puede variar dentro de una misma ráfaga llegando a la conclusión que existe una relación compleja entre la eficiencia de la contracción y el contenido de ésta (Germain, 1982). También ha sido documentado que la alimentación y los periodos de oscuridad pueden afectar al contenido espectral del EHG (Devedeux, 1993). En lo que respecta a F1 la literatura también se muestra confusa en cuanto a la cuantificación de este parámetro. Algunos autores consideran normal que tres contracciones por cada 10 minutos durante el embarazo, mientras que otros consideran más de tres también es una situación normal (Devedeux, 1993).

De los parámetros anteriormente citados, el contenido espectral de una ráfaga (F2) es el más comúnmente utilizado para caracterizar la señal de EHG. El parámetro F2 está compuesto por una onda lenta y por una onda rápida, siendo la segunda la más usada por la mayoría de los autores (Devedeux, 1993) para caracterizar estas señales. La onda lenta solo ha sido registrada en EHG en superficie abdominal y no en electromiografía miometrial, por lo que se desconoce si esta banda tiene algún significado fisiológico dado que ninguna actividad equivalente ha sido detectada en las células y fibras musculares miometriales (Devedeux, 1993). La onda rápida así mismo presenta un contenido espectral que se divide en una banda de baja frecuencia (FW_L) y en una banda de alta frecuencia (FW_H) (Devedeux, 1993). Existe controversia en el ancho de banda que se definen dichas frecuencias siendo este dependiente de la especie. Ambas componentes de frecuencia se cree que están relacionados con dos aspectos del mecanismo de la contracción uterina, el componente de alta frecuencia se asocia a la excitabilidad debida a los trenes de potenciales de acción y el de baja a la propagación de la señal eléctrica relacionada con el número de fibras contrayéndose simultáneamente (Devedeux, 1993).

Registros simultáneos de EHG en superficie abdominal y de EMG interno han demostrado que existe relación entre ambos registros. El EHG contiene teóricamente la misma información que la electromiografía interna, excepto en altas frecuencias que sufren atenuación debido al efecto de filtrado que provoca el tejido. Esta atenuación depende de la distancia entre el músculo y la zona de registro, de las propiedades conductoras de los tejidos subyacentes y de

la impedancia de la piel (Devedeux, 1993). Tanto en el interno como en el externo se pueden obtener las componentes FW_L y FW_H . En registros de EHG realizados en humanos existe controversia respecto al ancho de banda donde están identificadas cada una de las componentes. En términos generales, la mayor parte de los estudios han determinado que la energía del EHG se distribuye principalmente entre 0.1 y 4 Hz (Devedeux, 1993). Sin embargo, la mayor parte de estudios en electrohisterografía estrechan ligeramente el ancho de banda para reducir el efecto de interferencias de baja frecuencia como la respiración materna y de mayor frecuencia como el electrocardiograma (ECG), empleando un rango de [0.34 - 1] Hz.

En la actualidad la actividad mioeléctrica uterina en superficie se capta mediante registros monopares o bipares. Uno de los principales problemas asociados a este tipo de registros de superficie es que se ven contaminados por otras señales biológicas como la actividad eléctrica del músculo abdominal, el ECG, los movimientos respiratorios, la interferencia de contacto, y los artefactos debidos a movimiento fetal o materno. Sin embargo, la eliminación de las interferencias es imprescindible para mejorar la calidad del registro y para identificar las componentes de EHG. Las inferencias son más acentuadas en los registros monopares que en los registros bipares (Devedeux, 1993) y se ha demostrado que ambos registros tienen una baja resolución espacial (Prats-Boluda, 2011), siendo esta problemática especialmente acusada en el caso de los registros monopares, empleados en la actualidad para realizar estudios de propagación de la actividad eléctrica uterina. Para mejorar la ratio señal-interferencia de estas señales, los electrodos se sitúan tan cerca como es posible del eje medio uterino (Terrien, 2007) puesto que en esta posición se alcanza la mínima distancia en el interfaz músculo-piel-electrodo, por lo que su número también se ve limitado.

Todos los estudios defienden la necesidad de monitorizar la dinámica uterina para evitar situaciones de riesgo. Como respuesta a esta necesidad y teniendo en cuenta las ventajas y limitaciones de las técnicas anteriormente expuestas, se propone la electromiografía uterina o electrohisterografía (EHG) como alternativa a éstas. Estudios previos han establecido que EHG funciona mejor que la tocografía externa en términos de detección de contracción (Alberola-Rubio, 2013; Euliano, 2013; Hadar 2015) y se ha sugerido que la presión intrauterina puede estimarse a partir del análisis de EHG (Euliano, 2006).

Por otro lado, la inducción del parto puede durar muchas horas (aproximadamente 17-20 horas) (Filho, 2010), a veces más de 36 h, y en la mayoría de los casos no garantiza el parto

vaginal. De hecho, casi el 20% de todos los casos de inducción del parto terminan en cesáreas (Seyb, 1999). La parametrización de EHG se puede utilizar para caracterizar las contracciones electrofisiológicas; por ejemplo, diferencias en los parámetros de EHG se han asociado con predicción del parto (Ye-Lin, 2013). Predecir el éxito de la inducción es un aspecto clave para mejorar el bienestar materno y fetal y reducir los costos de la atención médica.

Como hemos comentado anteriormente, el método más común para predecir el éxito se basa en la evaluación del estado cervical mediante el Índice de Bishop (Bishop, 1964), si bien es subjetivo y con poca reproducibilidad (Faltin-Traub, 2004). Se han utilizado otras variables obstétricas para este propósito, como la longitud cervical, la edad materna, la estatura, el peso, la paridad y el peso al nacer (Tolcher, 2015). Algunos de los valores de capacidad predictiva dados en la literatura se encuentran en el área bajo la curva (AUC) de las curvas de la característica operativa del receptor (ROC) (0.689 para la longitud cervical y 0.72 para la dilatación cervical (Pitarello, 2013). La puntuación de Bishop y la longitud cervical alcanzaron una AUC de 0,39 y 0,69, respectivamente (Bastani, 2011).

En consecuencia, no hay modelos confiables disponibles para predecir el resultado de la inducción del parto en la práctica clínica con datos obstétricos comunes. El monitoreo de la actividad uterina también es fundamental para determinar la respuesta uterina a los medicamentos de inducción, evaluar el bienestar materno y fetal y estimar el éxito de la inducción del parto. En entornos clínicos, la evaluación de la dinámica uterina puede ayudar a los médicos a estimar el progreso del parto y su resultado. En la literatura, el EHG se ha utilizado ampliamente para controlar la dinámica uterina mediante la generación de señales tipo TOCO y tipo IUP (Rooijackers, 2014), para diferenciar entre las contracciones laborales y no laborales (Ye-lin, 2013) y parto a término vs parto prematuro (Smrdel, 2015). Sin embargo, pocos estudios se centran en la respuesta de la actividad mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto (Aviram, 2014; Toth, 2005), pero sigue sin estar claro si los parámetros de la señal de EHG experimentan cambios a través de la inducción del trabajo de parto por parte de las drogas (prostaglandinas), y si estos parámetros (derivados de la explosión de EHG) también podrían usarse para desarrollar herramientas para predecir la inducción exitosa en las primeras horas del proceso de inducción.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La inducción del parto y la maduración cervical son temas de gran interés dentro de la obstetricia, con una incidencia creciente en nuestra sociedad, llegando a alcanzar el 30% del total de nacimientos (Martin, 2012). Además, su inadecuada indicación conlleva una iatrogenia considerable respecto a los resultados neonatales, el aumento de la tasa de cesáreas y los costes (Spong, 2011).

El estudio de la maduración cervical con prostaglandinas estaría justificado por los siguientes motivos:

1. Si bien disponemos de muchos métodos con una efectividad y seguridad contrastada, la investigación en busca del método óptimo para la maduración cervical en cuellos uterinos desfavorables continúa en marcha. Actualmente las prostaglandinas son los agentes maduradores de primera elección en nuestro medio. La más usada es la dinoprostona, esta ha demostrado ser un agente eficaz para la maduración cervical y la IDP (Hofmeyr, 2010), pero se trata de un método costoso, que requiere refrigeración, y la administración de oxitocina posterior. Como alternativa se ha propuesto el misoprostol, este también ha sido considerado seguro y eficaz para la maduración y dilatación del cuello uterino (ACOG, 2009), además de ser un producto de bajo coste, de fácil administración, estable a temperatura ambiente, y que no requiere refrigeración.
2. La heterogeneidad en las dosificaciones y posologías entre los diferentes estudios publicados, en especial para el misoprostol. La dosis óptima y el intervalo de tiempo del misoprostol por vía vaginal no son del todo conocidos. El uso de dosis en dichos estudios es variable, existiendo pocos en lo que se comparan dosis similares a las que se comercializan en el mercado como la de 25 mcg para el misoprostol y de 10 mg para la dinoprostona (Hofmeyr, 2010). Además, las diferentes sociedades científicas han alertado de la necesidad de cautela en el uso de este fármaco y recomiendan más investigaciones que evalúen el misoprostol en su protocolo de dosis baja de 25 mcg.

Por otro lado, el estudio de la actividad contráctil uterina con EHG durante el proceso de la maduración cervical estaría justificado por:

1. En los estudios en los que se ha visto una mayor eficacia del misoprostol, no se ha llegado a justificar la causa exacta de la misma, siendo la más aceptada la producción de una mayor dinámica uterina. La tocografía externa es la técnica más utilizada en la actualidad para determinar la dinámica uterina. Este método no proporciona información muy fiable ya que depende en gran medida del juicio subjetivo del examinador (Schlembach, 2009). Como alternativa, para el control de la dinámica uterina se ha propuesto la medición de la actividad mioeléctrica del útero en la superficie abdominal conocido como electrohisterografía (EHG) (Gardfield, 2007). La literatura ha establecido que la señal de EHG puede proporcionar información fiable y objetiva sobre las contracciones (Devedeux, 1993), su análisis demuestra que es una poderosa herramienta para la caracterización electrofisiológica del parto humano (Gondry, 1993). Por ello y gracias al desarrollo de la electrohisterografía podremos objetivar mayor cantidad de parámetros de la dinámica y no solo la frecuencia que nos permitan los tocógrafos convencionales, es decir confirmar si realmente existe una mayor intensidad contráctil si se usa misoprostol en comparación con la dinoprostona.
2. La electrohisterografía permite valorar la respuesta del útero a lo largo de la inducción para cada una de las prostaglandinas desde el punto de vista electrofisiológico. Pocos estudios se centran en la respuesta de la actividad mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto (Aviram, 2014; Toth, 2005), pero sigue sin estar claro si los parámetros de la señal de EHG experimentan cambios a través de la inducción del trabajo de parto por parte de las prostaglandinas y si estos parámetros también podrían usarse para desarrollar herramientas para predecir la inducción exitosa en las primeras horas del proceso de inducción. Además, no hay modelos confiables disponibles para predecir el resultado de la inducción del parto en la práctica clínica con datos clínicos obstétricos comunes.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La Hipótesis de este proyecto de tesis doctoral se centra en el estudio del proceso de maduración cervical y la actividad contráctil uterina en respuesta a la administración de prostaglandinas.

Por una parte, presentamos la hipótesis de que al realizar el análisis comparativo entre el misoprostol y la dinoprostona vía vaginal, ambos fármacos presentan un perfil de eficacia y seguridad similar. Contrastando y profundizando más en los datos existentes, ayudando a conocer mejor la eficacia y seguridad de ambos fármacos.

Por otra, planteamos la hipótesis de que la dinoprostona y el misoprostol administrados en los embarazos en vías de prolongación, proporcionan diferentes respuestas en términos de actividad uterina. Podremos evaluar la respuesta electrofisiológica, analizando los parámetros de EHG en las madres embarazadas tratadas con dinoprostona y misoprostol. Esto último con la intención de explorar la posibilidad de predecir el éxito de la inducción a partir de la respuesta electrofisiológica en las primeras horas de la maduración cervical.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Comparar la respuesta de la actividad uterina a la administración de misoprostol (25 mcg) y dinoprostona (10 mg) para la maduración cervical en gestantes con cuellos uterinos desfavorables.

4.2. Objetivos Específicos

1. Evaluación materno-fetal asociada a la administración de cada uno de los fármacos: para ello se determinarán las alteraciones en el cardiotocograma, así como las incidencias de taquisistolia e hiperestimulación uterina.
2. Valoración del tiempo de la inducción mediante la determinación del tiempo en el que se ha alcanzado periodo activo de parto, dilatación completa y parto vaginal dentro de las 24 horas siguientes al inicio de la maduración.
3. Objetivación de la dinámica uterina con EHG y desarrollo de sistemas expertos de reconocimiento de patrones de dinámica que permitan predecir el éxito o fracaso de la maduración de cérvix basados en la técnica de la electrohisterografía.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional longitudinal prospectivo dividido en dos partes, una primera parte clínica para el análisis de la eficacia y seguridad de ambos fármacos y una segunda experimental para el análisis de la respuesta eléctrica uterina mediante electrohisterografía.

5.2. Periodo de estudio

El periodo de estudio comprendió desde el 1 de agosto de 2015 hasta el 1 de agosto de 2017.

5.3. Aprobación ética

La aprobación para la realización de este estudio está garantizada por el Comité de Ética del Hospital Universitario y Politécnico la Fe (código: DINOMISO, aprobado el 30 de junio de 2015) y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada uno de los voluntarios. El estudio se adhirió a la Declaración de las directrices de Helsinki. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Ministerio español de Economía y Competitividad y el Fondo Regional Europeo de Desarrollo en concesión [DPI2015-68397-R] y por la empresa Bial-Industrial Farmacéutica SA.

5.4. Población de estudio

Mujeres gestantes a término con diagnóstico de embarazo en vías de prolongación y con indicación médica u obstétrica para la inducción de parto y con condiciones cervicales

desfavorables cuyo parto se asistió en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. La participación fue totalmente voluntaria y altruista, sin compensación económica en ningún caso. Las pacientes fueron reclutadas específicamente para este estudio el día del inicio del proceso de inducción de parto o maduración cervical en el servicio de urgencias del Área de Salud del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Universitario y Politécnico la Fe, tras información del estudio de forma oral además de una hoja informativa y tras firma del Consentimiento Informado (Anexo 1 y 2).

5.4.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Gestación a término con indicación médica de inducción por embarazo en vías de prolongación (Edad gestacional ≥ 40 semanas)
- Presentación cefálica
- Membranas intactas
- Patrón reactivo de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) controlado en registro cardiotocográfico
- Índice de maduración cervical o Bishop desfavorable (Bishop ≤ 6) determinado mediante tacto vaginal
- Ausencia de dinámica uterina regular

5.4.2. Criterios de exclusión

Se consideraron criterios de exclusión:

- Patrón de la frecuencia cardíaca fetal anormal
- Peso fetal estimado mayor de 4500 gramos o sospecha de desproporción pelvi-fetal
- Malformación fetal
- Patología fetal en el que la maduración suponga un peligro para el feto
- Feto muerto
- Rotura prematura de membranas

- Contraindicaciones para el parto vaginal:
 - Cicatriz uterina
 - Antecedente de rotura uterina
 - Situación no cefálica del feto único
 - Placenta previa oclusiva
 - Vasa previa
 - Insuficiencia placentaria severa
 - Herpes genital
 - Patología materna que contraindique la administración de prostaglandinas

5.5. Tamaño muestral

Aunque no hay muchos estudios publicados en los que se compare el misoprostol vía vaginal a dosis de 25 mcg cada 4 horas con el inserto de dinoprostona 10 mg vía vaginal, logramos establecer una proporción estimada de pacientes que podrían tener un parto vaginal dentro de las 24 horas en cada grupo mediante la revisión de la literatura anterior con respecto a las comparaciones entre ambos fármacos con diferentes dosis y formas de administración. La recomendación estadística fue la realización de un ensayo de no igualdad (contraste de hipótesis habitual) en el que se estime un intervalo de confianza para la diferencia. Fue establecido un tipo de error 1 (alfa) de 0.05 y un tipo de error 2 (beta) de 0.2, para alcanzar una potencia estadística (1-B) del 80% y se consideró una diferencia clínicamente relevante del 15%, por lo tanto, el tamaño muestral estimado sería de 165 por rama (n=330 individuos en total). No obstante, dada la posibilidad de continuar haciendo registros y para dar más solidez a nuestro estudio, la base de datos se expandió a aproximadamente a 250 mujeres por rama. En lo referido al método de muestreo, las pacientes se incluyeron mediante un muestreo no probabilístico de forma consecutiva.

5.6. Grupos de estudio

Durante el estudio se reclutó a un total de 500 pacientes, divididas en 2 cohortes en función del método de maduración usado, la primera a la que se le administró misoprostol 25 mcg como agente madurador, formada por un total de 251 pacientes y la segunda a la que se le

administró dinoprostona 10 mg formada por 249 pacientes. Sobre estos dos grupos se realizó el análisis de la eficacia y seguridad de ambos fármacos. Del total de 500 pacientes, en 72 pacientes también se analizó la respuesta mioeléctrica a las prostaglandinas con electrohisterografía de las cuales 35 recibieron misoprostol (G1) y 37 dinoprostona (G2) (Figura 11).

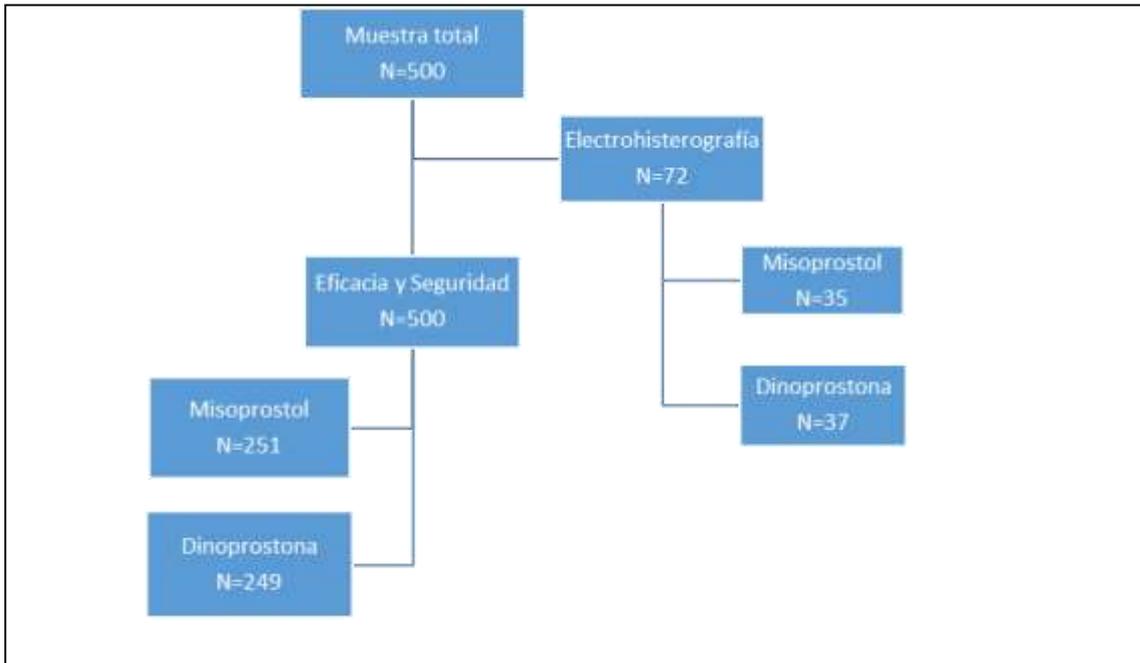


Figura 11. Grupos de Estudio

5.7. Métodos y Protocolo de maduración cervical

El método de inducción para la cohorte de dinoprostona se realizó con dinoprostona 10mg de liberación prolongada (Propess, Ferring SAU) (Figura 12) colocado en el fórnix vaginal posterior, retirado después de al menos 12 horas. No se administraron dosis adicionales de dinoprostona.



Figura 12. Dispositivo dinoprostona 10mg de liberación prolongada

La cohorte de misoprostol recibió 25 mcg en forma de comprimidos o tabletas (Misofar, Laboratorios BIAL, S.A., Maia, Portugal) (Figura 13) insertado en el fórnix vaginal posterior. En el caso necesario una tableta adicional de 25 mcg podría administrarse cada 4 horas hasta un máximo de cuatro dosis o 12 horas de maduración.



Figura 13. Comprimidos misoprostol 25 mcg

Como hemos comentado anteriormente las pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión entrarán en el estudio. Estas pacientes son valoradas en las semanas previas a la inducción en una consulta de nuestro servicio denominada Hospital de Día de Obstetricia donde firman el consentimiento informado de la inducción del parto. El reclutamiento para el estudio se realizará durante el episodio de ingreso para la inducción del parto, esta se realizará en el servicio de urgencias del Área de Salud de la Mujer del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Universitario y Politécnico la Fe. Además, firmarán el consentimiento informado del estudio tras la explicación por parte de los facultativos que las atiendan.

Antes del inicio de la maduración, se deberán realizar los siguientes procedimientos que forman parte del protocolo de inducción de parto llevado a cabo en nuestro centro (Figura 14):

- Realización de una anamnesis detallada y revisión de la historia clínica: edad gestacional por ecografía, paridad, peso fetal estimado por ecografía, antecedente de cesárea previa y contraindicaciones de parto vaginal. Además, deberá constar la indicación para la inducción.
- Exploración física: Evaluación de la pelvis y el tamaño del feto por si existiera sospecha franca de desproporción.
- Evaluación del estado de las membranas amnióticas (íntegras o rotas).
- Valorar y registrar presentación y condiciones obstétricas mediante Test de Bishop, si éste es menor o igual a 6 se incluirá a la paciente en el ensayo.

Una vez realizado lo anterior, las pacientes incluidas en el estudio pasarán a una zona de observación donde se realizará:

- Extracción de muestra sanguínea para la realización de analíticas necesarias para el ingreso.
- Canalización de vía periférica.
- Registro cardiotocográfico (RCTG) basal previo durante 30 minutos para descartar sospecha de pérdida de bienestar fetal y dinámica irregular, y en el caso de las pacientes incluidas para el estudio con electrohisterografía se realizará un registro con electrohisterograma (EHG) basal previo durante 30 minutos. Posteriormente se mantendrá la monitorización fetal continua hasta la retirada o cese de la administración de las prostaglandinas.
- Tras el RCTG y EHG basal previo, se procederá a la colocación del misoprostol o de la dinoprostona según corresponda. El comprimido de 25 mcg de misoprostol ha de ser colocado en el fondo de saco vaginal posterior de la vagina cada 4 horas hasta un máximo de 4 dosis o un máximo de 12 horas. Y el dispositivo con 10 mg de dinoprostona sobre una preparación de hidrogel para liberar 0,3 mg/h, se colocará transversalmente en el fondo de saco posterior de la vagina y durante un máximo de 12 horas.
- Se debe preparar un bolo de un agente tocolítico en este caso ritodrina, para su uso en caso de alteración de la dinámica uterina con alteración de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) que no ceda con medidas iniciales como la hidratación intravenosa y la retirada del fármaco.

Tras 12 horas con los fármacos de maduración cervical se procederá a la suspensión y/o retirada de estos, realizándose un nuevo tacto vaginal y una nueva puntuación de Bishop. Se podrá interrumpir la administración de misoprostol o se extraerá el dispositivo de dinoprostona antes de las 12 horas en caso de que se produzca algunas de las situaciones siguientes:

- Dinámica uterina regular: de 2 a 5 contracciones cada 10 minutos o 8 contracciones en una hora.
- Evidenciar periodo activo de parto mediante tacto vaginal.
- Alteraciones de la dinámica uterina: taquisistolia, hipertonía e hiperestimulación.
- Sospecha de pérdida del bienestar fetal. Considerándose como tal la existencia de un RCTG no tranquilizador o anómalo, categoría II y III (Macones, 2008).
- Evidencia en la madre de efectos sistémicos adversos tales como: náuseas, vómitos, hipotensión o taquicardia.
- En caso de que se produzca amniorrexis espontánea, valorar las condiciones cervicales y la dinámica uterina antes de una nueva administración en el caso de la dinoprostona, en el caso de misoprostol se suspenderá la administración de una nueva dosis.

En caso de que se produzca alguna de las condiciones anteriormente descritas y en caso de que fuese necesario se procederá a la inducción con oxitocina, teniendo en cuenta que el intervalo entre la última dosis de misoprostol y el inicio de oxitocina tiene que ser superior a 4 horas, en caso de la dinoprostona el intervalo será superior a 30 minutos. En el caso contrario, en el que no se haya alcanzado algunas de las condiciones anteriormente descritas, la retirada de la monitorización fetal continua se efectuará tras 30 minutos de RCTG normal tras finalizar las 12 horas de maduración cervical. Posteriormente se trasladará a la paciente a planta para el inicio de la inducción con oxitocina la mañana siguiente.

La oxitocina siempre se administrará con RCTG continuo y con bomba de infusión. La administración simultánea de oxitocina y otros medicamentos que estimulen las contracciones uterinas están contraindicados.

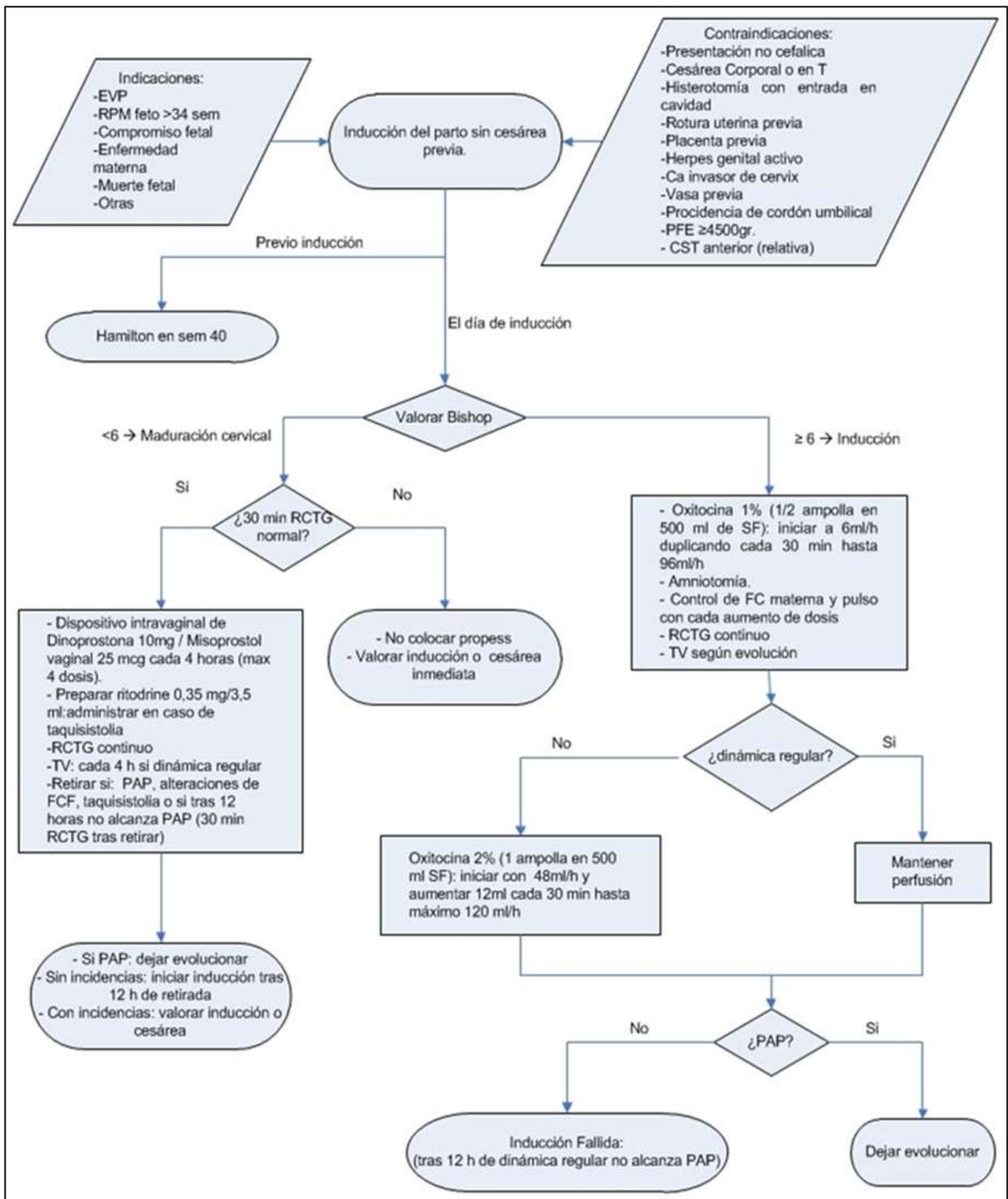


Figura 14. Protocolo Inducción del Parto sin cesárea previa del HUP La Fe.

Modificado de Valero Domínguez J. y Núñez Valera M. J. Inducción del parto sin cesárea previa. In Obstetricia y Ginecología, 1ª ed. Guía de Actuación. Antonio Pellicer Martínez, Juan José Hidalgo Mora, Alfredo Perales Marín, César Díaz García Eds. Editorial Medica Panamericana S.A.Madrid 2013. Capítulo 213. Pag 703 - 705.

5.8. Variables a estudio

5.8.1. Características basales de la población

- Edad materna. Expresada en años.
- Paridad. Nulípara sin ningún parto vaginal previo y multípara si presenta al menos un parto vaginal.
- Indicación inducción del parto. En la totalidad de las pacientes incluidas en el estudio, la indicación de la IDP fue por embarazo en vías de prolongación.
- Edad gestacional en el momento de la inducción. Se recogió en semanas y días y se transformó en días para todas las gestantes.
- Peso materno. Obesidad. Expresado como porcentaje de pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 30 en el momento del parto.
- Peso fetal estimado. Expresado en gramos (g), calculado como máximo en la semana previa mediante ecografía transabdominal y con la fórmula de Hadlock.
- Complicaciones maternas. Ocurridas durante la gestación, como por ejemplo Diabetes gestacional.
- Índice de Bishop al inicio de la maduración cervical. Se valoraron y registraron todos los parámetros: la dilatación, el borramiento, la consistencia, la posición del cérvix y la altura de la presentación fetal. El resultado es una puntuación con un rango entre 0 y 13 (Tabla 1).

5.8.2. Periodo de maduración

- Tiempo de monitorización (RCTG) durante el proceso de maduración. Expresado en horas.
- Tiempo hasta alcanzar dinámica uterina regular. Presentar al menos 3 contracciones cada 10 minutos y expresado en minutos.
- Número de contracciones en cada hora del proceso de maduración. Registrado en cada una de las 12 horas que duró la maduración.
- Alteraciones de la dinámica uterina. Presencia o ausencia de:
 - Taquisistolia: más de cinco contracciones en 10 minutos.
 - Hipertonía: contracción uterina mantenida más de 2 minutos sin producirse la relajación completa y que alcanza una presión superior a 20 mmHg.
 - Hiperestimulación: actividad excesiva del útero con alteraciones en la FCF.

- Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal. Presencia o ausencia de:
 - Taquicardia fetal severa o anormal: línea de base >180 latidos/minuto (lpm) durante al menos 10 minutos.
 - Bradicardia fetal severa o anormal: línea de base < 100 lpm durante al menos 10 minutos.
 - Disminución de la variabilidad (<5 lpm durante >30 minutos).
 - Deceleraciones: Disminución FCF por debajo de la línea de base de amplitud mayor o igual a 15 lpm y duración 15-120s. Precoces (comienzo y final coinciden con la contracción), tardías (hay un decalaje superior a 20s entre la contracción y el acmé de la deceleración) o variables (inicio variable ante las contracciones).
- Dosis de misoprostol utilizada. De manera categorizada hasta un máximo de 4 dosis.

5.8.3. Éxito de la maduración cervical

- Periodo activo de parto. Definido como una dilatación de 3 cm o más. Expresado como proporción de pacientes que alcanzaron PAP.
- Parto vaginal en menos de 24 horas desde el inicio de la inducción. Para valorar la adecuación de la IDP se consideró el tiempo en el que se logró el parto vaginal. Se establecieron dos grupos: IDP cuya vía de parto fue vaginal y en menos de 24 horas y aquella cuya vía fue vaginal, pero se produjo más allá de las 24 horas desde el inicio de la inducción.
- Necesidad de usar oxitocina para alcanzar periodo activo de parto. Se consideró necesaria la administración de oxitocina si el método de maduración cervical no fue eficaz y tras el periodo de 12 horas de maduración para alcanzar 3 cm o más de dilatación cervical.
- Tiempo desde el inicio de la maduración hasta parto vaginal. Tiempo en horas, desde la colocación del método de maduración cervical y el parto vaginal.
- Tiempo desde el inicio de la maduración cervical hasta periodo activo de parto (PAP). Tiempo en horas, desde la colocación del método de maduración cervical y alcanzar periodo activo de parto.
- Tiempo desde PAP hasta dilatación completa. Tiempo en horas, desde el periodo activo de parto y presentar una dilatación completa, definida como 10 cm de dilatación.
- Tiempo desde dilatación completa hasta parto. Tiempo en horas, desde dilatación

completa hasta parto, definido como la hora de extracción del recién nacido.

5.8.4. Vía del parto

- Parto vía vaginal
 - Parto eutócico
 - Parto instrumental
- Cesárea, en función de la indicación:
 - Riesgo de pérdida de bienestar fetal. Cesárea indicada por alteración de la FCF severa y súbita (bradicardia mantenida o imposibilidad de realizar toma intraparto de microtoma en cuero cabelludo fetal) o resultado pH calota fetal inferior a 7.20.
 - Inducción fallida. Cuando no se alcanza PAP tras 12 horas desde el inicio de la infusión de la oxitocina.
 - Parto estacionado. Cuando una vez se ha alcanzado PAP y sin llegar a dilatación completa, no se produce progresión de la dilatación durante al menos 4 horas a pesar de un manejo activo.
 - Desproporción pelvi-fetal. Cuando una vez alcanzada la dilatación completa, no se produce descenso de la presentación fetal tras 3 horas en pacientes nulíparas y de 2 horas en multíparas.
 - Otras causas: presentación de cara, prolapso de cordón.

5.8.5. Seguridad materna y fetal

Además de la presencia de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y de la dinámica uterina. También se valoró la seguridad materna y fetal con las siguientes variables:

- Líquido amniótico meconial. Presencia o ausencia de este durante el proceso de inducción.
- Necesidad de realizar prueba ácido-base o pH calota fetal durante la IDP.
- Resultados neonatales:
 - Índice de Apgar en el minuto 1, 5 y 10.
 - Estado ácido-base del cordón umbilical. pH arterial y venoso.

- pH arterial por debajo de 7.20.
- Complicaciones maternas:
 - Metrorragia postparto. Presencia o ausencia de un sangrado superior a 500 ml tras parto vaginal o a 1 litro tras cesárea.
 - Atonía uterina. Presencia o ausencia de hipocontractilidad uterina tras alumbramiento.

5.9. Método estadístico

Se realizó un análisis estadístico utilizando el test de chi cuadrado para variables cualitativas, t-test emparejado y Wilcoxon o Prueba de Mann-Whitney se usó para variables cuantitativas. En el caso de las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar. El paquete informático que se utilizó para el análisis fue el SPSS v22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se consideró un valor $p < 0.05$ significativo.

5.10. Fuente de recogida de datos

Los datos derivados del estudio se recogieron en el servicio de urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital Maternal, del Hospital Universitario La Fe de Valencia, donde serán analizados e incluidos en una base de datos para su posterior análisis e interpretación. Además, los datos clínicos faltantes se recogieron a través de los datos disponibles en la historia clínica electrónica (Orion Clinic) y los datos referentes al registro cardiotocográfico mediante el programa experto ARGUS (GMT, Frankfurt, Germany). Todas las variables cualitativas fueron recodificadas a variables numéricas; las variables dicotómicas (presencia/ausencia de una característica) fueron recodificadas a una variable numérica con dos posibles dígitos (0=respuesta negativa o 1=respuesta afirmativa). Para la recodificación de las variables con más de dos categorías se utilizaron tantos dígitos como fueron necesarios, comenzando a partir de 1. Las variables cuantitativas se analizaron como tales.

5.11. Monitorización de la dinámica uterina y Estudio electrohisterográfico

La monitorización de la dinámica uterina se realizó bajo la supervisión de personal cualificado y mediante el siguiente protocolo. Estudio cardiotocográfico habitual continuo, desde 30 minutos antes de la administración del medicamento y durante todo el proceso de la IDP. Se realizó mediante grabaciones con un monitor maternal comercial Corometrics 250cx (General Electric Healthcare, Russellville, AR).

Además, se tomaron grabaciones en un subgrupo de mujeres de EHG con cardiotocografía de forma simultánea para caracterizar la respuesta uterina a los fármacos, durante un periodo que comprende 30 minutos de actividad basal (sin fármaco) hasta las 4 horas después de la administración del medicamento.

Las sesiones de grabación se dividieron en dos grupos según el fármaco administrado para la inducción del parto: al Grupo 1 (G1) se le administró un comprimido vaginal de 25 µg de Misoprostol (dosis repetidas cada 4 horas, hasta un máximo de 4 comprimidos) y al grupo 2 (G2) se le administró un inserto vaginal de Dinoprostona de 10 mg (dosis única). El éxito de la inducción se ha definido en la bibliografía de diferentes maneras: parto vaginal dentro de las 24 h de la inducción (Pandis, 2001), parto vaginal dentro de las 48 h de la inducción (Bueno, 2005), parto vaginal en cualquier momento después de la inducción (Indraccolo, 2016). Sin embargo, cuando se pretende evaluar el éxito del fármaco en la activación de la dinámica uterina, independientemente de si la inducción terminó en un parto vaginal o no, se puede considerar exitoso si la madre alcanza la fase activa del parto.

La inducción del parto se consideró exitosa cuando se alcanzó la fase activa de trabajo, es decir cuando la mujer experimenta una dinámica uterina regular con 3-5 contracciones cada 10 min, 3 cm o más de dilatación cervical y borramiento cervical. Por otro lado, se consideró fallida cuando las mujeres no alcanzaron la fase activa del parto tras el proceso de maduración-inducción (pacientes sometidas a cesárea por inducción fallida). Por lo tanto, ambos grupos se subdividieron en grupos de éxito si se alcanzó periodo activo de parto y fallo de la inducción si no se logró el

parto activo: G1S (éxito de Misoprostol), G1F (fallo de Misoprostol), G2S (éxito de Dinoprostona), G2F (fallo de Dinoprostona).

Para las grabaciones de EHG, en primer lugar, la superficie abdominal se preparó cuidadosamente con un gel exfoliante para reducir la impedancia del electrodo con la piel (Nuprep, Weaver and Company, EE. UU). Luego se colocaron cuatro electrodos desechables Ag/AgCl monopolares (3M red dot 2560) sobre la superficie abdominal (Figura 15): se colocaron supraumbílicamente 2 electrodos (M1 y M2) a cada lado del eje medio con una distancia interelectrodo de 8 cm para obtener una señal bipolar. Se colocó un electrodo de referencia en la cadera derecha y 1 electrodo de tierra en la cadera izquierda. Los electrodos se conectaron a un amplificador de señal biológica comercial (Grass 15LT + 4 Grass 15A94; Grass Instruments, West Warwick, RI) para amplificar y filtrar las señales EHG entre [0.1, 30] Hz. Las señales se digitalizaron a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. Para eliminar la interferencia y el ruido de baja y alta frecuencia, las señales se filtraron digitalmente entre 0.2 –4 Hz y posteriormente se muestrearon a 20 Hz para reducir la cantidad de datos y el costo computacional, dando lugar a señales preprocesadas M1P y M2P.



Figura 15. Distribución electrodos monopolares para el estudio con EHG. La señal utilizada para el análisis electrofisiológico es la señal Bipolar obtenida a partir de la resta entre las señales monopolares $(M2 - M1)$

Modificado de: Benalcazar -Parra C, Ye -Lin Y, García-Casado J, Monfort -Ortiz R et al. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs. *Med Eng Phys.* 2018 Jun;56:27-35. Epub 2018 Apr 23.

Primero se computó una señal EHG bipolar (M1P-M2P) para reducir la interferencia de modo común. Las ráfagas de EHG asociadas con las contracciones uterinas se segmentaron manualmente en la señal bipolar utilizando los siguientes criterios: aumento significativo de la amplitud y / o frecuencia en comparación con la actividad de reposo, ráfaga de EHG con una duración mínima de 30 s sin evidencia de artefactos.

Para caracterizar el estado uterino mioeléctrico del útero, se calcularon un conjunto de parámetros temporales, espectrales y de complejidad a partir de ráfagas de EHG. La dinámica uterina se monitoriza clínicamente mediante técnicas tocográficas, que consisten en medir el aumento de la presión resultante del acortamiento de las fibras musculares uterinas durante la contracción que proporciona información sobre la amplitud, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. La duración de las contracciones, la amplitud de pico a pico y el número de contracciones (NCT) se extrajeron así cada 30 minutos, ya que esta información es más familiar para los obstetras en la gestión del parto.

Por otro lado, las ráfagas de EHG se componen principalmente de dos componentes de frecuencia distintos: la onda rápida de baja frecuencia (FWL) asociado con la propagación de EHG y la onda rápida de alta rápida (FWH), relacionado con células uterinas excitabilidad (Terrien, 2007). El ancho de banda de EHG asociado con estos componentes se distribuye principalmente entre 0,2 y 1 Hz (Schlembach, 2009), aunque algunos autores consideran que puede extenderse hasta 4 Hz (Fele-Zorz, 2008). Muchos estudios omiten la FWL y se centran en el ancho de banda de 0,34 a 1 Hz, para minimizar la respiración y las interferencias cardíacas (Schlembach, 2009). También se ha demostrado que el contenido espectral de la ráfaga de EHG se desplaza a frecuencias más altas a medida que se aproxima el trabajo de parto, en el rango de 0,34 a 1 Hz (Terrien, 2010). Por lo tanto, los siguientes parámetros espectrales se obtuvieron a partir de la distribución de densidad espectral de potencia (PSD) de las explosiones de EHG estimadas por el método del periodograma: frecuencia media en el rango de 0,2 a 1 Hz (MF) y relación entre el contenido de energía en bandas de alta (0.34–1 Hz) y baja frecuencia (0.2-0.34 Hz) (H / L ratio).

Dado que las contracciones efectivas, es decir, aquellas que conducen al parto, requieren un mayor contenido de frecuencia y amplitud de EHG, también se calcularon otros dos parámetros que combinan información en los dominios de tiempo y frecuencia: el operador de energía de Teager (Fele-Zorz, 2008) y un novedoso índice de actividad uterina (UAI), este último definido como la razón entre la ratio H/L y la duración. La duración se utiliza para describir la UAI para enfatizar la evolución de este parámetro, ya que se espera que la duración de la ráfaga de EHG se reduzca a medida que se aproxima el trabajo de parto (Marque, 1986). Los valores más altos de los parámetros de Teager y UAI se consideran asociados con contracciones efectivas. Por otro lado, a medida que se aproxima el parto, la actividad mioeléctrica se vuelve más predecible y menos compleja, por ello algunos autores han propuesto el uso del análisis no lineal para caracterizar las señales de EHG (Fele-Zorz, 2008). De estos parámetros derivados del análisis no lineal, la entropía de la muestra (SampEn) y complejidad binaria de Lempel-Ziv (LZ) podrían discriminar entre los trabajos prematuros y a término (Fele-Zorz, 2008) y también para evaluar el progreso del parto (Vrhovec, 2012).

Una vez que se calcularon los parámetros de EHG en cada ráfaga de EHG, se calcularon las medianas de cada parámetro para las ráfagas de EHG presentes en las ventanas de análisis de 30 minutos de duración cada una. Posteriormente, se calculó la media y la desviación estándar de cada parámetro en cada ventana de análisis para todas las mujeres en cada grupo. Finalmente, se realizaron pruebas estadísticas con diferentes hipótesis nula y alternativa mediante la prueba de Mann-Whitney ($\alpha = 0.05$) para determinar si hubo algún cambio significativo en los parámetros de EHG en las primeras 4 h de inducción. Primero se compararon las ventanas de análisis después de la administración del fármaco con la actividad basal: para las características de EHG que muestran tendencias crecientes a medida que progresa la mano de obra, la hipótesis nula indica que la mediana de la característica de EHG es mayor que la del período basal; para las características de EHG que muestran tendencias decrecientes, la hipótesis nula indica que la mediana de la característica de EHG es menor que la del período basal. Las diferencias estadísticas entre inducciones exitosas y fallidas (G1S vs G1F y G2S vs G2F), y entre inducciones exitosas con diferentes fármacos (G1S vs G2S) se estudiaron de manera similar a las definidas anteriormente, es decir, cuando la mediana de los valores de un grupo fue mayor o más bajos que los del otro grupo.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Los resultados que a continuación se detallan en la presente tesis doctoral, se encuentran publicados en los siguientes artículos (Anexo 3 y 4):

- Artículo N° 1 (Benalcazar –Parra, 2017):
 - Título: Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram
 - Autores: Carlos Benalcazar-Parra, Rogelio Monfort-Ortiz, Yiyao Ye-Lin, Gema Prats Boluda, Jose Alberola-Rubio, Alfredo Perales and Javier Garcia-Casado.
 - Año publicación: 2017
 - Revista: The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine
 - Tipo Publicación: Journal Article
 - ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online)
 - DOI: 10.1080/14767058.2017.1410791

- Artículo N° 2 (Benalcazar-Parra, 2018):
 - Título: Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs.
 - Autores: Carlos Benalcazar-Parra, Yiyao Ye-Lin, Javier Garcia-Casado, Rogelio Monfort-Ortiz, Jose Alberola-Rubio, Alfredo Perales and Gema Prats Boluda
 - Año publicación: 2018
 - Revista: Medical Engineering and Physics
 - Tipo Publicación: Journal Article
 - ISSN: 1350-4533
 - DOI: 10.1016/j.medengphy.2018.04.002

Durante el periodo de estudio se reclutaron hasta un total de 500 pacientes. Divididas en 2 cohortes. Una a la que se le administró misoprostol como agente madurador, formada por 251 pacientes y otra a la que se le administró dinoprostona, formada por 249 pacientes.

6.1. Características basales de la población

En lo referido a las características sociodemográficas y basales de ambas cohortes incluidas en el estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

6.1.1. Variables sociodemográficas

La indicación para la IDP en la totalidad de las pacientes fue el embarazo en vías de prolongación (EVP). La edad materna, la paridad, la proporción de pacientes con obesidad (IMC > 30), la incidencia de complicaciones durante la gestación y el peso fetal estimado por ecografía fueron similares en ambos grupos (Tabla 3). Del total de complicaciones detectadas durante la gestación, en ambos grupos la más frecuente fue la diabetes gestacional, un total de 11 mujeres la presentaron en el grupo misoprostol y 10 en el grupo dinoproston.

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoproston	p=
Edad materna (años)	31.53 ± 5.27	32.37 ± 5.10	0.07
Nuliparidad	201 (80%)	187 (75%)	0.22
Indicación inducción por EVP	249 (100%)	251 (100%)	
Obesidad (IMC > 30)	92 (36,65%)	80 (32,52%)	0.38
Complicaciones Gestación	28 (11,2%)	32 (12,9%)	0.66
Edad Gestacional finalización (días)	286.82 ± 1.20	286.41 ± 3.05	0.08
Peso Fetal Estimado previo (gramos)	3343.56 ± 305.80	3342.51 ± 310.92	0.96

Tabla 3. Características basales de la población.

6.1.2. Índice de Bishop previo a la maduración cervical

El análisis del Índice de Bishop previo al proceso de maduración no presentó diferencias entre ambas cohortes, ya sea expresado como la media y su desviación estándar (2.16 ± 1.21 en el grupo del misoprostol vs 2.29 ± 1.25 en el grupo de la dinoproston) o comparado en categorías como se puede apreciar en la tabla 4.

Índice Bishop	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoproston	p=
Media	2.16 ± 1.21	2.29 ± 1.25	0.23
0-1	78 (31.07%)	69 (27.71%)	0.47
2-3	134 (53.39%)	137 (55.02%)	0.78
4-5	39 (15.34%)	43 (17.27%)	0.64

Tabla 4. Índice de Bishop previo a la maduración cervical.

6.2. Periodo de maduración

6.2.1. Tiempo maduración cervical

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro centro el periodo de maduración dura un máximo de 12 horas. El tiempo medio del periodo de maduración, expresado como el número de horas de monitorización, del total de las 500 pacientes fue de 10.17 ± 2.57 horas. Si comparamos este tiempo entre ambos grupos, observamos que este fue menor de forma significativa en el grupo de misoprostol respecto a la cohorte de dinoproston (9.71 ± 2.71 vs 10.63 ± 2.33 , $p= 0.0001$). Durante este periodo se analizan las complicaciones y el patrón de dinámica uterina, registrados en el RCTG que utilizamos de forma habitual en la sala de partos.

6.2.2. Dosis agentes maduradores

El número de dosis de misoprostol utilizada durante la maduración se muestra en la tabla 5, la dosis media fue de 2.33 ± 0.75 , siendo 3 comprimidos el número de dosis más frecuentemente utilizada (49%). La dosis de dinoprostona siempre fue de un solo dispositivo de liberación prolongada.

Número comprimidos	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona
1	42 (16.73%)	249
2	85 (33.86%)	
3	123 (49%)	
4	1 (0.41%)	

Tabla 5. Distribución de dosis agentes maduradores.

6.2.3. Alteraciones registro cardiotocográfico

Cuando analizamos las complicaciones ocurridas durante la maduración cervical, no encontramos diferencias significativas entre ambas cohortes respecto a la incidencia de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, taquisistolia y alteraciones de la dinámica uterina que asocian alteración de la frecuencia cardiaca fetal (hiperestimulación uterina) (Tabla 6).

	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Alteración FCF	28 (11,16%)	16 (6.37%)	0.08
Taquisistolia	7 (2.79%)	14(5.62%)	0.18
Hiperestimulación uterina	2 (0.79%)	5 (2.0%)	0.99

Tabla 6. Alteraciones del RCTG durante la maduración.

6.2.4. Patrón de dinámica uterina

Respecto al patrón de dinámica uterina en el registro cardiotocográfico electrónico, vemos que en el grupo de misoprostol se registró de forma significativa, dinámica uterina regular (presencia de 3 o más contracciones cada 10 minutos) 47 minutos antes que el grupo de la dinoprostonona (312.45 ± 196.11 vs 349.53 ± 174.64 , $p= 0.03$). Por otra parte, se analizó la dinámica uterina durante las 12 horas de duración del periodo de maduración, observamos que existe un patrón de dinámica ascendente en ambos grupos, alcanzándose un mayor número de contracciones en la hora 7 y 8 en el grupo de misoprostol respecto al grupo de la dinoprostonona (Tabla 7).

	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostonona	p=
Duración maduración (horas)	9.71±2.71	10.63±2.33	0.0001
Tiempo hasta du regular (minutos)	312.45 ± 196.11	349.53 ± 174.64	0.03
Número contracciones 1° hora	4.87 ± 3.35	5.72 ± 5.42	0.04
2° hora	7.44 ± 5.20	7.32 ± 5.79	0.81
3° hora	10.18 ± 6.34	9.89 ± 6.90	0.62
4° hora	12.06 ± 7.24	13.04 ± 7.52	0.14
5° hora	14.98 ± 10.60	15.53 ± 8.15	0.52
6° hora	15.40 ± 7.10	14.70 ± 8.24	0.33
7° hora	16.27 ± 8.13	14.55 ± 7.62	0.03
8° hora	19.74 ± 6.10	18.35 ± 4.48	0.001
9° hora	21.66 ± 3.88	21.06 ± 6.44	0.28
10° hora	22.57 ± 6.29	21.88 ± 5.84	0.27
11° hora	25.63 ± 3.02	25.44 ± 3.68	0.64
12° hora	26.54 ± 2.95	26.33 ± 3.70	0.63

Tabla 7. Patrón de dinámica uterina registrada en el RCTG durante la maduración.

6.3. Valoración del éxito del proceso de maduración

El éxito del proceso de inducción se valoró mediante la determinación del tiempo en el que se ha alcanzado periodo activo de parto, dilatación completa y parto vaginal dentro de las 24 horas siguientes al inicio de la maduración. Estos datos se detallan en la Tabla número 8.

6.3.1. Tiempo hasta periodo activo de parto

Aunque, un número similar de mujeres alcanzaron trabajo activo en ambas cohortes (88% y 87%), si analizamos el tiempo hasta PAP, el grupo de misoprostol lo logró antes que el grupo de dinoprostona (15.45 ± 8.02 h frente a 17.38 ± 8.83 h, $p= 0.017$) (Tabla 9).

6.3.2. Inducción con oxitocina

De forma significativa el 43.03% de las madres que recibieron misoprostol requirieron una inducción adicional con oxitocina para alcanzar periodo activo de parto, en comparación con el 55.02% en el grupo de dinoprostona ($p= 0.01$). Si analizamos el Índice de Bishop en este grupo de pacientes, previo a la inducción con oxitocina y la diferencia respecto al Bishop antes de la administración del agente madurador, no encontramos diferencias entre ambos grupos, estos datos se muestran en la Tabla 8.

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Necesidad de oxitocina para alcanzar PAP	108 (43.03%)	137 (55.02%)	0.009
Bishop pre-inducción con oxitocina	3.35 ± 1.49	3.13 ± 1.40	0.23
Diferencia respecto a Bishop pre-inducción	1.31 ± 1.17	1.16 ± 1.18	0.32

Tabla 8. Evolución Índice de Bishop durante inducción en pacientes que requirieron inducción con oxitocina para alcanzar PAP.

6.3.3. Parto vaginal antes de 24 horas y tiempo hasta parto

Como se detalla a continuación, se obtuvieron tasas similares de parto vaginal en ambas cohortes (74 y 75%). Sin embargo, al analizar el tiempo hasta parto vaginal, la cohorte de misoprostol se asoció con un tiempo más corto en lograr el parto vaginal de forma significativa: 18.69 ± 8.57 h frente a 21.21 ± 9.87 h de la cohorte de dinoprostona ($p= 0.009$). Lo mismo ocurrió al analizar la proporción de partos vaginales en las primeras 24 horas, el primer grupo mostró un mayor porcentaje de partos vaginales en menos de 24 h (75%) versus 56% en el grupo de la dinoprostona (cociente de riesgo (RR): 1,33, IC del 95%: 1,15 a 1,55; $p= 0,0002$).

Por el contrario, al analizar el resto de los tiempos, tiempo hasta dilatación completa y tiempo hasta parto, no encontramos diferencias entre ambos grupos.

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Periodo activo de parto	222 (88%)	217 (87%)	0.76
Necesidad de oxitocina para alcanzar PAP	108 (43.03%)	137 (55.02%)	0.009
Total parto vaginal	185 (74%)	188 (75%)	0.64
>24 horas	46 (25%)	82 (44%)	0.001
≤24 horas	139 (75%)	105 (56%)	0.001
Tiempo hasta parto vaginal (horas)	18.69 ± 8.57	21.21 ± 9.87	0.009
Tiempo desde colocación de método maduración hasta PAP (horas)	15.45 ± 8.02	17.38 ± 8.83	0.017
Tiempo desde PAP hasta completa (horas)	3.27 ± 2.02	3.33 ± 2.09	0.78
Tiempo desde dilatación completa hasta parto (horas)	1.03 ± 0.7	1.13 ± 0.80	0.19

Tabla 9. Variables referidas al éxito de la maduración cervical.

6.4. Vía del parto

La vía del parto fue similar entre ambos grupos, la mayor proporción de pacientes finalizó su gestación mediante parto vaginal, el 74% en el grupo del misoprostol y un 75% en el grupo de la dinoproston. No se encontraron diferencias en la proporción de parto instrumentado entre ambas cohortes (Tabla 10).

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoproston	p=
Cesárea	66 (26.29%)	61 (24.50%)	0.64
Parto Vaginal	185 (73.70%)	188 (75.50%)	0.64
○ Eutócico	102	107	0.72
○ Instrumentado	83 (33%)	81 (32.5%)	

Tabla 10. Vía del parto.

6.4.1. Tasa de cesárea según indicación

La tasa de cesárea en ambas cohortes fue similar, alcanzando un 26% en el grupo misoprostol y un 24% en el grupo de la dinoproston. Al analizar la indicación de estas cesáreas tampoco encontramos diferencias significativas al comparar ambos grupos como se puede apreciar en la tabla 11.

La cesárea por inducción fallida (IF) o fracaso de la inducción fue la segunda causa de cesárea más frecuente en nuestro estudio con un total de 42 casos (8.4%), solo superada por el riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), que fue la indicación en 43 casos (8.6%). Al comparar la proporción de cesárea por IF entre ambos grupos no encontramos diferencias significativas (7.6% en el grupo del misoprostol vs. 9.2% en el grupo de la dinoproston, p= 0.61).

Indicación cesárea	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Cesárea	66 (26.29%)	61 (24.50%)	0.64
Riego pérdida bienestar fetal	25 (9.96%)	18 (7.23%)	0.36
Inducción Fallida	19 (7.57%)	23 (9.24%)	0.61
Parto Estacionado	9 (3.58%)	9 (3.61%)	0.83
Desproporción pelvi fetal	13 (5.18%)	9 (3.61%)	0.52
Otros (prolapso cordón, presentación de cara)	0	2 (0.8%)	0.48

Tabla 11. Tipos de indicación de las cesáreas.

6.5. Seguridad materna y fetal

Como ya se ha expuesto anteriormente en el punto 6.2 y mostrado en la Tabla 6, no se encontraron diferencias respecto a las alteraciones de la FCF y dinámica uterina durante el periodo de maduración entre ambos grupos.

6.5.1. Resultados perinatales

Al analizar el resto de los parámetros que evalúan la seguridad materna y fetal, como los resultados perinatales inmediatos, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos (Tabla 12). La incidencia de líquido amniótico meconial durante la inducción fue discretamente superior para el grupo del misoprostol, pero sin encontrarse diferencias significativas (18.7% en el grupo del misoprostol vs. 11.2% en el grupo de la dinoprostona, $p= 0.07$). Lo mismo ocurre con la necesidad de realizar una prueba ácido-base (pH calota) durante la inducción (26.3% en el grupo del misoprostol vs. 19.7% en el grupo de la dinoprostona, $p= 0.09$).

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Líquido amniótico meconial	47 (18.73%)	28 (11.24%)	0.07
Prueba ácido-base (pH calota)	66 (26,3%)	49 (19,7%)	0.09
Índice de Apgar 1	9.00 ± 1.35	8.98 ± 1.36	0.94
Índice de Apgar 5	9.79 ± 0.72	9.81 ± 0.59	0.58
Índice de Apgar 10	10.00 ± 0	9.81 ± 0.19	0.30
pH Arterial	7.24 ± 0.07	7.25 ± 0.07	0.22
pH Vena	7.29 ± 0.09	7.30 ± 0.06	0.24
Peso nacimiento (gramos)	3427.92 ± 379.83	3554.61 ± 1805.88	0.28
Necesidad reanimación (%)	17 (6.77%)	19 (7.63%)	0.85
Ingreso en neonatos (%)	11 (4.38%)	16 (6.42%)	0.42

Tabla 12. Variables seguridad fetal.

6.5.2. Equilibrio ácido-base cordón umbilical

Al analizar los datos referidos al pH de cordón umbilical tras el nacimiento, si bien no existieron diferencias entre ambas cohortes en el pH medio arterial y venoso de cordón, al realizar un análisis estratificado observamos que la proporción de recién nacidos con valores de pH arterial de cordón igual o inferiores a 7.20 era superior en el grupo misoprostol, siendo esta diferencia significativa (25.9% vs 16.47%, p= 0.01). Esta diferencia no se presentó cuando analizamos los valores por debajo de 7.15, 7.10 y 7.05, no registramos casos de pH arterial por debajo de 7 en nuestro estudio (Tabla 13).

pH arterial cordón RN	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
pH arterial ≤ 7.20	65 (25.90%)	41 (16.47%)	0.01
pH arterial ≤ 7.15	27 (10.75%)	24 (9.64%)	0.79
pH arterial ≤ 7.10	15 (5.98%)	8 (3.21%)	0.21
pH arterial ≤ 7.05	4 (1.59%)	3 (1.20%)	0.99

Tabla 13. Resultados pH cordón recién nacido de toda la muestra.

No obstante, dado que esta variable puede estar influenciada por otros factores durante todo el proceso de inducción, como por ejemplo la inducción con oxitocina o el tipo de parto, realizamos un sub-análisis de los resultados de pH de cordón en los casos en los que se realizó una cesárea por RPBF (25 casos grupo misoprostol y 18 casos grupo dinoprostonona en los que la cesárea se indicó por pH calota anormal <7.20 , bradicardia súbita sin recuperación o alteración de la FCF sin posibilidad de realizar pH de calota como prueba para valorar el bienestar fetal intraparto), tras este análisis no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la proporción de RN con valorar de pH de cordón inferiores a 7.20 (Tabla 14).

Ph cordón RN	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostonona	p=
Cesáreas por RPBF	25 (9.96%)	18 (7.23%)	0.36
pH arterial			
○ pH _a ≤ 7.20	9 (39%)	9 (50%)	0.68
○ pH _a > 7.20	14(60%)	9 (50%)	0.74
pH vena			
○ pH _v ≤ 7.20	6 (26%)	6 (34%)	0.82
○ pH _v > 7.20	16 (69%)	12 (66%)	0.90

Tabla 14. Resultados ph cordón recién nacido casos de cesárea por RPBF.

6.5.3. Complicaciones maternas durante el postparto

Finalmente, analizamos las complicaciones maternas ocurridas en el postparto inmediato. La incidencia de metrorragia postparto fue similar en ambos grupos (7.6% misoprostol vs 3.6% dinoprostonona), la causa más frecuente de metrorragia postparto en ambos grupos fue la retención de restos placentarios (3.6% en el grupo del misoprostol y 2% en el grupo de la dinoprostonona) seguida de la atonía uterina (2.8% vs 0.8% respectivamente) (Tabla 15). Todos los casos fueron solucionados con las medidas registradas en el protocolo de metrorragia postparto de nuestro centro. Solo en 2 casos, 1 en cada grupo de estudio, se requirió la realización de una histerectomía subtotal postparto.

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Metrorragia postparto	19 (7,6%)	9 (3,6%)	0.08
Retención restos	9 (3.58%)	5 (2.01%)	0.55
Atonía uterina	7 (2,8%)	2 (0,8%)	0.18

Tabla 15. Complicaciones maternas postparto.

6.6. Parto vaginal y Índice de Bishop

Como hemos expuesto anteriormente, si bien la tasa de parto vaginal es similar en ambos grupos, existe una mayor proporción de pacientes que consiguen el parto vaginal antes de las 24 horas en el grupo del misoprostol. Además, sabemos que el mejor parámetro para evaluar el éxito previo a iniciar una IDP y maduración cervical es el valor del Índice de Bishop (Crane, 2006), a continuación, analizamos nuestra muestra para obtener información acerca del impacto del Índice de Bishop en la maduración cervical.

6.6.1. Parto vaginal antes de 24 horas y Bishop muy desfavorable

En el presente estudio para evaluar la eficacia de la IDP con ambos fármacos en relación con el Índice de Bishop en la consecución del parto vaginal, analizamos el total de partos vaginales excluyendo previamente las cesáreas, es decir se analizan un total de 185 casos en el grupo misoprostol y 188 en el grupo dinoprostona. A continuación, definimos dos grupos en función del Índice de Bishop, un grupo con valores de Bishop inferiores o iguales a 3 denominado como “muy desfavorable” y otro con valores superiores a 3 denominado como “desfavorable”, la distribución de estos grupos se muestra en la Tabla 16.

El primer análisis valoró la ocurrencia de parto vaginal antes de las 24 horas en función de los grupos previamente descritos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de parto vaginal en función de un Bishop muy desfavorable o desfavorables entre

ambos grupos (Tabla 17). El cociente de riesgo o riesgo relativo (RR) fue de 1.09 (IC del 95%: 0.94 a 0.80, p= 0.28).

Grupo	Índice de Bishop	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona
Partos vaginales		185	188
Bishop muy desfavorable	0, 1, 2, 3	152	150
Bishop desfavorable	4, 5, 6	33	38

Tabla 16. Distribución muestral en función del índice de Bishop.

VARIABLES	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Parto Vaginal en menos de 24 h			
Total	139	105	
Bishop muy desfavorable	110 (79.14%)	76 (72.38%)	0.22
Bishop desfavorable	29 (20.6%)	29 (27.62%)	0.22

Tabla 17. Parto vaginal antes de 24 horas en función del Índice de Bishop.

No obstante, podemos afirmar que lo anterior no es aplicable a la práctica clínica debido a que previamente a una inducción desconocemos si una paciente tendrá un parto antes de 24 horas. Sin embargo, si conocemos el Índice de Bishop pre-inducción, por lo que si consideramos solo a las mujeres con un Índice de Bishop muy desfavorable (152 casos en el grupo misoprostol y 150 en el grupo dinoprostona) podemos conocer si alguno de los agentes maduradores estudiados favorece el parto vaginal antes de las primeras 24 horas en este grupo de pacientes.

Tras el análisis y como se muestra en la Tabla 18, las pacientes con cérvix muy desfavorable (Bishop \leq 3) inducidas con misoprostol se asociaron con más partos vaginales en menos de 24 h (72%, 110 de 152) que las administradas con dinoprostona (51%, 76 de 150) de forma significativa (RR: 1.41, IC95%:1.17-1.69, p= 0.002).

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	p=
Parto Vaginal con Bishop muy desfavorable			
Total	152	150	
> 24 h	42 (27.63%)	74 (49.33%)	0.001
≤ 24 h	110 (72.37%)	76 (50.66%)	0.001

Tabla 18. Parto vaginal antes de 24 horas en pacientes con Índice de Bishop “muy desfavorable”.

6.6.2. Misoprostol y Índice de Bishop

Si analizamos el grupo de misoprostol y dinoprostona por separado en función del Índice de Bishop, podemos valorar el impacto de este de forma independiente al método de maduración cervical utilizado. Para ello definimos dos grupos en función del Índice de Bishop, un grupo con valores de Bishop inferiores o iguales a 3 y otro con valores superiores a 3.

Del total de 251 pacientes a las que se le administró misoprostol, 212 pacientes presentaron un Bishop ≤ 3 y 39 un valor > 3 . Si comparamos ambos grupos, como se puede apreciar en la Tabla 19, la proporción de parto vaginal antes de 24 horas fue mayor en el grupo con un Índice de Bishop > 3 y también en este grupo el tiempo hasta alcanzar PAP fue menor de forma significativa. No encontramos diferencias significativas respecto a la tasa de parto vaginal.

Variables	Bishop ≤ 3	Bishop > 3	p=
Total pacientes	212	39	
Total parto vaginal	152 (71.70%)	33 (84,62%)	0.14
>24 horas	42 (27.63%)	4 (12.12%)	0.09
≤24 horas	112 (72.37%)	29 (87.88%)	0.001
Tiempo hasta parto vaginal (horas)	19.39±8.76	15.41±6.88	0.01

Tabla 19. Parto vaginal antes de 24 horas del grupo misoprostol en función del Bishop.

6.6.3. Dinoprostona y Índice de Bishop

Cuando analizamos el grupo de dinoprostona de forma independiente, encontramos que, del total de 249 pacientes a las que se le administró misoprostol, 206 pacientes presentaron un Bishop ≤ 3 y 43 un valor >3 . Si comparamos ambos grupos, como se puede apreciar en la Tabla 20, en el grupo con un Índice de Bishop > 3 la proporción de parto vaginal antes de 24 horas fue mayor y el tiempo hasta alcanzar PAP fue menor de forma significativa. Además, la tasa de parto vaginal fue mayor en el grupo con un Bishop superior a 3 respecto al grupo con un valor menor o igual a 3 (88.38% vs 72.82%, $p= 0.04$).

Variables	Bishop ≤ 3	Bishop >3	p=
Total pacientes	206	43	
Total parto vaginal	150 (72.82%)	38 (88.38%)	0.04
>24 horas	73(48.66%)	9 (23.68%)	0.009
≤ 24 horas	77 (51.34%)	29 (76.32%)	0.001
Tiempo hasta parto vaginal (horas)	22.54 \pm 9.61	15.96 \pm 9.19	0.0002

Tabla 20. Parto vaginal antes de 24 horas del grupo dinoprostona en función del Bishop.

6.6.4. Inducción fallida y Índice de Bishop

Para determinar la influencia del Índice de Bishop en la tasa de cesáreas, de forma independiente del método de maduración, se realizó un sub-análisis comparativo entre las pacientes que alcanzaron periodo activo de parto y aquellas a las que se realizó una cesárea por inducción fallida. Se analizaron un total de 439 pacientes en el grupo PAP y 42 en el grupo inducción fallida. Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar el Índice de Bishop previo a la maduración, presentando una media mayor en el grupo PAP (Tabla 21).

Variables	Inducción fallida	Periodo activo de parto	p=
Total pacientes	42	439	
Bishop pre-inducción	1.69 \pm 0.99	2.29 \pm 1.24	0.001

Tabla 21. Índice de Bishop pre-inducción en función de la vía del parto.

6.7. Estudio electrohisterográfico (EHG)

6.7.1. Características población EHG

Para la realización del estudio con EHG de las 500 pacientes, un total de 72 sujetos con embarazos únicos fueron incluidos en el estudio, de los cuales 35 recibieron Misoprostol (G1) y 37 Dinoprostona (G2). A su vez, en búsqueda de patrones de dinámica uterina que ayuden a predecir el éxito o fracaso de la maduración, las mujeres fueron subdivididas en los siguientes grupos: G1S (éxito de misoprostol) en el que se incluyeron 31 pacientes, G1F (fallo de misoprostol) con 4 pacientes, G2S (éxito de dinoprostona) con 32 pacientes y G2F (fallo de dinoprostona) con 5 pacientes. Las características obstétricas y la tasa de éxito de ambos grupos (G1 y G2) se resumen en la Tabla 22. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los datos obstétricos entre ambos grupos (edad materna, IMC, paridad, gestación, tasas de parto vaginal, tasa de inducción exitosa, tiempo hasta periodo activo de parto, resultados neonatales como el pH arterial y pH venoso), excepto en el caso del Índice de Bishop, que fue significativamente más bajo en G1 que en G2 ($p = 0.011$), lo que significa que las condiciones de inicio de la inducción del parto fueron más desfavorables para el primer grupo.

Variables	Misoprostol EHG (N=35)	Dinoprostona EHG (N=37)	p=
Edad materna (años)	31.3 ±4.2	32.0 ±5.0	0.419
IMC (Kg/m2)	29.8 ±4.6	28.01 ±3.5	0.066
Paridad	1.4 ±0.6	1.46 ±0.7	0.946
Bishop	1.5 ±1.1	2.2 ±1.04	0.011
Parto vaginal	23 (66%)	23 (62%)	0.754
< 24 horas	12/23 (52%)	11/23 (48%)	0.768
≤ 24 horas	11/23 (48%)	12/23 (52%)	0.768
Periodo activo de parto	31 (89%)	32 (86%)	0.789
Tiempo hasta PAP (horas)	15.8 ±9.13	18.0 ±12.44	0.657
Cesárea	12	14	0.754
pH arteria	7.26 ±0.06	7.26 ±0.07	0.85
pH vena	7.29 ±0.06	7.30 ±0.07	0.17

Tabla 22. Características de la inducción de parto del estudio con electrohisterografía.

6.7.2. Registro EHG simultáneo con RCTG

Las 72 pacientes incluidas en esta parte del estudio, fueron monitorizadas con el registro cardiocográfico habitual y con electrohisterografía, esta última durante 30 minutos previo a la administración del fármaco y durante las 4 primeras horas con el fármaco. Un ejemplo de registro de EHG se muestra en la figura 16, observamos las “ráfagas” de la actividad eléctrica uterina o de los trenes de impulsos, la duración de este fue de 270 minutos (30 min basal y 240 min con el agente madurador). No se registraron complicaciones en las pacientes derivadas de la técnica de monitorización con EHG.

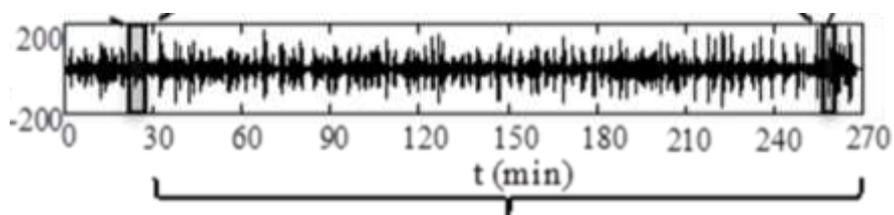


Figura 16. Ejemplo de registro de EHG.

Cuando analizamos los registros simultáneos de tocografía y EHG, en el caso de una mujer que alcanzó trabajo activo de parto en la cohorte de misoprostol (Figura 17) y al comparar los estallidos o ráfagas de EHG presentes en la actividad basal y los adquiridos en la última hora de grabación, las ráfagas posteriores de EHG fueron más altas en frecuencia y amplitud y de menor duración.

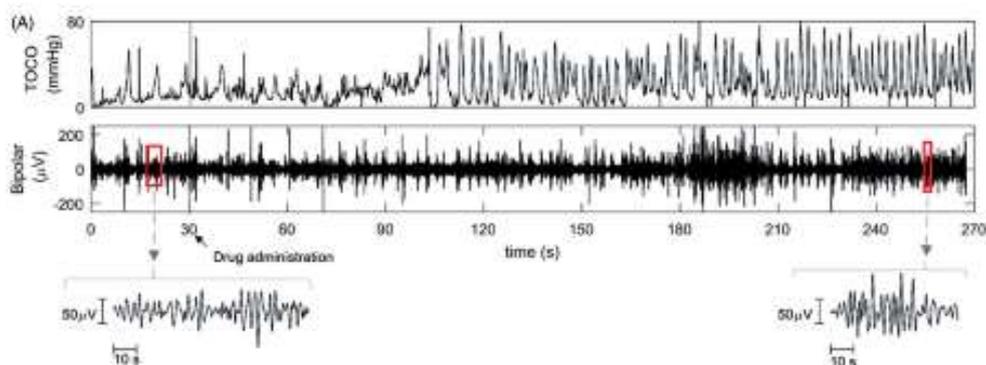


Figura 17. Ejemplo de registro tocográfico (superior) con registro de EHG (inferior) de una mujer que alcanzó PAP (éxito) en el grupo misoprostol (A).

Por el contrario, en el caso de una mujer que alcanzó PAP en la cohorte de dinoprostona (Figura 18), no se observaron cambios notables entre las ráfagas de EHG del último período de registro, después de 4 horas desde el inicio de la inducción, y las del período basal, excepto por un ligero aumento en la amplitud.

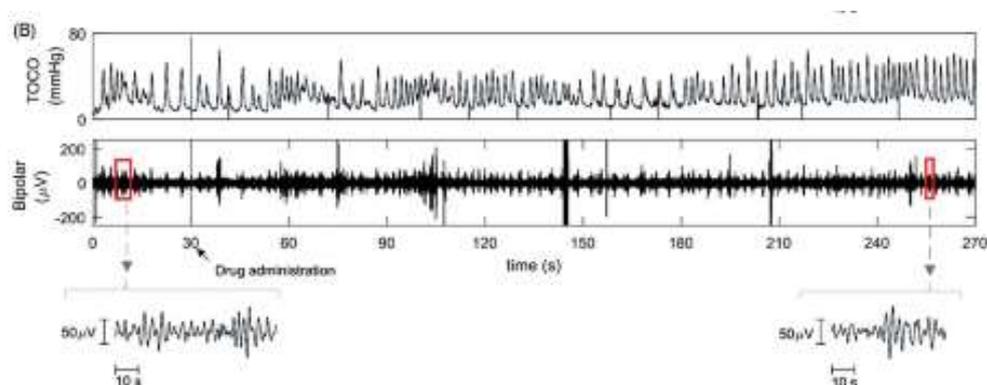


Figura 18. Ejemplo de registro tocográfico (superior) con registro de EHG (inferior) de una mujer que alcanzó PAP (éxito) en el grupo dinoprostona (B).

6.7.3. Respuesta mioeléctrica uterina al Misoprostol

En la Figura 19 se muestran los valores medios de los parámetros temporales calculados para las ráfagas de EHG presentes en los bloques de análisis de 30 minutos para G1S y G1F (grupos de éxito y fallo de Misoprostol respectivamente).

En el grupo de inducción exitosa, la duración de la ráfaga de EHG disminuyó ligeramente y progresivamente, por el contrario, en el grupo de fallo de inducción no mostró una tendencia clara. Con respecto a la amplitud de la ráfaga de EHG, G1S (Éxito de Misoprostol) exhibió una mayor intensidad de contracción uterina que G1F (Fallo de Misoprostol) en cada período de 30 minutos, con una tendencia ascendente sostenida en toda la sesión de registro, desde valores de $159.4 \pm 47.8 \mu\text{V}$ en el período basal a $245.8 \pm 83.9 \mu\text{V}$ en los últimos 30 m. Los cambios en la amplitud de la ráfaga de EHG fueron menos notables en el grupo G1F (de $126.0 \pm 17.5 \mu\text{V}$ a $142.0 \pm 19.9 \mu\text{V}$). El número de contracciones (NCT) aumentó en el período de 30 m tanto en G1S como en G1F.

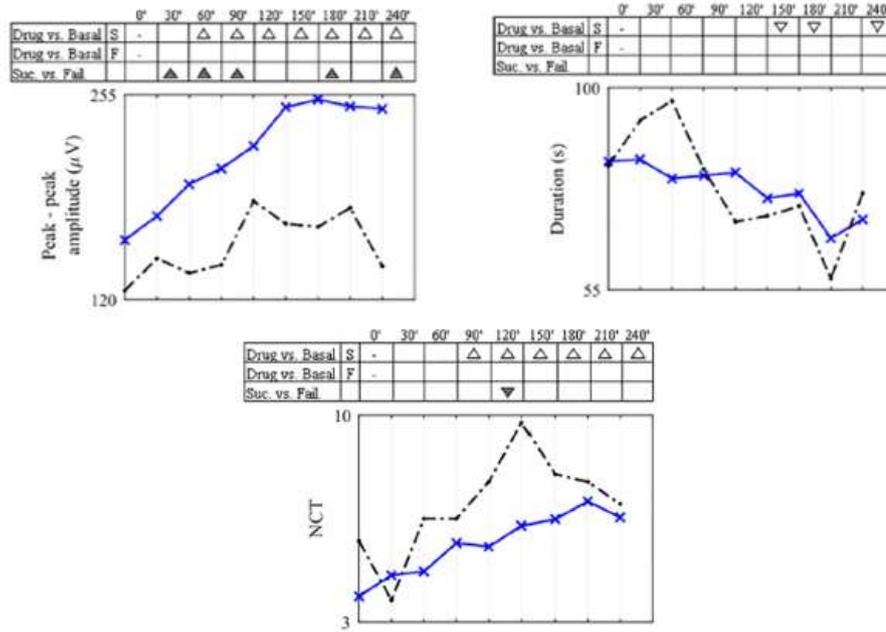


Figura 19. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de Misoprostol: G1S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G1F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

Las diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se anotan mediante un triángulo y un triángulo invertido: valores de mediana más altos y más bajos que la actividad basal, respectivamente. De manera similar, los triángulos sombreados indican diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) entre la inducción exitosa y la inducida fallida.

Con respecto a los parámetros espectrales, la Frecuencia Media (MF) y la relación entre el contenido de energía en bandas de alta y baja frecuencia (ratio HL) presentaron tendencias ascendentes sostenidas en G1S, revelando un desplazamiento del contenido espectral de la ráfaga EHG hacia frecuencias más altas a medida que avanzaba la grabación. Siendo este efecto no observado en el grupo de inducciones fallidas (G1F) (Figura 20).

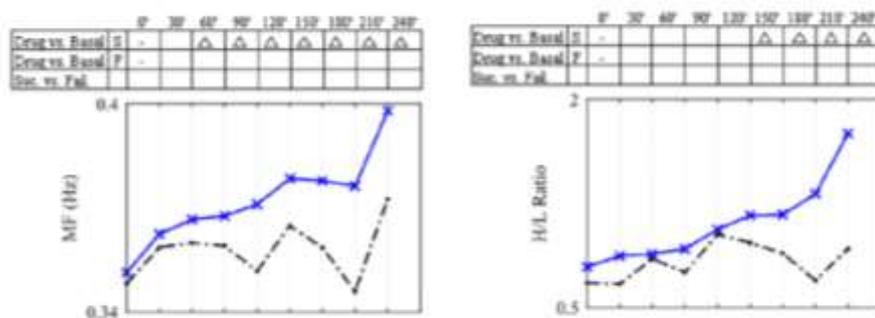


Figura 20. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de Misoprostol: G1S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G1F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

Finalmente, si analizamos la evolución temporal de los parámetros de complejidad en respuesta al Misoprostol, observamos que el parámetro denominado Índice de Actividad Uterina (UAI) también mostró una tendencia al alza en G1S (éxito) sin una evolución distintiva en G1F (fallo). Los valores del operador de energía de Teager fueron más altos en G1S (valores de $0.69 \pm 0.75 \mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^2 \cdot 10^5$ en el basal a $1.43 \pm 1.45 \mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^2 \cdot 10^5$ en la última ventana de análisis) que en G1F (valores de $0.36 \pm 0.23 \mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^2 \cdot 10^5$ en el basal a $0.40 \pm 0.26 \mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^2 \cdot 10^5$ en la última ventana de análisis) en todos los bloques de análisis, con una tendencia a aumentar en G1S y permanecer casi constante en G1F, como se muestra en la Figura 21. La entropía de la muestra (SampEn) disminuyó a lo largo de la sesión de grabación para G1S y G1F, mientras que la complejidad binaria de Lempel-Ziv solo disminuyó ligeramente en G1S y se mantuvo casi constante en G1F. Esto indica que a medida que avanza la inducción, el Misoprostol produce ráfagas de EHG más organizadas que las del período basal (Figura 21).

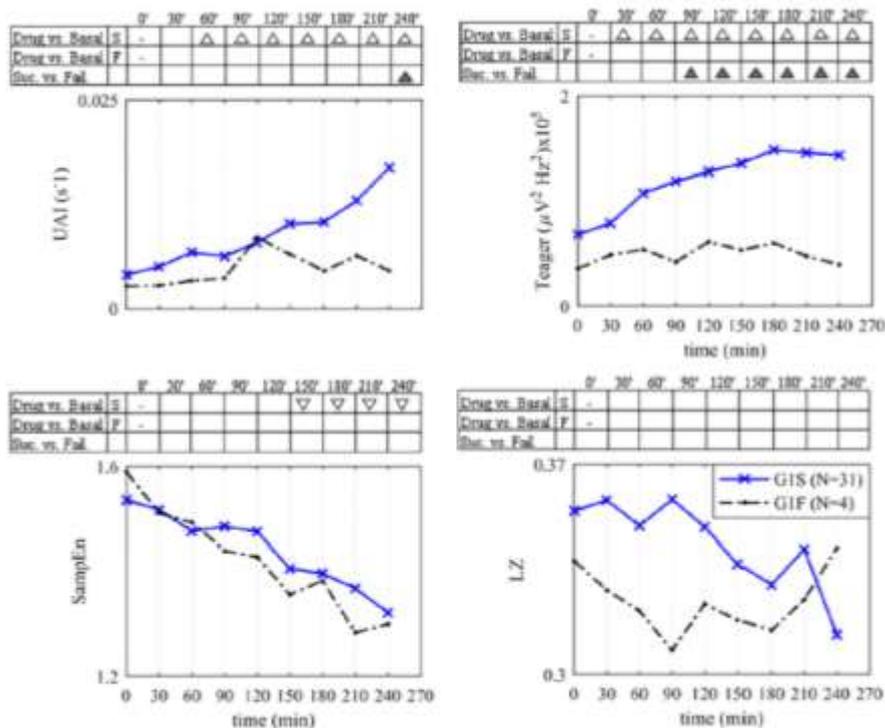


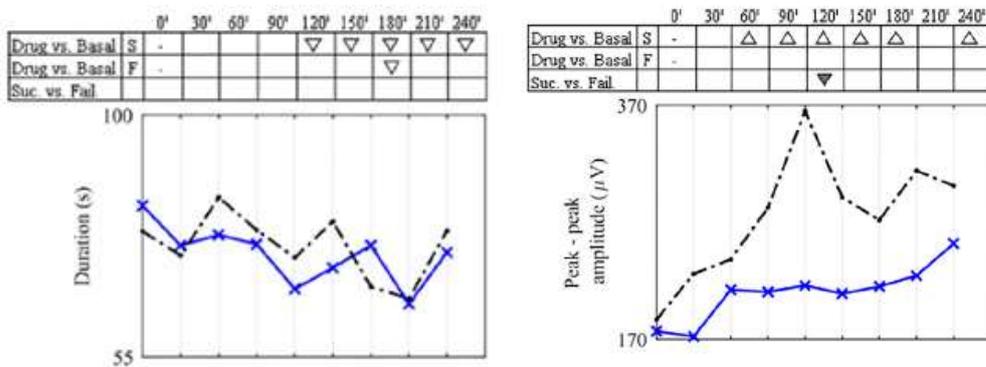
Figura 21. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de Misoprostol: G1S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G1F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

Las diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se anotan mediante un triángulo y un triángulo invertido: valores de mediana más altos y más bajos que la actividad basal, respectivamente. De manera similar, los triángulos sombreados indican diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) entre la inducción exitosa y la inducida fallida.

En resumen, se observaron cambios estadísticamente significativos de los parámetros EHG ($\alpha = 0.05$), al comparar valores en cada periodo o ventana de 30 minutos con los del periodo basal, se apreciaron de forma sostenida, desde los 90 minutos (o antes) hasta el final de la sesión de grabación, esto se obtuvo en los parámetros amplitud pico a pico, NCT, MF, UAI y Teager. Además, la relación H / L y SampEn también mostraron diferencias significativas a partir de 150 minutos hasta el final de la sesión de grabación. Con respecto a los resultados de las pruebas estadísticas para los grupos de éxito y fallo de inducción, observamos que la amplitud pico a pico y los parámetros de Teager son significativamente más altos para G1S que para G1F (triángulo sombreado) en más de un análisis por ventana. En el caso del operador de energía de Teager, estas diferencias se mantuvieron a partir de 90 min. hasta el final de la sesión de grabación. El operador de energía de Teager parece ser el parámetro más prometedor para predecir el éxito o el fracaso de la inducción del parto, aunque se necesitan más estudios para corroborar estos resultados.

6.7.4. Respuesta mioeléctrica uterina a la Dinoprostona

Respecto a la respuesta mioeléctrica uterina a la Dinoprostona, la figura 22 muestra los valores medios de los parámetros temporales calculados para las ráfagas de EHG presentes en los bloques de análisis de 30 minutos para G2S (Éxito de Dinoprostona) y G2F (Fallo de Dinoprostona). Las tendencias claras para G2S se distinguen en duración (hacia abajo), amplitud pico a pico (hacia arriba) y parámetros NCT (hacia arriba). La duración de la ráfaga de EHG se redujo ligeramente en el transcurso de la sesión de grabación para G2S, mientras que G2F exhibió una tendencia más errática. La amplitud pico a pico en G2S aumentó y G2F también aumentó después del inicio de la inducción del parto, mostrando valores medios más altos que los de G2S.



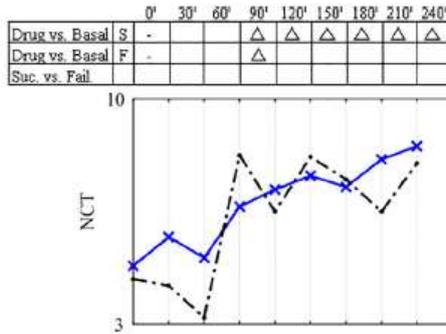


Figura 22. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de dinoprostona: G2S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G2F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

Las diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se anotan mediante un triángulo y un triángulo invertido: valores de mediana más altos y más bajos que la actividad basal, respectivamente. De manera similar, los triángulos sombreados indican diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) entre la inducción exitosa y la inducción fallida.

Los parámetros espectrales relacionados con la respuesta mioeléctrica uterina a Dinoprostona, MF y la ratio HL, presentaron valores ligeramente más altos para G2S que para G2F y ambos parámetros espectrales mostraron una tendencia al alza muy leve (Figura 23).

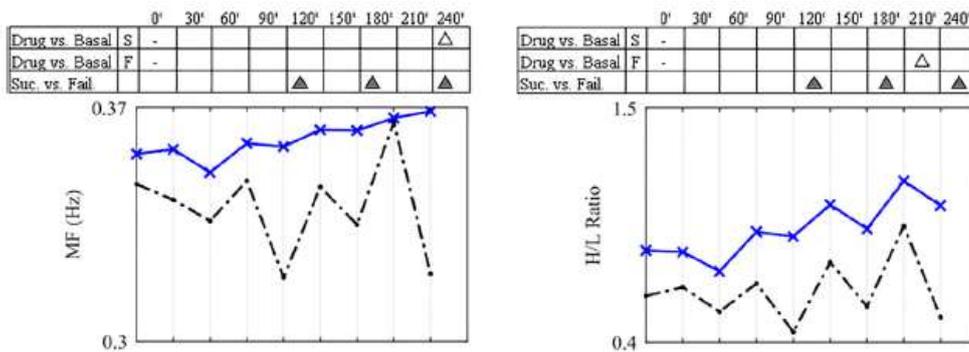


Figura 23. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de dinoprostona: G2S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G2F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

Con respecto a los parámetros de complejidad, el Índice de Actividad Uterina (AUI) en el grupo G2S (éxito), aumentó gradualmente durante la inducción, al igual que G2F (fallo), pero de manera más errática, probablemente debido al pequeño número de casos involucrados. Los valores medios de energía de Teager aumentaron tanto en G2S como en G2F, lo que podría haber

sido principalmente debido al aumento en la amplitud de la explosión de EHG, que fue más marcada en el grupo G2F. La entropía de la muestra disminuyó ligeramente en G2S y G2F durante las primeras 4 h de inducción, mientras que la complejidad binaria de Lempel-Ziv también disminuyó ligeramente en G2S, y fue algo errática en G2F (Figura 24).

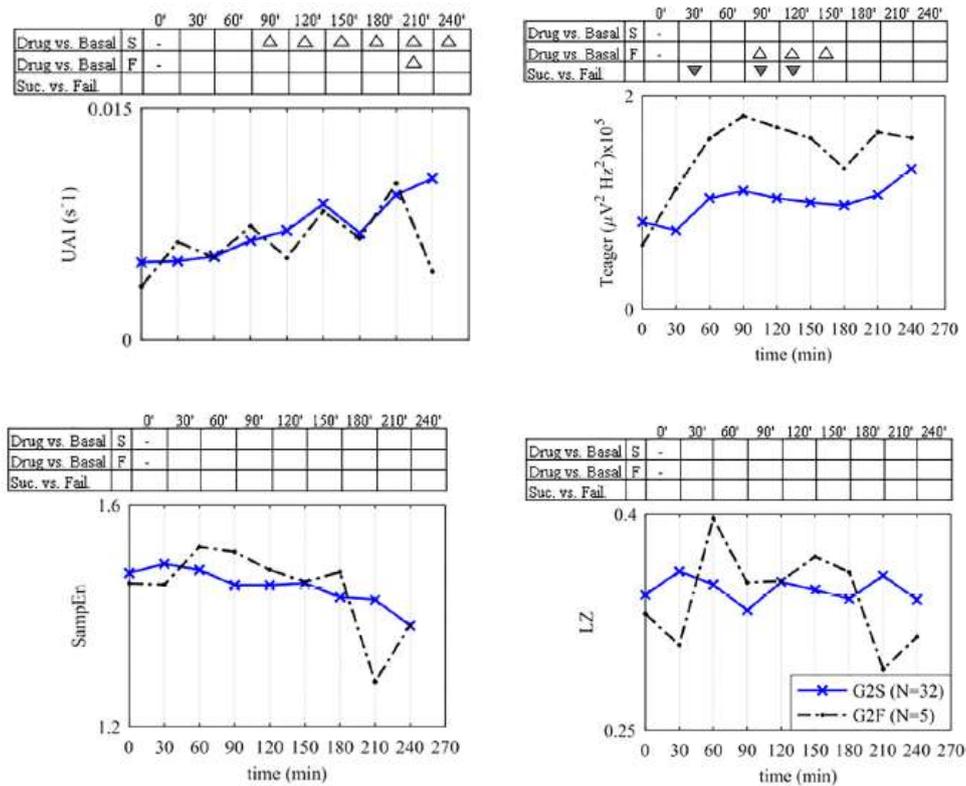


Figura 24. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de dinoprostona: G2S (inducciones exitosas, línea continua en azul); G2F (inducciones fallidas, línea discontinua en negro).

En resumen, cambios sustanciales significativos de los valores de cada ventana de 30 minutos con respecto al basal se obtuvo en G2S solo para los parámetros de duración, amplitud pico a pico, NCT y UAI. Sin embargo, los grupos G2S y G2F mostraron tendencias similares en las primeras 4 h de inducción y ninguno de los parámetros mostró una diferencia significativa sostenida entre los grupos de éxito y fracaso. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la evolución de los parámetros EHG durante las primeras 4 h de inducción puede no ser un buen indicador de éxito cuando se induce el parto con dinoprostona.

6.7.5. Respuesta mioeléctrica uterina: Misoprostol vs Dinoprostona

Con el fin de contrastar la respuesta electrofisiológica de ambos fármacos, se compararon las evoluciones temporales de todos parámetros extraídos para G1S (Éxito Misoprostol) y G2S (Éxito Dinoprostona) a lo largo de las primeras 4 h de inducción. Respecto a los parámetros temporales, en ambos grupos, la duración y los valores de amplitud pico a pico disminuyeron y aumentaron, respectivamente. No obstante, en el grupo Misoprostol, la amplitud aumentó gradualmente al comienzo de la inducción del parto, seguida de una meseta después de 150 min. La amplitud en el grupo de éxito de la Dinoprostona aumentó poco después de la administración del fármaco, presentando una meseta de 60 a 150 min. Para luego incrementarse hasta el final de la grabación. El número de contracciones (NCT) también mostró tendencias crecientes en ambos grupos a lo largo de la sesión de grabación, con valores medios ligeramente más altos para G2S que para G1S (Figura 25).

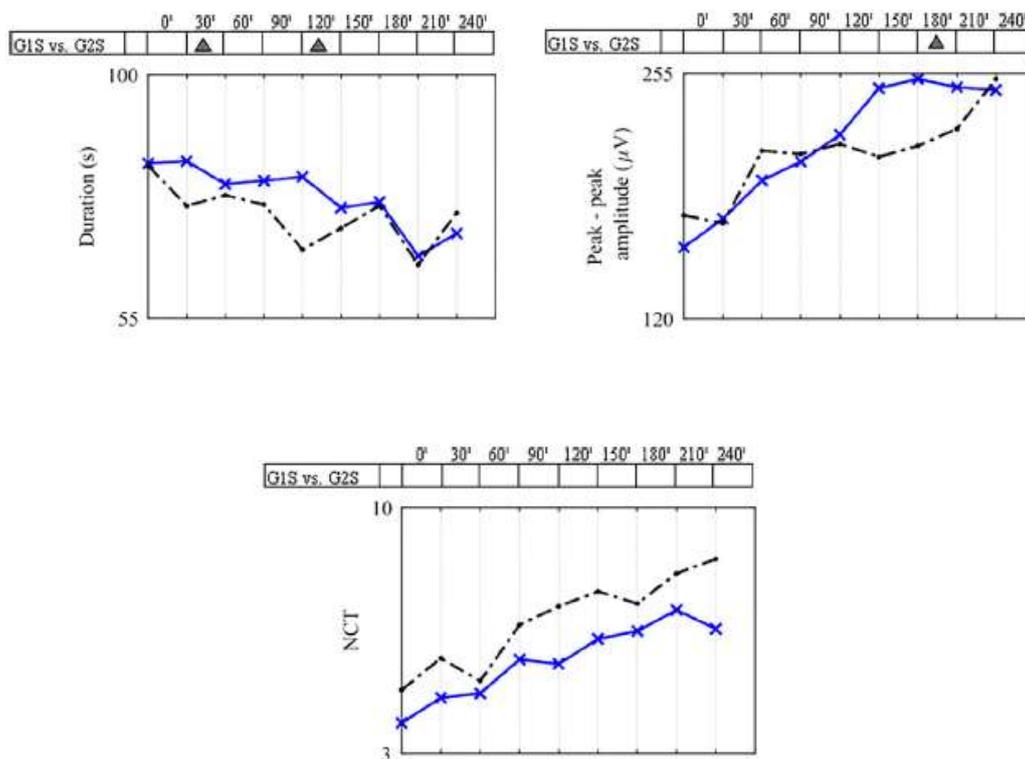


Figura 25. Evolución temporal de los parámetros temporales para los grupos de éxito de misoprostol (G1S, línea continua en azul) y dinoprostona (G2S, línea discontinua en negro). La diferencia estadística se representa mediante un triángulo sombreado ($\alpha = 0.05$) si G1S es mayor que G2S. No se encontraron diferencias estadísticas para la prueba estadística con hipótesis alternativa G2S mayor que G1S.

Las diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se anotan mediante un triángulo y un triángulo invertido: valores de mediana más altos y más bajos que la actividad basal, respectivamente. De manera similar, los triángulos sombreados indican diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) entre la inducción exitosa y la inducción fallida.

Con referencia a los parámetros espectrales, se observaron tendencias ascendentes pronunciadas en MF y la ratio HL del grupo G1S, con valores medios ligeramente más altos en el grupo de Misoprostol. De hecho, MF mostró diferencias estadísticamente significativas entre G1S y G2S 4 h después del inicio de la inducción (Figura 26).

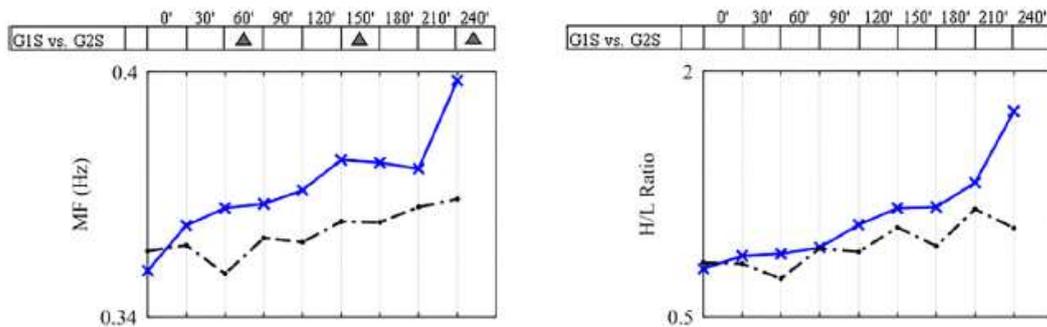


Figura 26. Evolución temporal de los parámetros espectrales para los grupos de éxito de misoprostol (G1S, línea continua en azul) y dinoprostona (G2S, línea discontinua en negro). La diferencia estadística se representa mediante un triángulo sombreado ($\alpha = 0.05$) si G1S es mayor que G2S.

Finalmente, La AUI aumentó tanto en G1S como en G2S, pero G1S mostró una mayor tasa de crecimiento 2 h después de la administración del fármaco. De manera similar, G1S presentó valores del operador de energía de Teager más altos que G2S a partir de 90 min. después del inicio de la inducción hasta el final de la sesión de grabación, con tendencias similares a las de amplitud en ambos grupos. En los parámetros de complejidad, la entropía de la muestra mostró una tendencia descendente para los grupos G1S y G2S, con una pendiente más pronunciada en G1S que G2S y LZ exhibió una tendencia descendente aparente solo para G1S (Figura 27).

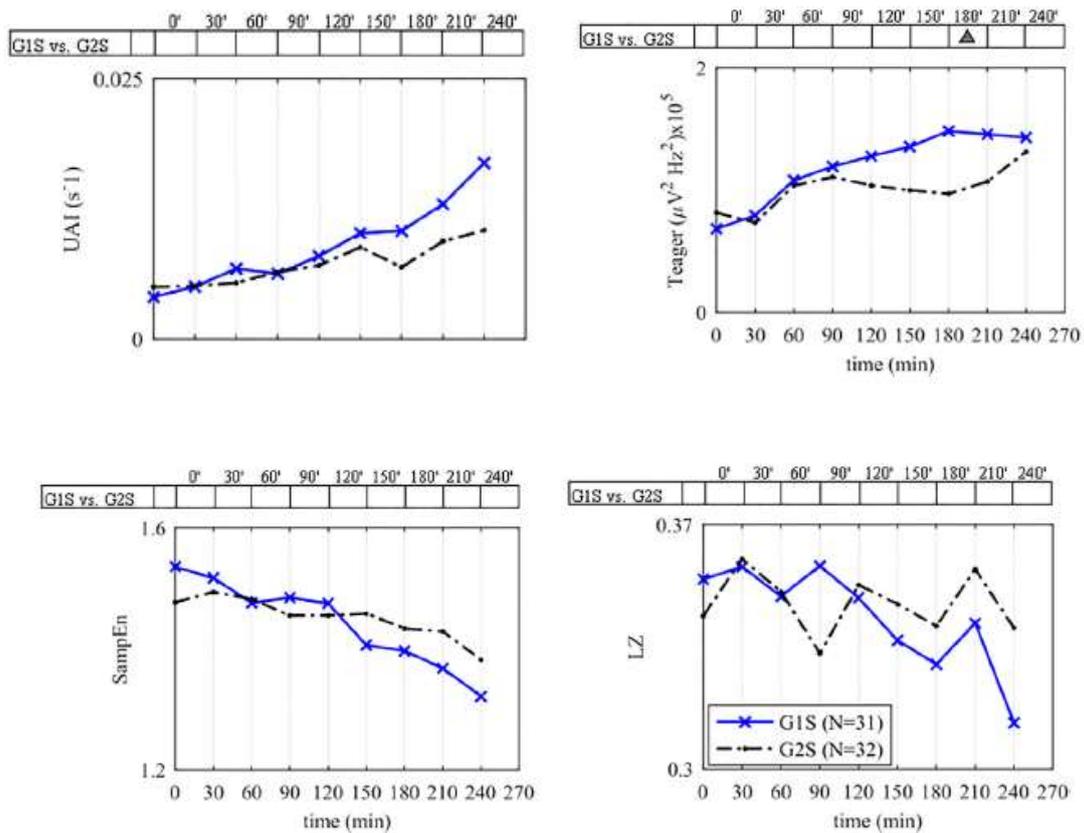


Figura 27. Evolución temporal de los parámetros de complejidad para los grupos de éxito de misoprostol (G1S, línea continua en azul) y dinoprostona (G2S, línea discontinua en negro). La diferencia estadística se representa mediante un triángulo sombreado ($\alpha = 0.05$) si G1S es mayor que G2S.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral, basada en el estudio observacional descrito anteriormente, evaluamos la eficacia, seguridad y características electrofisiológicas de la actividad uterina en la inducción del parto en gestaciones en vías de prolongación con prostaglandinas: misoprostol y dinoprostona.

7.1. Tamaño muestral

Si comparamos el tamaño muestral de nuestro estudio con el de estudios previos y sin tener en cuenta los metaanálisis disponibles en su conjunto (Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015) e independientemente de las dosis utilizadas, solo los estudios de Van Gemund en 2004 (Van Gemund, 2014) incluido en el metaanálisis de Hofmeyr en 2010 (Hofmeyr, 2010) (341 misoprostol y 340 dinoprostona) y el de Wing en 2008 (Wing, 2008) incluido en el metaanálisis de Austin en 2010 (Austin, 2010) (443 misoprostol y 436 dinoprostona), incluyeron un mayor número de pacientes por rama. A esto hemos de añadir como se detalla a continuación, la homogeneidad de la población incluida.

7.2. Características basales de la población

7.2.1. Edad gestacional e indicación inducción

Sabemos que los riesgos fetales y maternos aumentan en embarazos postérmino, y varios estudios han relacionado el aumento de la morbilidad materna y neonatal con más de 41 semanas de gestación (Halloran, 2012). En nuestro estudio la totalidad de las pacientes que fueron sometidas a una IDP tuvieron como indicación el embarazo en vías de prolongación (EVP), siendo la edad gestacional media en ambos grupos algo superior a 286 días o 40 semanas y 6 días. Lo anterior se explica porque en nuestro centro tenemos un protocolo de inducción en el que la IDP en embarazos prolongados se ofrece cercana a la semana 41, siendo la semana 41+0 el límite superior en muchos casos.

Si bien, la inducción en esas semanas reduce la mortalidad perinatal sin aumentar la morbilidad perinatal y la tasa de cesárea (Mandrizzato, 2010), esta podría aumentar la tasa de parto inducido en comparación con una IDP más allá de la semana 41 como recomiendan la mayoría de las guías clínicas. No obstante, recientemente un ensayo aleatorizado que comparaba la inducción electiva del parto a las 39 semanas con el manejo expectante en mujeres nulíparas de bajo riesgo, concluyó que no encontraron diferencias en variables referidas a la morbilidad y mortalidad perinatal, además, la frecuencia de parto por cesárea fue significativamente menor en el grupo de inducción que en el grupo de manejo expectante (18.6% vs. 22.2%; RR, 0.84; IC del 95%, 0.76 a 0.93) (Grobman, 2018).

Independientemente de lo anterior, es evidente la necesidad de investigar con exactitud cuál es la tasa actual de inducción del parto en nuestro centro y sobre todo en este grupo de pacientes para poder reflexionar sobre las indicaciones y el cumplimiento de las recomendaciones de las guías de actuación. También coincidimos con los datos publicados acerca de la importancia de justificar la indicación de cada IDP y valorar adecuadamente la balanza riesgo-beneficio, labor en ocasiones difícil. Siendo esto último, un tema de vital importancia para intentar reducir el número de inducciones innecesarias, minimizando la iatrogenia asociada a este procedimiento (ACOG, 2011).

7.2.2. Paridad

Respecto a las características basales de ambas cohortes, hemos de destacar que ambos grupos son homogéneos, ya que no se encontraron diferencias significativas en variables como la edad materna y el porcentaje de nuliparidad. En lo que respecta a la paridad, la mayoría de los estudios y metaanálisis previos, como los de Austin, Wang y Liu (Austin, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015) incluyen mujeres nulíparas y multíparas, no obstante, alguno de los estudios incluidos excluye a las mujeres multíparas para homogeneizar la muestra. El porcentaje de nuliparidad en nuestro estudio fue del 80% en el grupo del misoprostol y del 75% en la dinoprostona, por el contrario, el porcentaje de nulíparas en la mayoría de los estudios alcanza el 50-60%. Dado que la nuliparidad se asocia a menores tasas de éxito y tiempos más prolongados para la inducción del parto, el porcentaje alcanzado en nuestra población podría ayudar a equiparar nuestros resultados con los estudios que seleccionaron únicamente pacientes nulíparas.

No obstante, decidimos analizar las variables que obtuvieron significación estadística (Tabla 24) en el subgrupo de pacientes nulíparas (201 en el grupo del misoprostol y 187 en el grupo de la dinoprostonona), tras el análisis se mantuvo la significación estadística en comparación con la serie original, pudiendo concluir que los resultados obtenidos no son debidos a la proporción de pacientes múltiparas incluidas y refuerza la idea de que nuestro estudio es equiparable a los estudios que solo incluyeron mujeres sin partos previos.

Variables	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostonona	p=
Total pacientes	201	187	
Necesidad de oxitocina para alcanzar PAP (%)	95 (47.26%)	112 (59.89%)	0.02
Periodo activo de parto (%)	173 (86.07%)	159 (85.03%)	0.89
Total parto vaginal (%)	140 (69.65%)	136 (72.73%)	0.58
• >24 horas	37 (26.43%)	64 (47.06%)	0.001
• ≤24 horas	103 (73.57%)	72 (52.94%)	0.001
Tiempo hasta parto vaginal (horas)	19.32 ± 8.97	22.35 ± 9.79	0.007

Tabla 24. Variables eficacia misoprostol y dinoprostonona en subgrupo de pacientes nulíparas.

7.2.3. Índice de masa corporal

La proporción de pacientes obesas (IMC > 30) alcanzó el 30% en ambos grupos. Datos similares se han publicado en un estudio, realizado en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, es decir, en un entorno similar al nuestro (España), donde la proporción de pacientes obesas alcanzó el 37% (De Bonrostro Torralba, 2019).

La evidencia científica nos dice que el Índice de Masa Corporal (IMC) pregestacional en rango de sobrepeso y obesidad se asocia a mayor riesgo de complicaciones durante la gestación y mayores tasas de inducción de parto, parto instrumentado y cesárea (Vinturache, 2014), por lo que nuestros resultados pueden estar influenciados por este factor. No obstante, la proporción de

estas pacientes fue similar en ambos grupos (36.6% misoprostol vs 32.5% dinoprostona, $p= 0.38$). Además, para valorar la homogeneidad de nuestros grupos, calculamos el IMC medio al inicio de la gestación y la ganancia ponderal media, no encontrando diferencias significativas tras el análisis estadístico en el IMC medio (28.35 ± 4.07 misoprostol vs 28.34 ± 3.61 dinoprostona, $p= 0.98$) ni en la ganancia ponderal media (12.11 ± 3.91 misoprostol vs 12.24 ± 3.86 dinoprostona, $p= 0.72$) lo que reforzaría nuestros resultados.

7.2.4. Índice de Bishop previo a la maduración cervical

Uno de los criterios de inclusión de nuestro estudio fue que el Índice de Bishop previo a la maduración cervical fuese ≤ 6 . En la mayoría de los estudios previos también establecen este valor, inferior o igual a 6, como un requisito para la inclusión de pacientes (Austin, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015).

En este sentido, destacamos que las medias del Índice de Bishop en ambos grupos de nuestro estudio fue similar (misoprostol 2.16 ± 1.21 y dinoprostona 2.29 ± 1.25 , $p= 0.23$), de igual forma al categorizar esta variable tampoco encontramos diferencias significativas. Por ejemplo, en el estudio de Wing (Wing, 1997), similar en dosificación a nuestro estudio, la media del Índice de Bishop al inicio de la IDP fue de 2 en ambos grupos de estudio, siendo este resultado similar al nuestro. Por lo tanto, no solo partíamos de un estado cervical desfavorable similar en ambas cohortes, también nuestras condiciones cervicales pre-inducción eran comparables con las series publicadas.

7.3. Protocolo maduración cervical

7.3.1. Método y dosificación prostaglandinas

A diferencia de los estudios revisados, en nuestro estudio la selección de pacientes no se realizó mediante aleatorización, las pacientes se incluyeron mediante un muestreo no probabilístico de forma consecutiva. La elección del método de maduración cervical dependió del Ginecólogo que recibió a la paciente en urgencias, si bien se seguía una lista para conseguir un número similar de pacientes en cada grupo.

Es de destacar, que el Misoprostol hasta la comercialización de los comprimidos vaginales de 25 microgramos (mcg), sólo estaba disponible en comprimidos de 100 y 200 mcg. Éstos comprimidos típicamente se han dosificado a 25 y 50 mcg para la maduración cervical y la inducción del parto; debido a que las tabletas no están diseñadas para la administración vaginal, la absorción puede ser lenta y impredecible (Yount, 2013), ya que requiere dividir las tabletas, lo que puede contribuir a una dosificación imprecisa (Stephenson, 2015; Williams, 2002).

Las dosis utilizadas en este estudio son usadas de forma habitual en nuestro centro, como parte de nuestro protocolo de IDP. Usamos dinoprostona intravaginal mediante un dispositivo de liberación prolongada a dosis de 10 mg y misoprostol intravaginal a dosis bajas de 25 mcg cada 4 horas con un máximo de 4 dosis. No obstante, sabemos que la dosificación recomendada de misoprostol vaginal en las publicaciones recientes y respaldada por las guías clínicas (Hofmeyr, 2010), es de 25 mcg cada 4 horas con un máximo de 6 dosis, ya que se considera como una de las dosificaciones más eficaces y con menor tasa de efectos secundarios (Tan, 2010).

Los estudios incluidos en los metaanálisis más actuales (Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015) presentan protocolos con diferentes dosificaciones para el misoprostol (25 o 50 mcg) y para la dinoprostona intravaginales, debido a esta heterogeneidad resulta difícil comparar nuestros resultados. Los datos que comparan la eficacia y seguridad con dosis similares a las nuestras son muy limitados.

Por ejemplo, la revisión sistemática de la Cochrane realizada por Hofmeyr incluye un total de 121 artículos, solo en seis de ellos se establece la comparación entre el misoprostol, en diferentes dosificaciones, con la dinoprostona de 10 mg en su dispositivo de liberación prolongada. De estos seis, solo el estudio de Wing de 1997 compara la dinoprostona con misoprostol en dosis de 25 mcg/4 horas, es decir solo en uno de los 121 estudios emplea una dosificación similar a la de nuestro trabajo (Hofmeyr, 2010; Wing, 1997). En los metaanálisis de Wang, Liu y Austin se incluyen un total de 30 artículos. Solo el de Austin en el año 2010 contiene 3 estudios que usan dosis similares, el publicado por Wing (Wing, 1997), Harms (Harms, 2001) y por Bolnick (Bolnick, 2004) (Tabla 25).

Estudios	Dosis Misoprostol	Dosis Dinoprostona
Nuestro estudio	25 mcg/4 h hasta 100 mcg (máx. 4 dosis)	10 mg hasta 12 horas
Wing et al (1997)	25 mcg/4 h hasta 150 mcg	10 mg hasta 24 horas
Harms et al (2001)	Dosis inicial 25 mcg, luego 25-50 mcg/4 h hasta 3 dosis	10 mg hasta 12 horas
Bolnick et al (2004)	25 mcg/4 h hasta 150mcg	10 mg hasta 12 horas

Tabla 25. Dosis usadas de prostaglandinas en estudios similares.

Modificado y extraído de Austin SC et al. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6): 624.e1–624.e9

De estos tres estudios, Bolnik utiliza simultáneamente al misoprostol y la dinoprostona, la perfusión de oxitocina intravenosa en diferentes protocolos, y por lo tanto no es comparable a la mayoría de los estudios, incluido el nuestro, en los que la oxitocina se utiliza posteriormente a la maduración cervical. La publicación de Harms sí utiliza exactamente nuestra dosificación y mismo protocolo, hay que añadir que sus datos, expuestos en el suplemento de *Obstet Gynecol*, son limitados por su condición de póster en el ACOG's 50th Anniversary Meeting de 2001. Finalmente, el estudio de Wing que data de 1997 usa la misma dosificación que nosotros, con la diferencia que establece el tiempo de maduración cervical en 24 horas.

7.3.2. Tiempo maduración cervical

En nuestro centro el periodo de maduración dura un máximo de 12 horas, iniciándose a las 09:00 horas de la mañana y finalizando a las 21:00 horas de la noche. En nuestro estudio el tiempo medio del periodo de maduración del total de las 500 pacientes fue de 10.17 ± 2.57 horas (9.71 ± 2.71 para el misoprostol y 10.63 ± 2.33 para la dinoprostona). El tiempo de maduración cervical definido como el tiempo que la gestante está con el preparado correspondiente, fue descrito por Wing (Wing, 1997), encontrando una media de tiempo de exposición a dinoprostona de 15 horas, que supera nuestra media para el tiempo de maduración cervical en el grupo de

dinoprostona vaginal. No ha sido posible comparar el tiempo de maduración cervical para el misoprostol por no estar descrito en la literatura como tal.

Lo anterior se explica porque la mayoría de los estudios establecen un tiempo de maduración que llega hasta las 24 horas, hasta 24 horas con el dispositivo de 10 mg de dinoprostona y hasta 6 dosis de misoprostol de 25 mcg. Nosotros establecimos un máximo de 4 dosis para el misoprostol, ya que creemos que podemos obtener resultados similares en eficacia y seguridad que los obtenidos en estudios previos. Por ejemplo, si comparamos la tasa de parto vaginal con la obtenida por Wing que estima el tiempo de maduración en 24 horas como máximo (Wing, 1997), esta alcanza el 80% (81.8% misoprostol y 79% dinoprostona) mientras que, en nuestro estudio, los resultados fueron ligeramente peores, situándose en torno al 75 % (74% misoprostol y 75% dinoprostona). Recientemente, se ha publicado un estudio de características similares al nuestro, realizada en una población semejante (embarazo en vías de prolongación de bajo riesgo) y en el que utilizan los mismos preparados comerciales (Misofar y Propess) (De Bonrostro Torralba, 2019), donde el periodo de maduración máximo se estableció en 24 horas, la tasa de parto vaginal alcanzó el 78% en el grupo del misoprostol y un 74% en el grupo de la dinoprostona, siendo los resultados similares a los expuestos por nuestro grupo.

Nuestro protocolo de inducción también es apoyado por lo importante que es el momento de inicio de la IDP. Tal y como han establecido diversos ensayos clínicos aleatorizados (NICE, 2008), es importante tener en cuenta el momento de inicio y la duración de la inducción. Uno de estos ensayos, realizado con dinoprostona y misoprostol, comparó los efectos de iniciar la inducción a las 08:00 horas (mañana) con iniciarla a las 20:00 horas (tarde), concluyendo, que las pacientes a las que se les indujo el parto por la mañana tuvieron una duración de parto más corto, requiriendo menor administración de oxitocina, y teniendo en global una tasa menor de partos vaginales instrumentados, en comparación con las pacientes que fueron inducidas por la tarde (Dodd, 2006). En general, las pacientes con inicio de inducción por la mañana estuvieron menos tiempo ingresadas, reduciendo los costes hospitalarios, y mostrando una mayor satisfacción por la atención recibida en comparación con las que se les inició la inducción por la tarde.

Por lo tanto, un enfoque pragmático de la inducción de parto sería el de iniciarla por la mañana y en un intervalo de tiempo de 12 horas, consiguiendo con todo ello un ahorro en los costes como resultado de la menor duración de la estancia, pero sobre todo por la mejor satisfacción y percepción materna del proceso.

7.3.3. Dosis agentes maduradores

La dosis de dinoprostona siempre fue de un solo dispositivo de liberación prolongada. El número de dosis medio de misoprostol utilizado durante la maduración fue de 2.33 ± 0.75 , siendo 3 comprimidos el número de dosis más frecuentemente utilizado (49%), seguido por 2 comprimidos (33.86%) y 1 comprimido (16.73%). Solo 1 paciente recibió hasta 4 dosis de misoprostol (0.41%). Creemos que el mayor número de dosis empleado para alcanzar periodo activo de parto, en nuestro caso la dosis más frecuente fue 3 comprimidos, es debido al uso de dosis bajas de misoprostol. No obstante, este protocolo también implica menor incidencia de hiperestimulación uterina y taquisistolia por lo que este protocolo parece el más conveniente (Tan, 2010).

Por otro lado, los estudios que han publicado la proporción para cada número de dosis utilizan la dosis de 50 mcg cada 4-6 horas, llama la atención el mayor porcentaje de pacientes que sólo precisan de una dosis de misoprostol, esto refleja probablemente el mayor efecto causado por una mayor dosis del fármaco (Wing, 2008). Por otro lado, en los estudios que son comparables al nuestro, la dosis media de misoprostol fue 2.3 (mínimo de 1 dosis y máximo de 6) (Bolnik, 2004; Harms, 2001; Wing, 1997), por lo que nuestra dosis media usada coincide con la descrita en estos estudios.

7.4. Valoración del éxito del proceso de maduración

De acuerdo con estos meta-análisis, el parto vaginal dentro de las 24 horas es una variable comúnmente reportada para valorar la eficacia clínica de las prostaglandinas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el objetivo de la inducción es un parto vaginal seguro, independientemente de si la entrega se produce dentro de las 24 horas (Pierce, 2018; Rouse, 2013).

En cuanto a la eficacia de la IDP con prostaglandinas, nuestros resultados muestran que las mujeres a las que se le administró misoprostol tienen mayores tasas de parto vaginal en menos de 24 horas después de la administración del fármaco, también logran contracciones uterinas regulares y alcanzan el periodo activo de parto en tiempos significativamente más cortos que aquellas pacientes que recibieron dinoprostona. Además de requerir menos dosis adicionales de

oxitocina para alcanzar PAP. Estos resultados concuerdan con los resultados expuestos en ensayos aleatorizados previos (Austin, 2010). Adicionalmente, misoprostol logra tasas más altas de forma significativa de parto vaginal antes de 24 horas en el grupo con estado cervical muy desfavorable.

7.4.1. Periodo activo de parto

Como hemos descrito anteriormente, un número similar de mujeres alcanzaron trabajo activo en ambas cohortes (88% y 87%), pero si analizamos el tiempo desde colocación del agente madurador hasta el periodo activo de parto, el grupo de misoprostol lo logró antes que el grupo de dinoprostona (15.45 ± 8.02 h frente a 17.38 ± 8.83 h, $p= 0.017$).

Revisando los estudios similares previos, los datos son muy limitados respecto a la variable tiempo en alcanzar periodo activo de parto (3 cm de dilatación), por lo tanto, la comparación con nuestra serie es compleja. Esto es debido a que el éxito del proceso de inducción se valora en relación con el parto vaginal y no con el periodo activo de parto. No obstante, creemos que es una variable útil a la hora de prever el parto vaginal, ya que como veremos a continuación, la variable tiempo hasta parto vaginal presentó diferencias significativas entre ambos grupos y si analizamos cada tiempo por separado (desde colocación prostaglandina hasta PAP, desde PAP hasta dilatación completa, expulsivo) vemos que el único con diferencias significativas entre ambas cohortes es el tiempo hasta periodo activo de parto, por lo que, probablemente es la variable temporal que más influye en el tiempo hasta parto vaginal. Por otro lado, hemos de añadir las dificultades que existen debido a la heterogeneidad en la definición de fase activa de parto en los diferentes estudios que contemplan esta variable (llegar a los 4 centímetros de dilatación o alcanzar un Índice de Bishop igual o superior a 7).

Por ejemplo, Tan et al. describe como variable principal el alcanzar periodo activo de parto y concluye que el misoprostol en su protocolo de dosis baja (25 mcg/4 horas) es menos eficaz que la dinoprostona (3 mg/6 horas) y también es menos eficaz que el misoprostol a dosis de 50 mcg/4 horas (proporción de pacientes que alcanzaron PAP o Índice de Bishop ≥ 7 : 77.8% misoprostol dosis 25 mcg, 93% dinoprostona y 96.6% misoprostol dosis de 50 mcg) (Tan, 2010). Aunque, el trabajo con tres brazos de tratamiento y con diferentes dosificaciones y posologías no es comparable al nuestro, su conclusión va en línea que la dosis de 25 mcg/4 horas podría ser menos eficaz que dosis mayores. No obstante, nuestros resultados son diferentes a los expuestos

anteriormente, ya que un número similar de mujeres alcanzaron trabajo activo en ambos grupos (88% grupo misoprostol y 87% grupo dinoprostona, $p=0.76$), además la proporción de PAP en el grupo de misoprostol con la dosis de 25 mcg/4 horas fue del 88%, muy superior al 77.8% expuesto por Tan en el grupo con la misma dosis usada en nuestro estudio.

7.4.2. Necesidad de inducción con oxitocina

En nuestra serie el uso de oxitocina intravenosa a lo largo de la inducción del parto fue necesaria en el 43 % de las pacientes que recibieron misoprostol y en el 55% de las que recibieron dinoprostona, siendo estas diferencias estadísticamente significativas a favor de misoprostol ($p=0.01$). En el contexto de la inducción del parto, nuestros porcentajes son aceptables según el informe de la Estrategia de Atención al Parto Normal que informa de un 53% de uso de oxitocina a lo largo de la dilatación entre los partos de inicio espontáneo (Ministerio de Sanidad, 2012).

Si revisamos la literatura disponible, observamos que, a diferencia de nuestra serie, en el estudio de Wing con dosificación similar a la nuestra (Wing, 1997), no se encontraron diferencias entre ambas cohortes (43.9 % en el grupo de misoprostol y 50.5% en el grupo de dinoprostona), no obstante, la proporción de pacientes en cada grupo es muy similar a la nuestra, sobre todo en el grupo del misoprostol.

Por el contrario, el efecto del uso de misoprostol o dinoprostona sobre la necesidad de estimulación con oxitocina se recogió en 6 de los 8 ensayos incluidos en el metaanálisis de Wang demostrando como nosotros, que la mayor utilización de oxitocina se dio en los grupos de IDP con dinoprostona (RR = 0.78, 95% CI = 0.67-0.90) (Wang, 2015). Es destacable que la proporción de pacientes que requirieron oxitocina en este estudio fueron menores a las nuestras, con valores incluso del 14% en el grupo de misoprostol, debido en parte a el uso de dosis de misoprostol y dinoprostona diferentes. También, en los otros estudios analizados por Liu (Liu, 2014) y Austin (Austin, 2010), así como en la revisión de la Cochrane realizada por Hofmeyr (Hofmeyr, 2010) los porcentajes globales en cuanto al uso de oxitocina fueron parecidos a los nuestros, además, concluyeron que más mujeres inducidas con dinoprostona precisaron una inducción con oxitocina. No obstante, no es posible conocer con exactitud el motivo de esta diferencia, debido al uso de diferentes dosificaciones y a las diferentes definiciones de la variable o en el protocolo de actuación de cada centro.

7.4.3. Vía del parto

La vía del parto fue similar en ambas cohortes, la mayor proporción de pacientes finalizó su gestación mediante parto vaginal, el 74% en el grupo del misoprostol y un 75% en el grupo de la dinoproston. No se encontraron diferencias en la proporción de parto por cesárea entre ambas cohortes (26.29 % en el grupo de misoprostol vs 24.5% en el grupo de dinoproston). Tampoco en la literatura revisada se encontró mayor riesgo de cesárea asociado al misoprostol comparado con la dinoproston (Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015) (Tabla 26).

Si comparamos nuestra tasa global de cesárea con los estudios revisados, vemos que las tasas fueron similares a las nuestras. En la serie de Liu (Liu, 2014) la tasa de cesárea fue del 24.6% en el grupo de misoprostol frente al 25.8% del grupo inducido con dinoproston. También De Bonrosto, publica una tasa de cesárea similares (22% misoprostol vs 26% dinoproston) (De Bonrosto Torralba, 2019). Por otro lado, Wing (Wing, 1997) informó de una tasa de cesárea ligeramente menor a la nuestra (19% grupo misoprostol vs 21% grupo dinoproston) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, esta diferencia creemos que es debida al mayor número de horas que las mujeres estuvieron expuestas al agente madurador (máximo 24 horas).

Tasa de Cesárea	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoproston	p=
Nuestro estudio	66 (26.29%)	61 (24.50%)	0.64
Wing et al (1997)	18/99 (18.2%)	20/98 (20.4%)	RR 1.12 (0.63-1.99)
Harms et al (2001)	11/61 (18.0%)	13/60 (21.7%)	RR 1.20 (0.59-2.47)
Bolnick et al (2004)	13/77 (16.9%)	16/74 (21.6%)	RR 1.28 (0.66-2.47)
De Bonrosto et al (2019)	22/99 (22.2%)	26/99 (26.3%)	0.51

Tabla 26. Tasa de cesárea con misoprostol vs dinoproston comparado con estudios similares al nuestro.

Modificado y extraído de Austin SC et al. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(6): 624.e1–624.e9

En nuestra serie, al analizar el tipo de indicación de las cesáreas tampoco encontramos

diferencias significativas al comparar ambos grupos. La cesárea por inducción fallida (IF) se indicó en un total de 42 casos (8.4%). Al comparar la proporción de cesárea por IF entre ambos grupos no encontramos diferencias significativas (7.6% en el grupo del misoprostol vs. 9.2% en el grupo de la dinoprostona, $p=0.61$). En lo publicado en estudios previos, los datos respecto a la tasa de cesárea por fracaso de inducción son contradictorios. No obstante, en el estudio de Wing (Wing, 1997), con dosis similares a las usadas por nosotros, no se encontraron diferencias entre los grupos en lo que se refiere a la indicación de la cesárea. En este sentido, es importante destacar que la definición de inducción fallida, como hemos comentado anteriormente, es objeto de debate en la actualidad y, por lo tanto, es posible que los resultados no estén midiendo exactamente la misma variable. Nosotros realizamos una cesárea por fracaso de inducción, cuando tras 12 horas de inducción con oxitocina no se ha alcanzado el periodo activo de parto. Siendo autocríticos, creemos que el diagnóstico de fracaso de inducción sólo debería realizarse después de un intento adecuado que permita un tiempo suficiente para la fase latente y activa del primer periodo del parto, siempre que las condiciones maternas y fetales lo permitan (Spong, 2012).

La cesárea por inducción fallida (IF) no obstante, fue la segunda causa de cesárea, superada por el riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) que fue la indicación en 43 casos (8.6%) si bien, encontramos un mayor porcentaje para el grupo misoprostol frente al grupo dinoprostona, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (10% en el grupo del misoprostol vs. 7% en el grupo de la dinoprostona, $p=0.36$). Cabe destacar, como veremos más adelante, que existe una tendencia a encontrar mayores tasas de hiperestimulación uterina con alteración de la frecuencia cardíaca fetal en mujeres tratadas con misoprostol, lo que justificaría las mayores tasas de cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal en este grupo. Sin embargo, de nuevo es probable que el origen de este resultado esté en el empleo de mayores dosis de misoprostol, así como en los diferentes protocolos empleados (Hofmeyr, 2010).

Finalmente, respecto al tipo de parto vaginal, no encontramos diferencias en la tasa de parto instrumentado, siendo la tasa global en el 32.5% (33% misoprostol vs 32.5% dinoprostona). Siendo nuestra tasa muy superior al estándar propuesto por la Estrategia de Atención al Parto Normal que sitúa la proporción de partos instrumentados en cifras inferiores al 15% (Ministerio de Sanidad, 2012). Igualmente, en los estudios previos se reportaron tasas de parto instrumentado inferiores a la nuestra, entre el 16 y 21%, sin encontrar diferencias entre las IDP con misoprostol y dinoprostona. Probablemente esta diferencia se deba a las indicaciones marginales y muchas veces innecesarias de instrumentación, ya sea porque en nuestro centro se forman residentes o por la necesidad de acortar el periodo de expulsivo sin indicación clara. Creemos que es necesaria la

adecuación de nuestro centro a los estándares en los tiempos de expulsivo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (Fernández-Llebrez del Rey, 2009).

7.4.4. Parto vaginal antes de 24 horas

Las variables tiempo hasta parto vaginal y proporción de partos vaginales antes de 24 horas suelen ser las variables principales de los estudios analizados. En nuestro estudio, cuando analizamos el tiempo hasta parto vaginal, el grupo de misoprostol en comparación con el de dinoprostona, presentó de forma significativa, un tiempo más corto hasta parto vaginal (18.69 ± 8.57 h vs 21.21 ± 9.87 h, $p=0.009$). Lo mismo ocurrió al analizar la proporción de partos vaginales en las primeras 24 horas, siendo mayor en el grupo del misoprostol (75% vs 56%, $p=0.001$) (RR: 1,33, IC del 95%: 1,15 a 1,55; $p=0,0002$). Este resultado está calculado sobre el total de partos vaginales, para realizar comparaciones con los estudios previos debemos realizarlo sobre el total de la muestra, tras el análisis obtuvimos resultados similares a favor del misoprostol y se mantuvo la significación estadística (55,38% vs 42,17%, $p=0.004$) (RR: 1,33, IC del 95%: 1,09 a 1,57).

Los estudios previos, en las variables alcanzar parto vaginal antes de 24 horas y tiempo desde el inicio de la inducción/maduración cervical hasta el parto vaginal, o bien no encuentran diferencias o informan de tiempos más cortos para el misoprostol (Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015), siendo esto último similar a nuestra serie. Sin embargo, hemos de volver a matizar en que, del total de estudios incluidos, debido a las diferentes protocolos y dosificaciones usadas, solo la serie de Wing y Harms son equiparables al nuestro. Por ejemplo, a diferencia de nuestros resultados, Wing no encuentra diferencias en el intervalo de tiempo desde el inicio de la IDP hasta el parto con una media de 23,8 horas para el misoprostol y de 24,7 horas para la dinoprostona (Wing, 1997). En este año se ha publicado un estudio con la misma dosificación que la empleada en nuestro estudio, incluyó un total de 198 pacientes, 99 por rama de tratamiento, no encontró diferencias en el tiempo hasta parto vaginal entre misoprostol (21,6 h.) y dinoprostona (21,7 h.) (De Bonrosto Torralba, 2019). En general, estos tiempos fueron superiores a los nuestros, creemos que es debido al protocolo de maduración establecido en un máximo de 24 horas a diferencia del nuestro que fue de 12 horas.

En lo referido a la variable parto vaginal en menos de 24 horas, al analizar los estudios similares (ver Tabla 27), a diferencia de nuestra serie no se encontraron diferencias significativas,

Wing describe un porcentaje de parto vaginal en menos de 24 horas del 51,5% para el misoprostol y del 45,9% para la dinoprostona (Wing, 1997). Datos similares son expuestos por De Bonrostro que informa del 49,5% para el misoprostol y del 42,4% para la dinoprostona (De Bonrostro Torralba, 2019). Por otra parte, si bien tampoco se encontraron diferencias, Harms informa de porcentajes más altos (72% para el misoprostol y 60% para la dinoprostona). Llama la atención el alto porcentaje alcanzado por Bolnick, que ronda el 81% en ambos grupos (Bolnick, 2004), debido probablemente al uso simultáneo de oxitocina intravenosa con misoprostol o dinoprostona. Si analizamos esta variable en los estudios que usaron dosis altas de misoprostol (50 mcg), los resultados son muy variables. Austin en su metaanálisis informo de valores entre el 48% y el 82% (Austin, 2010) y Wang informo de porcentajes que van desde el 73% hasta el 90% registrado en el estudio de Saxena et al. (Saxena, 2011), resultados no muy alejados del 75% registrado en nuestra serie con una dosis inferior, esto apoyaría la eficacia de las dosis bajas de misoprostol (25 mcg) en la IDP.

Parto vaginal ≤ 24 h.	Cohorte Misoprostol	Cohorte Dinoprostona	Riesgo Relativo
Nuestro estudio	139/251 (75%)	105/249 (56%)	1.33 (1.15-1.55)
Wing et al (1997)	51/99 (51.5%)	45/98 (45.9%)	0.89 (0.67-1.19)
Harms et al (2001)	44/61 (72.1%)	36/60 (60.0%)	0.83 (0.64-1.08)
Bolnick et al (2004)	63/77 (81.8%)	60/74 (81.1%)	0.99 (0.85-1.15)

Tabla 27. Parto vaginal en menos de 24 horas comparado con estudios similares al nuestro.

Modificado y extraído de Austin SC et al. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6): 624.e1-624.e9

Finalmente, como hemos expuesto anteriormente, la comparación entre misoprostol y dinoprostona es compleja, pues en la literatura se han usado diferentes dosis y protocolos, lo cual a todos los efectos parece determinante al valorar la eficacia y seguridad de un fármaco. En otros estudios, o bien la dosis de misoprostol es mayor a la nuestra (50 mcg) o bien la dinoprostona se ha empleado con presentaciones distintas e incluso con dosificaciones menores. A partir de estos protocolos, se extrae la conclusión de que, o bien no existen diferencias o, por el contrario, el misoprostol presenta ventaja temporal respecto a la dinoprostona. Por lo tanto, es inevitable pensar que, las diferencias encontradas sean debidas a la diferente dosificación y posología utilizada y no al tipo de fármaco empleado.

7.4.5. Parto vaginal y Índice de Bishop

Como hemos detallado anteriormente, el estado cervical previo a la IDP es un factor fundamental para predecir la probabilidad de una inducción exitosa y dentro de los métodos para la evaluación del cérvix uterino, el Índice de Bishop previo a la maduración cervical, es considerado como el parámetro más importante a la hora de prever una inducción exitosa (Bishop, 1964; Verhoeven, 2013).

En nuestra serie hemos analizado el impacto del Índice de Bishop en la maduración cervical. Al diferenciar los partos vaginales en dos grupos en función del Índice de Bishop y compararlos, no obtuvimos diferencias entre el grupo “muy desfavorable” y el grupo “desfavorable”. No obstante, antes de iniciar una inducción del parto no tenemos la total seguridad de que nuestras pacientes finalizarán el proceso de IDP en parto vaginal y si éste ocurrirá antes de 24 horas. Sin embargo, si conocemos el Índice de Bishop pre-inducción, por lo que podemos conocer si alguno de los agentes maduradores estudiados favorece el parto vaginal antes de las primeras 24 horas en función del Índice de Bishop. Concluimos, que las pacientes con cérvix muy desfavorable (Bishop ≤ 3) inducidas con misoprostol se asociaron con más partos vaginales en menos de 24 h (72%, 110 de 152) que las administradas con dinoprostona (51%, 76 de 150) de forma significativa (RR: 1.41, IC95%:1.17-1.69, $p= 0.002$). Revisando los estudios previos con misoprostol y dinoprostona, no hemos encontrado un planteamiento similar al nuestro, por lo que no hemos podido establecer comparaciones.

También, hemos valorado el impacto del Índice de Bishop de forma independiente al método de maduración cervical. Al comparar los grupos muy desfavorable y desfavorable, y de forma independiente para el grupo de misoprostol y dinoprostona, obtuvimos que la proporción de pacientes con parto vaginal antes de 24 horas fue mayor y el tiempo hasta parto vaginal fue menor en el grupo de pacientes con Índice de Bishop favorable (>3). Lo mismo ocurre al analizar el estado cervical en las pacientes que finalizaron su gestación por cesárea, indicada por inducción fallida, estas pacientes presentaron un Índice de Bishop pre-inducción significativamente más bajo o peor que las pacientes que alcanzaron periodo activo de parto (1,69 vs 2,29, $p= 0.001$). Esto viene a reforzar, que el Índice de Bishop previo a la maduración cervical es la mejor herramienta disponible para predecir el éxito de la IDP, dato ampliamente estudiado en la literatura (Verhoeven, 2013).

7.5. Seguridad materna y fetal

En nuestro estudio, ambos fármacos tienen perfiles de seguridad similares, la tasa de cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal no mostró diferencias significativas y los resultados neonatales fueron similares para ambas cohortes. Estos resultados son similares que algunos estudios previos (Austin, 2010), pero no con aquellos que argumentan que el uso de misoprostol puede conducir a un aumento de los episodios de taquisistolia e hiperestimulación uterina (Liu, 2014).

7.5.1. Alteraciones del registro cardiotocográfico

En comparación con la Dinoproston, el Misoprostol tiene la ventaja de un menor coste y, ya que no requiere refrigeración, una vida útil más larga. Por otro lado, el Misoprostol no puede suspenderse o ser removido si se producen anomalías como la taquisistolia y alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Stephenson, 2015).

Un aspecto importante en la valoración de la seguridad materna y fetal es la incidencia de alteraciones de la FCF y de la dinámica uterina. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas entre ambas prostaglandinas, respecto a la incidencia de alteraciones de la FCF, taquisistolia e hiperestimulación uterina. No obstante, la no existencia de diferencias no implica semejanza de resultados, puesto que el cálculo del tamaño muestral se ha realizado para ver la diferencia de éxito de la inducción. En general, los estudios previos informan de resultados contradictorios, a esto hay que añadir la diferente dosificación usada, ya que con mayores dosis de misoprostol a la usada por nosotros se ha informado de mayores tasas de taquisistolia (Hofmeyr, 2010).

En lo referido a las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, Wing informó de la proporción de patrones anormales de la FCF, esta variable alcanzó un 23.2% en el grupo de misoprostol y un 35.7% en el grupo de dinoproston, esta diferencia fue estadísticamente significativa (Wing, 1997). En nuestra serie, en el grupo de misoprostol las alteraciones de la FCF se presentaron en un 11.16% de las mujeres, cifras superiores al 6.37% registrado en el grupo de la dinoproston, si bien no obtuvo significación estadística. Además, añadimos una variable para

evaluar la seguridad de ambos fármacos, analizamos la necesidad de realizar un ph de calota fetal ante alteraciones de la FCF, si bien en su indicación puede influir la subjetividad del especialista, la proporción de esta variable fue similar en ambos grupos (26.3% misoprostol vs 19.7% dinoprostona).

Respecto a la tasa de taquisistolia, en nuestra serie no encontramos diferencias entre ambos grupos (2.79% misoprostol vs 5.62% dinoprostona). Hofmeyr concluyó en la revisión de la Cochrane que el uso de misoprostol se asocia con una mayor tasa de taquisistolia uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal en comparación con la prostaglandina intracervical, pero no cuando se compara con la prostaglandina vaginal (Hofmeyr, 2010). Si analizamos los metaanálisis publicados respecto a esta variable, nos encontramos con resultados contradictorios. Austin informó de una tasa global de taquisistolia similares, del 15.3% para el misoprostol y del 12.8% para la dinoprostona (Austin, 2010), dentro de este metaanálisis se encuentran series como las de Wing, que usa dosis similares a las nuestras, que informo de una mayor tasa de taquisistolia para la dinoprostona (7% misoprostol vs 18.3% dinoprostona) (Wing, 1997) y por el contrario, la serie de Sanchez-Ramos que usa dosis altas de misoprostol (50 mcg), informó de una mayor tasa de taquisistolia en el grupo de misoprostol (21% misoprostol vs 7% dinoprostona) (Sanchez—Ramos, 1998). Tampoco en el metaanálisis de Wang se encontraron diferencias en esta variable (6.9% misoprostol vs 7% dinoprostona) (Wang, 2015), hemos de destacar la gran variabilidad de esta variable entre los estudios que usaron dosis altas de misoprostol de 50 mcg en este metaanálisis, presentando valores que van desde el 3% (Saxena, 2011) al 17% (Ayaz, 2010). En contraposición a lo detallado anteriormente, Liu informó de una mayor tasa de taquisistolia en el grupo de misoprostol (RR 2.02, IC 95%: 1.28-3.19) (Liu, 2014).

Cuando analizamos la tasa de hiperestimulación uterina, encontramos tendencias similares a las ocurridas con la tasa de taquisistolia. Es decir, nos encontramos con resultados dispares. Liu et al. Informo de una mayor tasa de hiperestimulación para el misoprostol (RR 3.15, IC 95%: 1.58-6.28) (Liu, 2014). Por el contrario, Austin en su metaanálisis, que contiene estudios con dosificaciones similares a las nuestras, informó de tasas similares de hiperestimulación uterina entre el misoprostol y la dinoprostona (7.3% para el misoprostol y del 6.3% para la dinoprostona) (Austin, 2010), dentro de este metaanálisis el estudio más parecido a nuestra serie es el de Wing que informó de que esta variable se presentó de forma similar en ambos grupos (1% misoprostol vs 4.1% dinoprostona) (Wing, 1997). Estos últimos resultados son similares a los obtenidos en nuestra serie, en cuanto a que no se encontraron diferencias entre ambos grupos (0.8% misoprostol vs 2% dinoprostona).

Finalmente, llama la atención la proporción de pacientes en nuestra serie que presentaron alteraciones del registro cardiotocográfico, si bien, van en consonancia con los estudios publicados, esta proporción fue inferior a las publicadas en estos estudios. Creemos que esto es debido a que hemos trabajado con una población homogénea de bajo riesgo obstétrico, pacientes con embarazos en vías de prolongación, excluyendo casos como estados hipertensivos del embarazo y alteraciones del crecimiento fetal que presentan una incidencia mayor de alteraciones del RCTG. Otra de las causas es el uso de dosificaciones y protocolos diferentes al nuestro, ya que es sabido que con mayores dosis de misoprostol (50 mcg) se registran mayores alteraciones de la dinámica uterina. Además, teniendo en cuenta que la mayoría de los protocolos expuestos fijan el periodo de maduración en un máximo de 24 horas que se traduce en un tiempo de maduración superior, y por lo tanto en mayor exposición temporal al fármaco que causaría un aumento de las alteraciones del registro cardiotocográfico.

Un aspecto no analizado en nuestra serie es la recuperación del RCTG una vez retirado la dinoprostona, respecto al misoprostol esta posibilidad es en muchos casos es inexistente. En un análisis comparativo de fase 3 de eficacia y seguridad, se comparó el misoprostol vaginal versus dinoprostona vaginal, ambos en forma de inserto vaginal, este ensayo incluyó a una gran población, en general de las mujeres sometidas a la inducción, la recuperación de misoprostol o dinoprostona se evaluó en casos de eventos adversos durante el parto, incluyendo taquisistolia uterina con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Rugarn, 2017). El inserto vaginal se retiró debido a acontecimientos adversos durante el parto en 11,4% (77/678) de las mujeres que recibieron el inserto vaginal de misoprostol experimental y en un 4,0% (n 27/680) de las mujeres que recibieron el inserto vaginal de dinoprostona ($p < 0,001$). La incidencia de taquisistolia con cambios de frecuencia cardíaca fetal fue de 5,3% con el misoprostol y del 1,2% con la dinoprostona. El tiempo medio de resolución de la taquisistolia uterina con la participación de la frecuencia cardíaca fetal después de la retirada del dispositivo fue de 94,5 minutos con misoprostol frente a 8,5 minutos con dinoprostona (Rugarn, 2017).

7.5.2. Líquido amniótico meconial

Durante el proceso de inducción del parto, se objetivó líquido amniótico meconial en el 18.7% de las pacientes expuestas al misoprostol, porcentaje superior al 11.2% de las pacientes expuestas a la dinoprostona, pero sin encontrarse diferencias significativas ($p= 0.07$). En el único ensayo clínico que compara el misoprostol y la dinoprostona vía vaginal en las mismas

dosificaciones que nosotros, informaron se porcentajes similares a los nuestros y tampoco objetivan diferencias en el líquido meconial (19.2% misoprostol vs 13.4% dinoprostona) (Wing, 1997). En otros estudios se evidencia una tendencia a mayores tasas de líquido teñido de meconio en el grupo misoprostol frente al grupo dinoprostona, así como mayores tasas de líquido meconial al utilizar dosis mayores de misoprostol (Hofmeyr, 2010; Tan, 2010). Sin embargo, los autores que obtienen este resultado también afirman que este hecho no se asocia a ningún resultado neonatal adverso, e incluso se ha sugerido que la mayor frecuencia de líquido teñido de meconio en el grupo misoprostol podría relacionarse con efectos directos del preparado sobre el tracto gastro-intestinal del feto, en lugar de reflejar estrés fetal (Hofmeyr, 2010). Todo parece apuntar de nuevo a que la diferencia en la dosis de misoprostol es la clave entre nuestros hallazgos y los de estudios previos.

7.5.3. Resultados perinatales

En nuestra serie, no encontramos diferencias estadísticas significativas en las variables perinatales como el índice de Apgar al minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos. Tampoco encontramos diferencias en el equilibrio ácido base entre ambos grupos. Las necesidades de reanimación neonatal y de ingreso en la unidad de neonatología fueron similares entre ambos grupos al igual que en los estudios precedentes (Austin, 2010; Hofmeyr, 2010; Liu, 2014; Wang, 2015).

Como hemos expuesto en los resultados, al analizar los datos referidos al pH de cordón umbilical tras el nacimiento, si bien no existieron diferencias entre ambas cohortes en el pH arterial y venoso de cordón medio como exponen las series publicadas, al realizar un análisis estratificado observamos que la proporción de recién nacidos con valores de pH arterial de cordón igual o inferiores a 7.20 fue superior en el grupo misoprostol, siendo esta diferencia significativa (25.9% vs 16.47%, $p= 0.01$). Esta diferencia no se presentó cuando analizamos los valores por debajo de 7.15, 7.10 y 7.05, no registramos casos de pH arterial por debajo de 7 en nuestro estudio. No obstante, dado que esta variable puede estar influenciada por otros factores durante todo el proceso de inducción, como por ejemplo la inducción con oxitocina o el tipo de parto, realizamos un sub-análisis de los resultados de pH de cordón en los casos en los que se realizó una cesárea por riesgo de pérdida del bienestar fetal, tras este análisis no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la proporción de RN con valorar de pH de cordón inferiores a 7.20.

En nuestra serie, la necesidad de reanimación fue del 6.8% para el grupo del misoprostol y del 7.6% para la dinoprostona. En la serie de Wing tampoco encontraron diferencias en el porcentaje de recién nacidos que precisaron reanimación, aunque informan de valores mayores que los nuestros (29.3% misoprostol vs 25.5% dinoprostona) (Wing, 1997). En otros estudios, tampoco encontraron diferencias en función de la prostaglandina usada (Bolnick, 2004; Harms, 2001), con una tasa entre el 12 y el 16% de los casos. Creemos que esta diferencia se deba al tipo de población estudiada y a la evolución de los protocolos de actuación neonatal empleados en estos estudios.

Por otro lado, un 4.38% de los recién nacidos en el grupo del misoprostol y un 6.42% en el grupo de la dinoprostona, requirieron ingreso en la unidad de neonatología en nuestro estudio, sin encontrar diferencias significativas. De igual forma que la necesidad de reanimación, tampoco en otras series se encontraron diferencias. Wing describe esta variable en un 30% para el misoprostol y un 28% para la dinoprostona (Wing, 1997). También, Prager et al. describe porcentajes similares, pero del 4% para el misoprostol y del 7% para la dinoprostona (Prager, 2008), similares a los obtenidos en nuestra serie. Hemos de puntualizar, que si bien, no hubo diferencias respecto al ingreso en la unidad neonatal, desconocemos las causas de ingreso y tampoco sabemos con exactitud el número de recién nacidos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Sí que sabemos que en nuestra serie no se presentaron casos de sepsis neonatal, principal causa de ingreso en esta unidad descrito en la serie de Wing (Wing, 1997).

Finalmente, el peso medio al nacimiento es recogido por todas las series estudiadas y la mayor diferencia de medias en el peso entre los grupos es de 100 gramos, sin significación estadística. La diferencia de medias en nuestra serie fue de 130 gramos (3427.92 gramos en el grupo del misoprostol vs 3554.61 gramos en el grupo de la dinoprostona), similar a la de los estudios publicados.

7.5.4. Complicaciones maternas

Respecto a las complicaciones maternas ocurridas en el postparto inmediato, no se encontraron diferencias significativas. No se valoró la incidencia de fiebre intraparto en ambos grupos, esta variable ha sido valorada por escasas series, entre ellas la de Wing que informó de la administración de antibiótico intraparto en el 5-7% de las pacientes (Wing, 1997).

En nuestra serie, la incidencia de metrorragia postparto fue similar en ambos grupos (un 7.6% en el grupo misoprostol vs 3.6% del grupo dinoproston), la causa más frecuente de metrorragia postparto en ambos grupos fue la retención de restos placentarios (3.6% en el grupo del misoprostol y 2% en el grupo de la dinoproston) seguida de la atonía uterina (2.8% vs 0.8% respectivamente). Todos los casos fueron solucionados con las medidas registradas en el protocolo de metrorragia postparto de nuestro centro (uso de fármacos uterotónicos, Balón de Bakri, ligaduras vasculares o embolización de arterias uterinas). Solo en 2 casos, 1 en cada grupo de estudio, se requirió la realización de una histerectomía subtotal postparto. La IDP se considera un factor de riesgo para la aparición de la metrorragia postparto y atonía uterina por los tiempos prolongados y por el uso de uterotónicos como las prostaglandinas y la oxitocina. Existen pocas series que expongan esta complicación, Wing informa de la aparición de hemorragia puerperal en un 6.2% de las pacientes a las que se le administró misoprostol y un 5.9% en el caso de la dinoproston, resultados a similares a los nuestros expuestos anteriormente (Wing, 1997). Otras series informan de la pérdida hemática estimada y cuantificada en mililitros y de la necesidad de transfusión sanguínea (Van Gemund, 2004), parámetros no estudiados en nuestra serie. No obstante, si bien nos hubiese gustado realizar un control más objetivo de la pérdida hemática de forma global, por ejemplo, mediante la evolución de las cifras de hemoglobina antes y después del parto, solo disponíamos de una analítica al ingreso en todas las pacientes y solo en el postparto en aquellas pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas. Resumiendo, los datos expuestos en la literatura relativo a las complicaciones maternas son muy escasos, creemos que es importante el estudio de un mayor número de posibles complicaciones puerperales en relación con el uso de prostaglandinas para la inducción del parto.

Un punto importante referido al uso de las prostaglandinas es la incidencia de rotura uterina. En nuestra serie, no se evidenció ningún caso de rotura uterina. En la literatura se describen casos esporádicos de rotura uterina tanto con misoprostol como con dinoproston, pero se tratan de casos aislados y no se ha evidenciado que ninguna de las dos prostaglandinas se asocie con un mayor riesgo en mujeres sin cicatriz uterina previa (Prager, 2008). No obstante, los autores afirman que los estudios no son suficientemente grandes para valorar complicaciones poco frecuentes pero graves como la rotura uterina (Hofmeyr, 2010).

7.6. Estudio electrohisterográfico

La tocografía externa es la técnica más utilizada en la actualidad para determinar de forma indirecta las contracciones uterinas, este método no proporciona información muy fiable ya que depende en gran medida del juicio subjetivo del examinador (Schlembach, 2009). Como alternativa, en este estudio hemos propuesto el uso de la electrohisterografía (EHG) para el control de la dinámica uterina mediante la medición de la actividad mioeléctrica del útero en la superficie abdominal (Garfield, 2007). Tras nuestros resultados podemos reafirmar que el EHG puede proporcionar información fiable y objetiva sobre las contracciones mediante una mayor cantidad de parámetros que la tocografía convencional (Devedeux, 1993).

El parto inducido se asocia con estancias hospitalarias más prolongadas y una mayor tasa de cesárea que el parto espontáneo y, por lo tanto, necesita más recursos, debido a más complicaciones, como taquisistolia o hiperestimulación uterina y anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, que podrían conducir a una cesárea (Nicholson, 2013). Por lo tanto, predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras etapas es un aspecto clave para reducir los riesgos materno-fetales y los costes sanitarios. Los parámetros obstétricos utilizados para predecir el éxito de la inducción del parto, incluyen las características materno-fetales y el estado cervical previo a la IDP, como la edad materna, la estatura, el peso, el peso al nacer, la longitud cervical y la puntuación de Bishop, entre otros (Bastani, 2011; Pitarello, 2013). Aunque no con un alto grado de precisión. Varios estudios han indicado que la EHG podría ser útil para identificar la eficiencia de las contracciones uterinas debido al hecho de que las ráfagas de EHG en pacientes con trabajo de parto a término o prematuros difieren de las ráfagas de trabajo no verdaderas (Fele-Zorz, 2008; Fergus, 2013; Garfield, 2007; Smrdel, 2015). Sin embargo, se han realizado pocos esfuerzos para analizar la respuesta electrofisiológica del útero a los fármacos durante la inducción del parto y ninguno en absoluto para predecir su éxito utilizando parámetros espectrales y de complejidad extraídos de las ráfagas de EHG.

En el presente trabajo, analizamos la respuesta mioeléctrica del útero a dos fármacos de maduración cervical de uso común para explorar la posibilidad de predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras 4 h según los parámetros de EHG. Para ello, se realizaron grabaciones de EHG durante la inducción y se calcularon una serie de parámetros temporales, espectrales y de complejidad para determinar aquellos parámetros que podrían ser útiles para predecir el éxito de la inducción.

7.6.1. Registro EHG simultáneo con RCTG

Cuando se analizaron los registros simultáneos de EHG con los de tocografía externa, observamos que por una parte estas ráfagas se correlacionan con el aumento de presión ocurrido en la cavidad uterina durante las contracciones (Devedeux, 1993) y además permite caracterizar mejor la actividad uterina en respuesta a los fármacos, mediante el análisis de más parámetros. Al analizar la respuesta eléctrica uterina a las prostaglandinas evidenciada con EHG, observamos que al comparar los estallidos o ráfagas de EHG presentes en la actividad basal y los adquiridos en la última hora de grabación en las pacientes expuestas a misoprostol, las ráfagas posteriores de EHG fueron más altas en frecuencia y amplitud y de menor duración. Por el contrario, en el caso de una mujer expuesta a dinoprostona solo la duración de las ráfagas de EHG exhibió un cambio claro. De los parámetros antes citados, solo la frecuencia de las contracciones pudo ser valorada en el registro cardiotocográfico convencional, donde observamos que el misoprostol alcanzó una dinámica uterina regular 47 minutos antes que la dinoprostona (312.45 ± 196.11 vs 349.53 ± 174.64, p= 0.03) (Benalcazar –Parra, 2017).

7.6.2. Respuesta mioeléctrica uterina al Misoprostol

Nuestros resultados revelaron que, con el Misoprostol, se pueden identificar diferencias en la respuesta mioeléctrica uterina entre inducciones exitosas y no exitosas en las primeras 4 h de inducción. Estas diferencias fueron mostradas no solo por el aumento de la amplitud y el número de contracciones de la ráfaga de EHG con respecto a la actividad basal en las inducciones exitosas, sino, también se evidenció un cambio del contenido espectral hacia frecuencias más altas. Esto no se observó en inducciones fallidas. Por lo tanto, podrían usarse como parámetros de entrada (solos o combinados con los parámetros obstétricos tradicionales) para diseñar un sistema de predicción de éxito o fracaso en las primeras etapas de la inducción.

Estos aumentos en los parámetros temporales y espectrales son consistentes con otros estudios que compararon las características de las ráfagas de EHG durante el embarazo con las de la fase activa del parto (Garfield, 2007; Maner, 2003; Vinken, 2009). Además, los aumentos fueron significativos y sostenidos, después de 60 a 90 min. de la administración del fármaco. Estos resultados están de acuerdo con un estudio en el que se analizó el efecto del misoprostol sobre la contractilidad uterina al calcular las unidades de Montevideo a partir de registros de

presión. Sus resultados mostraron que después de 1 a 2 h, aparecen contracciones uterinas regulares y duran al menos hasta 4 h después de la administración vaginal (Aronsson, 2004). Los resultados también son consistentes con los estudios farmacocinéticos sobre Misoprostol realizados por otros autores, quienes encontraron que la concentración plasmática de Misoprostol aumenta gradualmente después de 400 µg administrados por vía vaginal, alcanzando un pico entre 75 y 80 minutos. Y luego desciende gradualmente hasta las 6 h (Shan Tang, 2002).

Con referencia a los parámetros de complejidad, la disminución de los valores de entropía de la muestra durante las primeras 4 h sugiere que las ráfagas de EHG se vuelven más regulares a medida que avanza la inducción del parto. Este resultado es consistente con otros estudios que evaluaron la complejidad del EHG en otros contextos obstétricos, por ejemplo, un estudio informa que la entropía de la muestra de la señal de EHG disminuyó de la fase de trabajo latente a la fase activa, sugiriendo una reducción de la complejidad de la señal (Vrhovec, 2007). Los valores medios de entropía de la muestra de toda la señal de EHG para los registros de parto a término y antes del término disminuyen a medida que avanza la gestación (Fele-Zorz, 2008). En cuanto al parámetro de complejidad binaria Lempel-Ziv, solo el grupo de éxito de misoprostol (G1S) mostró una tendencia descendente no errática. Sin embargo, no hay una contribución clara de los parámetros de complejidad para pronosticar el éxito o el fracaso de la inducción del parto en las primeras etapas de la inducción.

Con el fin de diferenciar las inducciones exitosas y fallidas cuando se usa Misoprostol, la amplitud pico a pico, NCT y UAI mostraron diferencias estadísticas en al menos una ventana de análisis y solo el operador de energía de Teager presentó diferencias estadísticas sostenidas. No obstante, el grupo de inducción fallida es pequeño (4 pacientes). Creemos que una base de datos más completa podría reducir la variabilidad de los resultados y podría permitir encontrar diferencias significativas sostenidas en más parámetros de EHG.

7.6.3. Respuesta mioeléctrica uterina a la Dinoprostona

En las inducciones exitosas con Dinoprostona, la duración, la amplitud pico a pico, la AUI y la NCT mostraron tendencias claras durante la sesión de grabación con diferencias estadísticamente significativas sostenidas con el período basal 60–120 minutos después de la administración de dinoprostona. Este resultado es consistente con un estudio farmacocinético que

encontró que el nivel plasmático máximo se alcanzó entre 60 y 120 minutos y el tiempo medio para obtener actividad uterina sostenida fue de 127 min. después de la administración de dinoprostona vaginal (Yount, 2013).

Sin embargo, los parámetros que evolucionaron durante las primeras 4 h de inducción no mostraron diferencias estadísticas sostenidas entre G2S y G2F, con tendencias similares en ambos grupos. Un estudio previo encontró que durante las dos primeras horas después de la administración de Dinoprostona la actividad electromiográfica no cambió significativamente y la actividad máxima se produjo entre 2 y 8 h después de este tiempo (Aviram, 2014). Esto puede explicar por qué en el presente trabajo, los parámetros espectrales de EHG en mujeres inducidas con dinoprostona no mostraron diferencias significativas sostenidas durante el período de registro (4 h después de la administración). Por lo tanto, parece necesario extender el tiempo de registro para analizar mejor la respuesta electrofisiológica del útero a este medicamento.

7.6.4. Respuesta mioeléctrica uterina: Misoprostol vs Dinoprostona

Al comparar la respuesta mioeléctrica uterina en las primeras cuatro horas entre los grupos de inducciones exitosas de misoprostol y dinoprostona, se ha observado que esta respuesta difiere según el fármaco administrado. Las tendencias crecientes de los parámetros espectrales y de frecuencia de tiempo y las tendencias decrecientes en los parámetros de regularidad fueron más notables y ocurrieron antes para el Misoprostol. Estos resultados sugieren que el uso de Misoprostol como agente de estimulación uterina aumentan las gap junction más rápido que la Dinoprostona y, por lo tanto, el número de células activas durante la ráfaga del EHG, así como el aumento de la tasa de excitabilidad de las células (Garfield, 2007), dando lugar a contracciones efectivas en un período de tiempo más corto. Esto puede deberse a que la dinámica de la dinoprostona es más lenta que el Misoprostol, como se ha encontrado en varios estudios farmacocinéticos de estos fármacos (Yount, 2013).

También es digno de mencionar que el grupo de Misoprostol requirió un tiempo más corto para lograr el parto activo que el grupo de Dinoprostona (15.8 h y 18.0 h para G1 y G2 respectivamente), incluso cuando el estado del cuello uterino de los sujetos inducidos con

Misoprostol fue más desfavorable (puntuación del Bishop: 1.4 ± 1.1 para el grupo G1 vs. 2.2 ± 0.9 para el grupo G2).

En resumen, los parámetros tradicionales de monitoreo de la dinámica uterina, como el número de contracciones y la duración, no pueden por sí mismos determinar el éxito de la inducción del parto. Nuestros resultados sugieren que la combinación del cambio en el contenido espectral y el incremento en la amplitud de la señal, por ejemplo, la energía de Teager, podrían ser útiles para identificar inducciones exitosas desde un punto de vista farmacológico. En este sentido, debido a la dinámica relativamente lenta de la Dinoprostona, se necesitaría un tiempo de grabación más largo para detectar cambios en los parámetros para distinguir entre éxito y fracaso. No obstante, se requiere una base de datos más grande, especialmente con un número mayor de registros de casos de inducción fallida que en el presente estudio, para corroborar estos resultados.

Implementar sistemas de predicción con diferentes técnicas de clasificación y elegir el mejor sistema de predicción sería el siguiente paso en los estudios con EHG de la IDP. También sería interesante estudiar la capacidad de diferenciar los resultados de la inducción del parto, es decir, los partos vaginales frente a los partos por cesárea. En este escenario, existen factores externos no relacionados con la actividad contráctil uterina que podrían conducir a una cesárea, como la pérdida del bienestar materno y fetal o la desproporción pélvica y fetal. Los parámetros EHG no podrían, por lo tanto, predecir los resultados de la inducción del parto por sí mismos. En este asunto, sería necesario desarrollar un sistema experto que combine información tanto de obstétrica como de EHG.

7.7. Limitaciones

Una de las posibles limitaciones es la posible subjetividad del evaluador clínico respecto a la medida de las variables obstétricas como periodo activo de parto, dilatación completa y parto vaginal, esto queda solventado ya que estas variables son medibles de forma objetiva independiente del examinador y están perfectamente definidas en la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en concordancia con las asociaciones internacionales correspondientes (American College of Obstetricians and Gynecologists y Royal College Of Obstetricians & Gynaecologists). Los sesgos derivados de la muestra poblacional, así como los sesgos derivados de la praxis clínica están controlados. Siendo todas las pacientes ingresadas en

la misma sala de observación, monitorizadas con el mismo equipo de medida cardiotocográfico y electrofisiológico. Además, todas las pacientes serán controladas por el mismo equipo clínico. Se realizará un cuaderno electrónico (CRO) para la recogida de datos reduciendo al máximo los sesgos de información derivados de la pérdida de datos.

Creemos que nuestra principal limitación en comparación con las series publicadas es la ausencia de aleatorización en la selección de las mujeres participantes. Por el contrario, esperamos que al tratarse de una serie consecutiva y al trabajar con dos poblaciones homogéneas y con un número razonable de pacientes, los resultados sean fiables desde el punto de vista estadístico.

Otra limitación es el hecho de haber trabajado con pacientes con solo un tipo de indicación para la IDP (embarazos en vías de prolongación), además de que se trata de una población de bajo riesgo obstétrico, esto se traduce en la validez externa de nuestros resultados se limita a esta población. No obstante, a nivel interno en nuestro centro, el misoprostol y la dinoprostona se usan indistintamente en pacientes con EVP, siendo el misoprostol de elección en casos de cérvix muy desfavorables (Índice de Bishop <3), dejando para las otras indicaciones de inducción de parto (rotura prematura de membranas, patología materna y fetal) el uso de la dinoprostona como fármaco de elección.

Una vez finalizado el estudio, hemos echado en falta la valoración de algunas variables que creemos a posteriori importantes. Como por ejemplo la estancia hospitalaria, la satisfacción de las pacientes al final del proceso y la percepción subjetiva del especialista de la seguridad de cada fármaco.

Finalmente, en lo referido a la electrohisterografía, una limitación ya comentada es que el número de pacientes involucrados en nuestro estudio es pequeño. Para evaluar mejor la respuesta mioeléctrica a las prostaglandinas debemos aumentar el tamaño muestral tanto en número de pacientes como en registros de EHG y ampliar el tiempo de registro con EHG para poder predecir el éxito de la inducción.

7.8. Líneas de investigación futuras

La presente tesis doctoral implica un avance en la aplicación de las técnicas mioeléctricas en el estudio de la actividad uterina en respuesta a los fármacos usados habitualmente en la inducción del parto. El electrohisterograma es un método de registro de la actividad uterina que consideramos que en la próxima década se pueda implantar como técnica de registro habitual en obstetricia. En este trabajo se ha estudiado la respuesta electrofisiológica del útero al fármaco de inducción mediante registros de EHG durante las primeras 4 horas de inducción, y analizar si contiene información relevante para predecir el éxito de inducción. Desde el punto de vista electrofisiológico misoprostol presenta la ventaja de que se puede utilizar su efecto en el comportamiento en las capas musculares del miometrio para diseñar sistemas de diagnóstico temprano de éxito de inducción, ya que presenta una evolución de los parámetros electrofisiológicos diferentes entre el éxito y el fracaso de inducción. En nuestro centro, creemos en la importancia de desarrollar nuevos algoritmos que den lugar a sistemas de apoyo a la toma de decisiones en la práctica obstétrica, que aúnen los parámetros obstétricos habituales y la información electrofisiológica uterina derivada del EHG. Actualmente, continuamos en la búsqueda de sistemas de interpretación automática y directa del estado del paciente y de predicción de posibles situaciones, como es el caso de la predicción de éxito o fracaso del proceso maduración con prostaglandinas, explicado en la presente tesis doctoral, o de partos prematuros.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos planteados, las conclusiones de la presente tesis doctoral son:

1. No hay diferencias entre Misoprostol y dinoprostona respecto a su perfil de seguridad, que es favorable.
2. El misoprostol vaginal acorta el tiempo hasta parto vaginal en 3 horas en comparación con la dinoprostona vaginal.
3. El misoprostol frente a la dinoprostona favorece el parto vaginal en menos de 24 horas en pacientes con condiciones cervicales muy desfavorables (Índice de Bishop entre 0 y 3).
4. Al comparar con EHG las inducciones exitosas de las fallidas, con el Misoprostol se distingue la evolución de los parámetros contráctiles a partir del minuto 60-90, mientras que la evolución de la dinoprostona es similar entre el éxito y el fracaso de inducción.
5. Podría ser posible usar los parámetros de EHG para propósitos de predicción y sugieren que podrían proporcionar información valiosa sobre el estado mioeléctrico del útero durante la inducción del parto.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009; 114:192. Reaffirmed 2017.
- ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:386. Reaffirmed 2019.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Patient Safety Checklist n°5: scheduling induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 118(6): 1473-4.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion n°. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr; 121(4): 911-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124:390.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No. 184: Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e217.
- Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*, 2010. 16(6): p. 725-44.
- Alberola-Rubio J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, et al. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. *Med Eng Phys*. 2013;35(12):1736–1743.
- Aldana-Valenzuela C, Prieto-Pantoja JA, Hernández-Acevedo A. Oxytocin and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic neonatal hormone. Case report of early severe hyponatremia and literature review. *Ginecol Obstet Mex*. 2010 Dec;78(12):692-6. Review. Spanish.

- Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003246.
- Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD001338.
- Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, 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; 20:1.
- Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004; 19:81–4.
- Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol* 2014; 26:356.
- 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; 202:624. e1.
- Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):54-62. Epub 2018 Oct 4.
- Aviram A, Melamed N, Hadar E, Raban O, Hirsch L, Yogev Y, et al. Effect of prostaglandin E2 on myometrial electrical activity in women undergoing induction of labor. *J Perinatol* 2014; 31:413–18.
- Ayaz A, Shaukat S, Farooq MU, et al. Induction of labor: a comparative study of Intravaginal misoprostol and dinoprostone. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49:151–5.
- Bakker PC, Van Rijswijk S, Van Geijn HP. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med*, 2007. 35(6): p. 468-77.

- 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.
- Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(02):167–179.
- Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Pourmousa P, Ghatrehsamani F. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. *Int J Womens Health* 2011; 3:277–80.
- Bauknecht T, Krahie B, Rechenbach L L, Zahradnik H P, Breckwoldt M. Distribution of prostaglandin E2 and prostaglandin F2a receptors in human myometrium. *Acta Endocrinol.* 1981; 98: 446-450.
- Benalcazar -Parra C, Monfort -Ortiz R, Ye -Lin Y, et al. Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Dec 17:1 -9.
- Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Orti R, Alberola-Rubio J, Perales A, Prats-Boluda G. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs. *Med Eng Phys.* 2018 Jun; 56:27-35.
- Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006843.
- Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, Boers KE et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG* 2016; 123:1501.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24:266.
- Bleicher I, Vitner D, Iofe A, et al. When should pregnancies that extended beyond term be induced? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):219–223.

- Blesson CS, Sahlin L. Prostaglandin E and F receptors in the uterus. *Receptors Clin Investig* 2014;1: e115.
- Bolnick JM, Velazquez MD, Gonzalez JL, Rappaport VJ, McIlwain-Dunivan G, Rayburn WF. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan; 190(1): 124-8.
- Boulvain M, Stan C, Iron O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan; 25(1).
- Boulvain M, Kelly A, Iron O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan; 23(1).
- Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002862.
- Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD. Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:661–690.
- Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009701.
- Bueno B, San-Frutos L, Salazar F, Pérez-Medina T, Engels V, Archilla B, et al. Variables that predict the success of labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:1093–7.
- Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; 104:338.
- Caldeyro-Barcia R, Sereno JA. The response of human uterus to oxytocin throughout pregnancy. In: *Oxytocin*, Caldeyro-Barcia R, Heller H (Eds), Pergamon Press, London 1959.
- Caldeyro-Barcia R. Physiology of uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol*, 1960(3): p. 386.

- Carsten, ME, Miller JD. The role of membrane potential in the control of uterine motility, in *Uterine Function: Molecular and Cellular Aspects* 1990, New York and London: Plenum Press. p. 195-248.
- Casey LM, MacDonald PC. The initiation of labour in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. In: *Seminars in Perinatology*, Creasy, RK, Warshaw, JB, (Eds), Irvine & Stratton, Florida 1986. p. 270.
- Catanzarite V, Cousins L, Dowling D, Daneshmand S. Oxytocin-associated rupture of an unscarred uterus in a primigravida. *Obstet Gynecol* 2006; 108:723.
- Challis, JRG, Gibb, W. Control of parturition. *Prenat Neonat Med* 1996; 1:283.
- 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.
- Chioss G, Costantine MM, Bytautiene E, et al. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro miometrial contractility and uterine structure. *Am J Perinatol* 2012;29(08):615–622.
- Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:171.
- Cinque B, Navarretta V, Benedetto MT, Maniccia E, Dell'Acqua S. Labor in humans: 1. Progesterone, 20 alpha-dihydroprogesterone, estrone and 17 beta-estradiol in near placental and most distant human amnion and chorion laeve in various stages of labor at term. *J Endocrinol Invest* 1986; 9:487.
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:156.
- Cottrill HM, Barton JR, O'brien JM, Rhea DL, Milligan DA. Factors influencing maternal perception of uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(5): p. 1455-7.

- Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:573.
- De Bonrostro Torralba C, Tejero Cabrejas EL, Envid Lázaro BM, Franco Royo MJ, Roca Arquillué M, Campillos Maza JM. Low-dose vaginal misoprostol versus vaginal dinoprostone insert for induction of labor beyond 41st week: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Feb 5.
- Delaney M, et al. Clinical Practice Obstetrics Committee, Maternal Fetal Medicine Committee. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:800.
- Delaney S, Shaffer BL, Cheng YW et al. Labor induction with a Foley balloon inflated to 30 ml compared with 60 ml: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Jun; 115(6): 1239-45.
- Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchêne J. Uterine electromyography: a critical review. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 169(6): p. 1636-53.
- Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS, Morning compared with evening induction of labor: a nested randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):350-60.
- Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labor to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD004901.
- Dowdle M. Evaluating a new intrauterine pressure catheter. *J Reprod Med*, 1997. 42(8): p. 506-13.
- D'Souza SW, Lieberman B, Cadman J, Richards B. Oxytocin induction of labour: hyponatraemia and neonatal jaundice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 22:309.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:255.

- Ehrental DB, Hoffman MK, Jiang X et al. Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2011 Nov; 118(5): 911.
- Ekman-Ordeberg G1, Stjernholm Y, Wang H, Stygar D, Sahlin L. Endocrine regulation of cervical ripening in humans--potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor-I. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):837-47.
- Euliano T, Skowronski M, Marossero D, et al. Prediction of intrauterine pressure waveform from transabdominal electrohysterography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):811–816.
- Euliano TY, Nguyen MT, Marossero D, Edwards RK. Monitoring contractions in obese parturients: electrohysterography compared with traditional monitoring. *Obstet Gynecol.* 2007. 109(5): p. 1136-40.
- Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, et al. Monitoring uterine activity during labor: a Comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1): 66. e1–66. e6.
- Faltin-Traub EF, Boulvain M, Faltin DL, Extermann P, Irion O. Reliability of the Bishop score before labour induction at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112:178–81. doi: 10.1016/S0301- 2115(03)00336- 1.
- Fele-Zorz G, Kavsek G, Novak-Antolic Z, Jager F. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and preterm delivery groups. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46:911–22.
- Fergus P, Cheung P, Hussain A, Al-Jumeily D, Dobbins C, Iram S. Prediction of preterm deliveries from EHG signals using machine learning. *PLoS One* 2013;8.
- Fernández-Llebarez del Rey L, Quintana C, Etxeandia I, et al. Grupo de trabajo de la Guia de Práctica Clínica sobre atención al parto normal. 2009. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Calidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS: 2009/01.

- Filho OBM, Albuquerque RM, Cecatti JG. A randomized controlled trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter plus oxytocin for labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:1045–52. doi: 10.3109/00016349.2010.499447.
- Flórez J. *Farmacología*. 6th ed. Elsevier España; 2013.
- Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, et al. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:647.
- 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.
- 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.
- Gao L, He P, Sha J, Liu C, Dai L, Hui N, Ni X. Corticotropin-releasing hormone receptor type 1 and type 2 mediate differential effects on 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase expression in cultured human chorion trophoblasts. *Endocrinology*. 2007 Aug;148(8):3645-54. Epub 2007 Apr 26.
- Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol*, 1995. 19(1): p. 41-51.
- Garfield R., Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reproduction Update*, 1998. 4(5): p. 673-695.
- Garfield RE, Maner WL. Biophysical methods of prediction and prevention of preterm labor: uterine electromyography and cervical lightinduced fluorescence— new obstetrical diagnostic techniques. *Preterm Birth*, 2006: p.131-144.
- Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol*, 2007. 18(3): p. 289-95.

- Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:642.
- Germain G, Cabrol D, Visser A, Sureau C. Electrical activity of the pregnant uterus in the cynomolgus monkey. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 142(5): p. 513-9.
- Germain AM, Kato S, Villarroel LA. Human term and preterm delivery is preceded by a rise in maternal plasma 17-estradiol. *Prenat Neonat Med* 1996; 1:57.
- Giannoulas D, Haluska GJ, Gravett MG, Sadowsky DW, Challis JR, Novy MJ. Localization of prostaglandin H synthase, prostaglandin dehydrogenase, corticotropin releasing hormone and glucocorticoid receptor in rhesus monkey fetal membranes with labor and in the presence of infection. *Placenta*. 2005 Apr;26(4):289-97.
- Gibb DMF. Uterine activity in labor. Editor *Physiology and techniques of antenatal and intrapartum assessment. Fetal monitoring*, 1989.
- Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol* 2015; 39:475.
- Gilson GJ, Russell DJ, Izquierdo LA et al. A prospective randomized evaluation of a hysteroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jul; 175(1): 145-9.
- Goldberg AE. Cervical Ripening. *Medscape Womens Health* 2018. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/263311-overview>. Accessed 29, 2018.
- Gondry J, Marque C, Duchene J, Cabrol D. Electrohysterography during pregnancy: preliminary report. *Biomed Instrum Technol*, 1993. 27(4): p. 318-24.
- Gregory SG, Anthopoulos R, Osgood CE, et al. Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) databases. *JAMA Pediatr* 2013; 167:959.
- Grobman WA, Bailit J, Lai Y, et al. Defining failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:122. e1.

- Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med* 2018;379(06):513–23.
- Grotegut CA, Ngan E, Garrett ME, et al. The association of single-nucleotide polymorphisms in the oxytocin receptor and G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) genes with oxytocin dosing requirements and labor outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:367. e1.
- Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P et al. Induction of labor for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun; 6.
- Gommers JSM, Diederer M, Wilkinson C, et al. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 218:73.
- Hadar E, Biron-Shental T, Gavish O, et al. A Comparison between electrical uterine monitor, tocodynamometer and intra uterine pressure catheter for uterine activity in labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1367–1374.
- Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology* 2010: Elsevier Health Sciences.
- Hallman M, Peltoniemi O, Kari MA. Enhancing functional maturity before preterm birth. *Neonatology.* 2010; 97(4):373-8. Epub 2010 Jun 10.
- Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, et al. Effect of maternal weight on Postterm delivery. *J Perinatol.* 2012; 32(2):85–90.
- Harding R, Poore ER, Bailey A, Thorburn GD, Jansen CA, Nathanielsz PW. Electromyographic activity of the nonpregnant and pregnant sheep uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 142(4): p. 448-57.
- Harms K, Nguyen C, Toy EC, Baker B. Intravaginal misoprostol versus Cervidil for cervical ripening in term pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr; 97.
- Harper LM, Caughey AB, Odibo AO et al. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol.* 2012 Jun; 119(6): 1113-8.

- Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug;197(2):186-92.
- Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:622. e1.
- Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:177.
- Hertelendy F, Zakar T. Prostaglandins and the myometrium and cervix [review]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70:207-222.
- Heuser CC, Knight S, Esplin MS, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:32. e1.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct; 6(10).
- Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003250.
- Indraccolo U, Scutiero G, Greco P. Sonographic cervical shortening after labor induction is a predictor of vaginal delivery. *Rev Bras Ginecol E Obs* 2016; 38:585–8.
- Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar; 3.
- Kandil MA, Abdel-Sattar MM, Abdel-Salam SM, Saleh S, Khalafallah MM. Abdominal electromyography may predict the response to tocolysis in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 160(1): p.18-21.
- Kao C. Electrophysiological properties of uterine smooth muscle, in *Biology of the Uterus* 1989, Springer. p. 403-454.

- Kehl S, Ziegler J, Schleussner E, 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; 122:129.
- Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38:89.
- Keirse MJ. Natural prostaglandins for induction of labor and preinduction cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:609.
- Khan RU, El-Refaey H, Sharma S et al. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004 May; 103(5 Pt 1): 866-70.
- 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.
- Kozhimannil KB, Johnson PJ, Attanasio LB, et al. Use of nonmedical methods of labor induction and pain management among U.S. women. *Birth* 2013; 40:227.
- Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006; 368:1444.
- Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:374.
- Kuriyama, H. and A. Csapo, A study of the parturient uterus with the microelectrode technique. *Endocrinology*, 1961. 68: p. 1010-25.
- Lammers WJ, Mirghani H, Stephen B, et al. Patterns of electrical propagation in the intact pregnant guinea pig uterus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008. 294(3): p.919-28.
- Laughon SK, Zhang J, Troendle J, et al. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011; 117:805.

- Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *BJOG*. 2012 June; 206(6): 486.
- Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(2): 267-79.
- Levine LD, Hirshberg A, Srinivas SK. Term induction of labor and risk of cesarean delivery by parity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Aug; 27(12): 1232-6.
- Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, et al. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1357.
- Lilien AA. Oxytocin-induced water intoxication. A report of a maternal death. *Obstet Gynecol* 1968; 32:171.
- Liu A, Lv J, Hu Y, et al. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):897–906.
- Llusía JB. *El útero: fisiología y patología* 1997.
- Lodge S, Sproat JE. Resting membrane potentials of pacemaker and non pacemaker areas in rat uterus. *Life Sci*, 1981. 28(20): p. 2251-6.
- López Bernal A, Rivera J, Europe-Finner GN, Phaneuf S, Asbóth G. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv Exp Med Biol* 1995; 395:435.
- Lu Y, Zhang J, Lu X, et al. Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994-2005. *BMC Public Health* 2011; 11:818.
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345:3.

- MacDonald PC. Parturition: Biomolecular and physiologic process. In: Williams Obstetrics, Cunningham FG, MacDonald, PC, Gant, NF, Leveno, KJ, Gilstrap, LC III (Eds), 19th ed, Appleton & Lange, Connecticut 1993. p. 298.
- Macones GA, Hankins GD, Spong CY, et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008; 112:661.
- Macones GA, Cahill A, Stamilio DM, Odibo AO. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:403. e1.
- Maiti K, Sultana Z, Aitken RJ, et al. Evidence that fetal death is associated with placental aging. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:441. e1.
- Mandruzzato G, Alfirovic Z, Chervenak F, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med* 2010; 38:111.
- Maner WL, Garfield RE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1254–60.
- Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG processing for obstetrical monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; BME-33:1182–7.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: final data for 2012. *Natl Vital Stat Rep.* 2013; 62:1–68.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, y col. Births: final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2017; 66: 1.
- Matthews SG, Challis JR. Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in fetal sheep. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7:239.
- Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Sep; 49(3): 551-63.

- McKeown KJ, Challis JR. Regulation of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase by corticotrophin-releasing hormone through a calcium-dependent pathway in human chorion trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1737-41.
- 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.
- Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S et al. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol.* 2006 Sep; 108(3 Pt 1): 582-90.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Publicaciones: Estrategia de atención al parto normal en el Sistema Nacional de Salud. Madrid. Diciembre 2012.
- Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014; 186:665.
- Moen V, Brudin L, Rundgren M, Irestedt L. Hyponatremia complicating labour--rare or unrecognized? A prospective observational study. *BJOG* 2009; 116:552.
- Moore LE, Rayburn WF. Elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:698.
- Mussi S, Incerti M, Plevani C, et al. Effect of oxytocin during labor on neonatal acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3098–3103.
- Muzonzini G, Hofmeyr, GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:CD004221.
- Myers ER, Blumrick R, Christian AL, Santanu Datta S, Gray RN, Kolimaga JT, Livingston E, Lukes A, Matchar DB, McCrory DC. Management of prolonged pregnancy. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2002 Mar;(53):1-6.

- Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, et al. A Comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3732–3736.
- Nageotte MP, et al. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term, and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. 158(6 Pt 1): p. 1254-9.
- NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Induction of labour. RCOG Press, 2008.
- Nicholson JM, Parry S, Caughey AB, Rosen S, Keen A, Macones GA. The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial. *Am J Obstetr Gynecol.* 2008 May; 198(5): 158-551.
- Nicholson G, Cyr PL. Cost of failed labor induction: a us hospital perspective. *Value Heal* 2013;16: A75.
- Norwitz E. Physiology of parturition. [Online] [cited 2019-03-20]. Available from: <http://uptodate.com/contents>.
- Norwitz ER, López Bernal A, Starkey PM. Tumor necrosis factor-alpha selectively stimulates prostaglandin F2 alpha production by macrophages in human term decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:815.
- Oberg AS, Frisell T, Svensson AC, Iliadou AN. Maternal and fetal genetic contributions to postterm birth: familial clustering in a population-based sample of 475,429 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013; 177:531.
- Oberg AS, D'Onofrio BM, Rickert ME, et al. Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr* 2016; 170: e160965.
- Olesen AW, Basso O, Olsen J. Risk of recurrence of prolonged pregnancy. *BMJ* 2003; 326:476.
- OpHir E, Odeh M, Hirsch Y, et al. Uterine rupture during trial of labor: controversy of induction's methods. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Nov; 67(11): 734-45.

- Osmundson S, Ou-Yang RJ, Grobman WA. Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with an unfavorable cervix. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar; 117(3): 583-7.
- Osterman MJ, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. *NCHS Data Brief*. 2014 Jun;(155):1-8.
- Pandis GK, Papageorgiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:623–8.
- 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;10(01):155.
- Peebles DM, Spencer JA, Edwards AD, et al. Relation between frequency of uterine contractions and human fetal cerebral oxygen saturation studied during labour by near infrared spectroscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:44.
- Penfield CA, Wing DA. Labor Induction Techniques: Which Is the Best?. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Dec;44(4):567-582. doi: 10.1016/j.ogc.2017.08.011.
- Pennell CE, Henderson JJ, O'Neill MJ, et al. Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. *BJOG* 2009; 116:1443.
- Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P et al. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug; 114(2 Pt 1): 261-7.
- Phaneuf S, Europe-Finner GN, Carrasco MP, Hamilton CH, López Bernal A. Oxytocin signalling in human myometrium. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395:453.
- Phaneuf S, Asbóth G, Carrasco MP, et al. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Hum Reprod Update* 1998; 4:625.

- Phaneuf S, Rodríguez Liñares B, TambyRaja RL, et al. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000; 120:91.
- Pierce S, Bakker R, Myers DA, Edwards RK. Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction Using Prostaglandins. *Am J Perinatol Rep* 2018;8: e307–e314.
- Pitarello P da RP, Tadashi Yoshizaki C, Ruano R, Zugaib M. Prediction of successful labor induction using transvaginal sonographic cervical measurements. *J Clin Ultrasound* 2013; 41:76–83.
- Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M et al. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labor induction. *BJOG*. 2008 Oct; 115(11): 1443-50.
- Prats-Boluda G, Garcia-Casado J, Martinez-de-Juan JL, Ye-Lin Y. Active concentric ring electrode for non-invasive detection of intestinal myoelectric signals. *Med Eng Phys*, 2011. 33(4): p. 44655.
- Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, et al. The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:269. e1.
- Powell JL. Powell's Pearls: John Braxton Hicks, MD (1823-1897). *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Sep;62(9):559.
- Pullen KM, Riley ET, Waller SA, et al. Randomized comparison of intravenous terbutaline vs nitroglycerin for acute intrapartum fetal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:414. e1.
- Rabotti, C, Mischi M, van Laar JO, et al. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol Meas*, 2008. 29(7): p. 829-41.
- Ramwell PW, Foegh M, Loeb R, Leovey EMK. Synthesis and metabolism of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes: The arachidonic acid cascade. *Semin. Perinatol*. 1980; 4: 3-13.

- Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, Petraglia F. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1361-7.
- Ricardo OR. *Obstetricia y Ginecología* 2004.
- Ricardo Schwarcz RF, Duverges C. *Obstetricia.* 6th ed 2005.
- Rooijackers M, Rabotti C, Guid Oei S, Aarts RM, Mischi M. Low-complexity intrauterine pressure estimation using the Teager energy operator on electrohysterographic recordings. *Physiol Meas Phys Eng Med Physiol Meas Physiol Meas* 2014; 35:1215–28.
- Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, et al. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012; 120:76.
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 2000; 96:671.
- Rouse DJ. The misoprostol vaginal insert: déjà vu all over again. *Obstet Gynecol* 2013;122(2, Pt 1):193–194.
- Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N et al. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan; 210(1): 56.
- 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(05):796–803.
- Rydén G, Sjöholm I. The metabolism of oxytocin in pregnant and non-pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971; 9: Suppl 9:37.

- Saccone G, Ciardulli A, Baxter JK, et al. Discontinuing Oxytocin Infusion in the Active Phase of Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 130:1090.
- Salim R, Zafran N, Nachum Z, et al. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 118:79.
- Sanborn, B.M., Ion channels and the control of myometrial electrical activity. *Semin Perinatol*, 1995. 19(1): p. 31-40.
- Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1998; 91:401-5.
- Saxena P, Puri M, Bajaj M, et al. A randomized control trails to compare the efficacy of different doses of intravaginal misoprostol with intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15:759–63.
- Schlembach D, Maner WL, Garfield RE, Maul H. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. 144 Suppl 1: p. S33-9.
- Schoen CN, Grant G, Berghella V, et al. Intracervical Foley Catheter With and Without Oxytocin for Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2017; 129:1046.
- Sciscione AC, Nguyen L, Manley J, et al. A randomized comparison of transcervical Foley catheter to intravaginal misoprostol for preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol* 2001; 97:603.
- Sciscione A, Hoffman MK, DeLuca S, O'Shea A, Benson J, Pollock M, Vakili B. Fetal fibronectin as a predictor of vaginal birth in nulliparas undergoing preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):980-5.

- Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:600–7.
- Shan Tang O, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17:332–6.
- Shen F, Wang L, Yang W, Chen Y. From appearance to essence: 10 years review of atypical amniotic fluid embolism. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:329.
- Shetty A, Mackie L, Danielian P, et al. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG* 2002; 109:645.
- Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? *Obstet Gynecol* 2005; 105:705.
- Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:34. e1.
- Skrablin S, Canić T, Kuvacić I, Gobac R, Hodzić D. Electromyography of the uterus in monitoring pregnancies with symptoms of premature labor. *Jugosl Ginekol Perinatol*, 1991. 31(1-2): p. 6-11.
- Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med* 1994; 39:381.
- Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:594.
- Smrdel A, Jager F. Separating sets of term and pre-term uterine EMG records. *Physiol Meas* 2015; 36:341–55.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo de Inducción de Parto de la SEGO. [Online]. 2013 [cited 2018 01 25]. Available from: <http://www.prosego.com>.

- Sooranna SR, Grigsby P, Myatt L, Bennett PR, Johnson MR. Prostanoid receptors in human uterine myocytes: the effect of reproductive state and stretch. *Mol Hum Reprod* 2005;11(12):859–864.
- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(3): p. 562-6; discussion 566-8.
- Souza AS, Amorim MM, Feitosa FE. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG* 2008; 115:1340.
- Sperelakis N, Inoue Y, Ohya Y. Fast Na⁺ channels and slow Ca²⁺ current in smooth muscle from pregnant rat uterus. *Mol Cell Biochem*, 1992. 114(1-2): p. 79-89.
- Speroff L., Glass R H., Kase N O. *Endocrinología ginecológica e infertilidad Ecl.* Toray (3' Ed). Barcelona, 1986.
- Spong CY, Mercer BM, Dalton M. Timing on indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol*. 2011 Aug; 118(2 Pt 1): 323-33.
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1181.
- Steer PJ. Standards in fetal monitoring--practical requirements for uterine activity measurement and recording. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993. 100 Suppl 9: p. 32-6.
- Stephenson ML, Wing DA. A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:2321–2327.
- Tan PC, Daud SA, Omar SZ. Concurrent dinoprostone and oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1059.
- Tan TC, Yan SY, Chua TM, et al. A randomised controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming. *BJOG* 2010; 117:1270.

- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. PHarmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002 Feb; 17(2): 332-6.
- Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121:186.
- Taylor B M., Sun F F. Tissue distribution and biliary excretion of prostacyclin metabolites in dic rat. *J. Pharmacol. Exp. Thec.* 1980; 214: 24-30.
- 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.
- Ten Eikelder ML, Oude Rengerink K, Jozwiak M, 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; 387:1619.
- Terrien J, Marque C, Karlsson B. Spectral characterization of human EHG frequency components based on the extraction and reconstruction of theridges in the scalogram. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2007.* 2007: p.1872-5.
- Terrien J, Marque C, Gondry J, Steingrimsdottir T, Karlsson B. Uterine electromyogram database and processing function interface: an open standard analysis platform for electrohysterogram signals. *Comput Biol Med* 2010; 40:223–30.
- Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PG F2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun; 19(6).
- Thornton S, Davison JM, Baylis PH. Plasma oxytocin during the first and second stages of spontaneous human labour. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126:425.
- Timmons BC, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci* 2007; 14:53.

- Tolcher M, Holbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, et al. Predicting cesarean delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obs Gynecol* 2015; 126:1059–68.
- Toth Tibor. Transcutaneous electromyography of uterus in prediction of labor outcome induced by oxytocine and prostaglandine shapes. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagn.* 2005; 14:75–6.
- Unlugedik E, Alfaidy N, Holloway A, et al. Expression and regulation of prostaglandin receptors in the human placenta and fetal membranes at term and preterm. *Reprod Fertil Dev.* 2010; 22:796-807.
- Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:418.
- Van Gemund N, Scherjon S, LeCessie S, van Leeuwen JH, van Roosmalen J, Kanhai HH. A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG.* 2004 Jan;111(1):42-9.
- Vinken MPGC, Rabotti C, Mischi M, Oei SG. Accuracy of frequency-related parameters of the electrohysterogram for predicting preterm delivery: a re- view of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64:529–41.
- Vinturache A, Moledina N, McDonald S et al. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Dec; 14: 422.
- Vintzileos AM, Ananth CV. Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:502.
- Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, et al. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:500.

- 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; 123:67.
- Vrhovec J, Macek-Lebar A, Rudel D. Evaluating Uterine Electrohysterogram with Entropy. In: Proceedings of eleventh Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing, 2007; 20 07. p. 144–7.
- Vrhovec J, Lebar AM. An uterine electromyographic activity as a measure of labor progression. *Appl EMG Clin Sport Med* 2012.
- 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.
- Wang L, Zheng J, Wang W, et al. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 7058:1–11.
- Weeks AD, Navaratnam K, Alfirevic Z. Simplifying oral misoprostol protocols for the induction of labour. *BJOG* 2017; 124:1642.
- Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:612.
- Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339.
- Wing DA. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112:801-12.
- Wing DA, Brown R, Plante LA et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug; 122(2 Pt 1): 201-9.
- Wing DA. Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction. [Online]. [cited 2018 01 28]. Available from: <http://uptodate.com/contents>.

- Williams MC, Tsibris JC, Davis G, Baiano J, O'Brien WF. Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(03): 615–619.
- Wikland M, Lindblom B, Hammarström S, Wijkvist N. The effect of prostaglandin I on the contractility of the term pregnant human myometrium. *Prostaglandins* 1983; 26:905.
- 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.
- Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD007058.
- Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:365.
- 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.
- Xenakis EM, Piper JM, Conway DL et al. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol*. 1997 Aug; 90(2): 235-9.
- Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, et al. Prediction of labor using non-invasive laplacian EHG recordings. 35th Annu. Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE. 2013:7428–7431.
- Yount SM, Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58:133.
- Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:289
- 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.

- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90(01):88–92.
- Zhang Y, Wang J, Yu Y, et al. Misoprostol versus prostaglandin E2 gel for labor induction in premature rupture of membranes after 34 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130:214.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO I.- Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 1	Fecha de la versión: 24/06/2013
Investigador Principal: Dr. Isauro Rogelio Monfort Ortiz (Servicio de Obstetricia y Ginecología) Telf.: ext 412187	
CENTRO: Hospital Universitario y Politécnico la Fe	
Título del proyecto de investigación: "Maduración pre inducción de parto, comparación entre dinoprostona y misoprostol con objetivación de dinámica uterina mediante electrohisterografía: Un enfoque pragmático".	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La inducción de parto consiste en proceder a la finalización de la gestación bajo vigilancia fetal y materna, por causas médicas u obstétricas; lo cual se puede realizar de diferentes formas, dependiendo de las características de cada paciente.

En pacientes con cuello del útero "favorable", se puede emplear la oxitocina como método de inducción, pero en aquellas pacientes con cuellos desfavorables se requiere el uso de agentes de maduración cervical previa. Actualmente se usan dos tipos de fármacos para éste propósito: la dinoprostona y el misoprostol, ambos pertenecen al grupo de las prostaglandinas que actúa mediante dos mecanismos: sobre el cérvix directamente y sobre la fibra muscular lisa provocando contracciones, todo esto con la finalidad de conseguir un parto por vía vaginal.

El proceso de inducción del parto requiere de una monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y de la dinámica uterina; esto último, habitualmente, se lleva a cabo mediante el registro de la presión uterina que ejerce el útero al contraerse sobre la pared abdominal materna.

Las contracciones uterinas son producidas gracias a una actividad eléctrica originada en las capas musculares del propio útero, y que sufren una serie de cambios a lo largo del embarazo, favoreciendo la generación y transmisión de contracciones. Esta actividad mioeléctrica uterina se puede medir, lo que serviría como alternativa al método tradicional de registro tocográfico, pudiendo ser de gran utilidad en diversas presentaciones clínicas.

El presente trabajo pretende analizar, si en la maduración diurna de 12 horas de duración, el misoprostol administrado cada 4 horas es más efectivo que la dinoprostona de liberación mantenida, y si el efecto es mediado por una mayor dinámica uterina registrada mediante métodos electrohisterográficos (este método, recoge la actividad de su útero, de forma semejante al electrocardiograma, no emite energía, solo recoge la que usted produce). Con el objetivo de mejorar los resultados del procedimiento de maduración cervical añadiendo la novedad en el campo de la electrohisterografía para determinar patrones contráctiles en cada fármaco para la maduración cervical aplicado, lo que se traduciría en una mejor capacidad diagnóstica, disminución del tiempo de parto, tasa de cesáreas, de la morbilidad materna y fetal, de estancias hospitalarias y costes.

Así pues, solicitamos su colaboración, se le administrará uno de los dos fármacos anteriormente descritos y a la vez que se monitoriza su parto de forma apropiada según sus necesidades y las de su embarazo, le colocaremos unos electrodos de superficie en la piel del abdomen, lo cual registrará la actividad eléctrica de las contracciones de su útero. Esta técnica es no-invasiva, inocua e inofensiva sobre usted y su feto, no emite ningún tipo de energía, recoge la que su cuerpo genera.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

A pesar de que la inducción del parto es ampliamente utilizada y su seguridad y eficacia alta, los diferentes procedimientos pueden algunas condicionar complicaciones en la madre o en el feto, siendo las más importantes:

- a. Infección materna o fetal, cuyo riesgo aumenta principalmente a partir de las veinticuatro horas de la rotura de la bolsa amniótica, en su caso, no se rompe la bolsa. Si se rompiera espontáneamente, la inducción finalizaría a las 12 horas de dinámica establecida.
- b. Aparición de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, durante las contracciones uterinas, su riesgo puede aparecer con la maduración e inducción.
- c. Rotura uterina, complicación muy infrecuente, cuyo riesgo aumenta cuando existe cicatriz uterina. Para su participación en el estudio se requiere que usted no la tenga (cesárea o miomectomía previa).

Respecto al control de la dinámica uterina con electrohisterografía este estudio no comporta riesgos para usted ni para su hijo ya que es un sistema que capta la energía eléctrica que usted produce. Además estaremos más pendientes de usted en todo momento al monitorizar aún más completamente sus contracciones.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

En el presente estudio usamos los fármacos para la maduración-inducción de parto, que se comercializan actualmente en el mercado y que han demostrado ser eficaces a la par que seguros para usted y para su hijo, cumpliendo con todas las normativas farmacológicas exigidas.

5. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Domingo Desantes Real en el número de teléfono extensión perteneciente a este hospital: 412107.

6. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

B. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.



También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

10.2. ANEXO II.- Consentimiento Informado

MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: *"Maduración pre inducción de parto, comparación entre dinoprostona y misoprostol con objetivación de dinámica uterina mediante electrohisterografía: Un enfoque pragmático."*

Yo, _____
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

10.3. ANEXO III.- Artículo número 1

Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram

Carlos Benalcázar-Parra^{1,2}, Rogelio Monfort-Orti^{1,2}, Yiyao Ye-Lin², Gema Prats-Boluda², Jose Alberola-Rubio², Alfredo Perales² and Javier García-Casado²

¹Centro de Investigación e Innovación en Biotecnología, Universitat Politècnica de València, Valencia, España; ²Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to compare the uterine activity response between women administered dinoprostone (prostaglandin E2) and misoprostol (prostaglandin E1) for induction of labour (IOL) by analysing not only the traditional obstetric data but also the parameters extracted from uterine electrohysterogram (EHG).

Methods: Two cohorts were defined: misoprostol (25-µg vaginal tablets; 231 women) and dinoprostone cohort (10 mg vaginal inserts; 249 women). All the mothers were induced by a medical indication of a Bishop Score < -6.

Results: The misoprostol cohort was associated with a shorter time to achieve active labour ($p = .017$) and vaginal delivery ($p = .009$) and with a higher percentage of vaginal delivery in less than 24 h in mothers with a very unfavourable cervix score (risk ratio (RR): 1.41, IC95% 1.17–1.69, $p = .002$). Successful inductions with misoprostol showed EHG parameter values significantly higher than basal state for amplitude and pseudo Montevideo units (PMU) 60' after drug administration, while spectral parameters significantly increased after 150'. This response was not observed in failed inductions. In the successful dinoprostone group, the duration and number of contractions increased significantly after 120', PMU did so after 180', and no significant differences were found for spectral parameters, possibly due to the slower pharmacokinetics of this drug.

Conclusion: Successful inductions of labour by misoprostol are associated with earlier effective contractions than in labours induced by dinoprostone.

ARTICLE HISTORY

Received 23 October 2017
Revised 23 November 2017
Accepted 26 November 2017

KEYWORDS

Cervical ripening; drug effects; labour induction; signal interpretation; surface electromyography

Introduction

Late-term pregnancies are those that extend beyond the 40 + 6 weeks of gestational age (GA) may last up to 41 + 6 weeks, and are associated with an increase in foetal and maternal morbidity and mortality [1]. The aim of induction of labour (IOL) is to reduce maternal and foetal risks compared with expectant management of labour. IOL is used to initiate uterine contractions before the onset of spontaneous labour [2]. The IOL usage rate has increased in recent years and 22.8% of all births were induced in the USA in 2012 [3], converging from a rare event to a common procedure in the last decades [4]. IOL is indicated when the risks of continuing pregnancy overtake the benefits of waiting for the spontaneous onset of labour [5] and incites the artificial cervical ripening which boosts

cervical dilatation [6]. Pharmacological agents such as prostaglandins (dinoprostone and misoprostol), which reduce the duration of labour and promote vaginal delivery [7], are commonly used for this purpose. The process of induction can last up to 24 or 48 h and success is not guaranteed and can be ended by a caesarean section. These waits, sometimes unnecessary, can lead to greater maternal-foetal exhaustion and suffering as well as associated costs. In this sense, it would be of great interest to be able to characterize the uterine response to labour induction drugs and to infer the labour induction outcome for a better labour management in the first hours of IOL.

Many clinical trials have compared the safety and efficacy of dinoprostone vaginal inserts with intravaginal misoprostol tablets [8,9]. Austin et al. performed a meta-analysis from randomized trials to compare these

CONTACT Javier García-Casado jjgarcia@ci2i.upv.es Centro de Investigación e Innovación Biotecnología, Universitat Politècnica de València, Edif 88, Camino de Vera SA, Valencia, Spain

[†]These authors contributed equally to this work.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2017 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

cervical ripening agents, reporting that women administered misoprostol had a higher incidence of vaginal delivery over those administered dinoprostone, with similar incidences of uterine hyperstimulation, caesarean delivery and foetal tachystole [7]. Hofmeyr et al. [10] reported that misoprostol needs less oxytocin and is associated with a lower rate of failure to achieve vaginal delivery within 24 h. In contrast, Liu et al. [11] considered that although misoprostol appears to be more efficient in inducing labour than dinoprostone regarding time to achieve labour period, the latter is safer than misoprostol due to its lower rates of uterine tachystole and hyperstimulation. As no clear tendencies can be concluded from these results, further studies are needed to evaluate the effectiveness of both products.

During IOL, the assessment of uterine activity is essential to determine the uterine response to the pharmacological agents, since an excess may endanger maternal and foetal well-being, e.g. increased uterine activity is related to a higher incidence of acidosis at birth [12]. Uterine activity (tone, frequency, intensity and duration of contractions) is typically monitored non-invasively with tocodynamometers (TOCO) [13]. However, this method does not provide sufficiently reliable information [14,15], since it is highly influenced by the sensor position and abdominal wall thickness [13]. The TOCO must, therefore, be constantly recalibrated and the sensor probe repositioned for proper monitoring of uterine activity [13].

Electrohysterography (EHG), the uterine electromyogram recorded on the abdominal surface, is an alternative technique for monitoring uterine activity. Previous studies have established that EHG performs better than TOCO in terms of detecting contraction [13,14,16] and it has been suggested that the intrauterine pressure can be estimated from EHG analysis [17,18]. Moreover, EHG parametrization can be used to characterize the electrophysiological contractions; e.g. differences in EHG parameters have been associated with labour versus non-labour conditions [15,19] or term versus preterm deliveries [20,21].

The present study was based on the hypothesis that dinoprostone or misoprostol administered in late-term pregnancies provide different responses in terms of uterine activity. Our objective was not only to compare the traditional obstetrical data associated with IOL efficiency and maternal-foetal safety, which has been the cause of certain controversy, but also to evaluate the electrophysiological response in terms of the evolution of EHG parameters in expectant mothers treated with dinoprostone and misoprostol. This latter with the intention of exploring the possibility of

predicting the success of the induction from the electrophysiological response in the first hours.

Materials and methods

An observational study was performed on expectant mothers admitted to the Hospital Universitario y Politécnico la Fe, in Valencia, Spain, for cervical ripening and induced labour by either misoprostol or dinoprostone vaginal inserts. The inclusion criteria were induction of labour in late-term gestation with singleton pregnancy, null parity, cephalic presentation and unfavourable cervix (defined as Bishop score $< - 6$). Exclusion criteria were active cardiac, renal, pulmonary or hepatic disease, severe preeclampsia, placenta previa, premature rupture of membranes and vaginal bleeding during pregnancy, previous caesarean section, and suspected foetal compromise (growth restriction oligohydramnios, known foetal anomalies, etc.).

In order to determine the number of women to enrol in the study, a non-equality test was designed (contrast of usual hypothesis) in which a confidence interval for the difference was estimated. It was established an error type 1 (α) of 0.05, an error type 2 (β) of 0.2, so as to achieve a statistical power ($1 - \beta$) of 80% and it is considered a clinically relevant difference (Δ) of 15%. Therefore, the estimated sample size was 165 per drug (misoprostol and dinoprostone). Nonetheless, given the possibility of continuing to make records and in order to give more robustness to the study, the database was expanded to approximately 250 women per branch.

The induction method for the dinoprostone cohort was dinoprostone 10 mg (Propess, Ferring SAU) inserted into the posterior vaginal fornix with removal after at least 12 h. No additional doses of dinoprostone were given. The misoprostol cohort received a 25 μ g tablet (Misofar, Laboratorios BIAL, S.A., Maia, Portugal) inserted in the posterior vaginal fornix. If required, an additional 25 μ g tablet could be administered every 4 h up to a maximum of four doses, at the obstetrician's discretion.

The mothers were transferred to the labour ward if a regular contraction pattern was observed or active labour was diagnosed. IOL was considered successful when the active phase of labour was reached, i.e. when woman experience regular uterine dynamic with 3-5 contraction every 10 min, 4 cm of cervical dilatation and cervical effacement [22]. Therefore, labour induction was considered failed when women did not achieve active phase of labour. The women were thus subdivided into the following groups: GMS (misoprostol-success), GMF (misoprostol-failure), GDS

(dinoprostone-success) and GDF (dinoprostone-failure). The collected obstetric data included maternal age, gestational age, estimated foetal weight, and preinduction Bishop score. The outcomes used to assess labour induction in both groups were the need to use oxytocin, success and time to active period, success and time to vaginal delivery, time to achieve regular uterine activity and caesarean section rate. Maternal-foetal safety included uterine hyperstimulation rate, incidence of meconium-stained amniotic fluid and neonatal outcomes.

Continuous cardiotocograph recordings were made with a Corometrics 250cx commercial maternal monitor (General Electric Healthcare, Russellville, AR) from at least 30 min prior to drug administration and during the entire IOL process. Additionally, when EHG recording devices and qualified staff were available, EHG recordings were taken in a women subgroup to further characterize uterine response to drugs, comprising 30 min of basal activity (without drug) until 4 h after drug administration. For each EHG recording session the woman's abdominal surface was exfoliated with gel (Nuprep, Weaver and Company, Aurora, CO). A bipolar signal was captured from two Ag/AgCl disposable electrodes (Kendal, USA) supraumbilical at each side of the medial line with 8 cm of interelectrode distance corresponding to EHG monopolar records (M1, M2). Reference and ground electrodes were placed on each of the woman's hips. The electrodes were connected to commercial biosignal amplifiers (Grass 15LT + 4 Grass 15A94; Grass Instruments, West Warwick, RI) in which the signals were amplified and filtered between 0.1 and 30 Hz to be subsequently acquired at a sampling frequency of 1000 Hz. To eliminate low- and high-frequency interference and noise, the signals were also bandpass filtered between 0.2 and 1 Hz with a fifth order Butterworth filter and subsequently down-sampled at 20 Hz.

All the EHG-bursts present in the EHG recordings were manually segmented according to the following rules: (i) the bursts had to synchronize with the contractions detected in the simultaneous uterine pressure record, (ii) entail a significant increase in EHG amplitude and/or frequency in comparison to rest activity, and (iii) last for a minimum duration of 30 s with no evidence of artefacts during contraction [23].

In order to characterize the electrophysiological state of the uterus, the parameters of EHG-bursts were extracted from the temporal and spectral domain. In the former, the following parameters were computed: duration (s), peak-to-peak amplitude (μ V), number of contractions (NCT), and pseudo-Montevideo units (PMU). PMU was calculated as the total energy of

contractions present in the EHG within a 30-min interval. Since it has been proven that there is a shift of spectral content towards high frequencies as labour approaches [21,24,25], the following spectral parameters were extracted from the power spectral density of the EHG-bursts estimated by the periodogram method: mean frequency in the range 0.2–1 Hz (MF) and the ratio between the energy content in high (0.34–1 Hz) and low (0.2–0.34 Hz) frequency (HL ratio). The median of the values of the parameters obtained from contractions present in 30-min analysis windows were computed, and mean and standard deviation were then calculated for all the women in each group.

Statistical analysis

A statistical analysis was performed using the Chi-square test, paired *t*-test and Wilcoxon or Mann-Whitney test, where appropriate, using SPSS v22 (SPSS Inc., Chicago, IL). A *p* value < .05 was considered significant.

Ethical approval

Approval was granted by the local medical ethical board (code: DINOMISO, approved 30 June 2015) and a written informed consent was obtained from each of the volunteers. The study adhered to the Declaration of Helsinki's guidelines.

Results

Table 1 shows the main demographic characteristics of the study population; 500 expectant mothers were included in the study: 249 in the dinoprostone cohort and 251 in the misoprostol cohort. No statistical differences were found between the cohorts in the population study as regard mean maternal age, gestational age, foetal weight estimation and Bishop Score before IOL.

Table 2 shows the IOL characteristics for the total population. Similar rates of vaginal deliveries were obtained in both cohorts (74 and 75%). However, the misoprostol cohort was associated with shorter time in

Table 1. Demographic characteristics of the study population.

	Misoprostol Cohort	Dinoprostone Cohort	<i>p</i> Value
Maternal age (years)	31.52 ± 5.27	31.37 ± 5.10	.87
Gestational age (weeks)	41 ± 0.17	41 ± 0.43	.06
Estimated foetal weight (g)	3543.50 ± 385.80	3542.57 ± 310.32	.96
Bishop Score before induction	2.16 ± 1.21	2.39 ± 1.25	.23
0–1	78 (31.07%)	69 (27.71%)	.47
2–3	134 (53.39%)	137 (55.02%)	.78
4–5	38 (15.34%)	45 (17.27%)	.84

Table 2. Characteristics of induction of labour (*P* values < .05 in bold).

	Misoprostol Cohort	Dinoprostone Cohort	<i>P</i> Value
Oxytocin augmentation	118 (49%)	132 (55%)	.81
Vaginal delivery	183 (74%)	186 (79%)	.64
>24 h	46 (20%)	62 (44%)	.005
≤24 h	139 (73%)	136 (56%)	
Time to vaginal delivery (h)	18.69 ± 8.57	21.21 ± 9.87	.009
Active labour period	232 (88%)	217 (87%)	.78
Time to active labour period (h)	15.45 ± 8.02	17.38 ± 8.83	.017
Time from active labour until complete dilation (h)	3.27 ± 2.02	3.83 ± 2.09	.78
Time to regular uterine activity (min)	312.4 ± 196.1	349.5 ± 174.8	.03
Arterial pH	7.28 ± 0.07	7.25 ± 0.07	.22
Venous pH	7.29 ± 0.09	7.30 ± 0.06	.24
Caesarean section	66 (25%)	61 (24%)	.64
Tachypnoea	7 (2.7%)	14 (5.62%)	.38
Uterine hyperstimulations	2 (0.7%)	1 (0.2%)	.98
Macronium	47 (18.7%)	28 (11.2%)	.07

achieving vaginal delivery: 18.69 ± 8.57 h versus 21.21 ± 9.87 h than the dinoprostone cohort ($p = .009$). The former group showed a higher percentage of vaginal deliveries in less than 24 h (73%) versus 56% in the latter group (risk ratio (RR): 1.33 95%CI 1.15–1.55, $p = .0002$). To assess the efficacy of labour induction related with the Bishop Score in vaginal deliveries (excluding caesarean deliveries), we divided the Bishop Score before IOL data into two groups (Table 3). For women included in the very unfavourable group (Bishop score 0–3), those induced with misoprostol were associated with more vaginal deliveries in less than 24 h (72%, 110 out of 152) than those administered dinoprostone (51%, 76 of 150) (RR: 1.41, IC95% 1.17–1.69, $p = .002$).

Regarding uterine contractions, the interval between administration of the drug until regular uterine dynamics appeared was shorter for the misoprostol than the dinoprostone cohort: 312.45 ± 196.11 versus 349.53 ± 174.64 min ($p = .03$), see Table 2. Although similar numbers of women achieved active labour in both cohorts (88% and 87%), the misoprostol group achieved it earlier than the dinoprostone group: 15.45 ± 8.02 h versus 17.38 ± 8.83 h ($p = .017$). Additionally, 43.03% of the mothers in the misoprostol group required augmentation with oxytocin, compared with 55.02% in the dinoprostone group ($p = .01$). No statistical differences were found between the groups regarding the parameters that assess maternal and foetal safety from the onset of IOL until active labour.

A total of 66 women with singleton pregnancies were included in the EHG study, of whom 33 received misoprostol and 33 dinoprostone. The characteristics and the success rate of labour induction and the comparisons with the original cohorts are summarized in Supplementary Information (see Table S1). Only

Table 3. Vaginal delivery occurrence before 24 h for very unfavourable cervix (Bishop Score before inductions ≤ 3).

Cohort	Ratio	Risk ratio	<i>P</i> Value
Misoprostol	0.72	1.41 (1.17–1.69)	.002
Dinoprostone	0.51		

vaginal delivery before 24 h or after 24 h using misoprostol showed statistical differences with the original cohort shown in Table 2 ($p = .01$).

Figure 1(A) shows a TOCO and a simultaneous EHG recording from a woman who reached active labour in the misoprostol cohort. Comparing the EHG-bursts present at basal activity and those acquired in the last hour of recording, the later EHG-bursts were higher in frequency and amplitude and of shorter duration. In contrast, only duration (and amplitude to a lesser extent) of the EHG-bursts exhibited a clear change as labour progressed in the dinoprostone cohort, as can be seen in Figure 1(B).

The temporal evolution of the computed parameters in both the misoprostol and dinoprostone cohorts are shown in Figure 2. In the misoprostol cohort, the EHG-burst duration before administration was 81.7 ± 17.6 s and decreased progressively to values of 66.5 ± 13.7 s at the end of the recording session for GMS. EHG-burst duration was also seen to drop in the failure group (GMF), resulting in a smaller reduction, from 82.63 ± 20.74 s to 73.83 ± 19.86 s. The success group presented a higher increment in their values than the failure group for peak-to-peak amplitude as well as spectral parameters (MF and H/L ratio). The pseudo-Montevideo units also showed a progressive rise in value for GMS that was not seen in the GMF.

Similarly, clear trends of successful induction (GDS) were seen in the dinoprostone cohort in parameter duration, peak-to-peak amplitude, PMU and number of contractions. EHG-burst duration was reduced throughout the recording session with values at basal activity of 83.7 ± 19.2 s and 72.9 ± 29.0 s at the end of the recording session. In contrast, peak-to-peak amplitude values increased, while none of the spectral parameters showed clear trends. PMU values were greater in the success group (GDS) than in the failure group (GDF) in most of the analysis windows and an upward trend was observed in successful inductions throughout the recording session.

Comparing both success groups (GMS versus GDS), it can be clearly appreciated that duration and peak-to-peak amplitude evolved along similar lines, showing decreasing and increasing tendencies, respectively. Regarding the spectral parameters, well-established trends were seen in the misoprostol group and significant differences with dinoprostone were found 4 h

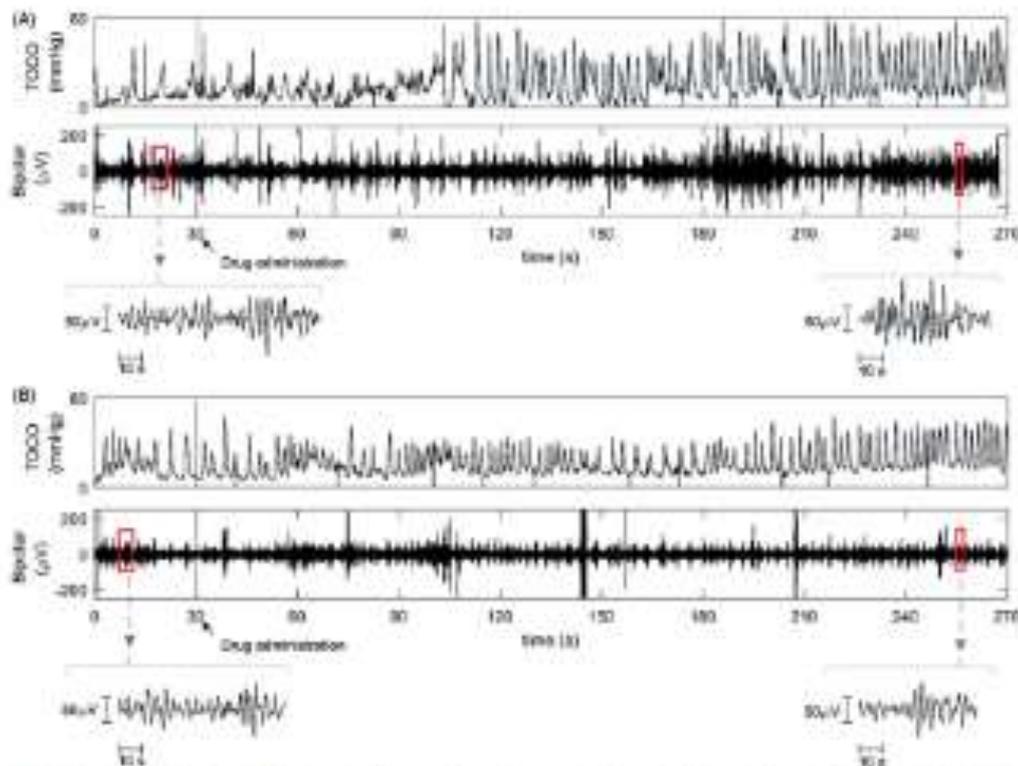


Figure 1. Example of TOCO and simultaneous EHG recordings of women that reached active labour after induction of labour (OL) with (A) misoprostol and (B) dinoprostone.

after vaginal administration for MF and H/L ratio. In MF, an evidently increasing trend is seen for misoprostol, while dinoprostone values remain almost constant. Similar behaviour can be observed in the evolution of the H/L ratio (see Figure 2). Finally, both PMU and NCT parameters showed increasing trends in both successful groups, with higher values for dinoprostone than for misoprostol.

To assess the evolution of the statistical significance of each parameter in each group in order to characterize the uterine response to drug administration, we compared the parameter values in every analysis window with those of basal activity in each group. The parameters with statistical significance in each group are given in Table 4. First, with one exception (GMF, 150'), no significant differences were found in the failure groups (GDF and GMF). In the success groups, more EHG parameters in the misoprostol group presented statistical differences ($p < .05$) with basal recording in comparison with the dinoprostone group. PMU and amplitude increased significantly in the former group as early as 60 min and the statistical differences remained until the end of the recording. NCT and spectral

parameters (MF and H/L) also increased significantly throughout the recording session, showing statistical differences with basal activity after 90 and 150 min, respectively. In the dinoprostone group, NCT and duration rose and fell significantly, respectively, after 120 min until the end of the recording. PMU increased significantly after 180 min until the end of the recording.

Discussion

Foetal and maternal risks have been found to increase in post-term pregnancies, and several studies have related the increase of maternal and neonatal morbidity with more than 41 weeks of gestation [26,27]. The question of whether inducing labour in late-term pregnancies improves the outcome according to whether misoprostol 25 µg or dinoprostone 10 mg is administered remains unclear, as does their electrophysiological influence on uterine dynamics. In this observational study, we assessed the efficiency, safety and electrophysiological characteristics of pharmacologically induced labour by dinoprostone and misoprostol in late-term pregnancies.

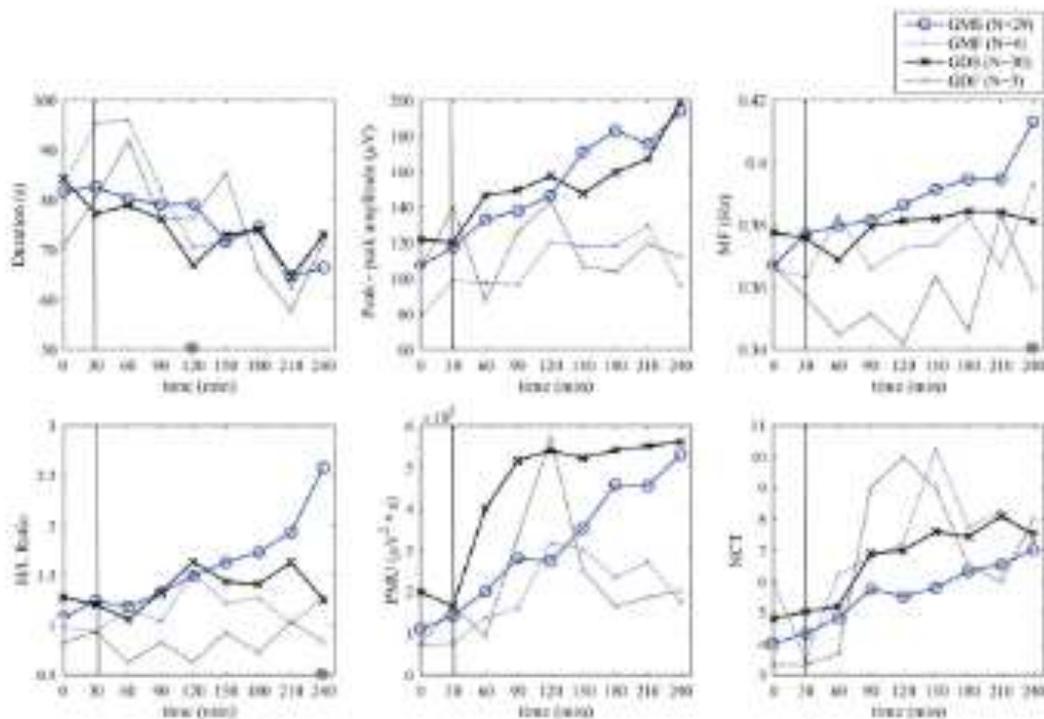


Figure 2. Temporal evolution of EHG parameters in 30-min windows. Drug was administered after 30 min of basal recording (marked with a black line). Statistical difference between GMS and GDS is marked with a grey circle on the time axis. GMS: group of misoprostol success; GMP: group of misoprostol failure; GDS: group of dinoprostone success; GDP: group of dinoprostone failure.

Table 4. Statistical significance ($p < .05$) of EHG parameters in 30' windows after drug administration compared with basal state. GMS: group of misoprostol success; GMP: group of misoprostol failure; GDS: group of dinoprostone success; GDP: group of dinoprostone failure.



1: duration; 2: peak to peak amplitude; 3: mean frequency; 4: BL ratio; 5: PMS; and 6: NCT

Group	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
GMS								
GMP								
GDS								
GDP								

Regarding the efficiency and safety of IOL, our results show that mothers administered misoprostol have better rates of vaginal delivery in less than 24 h after drug administration (RR: 1.33 95%CI 1.15–1.55, $p = .0002$), achieve regular uterine contractions and active labour in significantly shorter times than those

administered dinoprostone, and require less oxytocin augmentation ($p = .01$). These results agree with previous randomized controlled trials [7,28]. Additionally, misoprostol achieves significantly higher rates of vaginal delivery for the very unfavourable cervix group (RR: 1.41, IC95% 1.17–1.69, $p = .002$). Both drugs have

similar safety profiles, the caesarean rate does not show significant differences, and the neonatal outcomes were similar for both cohorts. These results are in agreement with some previous studies [7,28], but not with those that argue that the use of misoprostol may lead to increased episodes of tachysystole and hyperstimulation [11].

Parameters were extracted from the EHG-burst to assess the electrophysiological characteristics of the contractions. The results show that parameter peak-to-peak amplitude was significantly higher than basal activity in success groups and that the differences started earlier in misoprostol success group than in dinoprostone success group (60 versus 180 min). Only GDS showed a noticeable shift toward higher frequencies throughout the recording session. This is consistent with studies that analysed the electrical activity of the human uterus during pregnancy and labour at term [21], obtaining significantly higher peak frequency for women delivering <24 h from the recording than those that delivered >24 h (0.4708 ± 0.0144 Hz versus 0.4042 ± 0.0185 Hz). These results suggest that misoprostol provides effective contractions earlier, which are related not only to higher amplitudes but also to higher frequencies of EHG-bursts, as suggested by Garfield et al. [24], who indicated that effective contractions require multiple and higher frequency of action potential spikes of uterine cells. In the misoprostol group, the changes in uterine electrophysiological state can be appreciated in the well-established statistical differences (maintained until the end of the EHG recording) identified in most of the parameters 90 min after labour induction. Furthermore, PMU was significantly higher at 60 min after labour induction, which agrees with the findings of other studies [29], which also reported that regular uterine contractions appeared after 1–2 h and uterine activity increased throughout the recording session. The time required to achieve significant changes in EHG characteristics is consistent with pharmacokinetic studies [30] in which peak plasma concentration is reached between 75 and 80 min after 400- μ g vaginal administration, then decreasing slowly with detectable levels of the drug even after 6 h.

In the dinoprostone group, only duration and NCT parameters changed significantly from the basal state after 2 h of drug administration for successful inductions (GDS). No significant and maintained changes in peak-to-peak amplitude or spectral parameters were seen in the first 4 h of induction in this group. Other studies found that uterine EMG activity significantly increases between 2–8 h after dinoprostone

administration [31]. Although there was no statistical difference in the temporal evolution of peak-to-peak amplitude, this parameter started a noticeable increase 60 min after drug administration. This result is consistent with Yount et al.'s pharmacokinetic study [32] in which peak plasma level was reached about 1–2 h after vaginal dinoprostone administration. The fact that no changes were observed in the spectral parameters in the GDS group could, therefore, be due to the relatively slow dynamics of the drug and to a short analysis window (4 h). In this respect, it would be desirable to extend the recording time (up to 8 h) to better analyse the uterine electrophysiological response of this group.

The results of the present study indicate that the misoprostol success and failure groups had a different electrophysiological response to the induction drug. Although a larger database would be required to corroborate these results, they suggest that EHG recordings could be used for early prediction of induction success.

In conclusion, the present study not only compared obstetrical outcomes but also the uterine electrophysiological response of expectant mothers treated with 25 μ g of misoprostol (doses repeated up to four times) and those vaginally administered 10 mg of dinoprostone. Successful labour induction by misoprostol is associated with earlier effective contractions than when induced by dinoprostone. We also found that the evolution of the EHG-burst parameters is in line with the pharmacokinetics of each drug and was more evident in misoprostol. In successful inductions by misoprostol, myoelectrical uterine activity presented a significant shift towards higher frequencies associated with a greater excitability of muscular cells. Different patterns were obtained for successful and failed IOLs with both drugs. The results suggest that EHG provides relevant information on the electrophysiological state of the uterus during labour induction, and indicate the possibility of designing a system able to predict labour outcomes. This would provide improved maternal-foetal well-being as well as reduced hospital costs, as it has been found that caesarean sections performed after prolonged failed inductions require longer hospitalization and greater attention to both mother and child [33]. Results also show that EHG monitoring could provide further insight into the best dosage and method of IOL drug administration.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Obstetrics Unit of the Hospital Universitario La de Valencia, where recording sessions were carried out.

Disclosure statement

This research has received funding from Biol SA a company that may be affected by the research reported in the enclosed paper.

Funding

This work was partially supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and the European Regional Development Fund under grant [DPQD15-68397-R] and by the company Biol SA.

ORCID

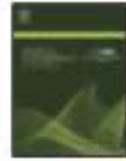
Carlota Berraza-Parra  <http://orcid.org/0000-0003-0792-4372>

References

- [1] Beecher L, Witro D, Ioffe A, et al. When should pregnancies that extended beyond term be induced? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(2):219–223.
- [2] Wing DA. Principles of labor induction. [Internet]. Available from: <http://www.uptodate.com/lookup>
- [3] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Birth: final data for 2012. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62:1–68.
- [4] Glantz JC. Obstetric variation, intervention, and outcomes: doing more but accomplishing less. *Birth*. 2012;39(4):286–290.
- [5] Henderson J, Redshaw M. Women's experience of induction of labor: a mixed methods study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(10):1159–1167.
- [6] Dogl M, Vanky E, Halmetad R. Changes in induction methods have not influenced caesarean section rates among women with induced labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):112–115.
- [7] Austin SC, Sanchez-Ramos L, Aldar CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(8):624.e1–624.e6.
- [8] Nadia Berrazá P, Park H, Corfi J, et al. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(22):3732–3736.
- [9] Wang L, Zheng J, Wang W, et al. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;20(8):1–11.
- [10] Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD000941. doi:10.1002/14651858.CD000941.pub2
- [11] Liu A, Li J, Hu Y, et al. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Res*. 2014;40(4):887–906.
- [12] Musci S, Inzatti M, Plevani C, et al. Effect of oxytocin during labor on neonatal acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;29(19):3098–3103.
- [13] Euliano TY, Nguyen MT, Damjanian S, et al. Monitoring uterine activity during labor: a comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):66.e1–66.e6.
- [14] Alberola-Rubio J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, et al. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. *Med Eng Phys*. 2013;35(12):1736–1743.
- [15] Schlemmich D, Maner WL, Garfield RE, et al. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144:533–539.
- [16] Hadar E, Siron-Sbental T, Geyish O, et al. A comparison between electrical uterine monitor, tocodynamometer and intra uterine pressure catheter for uterine activity in labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;28(12):1367–1374.
- [17] Euliano T, Skowronski M, Marosawi D, et al. Prediction of intracervical pressure waveform from transabdominal electrohysterography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;19(12):811–816.
- [18] Roberts C, Mischi M, van Laar JDEH, et al. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol Meas*. 2008;29(7):829–841.
- [19] Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, et al. Prediction of labor using non-invasive laplacian EHG recordings. 35th Annu. Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE. 2013;7428–7431.
- [20] Lúčovnik M, Ruon RJ, Chambliss LR, et al. Use of uterine electromyography to diagnose term and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):150–157.
- [21] Maner WL, Garfield RE, Mast H, et al. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1254–1260.
- [22] World Health Organization. Recommendations for augmentation of labour; 2014. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/augmentation-labour/en/
- [23] Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G, et al. Automatic identification of motion artifacts in EHG recording for robust analysis of uterine contractions. *Comput Math Methods Med*. 2014;2014:119–143.
- [24] Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol*. 2007;18(3):289–295.
- [25] Leman H, Manjale C, Gondry J. Use of the electrohysterogram signal for characterization of contractions during pregnancy. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(10):1222–1229.
- [26] Haloran DR, Cheng YW, Wall TC, et al. Effect of maternal weight on Postterm delivery. *J Perinatol*. 2012;32(2):85–90.
- [27] Adhikari M, Gouws E, Velaphi SC, et al. Meconium aspiration syndrome: importance of the monitoring of labor. *J Perinatol*. 1990;18(1):55–60.

- [28] Vogel JP, Gülmezoglu AMM, Hofmeyr GJ, et al. Global perspectives on elective induction of labor. *Clin Obstet Gynaecol.* 2014;57(2):331–342.
- [29] Anonson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004;19(1):81–84.
- [30] Tang OS, Schwere H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002;17(2):532–536.
- [31] Avram A, Mearned N, Hader E, et al. Effect of prostaglandin E2 on myometrial electrical activity in women undergoing induction of labor. *J Perinatol.* 2014; 31(5):413–418.
- [32] Yount SM, Lusiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwif Womens Heal.* 2013;58(2):133–44; quiz 238.
- [33] Nicholson G, Cyr PL. Cost of failed labor induction: a US hospital perspective. *Value Heal.* 2013;16(5):A75.

10.4. ANEXO IV.- Artículo número 2



Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs

Carlos Benalcázar-Parra^a, Yiyao Ye-Lin^a, Javier García-Casado^a, Rogelio Monfort-Orti^b,
Jose Alberola-Rubio^b, Alfredo Perales^b, Gemma Prats-Boluda^{a,*}

^a Centro de Investigación e Innovación en Biomedicina, Universidad Politécnica de Valencia, Edif. 8B, Camino de Vera 96, 46107 Valencia, Spain

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 October 2017
Revised 20 March 2018
Accepted 10 April 2018

Keywords:
Labor induction
Cervical ripening
Drug effects
Surface electromyography
Electrohysterography
Signal processing
Computer-aided signal interpretation

ABSTRACT

Labor induction is a common practice to promote uterine contractions and labor onset. Uterine electrohysterogram (EHG) has proved its suitability for characterizing the uterus electrophysiological condition in women with spontaneous labor. The aim of this study was to characterize and compare uterine myoelectrical activity during the first 4 h in response to labor induction drugs, Misoprostol (G1) and Dinoprostone (G2), by analyzing the differences between women who achieved active phase of labor and those who did not (successful and failed inductions). A set of temporal, spectral and complexity parameters were computed from the EHG bursts. As for successful inductions, statistical significant and sustained increases with respect to basal period were obtained for EHG amplitude, mean frequency, uterine activity index (UAI) and Trager, after GP for the G1 group; duration, amplitude, number of contractions and UAI for the G2 group, after 1st^o. Moreover, Trager showed statistical significant and sustained differences between successful and failed inductions ($1.43 \pm 1.45 \mu V^2 \cdot Hz^2 \cdot 10^3$ vs. $0.40 \pm 0.36 \mu V^2 \cdot Hz^2 \cdot 10^3$ after 2nd^o) for the G1 group, but not in the G2 group, probably due to the slower pharmacokinetics of this drug. These results revealed that EHG could be useful for successful induction prediction in the early stages of induction, especially when using Misoprostol.

© 2018 IPREM. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Labor induction is now a daily obstetric routine and is performed in an ever-increasing number of cases. It is indicated when the risk to mother and fetus of continuing the pregnancy outweighs that of terminating it. The goal is to achieve vaginal delivery by stimulating uterine contractions before the spontaneous onset of labor by promoting uterine contractions. Its use has increased significantly in recent years, from 9.0% of all births in 1989 to 23% in 2012 in the United States [1]. Labor induction can last for many hours (approximately 17–20 [2]), sometimes more than 36 h, and in most cases does not ensure vaginal delivery. Indeed, almost 20% of all labor induction cases end in caesarean sections [3]. Predicting the success of induction is a key aspect in improving maternal and fetal well-being and reducing healthcare costs. The most common method of predicting success is based on cervix

assessment by the Bishop score [4], although this method is subjective with poor reproducibility [5]. Other obstetric variables have been used for this purpose, such as cervical length, maternal age, height, weight, parity, and birth weight [6–10]. Some of the predictive capacity values given in the literature are in the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curves (0.689 for cervical length and 0.72 for cervical dilation [8]). The Bishop score and cervical length were found to achieve an AUC of 0.39 and 0.69, respectively in [7] and Prado et al. (2016) found an AUC = 0.60 for fetal weight. Consequently, no reliable models are available to predict the outcome of labor induction in clinical practice with common obstetric data.

Monitoring uterine activity is also fundamental to determining the uterine response to induction drugs, assessing maternal and fetal wellbeing and estimating the success of labor induction. In clinical settings, evaluating uterine dynamics can help clinicians to estimate the progress of labor and its outcome. Measuring intrauterine pressure (IUP) is the gold standard of uterine dynamics monitoring. Although this technique provides a reliable measure, it is somewhat limited due to its invasiveness, requiring the rupture of membranes [11]. The most commonly used method of non-invasively monitoring uterine activity consists of placing a tocody-

* Corresponding author.
E-mail addresses: carbenpa@130.upv.es (C. Benalcázar-Parra), yiyay@130.upv.es (Y. Ye Lin), jgarcia@130.upv.es (J. García-Casado), rmonfo@130.upv.es (R. Monfort-Orti), jalberola@130.upv.es (J. Alberola-Rubio), aperales@130.upv.es (A. Perales), gprats@130.upv.es (G. Prats-Boluda).

<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2018.04.002>
1550-4333/© 2018 IPREM. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

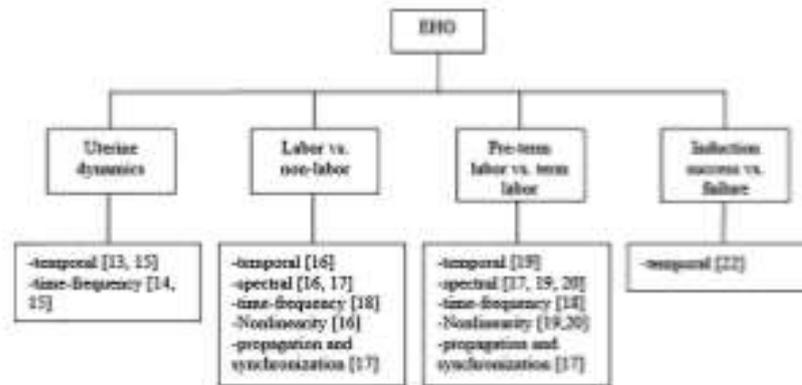


Fig. 1. Application of EHG analysis and types of parameters used for signal characterization.

Table 1
Obstetric data of induced women and outcomes of labor induction.

Obstetric variables	Misoprostol (N=35)	Dinoprostone (N=37)	P value
Maternal age (years)	31.3 ± 4.2	32.0 ± 5.0	0.489
BMI (kg/m ²)	28.8 ± 4.6	28.01 ± 3.5	0.066
Parity	1.4 ± 0.6	1.46 ± 0.7	0.946
Gestation	0.11 ± 0.40	0.11 ± 0.31	0.792
Bishop	1.5 ± 1.1	2.2 ± 1.04	0.011
Vaginal delivery	23 (66%)	23 (62%)	0.754
>24 h	12/23 (52%)	11/23 (48%)	0.768
<24 h	11/23 (48%)	12/23 (52%)	
Active labor period	31 (89%)	32 (86%)	0.789
Time to achieve active labor period (hours)	15.8 ± 9.13	18.0 ± 12.44	0.657
Cesarean	12	14	0.754
Arterial pH	7.26 ± 0.06	7.26 ± 0.07	0.85
Venous pH	7.29 ± 0.06	7.30 ± 0.07	0.17

namometer (TOCO) on the mother's abdomen [22]. However, this method does not provide reliable information, often experiences loss of contractions [22], repositioning the sensor may be required and its interpretation is highly dependent on the examiner's subjectivity.

Electrohysterography (EHG), the recording of uterine muscle electrical activity at the abdominal surface, has emerged as an alternative technique for non-invasive monitoring of uterine dynamics. EHG consists of intermittent bursts of action potentials associated with uterine contractions and basal activity when the uterus is at rest. In the literature, EHG has been widely used for monitoring uterine dynamics by generating TOCO-like and IUP-like signals [13–15], to differentiate between labor and non-labor contractions [16–18] and term vs preterm deliveries during pregnancy [17,19,20]. Fig. 1 shows the main applications of EHG, at the research level, and the different type of parameters employed in each case. However, few studies focus on the uterine myoelectrical activity response to labor induction drugs [21,22]. In these latter, the uterine EMG signal characterization is based mainly on signal amplitude and only Toth et al. [22] examined the possibility of predicting the success of labor induction. The question is still unclear of whether or not the distribution of spectral content and complexity parameters from the EHG signal undergo changes throughout labor induction by drugs (prostaglandins), and if these parameters –derived from the EHG burst– might also be used to develop tools to predict successful induction.

The aim of the present work was thus to characterize and compare the uterine myoelectrical response of mothers administered Misoprostol and Dinoprostone, two commonly used labor induction drugs, by analyzing the modifications to uterine dynamics in

the first hours of the induction process. For this, temporal, spectral and complexity parameters from EHG-bursts were calculated and a set of parameters was identified capable of distinguishing between successful and unsuccessful inductions.

2. Materials and methods

2.1. Signal acquisition

Seventy-two recording sessions were conducted on expectant mothers with late term pregnancies admitted for cervical ripening and labor induction at the Hospital Universitario y Politécnico La Fe, in Valencia, Spain. The study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the local medical ethical board. The subjects were informed of the nature of the study and provided written informed consent. The collected obstetric data included maternal age, body mass index (BMI), parity, gestations, pre-induction Bishop score and time to achieve active labor period (Table 1).

The recording sessions were divided into two groups according to the drug administered for labor induction: Group 1 (G1) were given a vaginal insert of 25 µg of Misoprostol (Misofar, Real, Coronado, Portugal) with repeated doses of up to four administrations every 4 h. Group 2 (G2) was given a 10mg vaginal Dinoprostone insert (Propress, Ferring, Germany) in a single dose. The success of induction has been defined in the bibliography in different ways: vaginal delivery within 24 h of induction [23,24], vaginal delivery within 48 h of induction [25] and vaginal delivery at any time after induction [26]. However, when it is intended to assess the drug's success in activating uterine dynamics, regardless of whether or not the induction ended in a vaginal delivery, it can



Fig. 2. Configuration of surface electrodes to obtain monopolar EHG recordings (M1, M2).

be considered successful if the mother reaches the active phase of labor. Both groups were therefore subdivided into induction success and failure groups, according to whether active labor was or was not achieved: G1S (Misoprostol success), G1F (Misoprostol failure), G2S (Dinoprostone success), G2F (Dinoprostone failure).

The recording sessions comprised 30 min of basal activity (before drug administration) and 4 h after drug administration. For the EHG recordings, firstly the abdominal surface was carefully prepared with exfoliating gel (Nuprep, Weaver and Company, USA) to reduce skin-electrode impedance. Four monopolar disposable Ag/AgCl electrodes (3M red dot 2560) were then placed on the abdominal surface (Fig. 2): 2 electrodes (M1 and M2) were placed supraumbilically at each side of the median axis at 8 cm interelectrode distance to obtain one bipolar signal. A reference electrode was placed on the right hip and 1 ground electrode on the left hip. The electrodes were connected to a commercial biosignal amplifier (Grass 15E1 + 4 Grass 15A04; Grass Instruments, West Warwick, RI) to amplify and filter EHG signals between [0.1, 30] Hz. The signals were digitalized at a sampling frequency of 1000 Hz. To eliminate low- and high-frequency interference and noise, the signals were additionally bandpass digitally filtered between 0.2–4 Hz and afterwards down sampled at 20 Hz to reduce the amount of data and computational cost, giving rise to M1P and M2P preprocessed signals. TOCO signals were also recorded at the same time by a Comenics 250cx (General Electric Healthcare) commercial maternal monitor, which sent the data to a PC at a sampling rate of 4 Hz. Both the EHG and TOCO signals were stored for subsequent analysis.

2.2. Data analysis

A bipolar EHG signal (M1P–M2P) was first computed to reduce common mode interference. EHG-bursts associated with uterine contractions were then manually segmented in the bipolar signal using the following criteria: significant increase in amplitude and/or frequency in comparison to rest activity, EHG-burst with a minimum duration of 30 s with no evidence of artifacts.

To characterize the uterine myoelectrical uterine state, a set of temporal, spectral and complexity parameters were computed from EHG-bursts. Uterine dynamics is clinically monitored using topographic techniques, which consist of measuring the increase in pressure resulting from the shortening of uterine muscle fibers

during contraction that provide information on the amplitude, duration and frequency of uterine contractions. The temporal parameters duration, peak to peak amplitude and number of contractions (NCT) were thus extracted every 30 minute, since this information is more familiar to obstetricians in labor management.

On the other hand, EHG-bursts are mainly composed of two distinct frequency components: -fast wave low (FWL), a low frequency component associated with EHG propagation and -fast wave high (FWH), a high frequency component related to uterine cells excitability [27]. The EHG bandwidth associated with these components mainly distributes between 0.2 to 1 Hz [13], although some authors consider that it can extend up to 4 Hz [28]. Many studies leave out the FWL and focus on the 0.34 to 1 Hz bandwidth, to minimize breathing and cardiac interferences [13]. It has also been shown that EHG-burst spectral content shifts to higher frequencies as labor approaches, in the range of 0.34 to 1 Hz [29]. Therefore, the following spectral parameters were obtained from the power spectral density distribution (PSD) of the EHG-bursts estimated by the periodogram method: mean frequency in the range 0.2–1 Hz (MF) and ratio between the energy content in high (0.34–1 Hz) and low (0.2–0.34 Hz) frequency bands (H/L ratio).

Since effective contractions, i.e. those leading to labor, require higher EHG-burst frequency content and amplitude, two other parameters that combine information in both the time and frequency domains were also computed: the Teager energy operator [30] and a novel uterine activity index (UAI), the latter defined as follows:

$$UAI = \frac{App \cdot H/L \text{ ratio}}{\text{duration}} \quad (1)$$

Duration is used to describe UAI to emphasize the evolution of this parameter, as EHG-burst duration is expected to reduce as labor approaches [31]. Higher values of both the Teager and UAI parameters are considered to be associated with effective contractions.

As delivery approaches, myoelectrical activity becomes more predictable and less complex, some authors have proposed the use of nonlinear analysis to characterize EHG signals [28,32–34]. Sample entropy has been shown to be a promising parameter to discriminate between preterm and term labors [28] and also to assess the progress of labor [34]. As for Lempel-Ziv, Lemnawicz et al., 2016 found a significant difference in its value in patients who gave preterm birth in less/more than 7 days. In this work, the parameters that measure the signal complexity of the EHG-burst were calculated in the 0.34–4 Hz bandwidth, as suggested in [28]. The parameters calculated were: sample entropy (SampEn), pattern length being $m=2$ and tolerance $r=0.15$ [28,35] and binary Lempel-Ziv complexity (LZ) [36].

Once EHG parameters were worked out in each EHG-burst, the median values of each parameter were computed for the EHG-bursts present in the 30-minute analysis window. Subsequently, the mean and standard deviation of each parameter in each analysis window was calculated for all the women in each group.

Finally, statistical tests with different null and alternative hypothesis were performed by the Mann-Whitney test ($\alpha=0.05$) to determine whether there were any significant changes in the EHG parameters in the first 4 h of induction. First the analysis windows after drug administration were compared with basal activity: for the EHG characteristics that show growing tendencies as the induction of labor progresses, the null hypothesis indicates that the median of EHG characteristic is higher than that of the basal period; for EHG characteristics that show decreasing tendencies the null hypothesis indicates that the median of EHG characteristic is lower than that of the basal period. Statistical differences between successful and failed inductions (G1S vs G1F and G2S vs G2F), and between successful induction with different drugs (G1S vs G2S) were studied in a similar way to those defined before, i.e. when

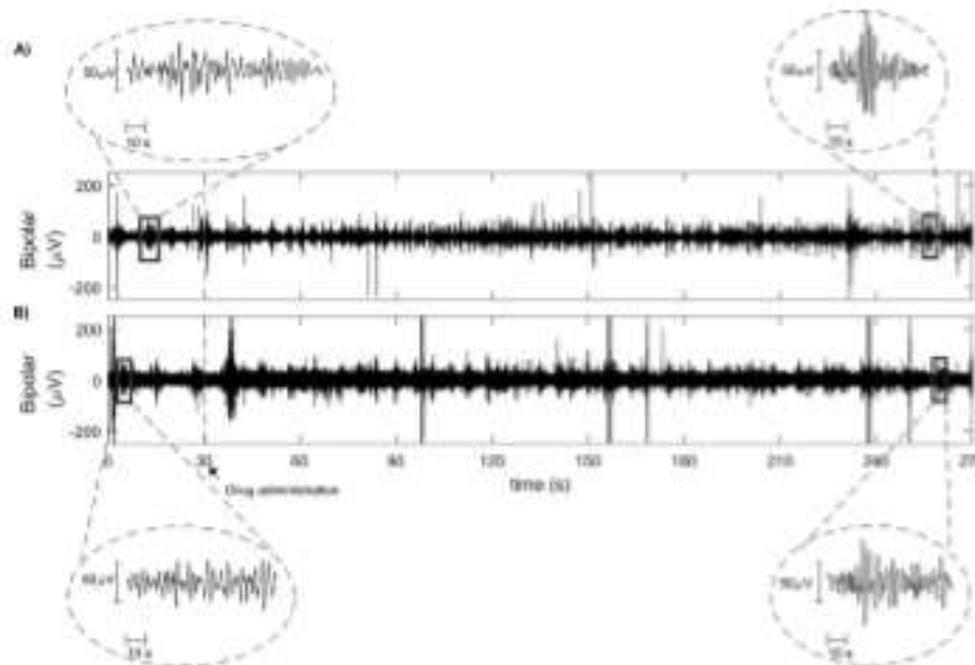


Fig. 3. EHG recordings of two subjects that reached active labor after IOL with A) Misoprostol, B) Dinoprostone.

median values of a group were greater or lower than those of the other group.

3. Results

A total of 72 subjects with singleton pregnancies were enrolled in the study, of which 35 received Misoprostol and 37 Dinoprostone. The obstetric characteristics and success rate of both groups (G1 and G2) are summarized in Table 1. No statistically significant differences were found in the obstetric data between both groups (maternal age, BMI, parity, gestation, rates of vaginal deliveries, rate of successful induction, time to achieve active labor period, neonatal outcomes such as arterial pH and vein pH), except in the case of the Bishop score, which was significantly lower in G1 than G2 ($p = 0.011$), which means that onset conditions of labor induction were more unfavorable for the former group.

Fig. 3 A shows a representative EHG recording from a subject administered Misoprostol, who reached active labor. EHG-bursts after 4 h from induction onset were of higher frequency and amplitude and lower duration than those of the basal period. Fig. 3B shows a representative EHG recording of a subject induced by Dinoprostone, who also reached active labor. In this case, no notable changes were observed between the EHG-bursts of the last recording period, after 4 h from induction onset, and those of the basal period, except for a slight increase in amplitude.

3.1. Uterine myoelectrical response to misoprostol induction drug

Fig. 4 shows mean values of the computed parameters for the EHG-bursts present in the 30-minute analysis blocks for G1S and G1F (Misoprostol groups). In the former, EHG-burst duration decreased slightly and progressively and in the latter group showed no clear trend. Regarding EHG-burst amplitude, G1S exhibited higher uterine contraction intensity than G1F in every 30-min period, with a sustained upward tendency throughout the record-

ing session, from values of $150.4 \pm 47.8 \mu\text{V}$ in the basal period to $245.8 \pm 83.9 \mu\text{V}$ in the last 30-min period. Changes in EHG-burst amplitude were less noticeable in the G1F group (from $126.0 \pm 72.5 \mu\text{V}$ to $142.0 \pm 89.9 \mu\text{V}$). NCT increased in the 30-min period in both G1S and G1F.

Concerning spectral parameters, the MF and HL ratio underwent sustained upward trends in G1S, revealing a shift of the EHG-burst spectral content towards higher frequencies as the recording advanced. Being this effect not noted in G1F. The UAI parameter also exhibited an upward tendency in G1S with no distinguishing evolution in G1F. Teager energy values were higher in G1S (values from $0.69 \pm 0.75 \mu\text{V}^2\text{Hz}^2 \cdot 10^5$ at basal to $1.43 \pm 1.45 \mu\text{V}^2\text{Hz}^2 \cdot 10^5$ at the last analysis window) than G1F (values from $0.36 \pm 0.23 \mu\text{V}^2\text{Hz}^2 \cdot 10^5$ at basal to $0.40 \pm 0.26 \mu\text{V}^2\text{Hz}^2 \cdot 10^5$ at the last analysis window) in all the analysis blocks, with a tendency to rise in G1S and remain almost constant in G1F, as shown in Fig. 4.

The sample entropy declined throughout the recording session for both G1S and G1F, while Lempel-Ziv complexity only dropped slightly in G1S and remained almost constant in G1F. This indicates that as induction progresses Misoprostol produces more organized EHG-bursts than those in the basal period.

The EHG parameters' statistical significance ($\alpha = 0.05$) when comparing values in each 30' period with those of the basal period are shown in Fig. 4. Sustained statistically significant changes, from 90 min. (or earlier) until the end of the recording session, were obtained for peak-to-peak amplitude, NCT, MF, UAI and Teager. Additionally, HL ratio and SampEn also showed significant differences from 150 min. until the end of the recording session.

Concerning the statistical test results for successful and failure groups, in Fig. 4, it can be observed that the peak-to-peak amplitude and Teager parameters are significantly higher for G1S than for G1F (shaded triangle) in more than one analysis window. In the case of Teager, these differences were sustained from 90 min. until the end of the recording session. Teager is the most promis-

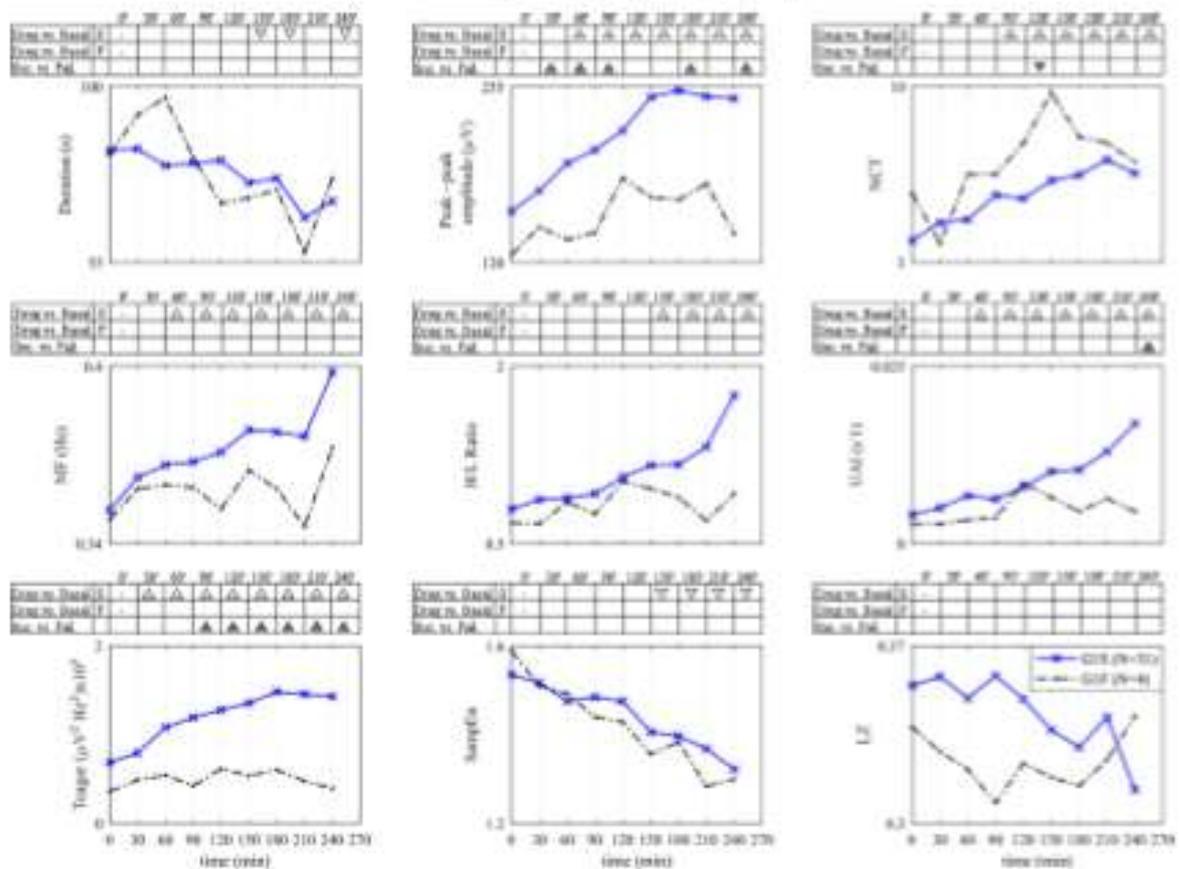


Fig. 4. Temporal evolution of linear and complexity parameters for Misoprostol group: G1S (successful induction); G1F (failed induction). Statistical differences ($\alpha = 0.05$) are noted by a triangle and inverted triangle: higher and lower median values than basal activity, respectively. Similarly shaded triangles indicate statistical differences ($\alpha = 0.05$) between successful and failed inductions.

ing parameter to predict the success or failure of labor induction, although further studies are needed to corroborate these results.

3.2. Uterine myoelectrical response to Dinoprostone induction drug

Fig. 5 shows mean values of the computed G2 parameters. Clear trends for G2S are distinguishable in duration (downward), peak-to-peak amplitude (upward) and NCT parameters (upward). EHG burst duration was slightly reduced in the course of the recording session for G2S, while G2F exhibited a more erratic trend. Peak-to-peak amplitude in G2S increased and G2F also increased after the onset of labor induction showing mean values higher than those for G2S.

The spectral parameters related to the uterine myoelectrical response to Dinoprostone, the MF and HL ratios, presented slightly higher values for G2S than G2F and both spectral parameters showed a very slight upward tendency. Concerning UMI in G2S group, it gradually increased during induction, as did G2F, but more erratically, probably due to the small number of cases involved. The mean Teager energy values rose in both G2S and G2F, which could have been mainly due to the rise in EHG burst amplitude, which was more marked in the G2F group.

As regards the complexity parameters, sample entropy slightly decreased in G2S and G2F during the first 4 h of induction, while

Lempel-Ziv complexity also marginally diminished in G2S, and was somewhat erratic in G2F.

Significant sustained changes (see Fig. 5) of the values in each 30 period with respect to basal were obtained in G2S only for duration, peak to peak amplitude, NCT and the UMI EHG parameters. However, groups G2S and G2F showed similar trends in the first 4 h of induction and none of the parameters showed sustained significant difference between the success and failure groups. These results therefore suggest that the evolution of the EHG parameters during the first 4 h of induction may not be a good indicator of success when labor is induced with Dinoprostone.

3.3. Uterine myoelectrical response: Misoprostol vs Dinoprostone

In order to compare the electrophysiological response of both drugs, the temporal evolutions of the parameters extracted for G1S and G2S throughout the first 4 h of induction are depicted in Fig. 6. In both groups duration and peak-to-peak amplitude values decreased and increased, respectively. Nonetheless, in the Misoprostol group, amplitude gradually increased at the onset of labor induction, followed by a plateau after 150 min. The amplitude of the successful Dinoprostone group increased shortly after drug administration, presented a plateau from 60 to 150 min, and then rose until the end of recording. NCT also showed increasing trends in

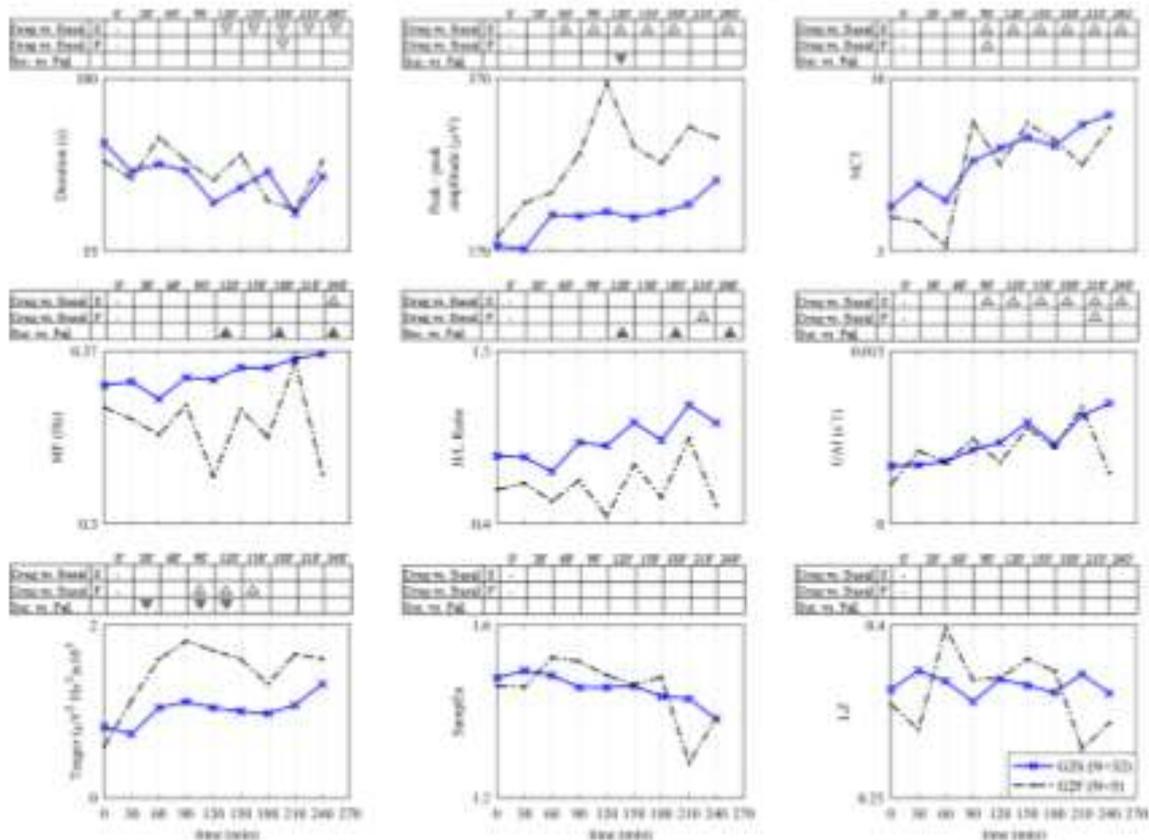


Fig. 5. Temporal evolution of linear and complexity parameters for Misoprostol group: G2S (successful inductions); G1F (failed inductions). Statistical differences ($\alpha = 0.05$) are used by a triangle and inverted triangle: higher and lower median values than basal activity, respectively. Similarly shaded triangles indicate statistical differences ($\alpha = 0.05$) between successful and failed induction.

both groups throughout the recording session, with mean values slightly higher for G2S than G1S.

With reference to the spectral parameters, pronounced upward trends were observed in the G1S MF and HL ratio, with slightly higher mean values in the Misoprostol group. Indeed, MF exhibited statistically significant differences between G1S and G2S 4 h after induction onset (Fig. 6). MI increased in both G1S and G2S, but G1S showed a higher growth rate 2 h after drug administration. Similarly, G1S presented higher values for Teager energy than G2S from 90 min. after induction onset until the end of the recording session, with similar trends to those of amplitude in both groups. In the complexity parameters, sample entropy showed a downward tendency for both the G1S and G2S groups, a steeper slope in G1S than G2S and LZ exhibited an apparent downward trend only for G1S.

4. Discussion

Induced labor is associated with longer hospital stays and a higher caesarean rate than spontaneous labor and therefore needs more resources, due to more complications, such as uterine hyperstimulation and fetal heart rate anomalies, which could lead to a caesarean section [37]. Therefore, predicting the success of labor induction in the early stages is a key aspect in planning better

labors in order to reduce maternal-fetal risks and healthcare costs. Obstetric parameters have been previously used to predict labor induction success, including maternal-fetal characteristics and cervical status such as maternal age, height, weight, birth weight, cervical length and Bishop score, among others [6–8], although not with a high degree of accuracy. Several studies have indicated that EHG could be useful in identifying the efficiency of uterine contractions due to the fact that term or preterm labor EHG bursts differ from non-true labor bursts [10,20,28,38]. However, few efforts have been made to analyze the uterus' electrophysiological response to drugs during labor induction and none at all in predicting its success using spectral and complexity parameters extracted from the EHG burst. In the present work, the myoelectrical response of the uterus to two commonly used cervical ripening drugs was analyzed to explore the possibility of predicting labor induction success in the first 4 h by EHG parameters. For this, EHG recordings were made during induction and a series of temporal, spectral and complexity parameters were compared to determine those parameters that could be useful for predicting induction success.

Firstly, our results revealed that, with Misoprostol as the labor induction drug, differences in the uterine myoelectrical response of successful and unsuccessful inductions can be identified in the first 4 h of induction. These differences were shown not only by the

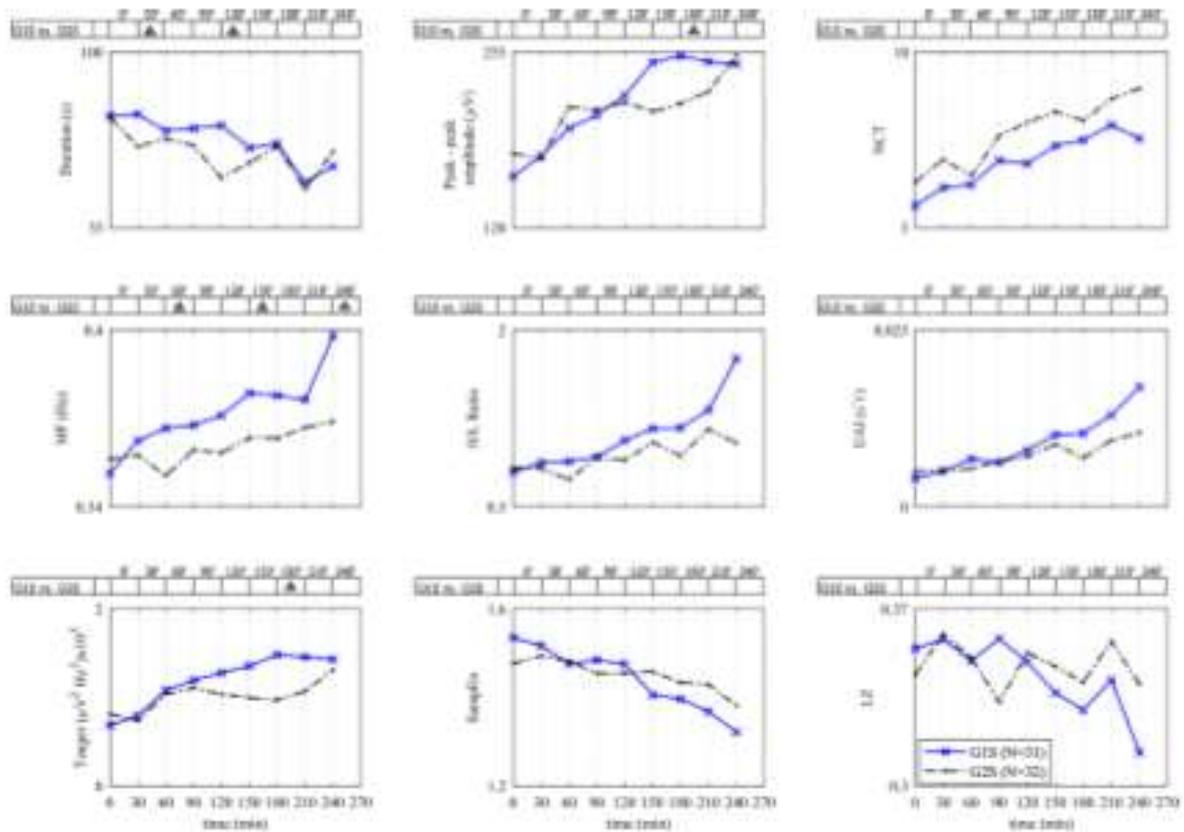


Fig. 6. Temporal evolution of linear and complexity parameters for Misoprostol and Dinoprostone groups. Statistical difference if G15 is greater than G25 is represented by a shaded triangle ($p < 0.05$). No statistical differences were found for statistical test with alternative hypothesis G25 greater than G15.

increased EHG-burst amplitude and number of contractions (EHG-burst) with respect to basal activity in successful inductions, but also a shift of the spectral content toward higher frequencies. This was not observed in failed inductions. They could thus be used as input parameters (alone or combined with traditional obstetric parameters) to design a predictor system of success or failure in the early stages of induction. These increases in temporal and spectral parameters are consistent with other studies that compared the features of EHG-bursts during pregnancy to those in the active phase of labor [11,38,39]. Moreover the increases were significant and sustained after 60–90 min. of drug administration. These results are in agreement with Arronson *et al.* [40], in which the effect of Misoprostol on uterine contractility was analyzed by calculating the Momevidero units from pressure recordings. Their results showed that after 1–2 h, regular uterine contractions appear and last at least up to 4 h after vaginal administration. The results are also consistent with pharmacokinetic studies on Misoprostol by other authors, who found that Misoprostol plasma concentration gradually increases after 400 µg administered vaginally, reaching a peak between 75 and 80 min. and then gradually drops until 6 h [41]. With reference to the complexity parameters, the decrease of the sample entropy values during the first 4 h suggests that EHG-bursts become more regular as labor induction progresses. This result is consistent with other studies that assessed EHG complexity in other obstetrical contexts. Vrhovec *et al.* [42] found that sample entropy of the EHG signal decreased from the latent labor phase

to the active phase, suggesting a reduction of signal complexity. The average sample entropy values of the whole EHG signal for term and pre-term delivery records drop as gestation progresses [28]. As regards Lempel-Ziv, only G15 showed a non-erratic downward tendency. Nevertheless, there is no clear contribution of complexity parameters to forecast labor induction success or failure in the early stages of induction. In order to differentiate success and failed inductions when using Misoprostol, peak to peak amplitude, NCT and IAI showed statistical differences in at least one analysis window and only Teager presented sustained statistical differences. Nonetheless, the failed induction group is small. A more comprehensive database may reduce the variability of the results and sustained significant differences could be found in more EHG parameters.

In the successful Dinoprostone inductions, the duration, peak-to-peak amplitude, IAI and NCT showed clear trends throughout the recording session with sustained statistically significant differences with the basal period 60–120' after Dinoprostone administration. This result is consistent with a pharmacokinetic study that found that the peak plasma level was achieved between 60–120 min. and the mean time to obtain sustained uterine activity was 127 min. after vaginal Dinoprostone administration [43]. Nevertheless, the parameters that evolved during the first 4 h of induction did not show sustained statistical differences between G25 and G2F, with similar trends in both groups. A previous study found that during the first two hours after Dinoprostone admin-

istration, EMG activity did not change significantly and the maximum activity occurred between 2 and 8 h after this time [21]. This may explain why in the present work, the EHG-burst spectral parameters in women induced with Dinoprostone did not show sustained significant differences during the recording period (4 h after administration). It would therefore seem necessary to extend the recording time to better analyze the electrophysiological response of the uterus to this drug.

When comparing uterine myoelectrical response in the first four hours for successful Misoprostol and Dinoprostone administration, it has been observed that this response differs according to the drug administered. Increasing spectral and time-frequency parameters trends and decreasing trends in regularity parameters were more notable and occurred earlier for Misoprostol. These results suggest that using Misoprostol as a uterine stimulation agent increases the gap junction faster than Dinoprostone, and therefore the number of active cells during the EHG-burst, as well as increasing the ratio of the cells excitability [38], giving rise to effective contractions in a shorter time period. This may be due to Dinoprostone's dynamics being slower than Misoprostol, as has been found in several pharmacokinetics studies on these drugs [41,43]. It is also noteworthy that the Misoprostol group required a shorter time to achieve active labor than the Dinoprostone group (15.8 h and 18.0 h for G1 and G2 respectively), even when the cervix state of the subjects induced with Misoprostol was more unfavorable (Bishop score: 1.4 ± 1.1 for G1 group vs. 2.2 ± 0.9 for G2 group).

In summary, the traditional uterine dynamics monitoring parameters such as NCT and duration are not by themselves able to determine the success of labor induction. Our results suggest that the combination of both the shift in the spectral content and the increment in the signal amplitude e.g. Teager energy, could be useful to identify successful inductions from a pharmacological point of view. In this regard, the relatively slow Dinoprostone dynamics needs a longer recording time to detect changes in the parameters to distinguish between success and failure. Nonetheless, a larger database, especially with a higher number of failed induction records than in the present study, is required to corroborate these results. In this context, it could be necessary to implement tools such as SMOTE and ADASYN to deal with the unbalanced data problem. Implementing predictor systems with different classification techniques and choosing the best prediction system would then be the next step in EHG labor induction studies.

It would also be interesting to study the capability of differentiating labor induction outcomes, i.e. vaginal deliveries vs caesarean deliveries. In this scenario, there are external factors unrelated to uterine contractile activity that could lead to a caesarean section, such as loss of maternal-fetal well-being or pelvic fetal disproportion. The EHG parameters would thus not be able to predict labor induction outcomes on their own. In this matter, an expert system would need to be developed that combines both obstetric and EHG information.

5. Conclusions

The uterine myoelectrical response of mothers induced with Misoprostol and Dinoprostone was analyzed and compared by calculating the temporal, spectral and complexity features of EHG-bursts. Successful inductions by Misoprostol were associated with earlier effective contractions, with the EHG-bursts showing a remarkable increase of amplitude and shift of their spectral content towards higher frequencies at about 60–120 min. after administration. In the subjects administered Misoprostol, the following parameters exhibited the different behavior of successful and failed inductions and could potentially be used for predicting success: peak-to-peak amplitude, ME, UAI and Teager. This latter also presented significant and sustained differences between suc-

cess and failed inductions. With Dinoprostone, the parameters that showed sustained changes 4 h after induction (duration, NCT and UAI) could not differentiate between successful and failed inductions due to the slower Dinoprostone pharmacokinetics. A longer recording time would therefore be required for mothers given this drug in order to observe changes in the EHG-burst characteristics. Finally, these results indicate that it could be possible to use EHG parameters for prediction purposes and suggest that they could provide other valuable information on the myoelectrical state of the uterus during labor induction.

Funding

This research project was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and the European Regional Development Fund (DP1015-68307-R) and by the company Bial SA.

Conflicts of interest

In accordance with my ethical obligation as a researcher, I am reporting that this research has received funding from Bial SA, a company that may be affected by the research reported in the enclosed paper.

References

- [1] Marini JA, Hamilton BE, Overman MJK, Curtis SC, Matthews TJ. *Birth: final data for 2012*. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2017;62:1–68.
- [2] Filsos ORM, Albuquerque RM, Ozati JC. A randomized controlled trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter plus oxytocin for labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1045–52. doi:10.1111/j.1365-0510.2010.04940.x
- [3] Seyb ST, Berkis RJ, Scott ML, Doolay SL. Rate of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2002;94:1000–7.
- [4] Bishop EH. Peltic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:207–8.
- [5] Fabio-Trach EF, Insabato M, Fabio DE, Emermann P, Iriou O. Reliability of the Bishop score before labour induction at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:78–81. doi:10.1054/ejog.2003.36136.1.
- [6] Crane JMG, Delaney T, Barr KD, Bennett KA, Huchcroft D, Young DC. Prediction of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Neonatal Med* 2004;15:319–23. doi:10.1080/1476705040001302105.
- [7] Saitani B, Hariri K, Alshakhsheh E, Pournasria F, Gharehnamani F. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. *Int J Women Health* 2011;3:277–80. doi:10.2196/ijwh.2010.0307.
- [8] Paredes P-Ja BE, Yalozhi Yoshizaki C, Itano K, Zugaib M. Prediction of successful labor induction using transvaginal ultrasonographic measurements. *J Clin Ultrasonol* 2012;41:76–81. doi:10.1007/s00229-012-0020.
- [9] Prado CA de C, Araujo Junior E, Duarte C, Quintana SM, Tomi C, Gualdi R de C, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasonographic variables. *J Matern Neonatal Med* 2012;1–25. doi:10.1080/14767050.2015.1133124.
- [10] Catherine Wether M, Hulbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, et al. Predicting cesarean delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol* 2015;120:1050–48. doi:10.1097/AOG.0000000000001083.
- [11] Vinken MPG, Raboni C, Minichi M, Oei SG. Accuracy of frequency-related parameters of the electrotopogram for predicting primipara delivery: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:529–41. doi:10.1051/OGC.00003081-06504.
- [12] Estilano TY, Nguyen ME, Darmasjan S, McGonny SP, Estilano N, Onkalo A, et al. Monitoring uterine activity during labor: a comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(6):e1–6.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.10.071.
- [13] Schlenkerth D, Maser WJ, Garfield RL, Maul H. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;144(S33–5). doi:10.1016/j.ejogrb.2008.02.096.
- [14] Raboni C, Minichi M, van Laar JCH, Oei GS, Bergman JWM, Andriens JC, Felix MR, Mousques C, Berrand P B and NVT, et al. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electromyographic signals. *Physiol Meas* 2008;29:829–41. doi:10.1088/0967-3334/29/7/011.
- [15] Roozbehani M, Raboni C, Gaid Oei S, Auro RM, Minichi M. Low complexity intracrine pressure estimation using the Teager energy operator on electromyographic recordings. *Physiol Meas Phys Eng Med Physiol Meas Physiol Meas* 2014;35:1215–28. doi:10.1088/0967-3334/35/7/1215.

- [16] Ye Lin Y, Pras-Bobala C, Alberola-Rubio J, Bueno-Barrachina J M, Perales A, Garcia-Casado J. Prediction of labor using non-invasive laplacian EHG recordings. In: Proceedings of thirty fifth annual international conference on IEEE engineering in medicine and biology society, 2013. IEEE; 2013. p. 7408–11. doi:10.1109/EMBC.2013.6601275.
- [17] Lucznik M, Mauer WL, Charbilas UR, Hamrick R, Boldrini J, Nowak-Anolik Z, et al. Noninvasive uterine electromyography for prediction of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):e1–224. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.024.
- [18] Mauer WL, Mackay LR, Saade GR, Garfield KE. Characterization of abdominally acquired uterine electrical signals in humans, using a non-linear analytic method. doi:10.1007/s11517-005-0911-3.
- [19] Fegus P, Chesing P, Hassan A, Al-Jumaily D, Dobbins C, Iran S. Prediction of preterm deliveries from EHG signals using machine learning. *PLoS One* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0077154.
- [20] Szardel A, Jager F. Separating uteri of term and pre-term uterine EMG records. *Physiol Meas* 2015;36:241–55. doi:10.1088/0967-3334/36/2/241.
- [21] Antram A, Mohamed M, Hader R, Raban O, Herrich S, Yagci Y, et al. Effect of prostaglandin E2 on myoelectric electrical activity in women undergoing induction of labor. *J Perinatol* 2014;31:403–18. doi:10.1097/JP.0000000000000040.
- [22] Tsch Tobac. Transabdominal electromyography of uterine in prediction of labor outcome induced by oxytocin and prostaglandin analogs. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagn*. 2005;14:75–6.
- [23] Pantle GR, Papageorgiou AG, Ramanathan VC, Thompson MG, Nicolaides KH. Perinatal sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:622–8. doi:10.1046/j.1526-3091.2001.00580.x.
- [24] Bueno B, San-Franco L, Salazar F, Pérez-Molina T, Engels V, Archilla B, et al. Variables that predict the success of labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;24:1093–7. doi:10.1111/j.1600-0714.2005.00881.x.
- [25] Infanzaco U, Santoro G, Greco F. Sonographic cervical shortening after labor induction is a predictor of vaginal delivery. *Rev Bras Ginecol E Obs* 2010;18:203–8. doi:10.1052/jg-0008-120703.
- [26] Ware V, Rajner BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurements as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1030–2. doi:10.1067/jmo.2000.105399.
- [27] Terrien J, Marque C, Karlsson B. Spectral characterization of human EHG frequency components based on the extraction and reconstruction of the ridges in the scalogram. In: Proceedings of twenty ninth annual international conference on IEEE engineering in medicine and biology society, IEEE; 2007. p. 1872–5. doi:10.1109/EMBS.2007.4432626.
- [28] Fide-Zorz G, Kowak C, Nowak-Anolik Z, Jager F. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups. *Med Biol Eng Comput* 2008;46:201–22. doi:10.1007/s11517-008-0350-y.
- [29] Terrien J, Marque C, Gaudry J, Strangimanolis T, Karlsson B. Uterine electromyogram database and processing function interface: an open standard analysis platform for electrophysiogram signals. *Comput Biol Med* 2010;40:223–30. doi:10.1016/j.compbiomed.2009.11.003.
- [30] Kaiser JF. On a simple algorithm to calculate the "energy" of a signal. In: Proceedings of the IEEE international conference on acoustics, speech, and signal processing, IEEE; 1990. p. 381–4. doi:10.1109/ICASSP.1990.115702.
- [31] Marque C, Duchêne JMC, Ledoux S, Pancoff GS, Chauxmon J. Uterine EHG processing for obstetrical monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:190–7. doi:10.1109/TBME.1986.325088.
- [32] Hassan M, Terrien J, Alexanderson A, Marque C, Karlsson B. Nonlinearity of EHG signals used to distinguish active labor from normal pregnancy contractions. In: Proceedings of 2010 annual international conference on IEEE engineering in medicine and biology, IEEE; 2010. p. 2387–90. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627403.
- [33] Rafanelli D, Granata A, Gaczyk S, Prochowski A. Assessment of uterine contractile activity during a pregnancy based on a nonlinear analysis of the uterine electromyographic signal. Information technologies in biomedicine. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. p. 325–31. doi:10.1007/978-3-540-68568-7_32.
- [34] Whewer J, Lehar AM. An uterine electromyographic activity as a measure of labor progression. *Appl EHG Clin Sport Med* 2012 Oct. Carriaga Steele. doi:10.5772/25226.
- [35] Alameddine D, Dlab A, Miszyński C, Karlsson B, Khalil M, Marque C. Selection algorithm for parameters to characterize uterine EHG signals for the detection of preterm labor. *Signal Image Video Process* 2014;8:1160–78. doi:10.1007/s11760-014-0655-2.
- [36] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans Inf Theory* 1978;27:75–81. doi:10.1109/IT.1978.1055301.
- [37] Nicholson G, Cyt PL. Cost of failed labor inductions: a in hospital perspective. *Value Health* 2011;16:A275. doi:10.1016/j.jval.2011.03.370.
- [38] Garfield KE, Mauer WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18:289–95. doi:10.1016/j.semcdb.2007.05.004.
- [39] Mauer WL, Garfield KE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet Gynecol* 2002;101:1254–8. doi:10.1016/S0020-7094(02)05141-7.
- [40] Atkinson A, Higginson M, Genzoff-Danielsson E. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004;19:81–4. doi:10.1093/humrep/dh005.
- [41] Shao Ting Q, Schwart U, Seyberth HW, Lee SWG, Oh PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:312–6.
- [42] Whewer J, Macek Lehar A, Sudek D. Evaluating Uterine Electromyogram with Entropy. In: Proceedings of eleventh Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing, 2007. 2007. p. 144–7. doi:10.1109/EMBS-3-540-72044-0_30.
- [43] Young SM, Laster M. The pharmacology of prostaglandin for induction of labor. *J Midwifery Women's Health* 2003;38:133–44. doi:10.1111/j.mwh.12022.

