



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE ENFERMERÍA**

**Eficacia y Seguridad del Misoprostol  
Dosificado en Solución Oral Frente  
al Misoprostol Vaginal en la  
Inducción del Parto**

**D<sup>a</sup> María Teresa Sánchez Barroso**  
**2017**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **FACULTAD DE ENFERMERÍA**

### **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL EN LA INDUCCION DEL PARTO**

**D<sup>a</sup> MARÍA TERESA SÁNCHEZ BARROSO**

**DIRECTORES:**

Dra. ANA MARÍA GONZÁLEZ CUELLO

Dr. LONGINOS ACEITUNO VELASCO

2017





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

**D<sup>a</sup>. Ana María González Cuello**, Doctora por la Universidad de Murcia, Área de Farmacología y profesora del Departamento de Enfermería,

**AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL EN LA INDUCCION DEL PARTO”**, realizada por **D. MARÍA TERESA SÁNCHEZ BARROSO**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 16 de MAYO de 2017

Firmante: ANA MARIA GONZALEZ CUELLO. Fecha-hora: 16/05/2017 20:27:55. Emisor del certificado: CN=AC FNMU, OU=Ceres, O=FNMU-RCM, C=ES.



Avda. Teniente Flomesta, 5. Edif. Convalecencia. 30003 Murcia  
T. +34 868 883000 - [www.um.es](http://www.um.es)



Código seguro de verificación: **RUxFM1f7-bPS6QqBA-hCPm3v3h-5VwndHUL**

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

D. LONGINOS ACEITUNO VELASCO, Doctor por la Universidad de Sevilla,  
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL EN LA INDUCCIÓN DEL PARTO", realizada por D<sup>a</sup> MARÍA TERESA SÁNCHEZ BARROSO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 16 de Mayo del 2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Longinos Aceituno Velasco".



*A mi familia*

*A Paco, mi marido*

*Y a mis hijos Francisco y María*



## AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar esta página expresando mi más sincera gratitud a todos los que han mostrado apoyo e interés en la elaboración de esta investigación. Especialmente a mis directores de tesis Dra. Ana María González Cuello y Dr. Longinos Aceituno Velasco, cuya valiosa orientación y dirección, han dado lugar al proyecto que ahora presentamos.

A mi jefe el Dr. Longinos Aceituno, también tengo que agradecerle su dedicación, su inestimable ayuda en todo momento y especialmente con la estadística del proyecto; y el haber creído en mí y ofrecerme la posibilidad de realizar esta investigación.

También tengo que agradecer a la dirección del hospital el haber consentido el realizar este proyecto. Y a todos mis compañeros del paritorio del hospital "La Inmaculada", por su colaboración en la investigación, aunque en algunos momentos tuviéramos agobio, sin embargo, ahí estaban, participando en él.

Gracias especialmente a Encarna por estar siempre a mi lado y a Ramón por su ayuda en la traducción.

Al servicio de farmacia, en especial a Curro y Eva, por proporcionarnos la medicación ya preparada y aleatorizada, necesaria para nuestro proyecto.

Y a Carlos de informática por su ayuda.

A mi familia, padres y hermanos que desde lejos siempre me han transmitido toda la energía necesaria para concluir este trabajo.

A mi abuela María que estaría orgullosa porque me enseñó que siempre hay que luchar por lo que se quiere conseguir.

A Paco, mi marido que me ha animado, ha estado a mi lado en los momentos buenos y en los momentos de "bajón" y me animó hace unos años, a seguir formándome en mi profesión, primero con los másteres para concluir con este trabajo de doctorado. Formación que me ha dado la posibilidad de participar como profesora asociada en la Universidad de Murcia en la Facultad de Enfermería de Lorca durante estos últimos 5 años.

A mis hijos, Francisco y María a los que les he quitado algunas horas de compañía para concluir esta investigación, pero que siempre me han apoyado y animado. Son el gran regalo que la vida me ha querido otorgar.

Finalmente, agradezco la colaboración de las protagonistas de este proyecto, a las madres que amablemente se ofrecieron a participar en la investigación.

*“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”*

Albert Einstein

*“Dar ejemplo no es la principal manera de influir en los demás; es la única manera”*

Albert Einstein

# TESIS DOCTORAL

## ÍNDICE

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



# TABLA DE CONTENIDOS

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>I</b>
<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>III</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>V</b>
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	<b>VII</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>IX</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>GESTACIÓN</b>	<b>3</b>
FECHA PROBABLE DE PARTO	3
<b>INDUCCIÓN DEL PARTO</b>	<b>5</b>
DEFINICIÓN DE INDUCCIÓN	5
INCIDENCIA DE INDUCCIÓN	6
INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA INDUCCIÓN DEL PARTO	7
EMBARAZO PROLONGADO O EN VÍAS DE PROLONGACIÓN	9
BOLSA ROTA	15
VALORACIÓN PREINDUCCIÓN	16
MÉTODOS DE MADURACIÓN CERVICAL Y/O INDUCCIÓN DEL PARTO	22
LA INDUCCIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE	42
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>49</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
<b>GENERAL</b>	<b>57</b>
<b>ESPECÍFICOS</b>	<b>57</b>
<b>INTERVENCIÓN</b>	<b>61</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>65</b>
<b>DISEÑO</b>	<b>65</b>
<b>ÁMBITO DE ESTUDIO</b>	<b>65</b>
<b>POBLACIÓN DE REFERENCIA</b>	<b>65</b>
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>66</b>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	66
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	66
<b>MUESTRA</b>	<b>67</b>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES</b>	<b>67</b>
<b>RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>69</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>69</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>70</b>

<b>RESULTADOS</b>	<b>73</b>
<b>CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA</b>	<b>74</b>
<b>RESULTADOS OBJETIVOS ESPECIFICOS PRIMARIOS</b>	<b>77</b>
<b>RESULTADOS OBJETIVOS ESPECIFICOS SECUNDARIOS</b>	<b>80</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>91</b>
<b>IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>95</b>
<b>FUTURO DE LA INVESTIGACION EN ESTE CAMPO</b>	<b>98</b>
<b>FORTALEZAS Y DEBILIDADES</b>	<b>100</b>
FORTALEZAS	100
DEBILIDADES	101
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>113</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>135</b>
<b>ANEXO 1 DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS Y LAS VARIABLES DE ESTUDIO 1/2.</b>	<b>135</b>
<b>ANEXO 1 DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS Y LAS VARIABLES DE ESTUDIO 2/2.</b>	<b>137</b>
<b>ANEXO 2 PROTOCOLO DE LA INDUCCIÓN</b>	<b>141</b>
<b>ANEXO 3 DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>145</b>
<b>ANEXO 4 CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>147</b>
<b>ANEXO 5 RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA</b>	<b>151</b>

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Test de Bishop original. ....	19
Tabla 2. Test de Burnett.....	19
Tabla 3 Tabla comparativa de tipo de medicación para la inducción del parto y resultados.....	41
Tabla 4. Características basales de la muestra.....	76
Tabla 5. Morbilidad fetal y materna severa.....	80
Tabla 6. Efectos adversos y test de Apgar.....	82
Tabla 7. Efectos secundarios adversos en la madre.....	83
Tabla 8. Dosis de misoprostol y necesidad de oxitocina posteriormente. ....	83
Tabla 9. Horas de bolsa rota y necesidades de RAM. ....	84
Tabla 10: Preferencia por la vía de administración.. ....	85



**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1 . Diagrama de flujo de reclutamiento de participación en el estudio	73
Figura 2 . Porcentaje partos que terminan antes de las 24 horas. ....	77
Figura 3 . Comparativa porcentaje de partos en primeras 24 horas incluidas y excluidas las cesáreas. ....	78
Figura 4. Porcentaje de partos terminados en cada rango de tiempo en ambos grupos. ....	78
Figura 5. Modo de finalización de las inducciones en ambos grupos.....	81
Figura 6. Finalización del parto según la indicación de la inducción. ....	85
Figura 7. Porcentaje de cesáreas si se compara tipo de medicación empleado y motivo de la inducción. ....	86
Figura 8. Porcentaje de cesáreas según medicación empleada y motivo de inducción. ....	87



## ABREVIATURAS

**ACOG:** Colegio americano de ginecólogos y obstetras

**BR:** Bolsa rota

**CI:** Intervalo de confianza

**EVP:** Embarazo en vías de prolongación

**FCF:** Frecuencia cardiaca fetal

**FIGO:** federación internacional de ginecólogos y obstetras

**FPP:** Fecha probable de parto

**GVP:** Gestación en vías de prolongación

**HELLP:** Hemolysis elevated liver enzymes low platelets

**I<sup>2</sup>:** Heterogeneidad

**IMC:** Índice de masa corporal

**IV:** Intra venosa

**MBE:** Medicina basada en la evidencia

**mcg:** Microgramos

**ml:** Mililitro

**ng:** Nano gramo

**NICE:** Nacional Institute for Health and Clinical Excellence

**NST:** Monitorización no estresante o test no estresante

**OMS:** Organización mundial de la salud

**PG:** Prostaglandinas

**POSE:** Prueba de oxitocina

**RPM:** Rotura prematura de membranas

**RR:** Razón de riesgo o odds ratio

**SDP:** Single deepest pocket o bolsa vertical de mayor tamaño

**SEGO:** Sociedad Española de ginecología y obstetricia

**SOGC:** Sociedad de obstetras y ginecólogos de Canadá

**SPSS:** Paquete estadístico para las ciencias sociales

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatal

**UI:** Unidades internacionales

# TESIS DOCTORAL

## INTRODUCCIÓN

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## **INTRODUCCIÓN**

La atención al parto representa una parte muy importante de la actividad hospitalaria. En los últimos años se ha abierto un debate sobre el manejo del parto vaginal sin complicaciones en la mujer sana y se ha empezado a cuestionar la utilización rutinaria de procedimientos o tecnologías, realización de intervenciones innecesarias, molestas e incluso desaconsejadas que, además de ser incómodas para la mujer, pueden llegar a alterar su salud o la del neonato. Sin embargo, hay ocasiones en las que se hace imprescindible intervenir para lograr que una gestación termine, siendo necesaria la inducción artificial de dicho parto para beneficio de la mamá y/o del feto. Entre los muchos motivos para realizar una inducción del parto estarían la gestación en vías de prolongación (GVP) y la rotura prematura de membranas, que son las causas que vamos a estudiar en este ensayo clínico.

## **GESTACIÓN**

---

### **FECHA PROBABLE DE PARTO**

El embarazo de un ser humano, tiene una duración aproximadamente de 40 semanas desde el comienzo del último período menstrual de la mujer, pero cualquier período entre las 37 y las 42 semanas se considera dentro del rango normal<sup>1</sup>.

A la hora de datar la gestación contamos como primer día de amenorrea el primer día de sangrado menstrual de la última regla, tal como define edad gestacional, la Sociedad Española de ginecología y obstetricia (SEGO) que sería el tiempo que transcurre desde dicho día, hasta el momento que estamos valorando. El periodo de gestación se expresa en días o semanas completas. Un embarazo dura aproximadamente 280 días (40 semanas), existiendo una desviación estándar de más, menor 14 días (2 semanas). En relación a esta definición podemos encontrar diferentes tipos de partos, entre ellos<sup>1-2</sup>:

- a. **Parto pretérmino:** < 37 semanas completas (< 259 días).
- b. **Parto a término:** de 37-41 semanas completas (de 259-293 días).
- c. **Parto postérmino:** ≥ 42 semanas completas (≥ 294 días).

Para conocer la fecha probable de parto (FPP), sumaríamos 280 días al primer día de la última regla o usaríamos fórmulas como la de Naegele, que, en el siglo XIX, determinó que para poder saber la FPP, al primer día de la última regla se le suman 7 días y se le restan 3 meses y así se conoce dicha fecha. Esta técnica es fiable si las reglas son regulares y si la mujer conoce a ciencia cierta su fecha de la última regla<sup>3-4</sup>.

Si no es así, nos lleva a un error de cálculo para la fecha de parto. En algunos estudios encuentran que el 40% de las mujeres no informan con exactitud de su fecha de última regla<sup>5</sup>.

Además, algunos autores refieren en sus estudios que el valor de la última regla ha sido sobreestimado para fijar la fecha probable de parto<sup>6-7</sup>.

En el caso de que se desconozca la fecha de la última regla o haya dudas, las semanas de gestación se podían determinar en base a otros datos como son la altura uterina o la percepción de los primeros movimientos fetales, que aparecen en las primigestas alrededor de la 20ª semanas y en multigestas sobre las 18ª semana. Pero hoy día se utiliza casi exclusivamente la ecografía, que permite ajustar la edad gestacional con mayor fiabilidad<sup>8</sup>.

Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), se define como embarazo prolongado aquel cuya duración alcanza o supera los 294 días contados a partir de la fecha de la última menstruación, o lo que es lo mismo, aquel que cumple las 42 semanas de gestación<sup>9</sup>.

La frecuencia de recién nacidos postérmino oscila alrededor del 4-14% (con una media del 10%) de todos los embarazos<sup>10</sup>. Desde los años setenta se ha observado un descenso en la frecuencia de estas gestaciones postérmino lo que no se puede achacar a un cambio en el fenómeno biológico sino más bien a una mayor precisión en la estimación de la duración del embarazo mediante ecografías<sup>11-12</sup>.

En otros estudios, si basamos la edad gestacional con ultrasonidos en el primer trimestre, la incidencia de embarazo post-término se reduce a 3-5% o incluso menos<sup>6</sup>.

## **INDUCCIÓN DEL PARTO**

---

### **DEFINICIÓN DE INDUCCIÓN:**

La inducción del parto es un procedimiento médico muy frecuente dentro de la obstetricia actual, consiste en iniciar el trabajo del parto mediante procedimientos médicos, mecánicos (rotura de membranas, utilización de algún tipo de medicación que provoque contracciones...) o ambos, antes de que comience espontáneamente el parto, en un intento de que el parto tenga lugar por vía vaginal. La inducción puede ser electiva o terapéutica. La terapéutica o inducción por indicación médica u obstétrica para finalizar la gestación, se indicaría cuando la continuación del embarazo suponga un riesgo para la madre

y/o el feto. Y la inducción de parto electiva es aquella que se indica por razones ajenas a motivos clínicos. El objeto de la inducción de parto sería lograr la salida del feto y la placenta<sup>13</sup>.

### **INCIDENCIA DE INDUCCIÓN**

La frecuencia de la inducción del parto ha ido aumentando a lo largo de los años, incrementándose su uso en todo el mundo, en Estados Unidos ha pasado de un 9,5% a un 23,2% entre 1990 y 2009<sup>14</sup> y al 23,3% en el año 2012<sup>15</sup>.

Pero incluso durante el año 2010 se llegó a cifras de un 23.8%<sup>16</sup>.

Y en el ámbito de Latino América, los porcentajes son muy dispares, se encuentran entre el 5-20%<sup>17</sup>.

En Europa, según el informe del Euro-periestat del 2010, las cifras trascurren entre un 6.8% de Lituania y el 33% en una zona de Bélgica (Valonia). En este mismo informe aparecen de España, tan sólo datos de la Comunidad de Valencia, donde la cifra de inducciones el año 2010 fue del 31.7%, tasa muy elevada dentro de los datos europeos de dicho documento<sup>18</sup>.

En un artículo reciente se refieren cifras de inducción en un 24.9% en un Hospital de Ciudad Real para los años 2009 al 2011<sup>19</sup>.

En nuestros medios, concretamente en el Hospital “La Inmaculada” de Huércal Overa (Almería) en un estudio realizado en 2007, la tasa de inducción en 1997 fue de 25,42% y para el año 2007, de 23, 82%<sup>20</sup>.

Toda esta información nos hace pensar que hay un aumento a nivel global con respecto a las inducciones del parto en los últimos años.

Estas cifras son claramente superiores a las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que aconseja no inducir más del 5-15% de los partos<sup>21</sup>, pero hay que pensar que estas recomendaciones se hicieron en 1985 y desde entonces la situación social y obstétrica ha cambiado mucho<sup>21</sup>.

### **INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA INDUCCIÓN DEL PARTO**

En este epígrafe nos vamos a referir a las indicaciones médicas y obstétricas que nos llevan a tener que finalizar la gestación mediante la inducción del parto, esta estaría justificada cuando los riesgos maternos o fetales que se puedan dar al continuar el embarazo con su evolución natural son mayores que los riesgos asociados al adelantamiento del parto<sup>22</sup>.

Es difícil determinar con precisión la magnitud de riesgo materno o fetal de parto antes de su inicio. El riesgo relativo (RR) de parto frente a la continuación del embarazo está influenciado por factores tales como la edad gestacional, presencia o ausencia de madurez pulmonar fetal, la gravedad de la condición clínica, y el estado del cérvix<sup>13</sup>.

Las únicas opciones para finalizar la gestación, si no ha comenzado espontáneamente, son la inducción del trabajo de parto o la cesárea. Dados los mayores riesgos maternos asociados a la cesárea, la inducción del parto es la opción preferible ante la ausencia de contraindicaciones para el parto vaginal<sup>13</sup>.

Entre las indicaciones consensuadas en la actualidad por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) se encuentran<sup>13</sup>:

- Embarazo postérmino o prolongado<sup>13</sup>.
- Rotura prematura de membranas a término y pretérmino<sup>13</sup>.

- Estados hipertensivos del embarazo (preclamsia, eclampsia y síndrome HELLP)<sup>13</sup>.

- Diabetes mellitus materna<sup>13</sup>.
- Retardo del crecimiento fetal<sup>13</sup>.
- Embarazo gemelar<sup>13</sup>.
- Corioamnionitis<sup>13</sup>.
- Desprendimiento prematuro de placenta<sup>13</sup>.
- Muerte fetal intraútero<sup>13</sup>.

Hay otras sociedades, como la Sociedad de obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) o el Colegio Americano de Ginecólogos y obstetras (ACOG), que además de las indicaciones anteriores, también justifican una inducción en los siguientes casos<sup>22-23</sup>:

- Diabetes gestacional<sup>22-23</sup>
- Enfermedad autoinmune a término o cerca de esta<sup>22-23</sup>.
- Problemas de logística entre los que consideran, parto muy rápido anterior o que vivan a una distancia muy larga del hospital donde desean parir<sup>22-23</sup>.
- Una muerte anteparto en gestación anterior<sup>23</sup>
- O problemas psicosociales<sup>22</sup>

A la hora de inducir un parto hay mucha variabilidad y en ocasiones dicha inducción no se ajusta a las indicaciones que las Asociaciones científicas establecen. En un estudio realizado en América se establece que el 15% de las inducciones que se realizaron, no estaban dentro de los criterios establecidos<sup>24</sup>.

Pero también tenemos que hablar de contraindicaciones de inducción del parto, son circunstancias en las que los riesgos maternos y/o fetales asociados al parto vaginal, y por lo tanto a la inducción, son mayores que los riesgos asociados con el parto por cesárea, por lo tanto, la inducción del parto suele estar contraindicada<sup>13-25</sup>.

- Cesárea anterior clásica o corporal.
- Embarazo tras rotura uterina.

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

Dentro de las inducciones del parto, voy a referirme a los dos motivos que vamos a emplear en nuestro estudio, como son la bolsa rota y las gestaciones cronológicamente prolongadas o embarazo en vías de prolongación o prolongado.

#### **EMBARAZO PROLONGADO O EN VÍAS DE PROLONGACIÓN**

Es el embarazo que dura más de 42 semanas (> 294 días), o 14 días después de la fecha probable de parto (FPP). Esta definición está avalada por Organizaciones Internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (OMS, FIGO, ACOG)<sup>2</sup>.

Dentro de las complicaciones perinatales en los embarazos prolongados podríamos encontrar síndrome de aspiración meconio, complicaciones del cordón umbilical, asfixia, neumonía, sepsis, convulsiones y distocia del hombro<sup>26</sup>.

Según la Guía Inglesa de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), las mujeres con embarazos sin complicaciones deben tener todas las oportunidades para que se desencadene el parto de manera espontánea<sup>25</sup>.

A las mujeres con embarazos sin complicaciones por lo general debe ofrecerse inducción del parto entre 41 + 0 y 42 + 0 semanas para evitar los riesgos de un embarazo prolongado. El momento exacto debe tener en cuenta las preferencias de la mujer y las circunstancias locales<sup>25-26</sup>.

Si una mujer decide no inducirse el parto, su decisión debe ser respetada. Los profesionales de la salud debemos valorar el cuidado de la mujer y su feto desde entonces, hasta la finalización. A partir de las 42 semanas, a las mujeres que declinan la inducción del trabajo de parto se les debería ofrecer un aumento de la vigilancia prenatal consistente en una cardiotocografía por lo menos dos veces por semana y una estimación por ultrasonido de la cantidad de líquido amniótico<sup>25</sup>.

### ***ESTUDIOS DE BIENESTAR FETAL ANTEPARTO***

---

En el embarazo, son varias las situaciones que presentan un mayor riesgo para la salud fetal, entre ellas podemos destacar el embarazo prolongado, la hemorragia vaginal, los movimientos fetales reducidos y la rotura de membranas prolongada<sup>27</sup>.

A la hora de optar por una conducta expectante para que se desencadene el parto, tenemos que realizar un control del bienestar materno fetal, para lograr el objetivo deseado de evitar que ocurran muertes intraútero y ayudar a mejorar los resultados perinatales. Vamos a reflejar diferentes métodos que se han estudiado para mejorar los resultados, unos son más acertados que otros. Entre ellos tenemos<sup>28-29</sup>:

Recuento de movimientos fetales por parte de la madre. Los movimientos fetales reducidos pueden indicar deterioro en el estado del feto, que puede ser debido a la insuficiencia placentaria crónica. Las observaciones clínicas indican

que las madres comúnmente perciben una ausencia o una reducción de los movimientos del feto durante algunos días antes de la muerte del feto. Por este motivo, los cuidadores recomiendan la monitorización de los movimientos fetales y las madres la utilizan espontáneamente para evaluar el bienestar del feto. Este método no se ha demostrado que tenga utilidad en las gestaciones prolongadas, por lo que no se justifica su utilización aislada y sistemática como predictivo de bienestar fetal en dichas gestaciones para prevenir los efectos indeseados<sup>28-29</sup>.

Aunque hay autores que refieren que si se les proporciona una buena información a las mujeres de cómo deben realizar el control de los movimientos fetales, disminuiría el número de muertes neonatales intraparto, habla en gestaciones en general y no en gestaciones prolongadas o en vías de prolongación<sup>30</sup>.

Otro método sería la evaluación del líquido amniótico por medio de ecografía, midiendo la bolsa vertical de mayor tamaño, en inglés, single deepest pocket (SDP) que parece más fiable que la medición de los cuatro cuadrantes<sup>31</sup> y que daba pie a mayor intervencionismo. De todas maneras, la medición del saco o laguna mayor, no deja de ser algo subjetivo, que depende en gran medida del ecografista que esté realizando la técnica<sup>32</sup>.

Los criterios que se utilizarían para poder considerarlo como predictivo de bienestar fetal, serían, una bolsa de 2 cm sería suficiente con realizar medición semanal en gestaciones menores de 41 semanas, mientras que si está entre 1-2 cm los controles deberían ser dos veces por semana. La medida de la bolsa vertical de mayor tamaño para evaluación del volumen de líquido amniótico durante la vigilancia fetal parece ser la mejor opción, ya que el uso del índice de líquido amniótico aumenta la tasa de diagnóstico de oligoamnios o hidramnios y la tasa de inducción del parto sin mejorar los resultados perinatales<sup>33-34</sup>.

En los últimos años, el método más utilizado para la vigilancia del bienestar fetal en gestaciones prolongadas o en vías de prolongación sería la monitorización no estresante (NST), que pretende evaluar en condiciones basales, el estado de salud del feto, mediante el registro de la frecuencia cardiaca fetal<sup>9</sup>.

La cardiotocografía prenatal es el registro electrónico continuo de la frecuencia cardíaca fetal que se obtiene mediante un transductor de ultrasonido colocado sobre el abdomen materno. A veces se denomina monitorización electrónica fetal o test no estresante. Los criterios actuales de prueba consideran que un NST es reactivo si hay dos aceleraciones superiores a 15 latidos por minuto de amplitud y 15 segundos de duración en una ventana de 20 minutos para embarazos a término y 10 latidos por minuto de amplitud y 10 segundos de duración para las edades gestacionales menores de 32 semanas<sup>35</sup>.

Otro método sería el test de oxitocina o prueba de POSE, cuando el test no estresante presenta alteraciones, la realización de un test de oxitocina o prueba de POSE podría ser útil, ya que posee un buen valor predictivo negativo<sup>9</sup>. Esta prueba valora la respuesta de la frecuencia cardíaca fetal al estrés simulado por el trabajo de parto. Se trata de conseguir mediante la administración de oxitocina o estimulación del pezón, una dinámica uterina adecuada (3 contracciones de buena intensidad cada 10 minutos). Son suficientes 10 contracciones para poder valorar el test estresante<sup>32</sup>.

Sin embargo, a lo que se tiende en la actualidad es a una estrategia que combinaría el registro cardiotocográfico externo con la medición ecográfica del líquido amniótico, parecen tener una sensibilidad mayor a la hora de detectar signos de compromiso fetal, aunque la diferencia existente en las características de la muestra en los diferentes estudios impide establecer de forma categórica cuál es el mejor protocolo para la vigilancia del feto en la gestación prolongada o en vías de prolongación<sup>9</sup>.

## **OPCIONES DE MANEJO DE EMBARAZOS PROLONGADOS O EN VÍAS DE PROLONGACIÓN**

---

El propósito de todos los profesionales que trabajamos con madres y fetos, sería el que ambos lleguen al término de la gestación y que ambos estén en buenas condiciones, evitando en lo posible efectos indeseados para ambos.

Con el fin de disminuir los riesgos fetales y maternos en edades gestacionales avanzadas, se han estudiado varias estrategias, aunque no existe consenso acerca de cuál es el método de control más adecuado, ni de qué fecha debe considerarse la más idónea para finalizar el embarazo. Para la SEGO, en la actualidad las dos opciones en el manejo del embarazo en vías de prolongación son<sup>9</sup>:

- Conducta expectante con vigilancia materno-fetal y finalización de la gestación en la semana 42<sup>9</sup>.
- Finalización de la gestación en la semana 41<sup>a</sup>, independientemente del estado del cuello uterino<sup>9</sup>.

Teniendo en cuenta que la mortalidad fetal, aumenta globalmente de forma significativa desde la semana 41 en adelante<sup>36-37-38</sup>. El riesgo que existiría en la semana 40 frente al de las semanas 41, 42 y semana 43, muestra incremento del riesgo de 1.5, 1.8 y 2.9 respectivamente<sup>26</sup>. Y, de hecho, los estudios valoran un incremento de 6 veces el riesgo de muerte fetal entre las semanas 37 y la 42<sup>26-39</sup>. Además de la muerte neonatal, la gestación prolongada aumenta los fetos macrosomas y la aspiración meconial<sup>40</sup>.

Una política de inducción del parto en comparación con el manejo expectante se asocia con menos muertes perinatales (teniendo en cuenta todas las causas) y menos cesáreas. En cuanto a la morbilidad neonatal, pueden aparecer síndrome de aspiración meconial si se induce posttermino, aunque no

se observaron diferencias significativas en la tasa de ingreso de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales(UCIN) <sup>41</sup>.

Sin embargo, el riesgo absoluto de muerte perinatal es pequeño. Las mujeres deben ser aconsejadas apropiadamente con el fin de tomar una decisión informada entre la inducción programada para un embarazo postérmino o en vías de prolongación o la supervisión sin inducción o inducción más tarde <sup>41-42</sup>.

Todos estos datos son para gestaciones en vías de prolongación sin que haya ninguna otra causa, si además el feto presenta bajo peso, se incrementa el riesgo de nacer con distrés respiratorio, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y trombopenia y existe un porcentaje de muerte de 19.8 por mil frente al 1 por mil en niños que tenían un peso normal<sup>43-44</sup>.

Se ha considerado que aumentan las cesáreas, sin embargo, para otros autores la inducción electiva del trabajo de parto se asocia con una disminución de las probabilidades de parto por cesárea en comparación con el manejo expectante<sup>45</sup>.

No hay consenso sobre el momento óptimo de la inducción, habiendo una gran variabilidad en la práctica clínica. La política relativa a embarazos de bajo riesgo de 41 semanas o más, en los Países Bajos varía desde el manejo expectante hasta 42 semanas, sin vigilancia adicional, hasta una o dos veces por semana monitorización fetal mediante cardiotocógrafo y vigilancia por ultrasonido a partir de 41 semanas e inducción de parto a las 42 semanas o inducción a partir de las 41 semanas. Hasta ahora, el acuerdo interdisciplinario entre la organización de matronas holandesas y la sociedad holandesa de obstetricia y ginecología con respecto a embarazo posttermino en los Países Bajos, indica los cuidados secundarios y la inducción del trabajo a partir de 42 semanas. Sin embargo, cada vez más hospitales están convirtiendo su política en inducción de trabajo a las 41 semanas, aunque no hay consenso sobre este cambio de política<sup>46</sup>.

## **BOLSA ROTA**

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de las membranas amnióticas que sucede antes del inicio espontáneo del trabajo de parto. Si sucede antes de las 37<sup>a</sup> semana, se conoce como RPM pretérmino y en aquellos casos que ocurre antes de la 24<sup>a</sup> semana de gestación, hablamos de RPM antes de la viabilidad fetal<sup>47</sup>.

La rotura de las membranas amnióticas en los embarazos a término, antes del inicio de la fase activa de parto, tiene una frecuencia entre el 8-10%<sup>48</sup>.

El manejo de estos partos no es uniforme, unos les ofrecen a las mujeres con rotura prematura de membranas una inducción inmediata del parto y otros una actitud expectante. La inducción inmediata tiene como ventajas que hay una disminución del tiempo entre la rotura de la bolsa y el parto y por tanto la disminución del riesgo de infección materna y/o fetal. Sin embargo, fue asociado con un mayor riesgo de cesáreas comparando los resultados con un manejo expectante del parto<sup>49-50-51-52</sup>.

En el estudio de Hannah, el mayor estudio randomizado hasta la fecha, no hubo definiciones claras con respecto al test de Bishop o el modo de inducción con prostaglandinas u oxitocina. Por lo tanto, el tratamiento más adecuado de las mujeres que rompen bolsa con índice de Bishop bajo no está claro<sup>50</sup>.

Ashwal, en un estudio publicado en 2016 y con 1171 mujeres con embarazo a término y bolsa rota, con un test de bishop < 7, comparó los resultados de las que habían sido inducidas con prostaglandinas E2 frente a las que siguieron un manejo expectante y concluyeron que las inducidas con prostaglandinas E2, tuvieron más riesgo de cesáreas (OR 8.27, CI 1.30–52.36, p = 0.025), la causa más frecuente fue el fracaso de inducción. Los resultados perinatales fueron similares en ambos grupos<sup>53</sup>.

En algunos estudios si se encontró un mayor riesgo de corioamnionitis en casos en los que el trabajo de parto fue prolongado al no inducir el parto hasta las 24 h<sup>54</sup>. Aunque hay muchos otros factores que influyen en el desarrollo de una corioamnionitis además de la rotura prolongada de las membranas. Aumentan el riesgo, el uso de catéteres de presión intrauterina, los electrodos de monitorización interna, las infecciones del tracto urogenital, las exploraciones vaginales frecuentes...<sup>55</sup>.

Para el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) cuando hay rotura prematura de membranas, la inducción rápida disminuye la probabilidad de desarrollo de corioamnionitis<sup>56</sup>, aunque un enfoque individualizado sería más razonable para Marowitz puesto que no hay evidencias claras para una inducción inmediata<sup>57</sup>.

En una revisión de la Cochrane, los análisis según el momento de la inducción (inducción inmediata versus inducción tardía) no mostraron diferencias en la sepsis neonatal de aparición temprana<sup>58</sup>.

### **VALORACIÓN PREINDUCCIÓN**

Muchas veces las condiciones del cuello uterino no son óptimas para la inducción del trabajo de parto, siendo en este caso prolongado, laborioso y con menos probabilidad de un nacimiento por vía vaginal. Por lo tanto, la maduración cervical o la preparación para la inducción deben evaluarse antes de seleccionar un método<sup>13</sup>.

La evaluación de las características del cuello uterino se ha considerado uno de los factores predictivos del pronóstico de la inducción del trabajo de parto, valorando las condiciones, podemos decidir la mejor manera de inducir el parto y que este llegue a su fin con las menores complicaciones posibles y aumentando las posibilidades de partos vaginales<sup>13</sup>.

Para llegar a conocer la maduración cervical existen diferentes métodos de valoración, entre ellos:

### **VALORACIÓN DEL CERVIX MEDIANTE EXPLORACIÓN**

En el año 1964 Edward Bishop, ideó un índice o test que en principio llamó “pelvic score” y más tarde tomó el nombre del autor, pasando a llamarse “Bishop score” y que servía para llegar a conocer el estado de maduración del cuello uterino, antes de iniciar la inducción del parto. Para la valoración de este test, se realiza una exploración vaginal, por medio de los dedos índices y corazón del explorador, y se evalúan cinco parámetros: Dilatación, borramiento, consistencia, posición cervical y el encajamiento fetal. A cada uno de los parámetros explorados, se les asigna una puntuación del 0 al 2 ó al 3, pudiendo ser su puntuación máxima de 13 puntos (tabla 1)<sup>59</sup>.

Hay un test de Bishop modificado, que sustituiría el borramiento por longitud en cm, y las puntuaciones quedaría 0 para >3 cm, 1 para >2 cm, 2 para >1 cm y 3 para 0 cm de longitud<sup>59</sup>.

Posteriormente, Burnett, realizó una nueva publicación con un nuevo índice, pero simplificando las puntuaciones. En este nuevo test, los valores van de 0 a 2 y la máxima puntuación que se puede obtener es 10. (Tabla 2)<sup>60</sup>.

A la hora de interpretar los valores que tenemos en el test, hay que tener en cuenta que valores por debajo de 4 representan a un cuello inmaduro, puntuaciones entre 4-7 corresponderían a cuellos intermedios y si la puntuación es superior a 7 sería un cuello maduro. En ausencia de un cérvix maduro o favorable, un nacimiento vaginal exitoso es menos probable y se recomendaría que en cuellos con puntuaciones en el test de Bishop por debajo de 6, se utilice alguna medicación o agente de maduración cervical antes de la inducción del parto<sup>61</sup>.

El test de Bishop en la especialidad de obstetricia, está ampliamente utilizado, sin embargo, en ningún momento se han validado. Y aunque ya he comentado, puntuaciones altas en el test de Bishop parece ser que determinan mayor posibilidad de parto vaginal <sup>62-63</sup>.

El test de Bishop es muy subjetivo ya que su puntuación puede variar dependiendo del explorador y afirman que hay variaciones intra e inter observadores, lo que conlleva a pensar que es un predictor pobre del resultado de la inducción del parto<sup>64</sup>, existe, además, una revisión que entre sus conclusiones está la de que el Test de Bishop, es un pobre predictor del resultado del parto y que se necesitarían más estudios al respecto, para poder concretar dicha información<sup>65</sup>.

Al igual que mantiene Gibson, cuando comparan mujeres primíparas que han sido inducidas con las que comienzan el parto espontáneamente, el estado del examen del cérvix no modificó el resultado. La posibilidad de parto espontaneo para las que comienzan con cuello favorable es del 50% frente al 47% de las que lo comienzan desfavorablemente<sup>66</sup>.

Para los autores que incluyen el parámetro paridad a la hora de realizar la valoración, se mejoran los resultados predictivos<sup>63</sup>.

Por otro lado, una Guía Canadiense de Práctica Clínica actualmente continúa recomendando la evaluación de test de Bishop en pre-inducción<sup>23</sup>.

## Test de Bishop original

<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Dilatación</b>	0	1-2	3-4	+5
<b>Borramiento</b>	0-30%	40-50%	60-70%	+80%
<b>Consistencia</b>	Duro	Semiduro	Blando	---
<b>Posición</b>	Posterior	Media	Anterior	---
<b>Encajamiento cabeza</b>	SES	I	II	III

*Tabla 1. Test de Bishop original. Elaboración propia*

## Test de Burnett

<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Dilatación</b>	<1 cm	1-2 cm	>3
<b>Borramiento</b>	0-30%	40-50%	>50%
<b>Consistencia</b>	Dura	Media	Blanda
<b>Posición</b>	Posterior	Media	Centrada
<b>Encajamiento cabeza</b>	SES	I	II

*Tabla 2. Test de Burnett. Elaboración propia*

## **VALORACIÓN DEL CERVIX MEDIANTE ECOGRAFÍA**

---

Fue durante los años 40, cuando se empezaron a introducir las primeras técnicas de ultrasonidos. Aunque no fue hasta 1957 cuando el Dr. Ian Donald inició los estudios obstétricos a partir de los estudios ultrasónicos provenientes del cráneo fetal<sup>67</sup>.

A partir de esta fecha se abre una gran oportunidad para la obstetricia puesto que se podían utilizar otra serie de parámetros para poder realizar una predicción de los resultados de las inducciones y partos que hasta entonces, únicamente valorábamos mediante los test antes mencionados. Pero hasta llegar a la conclusión de que los ultrasonidos y en concreto la medición de la longitud del cuello por medio de la ecografía vaginal era un mejor predictor a la hora de valorar los resultados de las inducciones y partos que los test de Bishop y Burnett, se realizaron múltiples estudios comparativos<sup>68-69-70-71</sup>.

Muchas de las investigaciones muestran una superioridad en cuanto a la medición del cuello uterino para predecir los resultados de las inducciones del parto o para el parto en sí en comparación con la valoración del test de Bishop<sup>71-72</sup>.

En estudios como el de Park se observa que las mediciones ecográficas transvaginales de la longitud cervical predijeron así de forma independiente la inducción fallida en mujeres nulíparas. Sin embargo, este valor predictivo es muy bajo y socava su utilidad clínica como predictor de la inducción fallida<sup>70</sup>.

El que no hay evidencia de la superioridad de la medición del cuello por ultrasonidos quedó patente en otro estudio<sup>65</sup>. En los años 2007 y 2013 se publican unas revisiones donde se concluye que la medición del cuello uterino mediante ultrasonidos, no es un buen predictor del resultado del parto<sup>73-74</sup>.

## ***FIBRONECTINA FETAL***

---

La fibronectina fetal es una glucoproteína 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. En condiciones normales, la fibronectina fetal se halla en niveles muy bajos en las secreciones cervicovaginales. Los niveles superiores o iguales a 50 ng/ml a las 22 semanas de gestación o más se han asociado con un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo<sup>75</sup>.

De hecho, hay muchos estudios que utilizan la fibronectina fetal como predictor de partos pretérminos como marcador único, tiene alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos para detectar parto pretérmino. La longitud cervical por sí sola no es suficiente para considerarse único marcador por su baja sensibilidad y valor predictivo positivo para detectar riesgo de nacimiento pretérmino en pacientes con o sin síntomas. Ambos marcadores son útiles para determinar pacientes en riesgo de parto pretérmino por su alta especificidad y valor predictivo negativo<sup>75-76</sup>.

Dos estudios recientes han comparado y combinado la fibronectina fetal con la longitud cervical como un predictor de parto pretérmino en mujeres asintomáticas, y ambos encontraron que la fibronectina fetal sería una prueba superior. Zhou et al., encontró la presencia de fibronectina fetal para mejorar el valor predictivo de disminución de la longitud cervical mientras que Bolt concluyó que la fibronectina fetal era una prueba superior, a la cual la longitud cervical no aportó ningún beneficio<sup>77-78</sup>.

Hay muy pocos estudios para gestaciones a término. Y entre los pocos publicados existe una controversia clara, mientras que la evaluación del contenido de fibronectina de las secreciones cervicovaginales constituye un instrumento viable en el proceso de toma de decisiones previo a la inducción del

parto<sup>79</sup>. Para otros, la fibronectina fetal no predice el parto vaginal en mujeres nulíparas que requieren maduración cervical preinductiva<sup>80</sup>.

Se necesitan estudios que demuestren la eficacia para la predicción de las mujeres candidatas a la inducción exitosa.

## **MÉTODOS DE MADURACIÓN CERVICAL Y/O INDUCCIÓN DEL PARTO:**

A lo largo de la historia, se han ido introduciendo diferentes métodos para madurar el cuello uterino y así poderse desencadenar el parto, se han utilizado mecanismos no farmacológicos y otros para los que sí se utiliza algún tipo de fármaco. Los enfoques no farmacológicos para la maduración cervical y/o la inducción del parto han incluido compuestos a base de hierbas, aceite de ricino, baños calientes, enemas, relaciones sexuales, estimulación mamaria, acupuntura, acupresión, estimulación nerviosa transcutánea y modalidades mecánicas. De estos métodos no farmacológicos, sólo los métodos mecánicos como la sonda de Foley, han demostrado eficacia para la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto. Aunque en nuestros medios no son utilizados<sup>61</sup>.

Los métodos que se han empleado para la inducción del parto han sido múltiples, centrándonos en las drogas mencionaremos por su importancia la oxitocina y las prostaglandinas (PG) y dentro de estas últimas la dinoprostona y el misoprostol. La oxitocina tiene la desventaja del alto porcentaje de fallos cuándo el cérvix es desfavorable<sup>81</sup>.

Las prostaglandinas, han ido ganando terreno a la oxitocina en los últimos decenios, principalmente para la preinducción/inducción del parto, cuándo el cérvix es inmaduro, pero para decidirnos por una u otra es necesario conocer cuál es más eficaz y además tiene el perfil de seguridad materno-fetal más seguro<sup>81</sup>.

Desde principios de los años 90, el fármaco más estudiado e investigado en el campo de la salud sexual y reproductiva ha sido indiscutiblemente el misoprostol. Actualmente, la OMS lo incluye en la lista modelo de medicamentos esenciales para la interrupción temprana del embarazo, el tratamiento médico del aborto retenido y la inducción del trabajo de parto<sup>81</sup>.

Cuando la puntuación de Bishop es favorable, el agente farmacológico preferido es oxitocina<sup>82</sup>.

Y si no es el caso, de que ese cuello esté favorable, lo que los estudios recomiendan sería, la preparación del cuello uterino con PG antes de iniciar la inducción en mujeres primigrávidas para mejorar el éxito de la inducción<sup>82</sup>.

Pasamos a explicar cada uno de los métodos de preinducción e inducción.

## **OXITOCINA**

La oxitocina es una hormona producida principalmente en el hipotálamo y secretada por la hipófisis posterior de manera pulsátil, al igual que el resto de las hormonas hipotálamo-hipofisarias. Fue sintetizada por Du Vigneaud en 1953 y tiene un ligero parecido espacial con la hormona antidiurética, por lo que posee un mínimo efecto antidiurético y vasopresor a dosis bajas<sup>83</sup>.

La oxitocina puede ser administrada tanto por vía parenteral como por vía mucosa. En el parto se emplea la vía intra venosa (IV), con el fin de controlar adecuadamente las dosis y poder suprimir su administración en caso de aparición de efectos secundarios<sup>83</sup>.

La oxitocina se transporta sin unirse a proteínas. La vida media farmacológica en plasma tras la respuesta inicial es de 3-4' y se requieren de 20-30' para alcanzar una concentración estable, motivo por el que la dosis se puede

aumentar tras este intervalo, si es necesario. Debe ser administrada de forma continua en bomba de perfusión<sup>83-84</sup>.

Las indicaciones serían<sup>83</sup>:

- Durante el embarazo: prueba de sobrecarga con oxitocina.
- Durante la primera y segunda fase del parto: inducción y estimulación del trabajo de parto.
- Durante el alumbramiento: alumbramiento dirigido, profilaxis y tratamiento de la hemorragia puerperal por atonía, etc...

Evidencia reciente también implica la oxitocina en comportamientos sociales, incluyendo el comportamiento de los padres, la formación de vínculos sociales y el manejo de experiencias estresantes. La oxitocina es sensible a los factores de estrés, y desempeña un papel en la regulación del sistema nervioso central y autonómico, incluidos los efectos sobre la función inmune y cardiovascular<sup>85</sup>.

La liberación periférica de oxitocina es importante para el parto y la lactancia<sup>86</sup>.

Resultados describen mecanismos sinápticos fundamentales mediante los cuales la oxitocina aumenta la importancia de los estímulos sociales acústicos<sup>87</sup>.

## **PROSTAGLANDINAS: DINOPROSTONA Y MISOPROSTOL**

Las prostaglandinas (PG) son unas sustancias naturales derivadas del ácido prostanoico. Su administración produce aumento de la actividad y la coordinación uterina, lo que provoca contracciones que son prácticamente indistinguibles de las producidas por la oxitocina<sup>83</sup>.

Existen varias prostaglandinas. Las utilizadas en obstetricia son la E1 (uno de cuyos derivados es el misoprostol), la E2 (dinoprostona) y la F2 $\alpha$  (carboprost). La vida media de la F2 $\alpha$  es menor de un minuto y la de la E2 es de 3-5 minutos. Existen diferentes vías para la administración de las prostaglandinas, pero la F2 $\alpha$  tiene muchos efectos secundarios por vía oral y para la E2, la vía vaginal e intracervical son las más seguras<sup>83-84</sup>.

Las indicaciones serían<sup>83</sup>:

- Maduración cervical previa a legrados por aborto del primer trimestre.
- Maduración cervical y evacuación uterina en gestaciones con biometría de 12-23 semanas de amenorrea.
- Maduración cervical en la pre-inducción de gestantes de >23 semanas, con test de Bishop desfavorable e indicación para terminar la gestación.
- Hemorragias posparto o post-evacuación uterina.

El misoprostol, análogo sintético de prostaglandina E1, fabricado originalmente para la prevención y el tratamiento de la úlcera péptica, es tanto más eficaz como la dinoprostona y la oxitocina para la inducción del parto<sup>88-89</sup>. Cuesta mucho menos que la dinoprostona y no requiere ser almacenado en lugar refrigerado. Además, a diferencia de la oxitocina, no restringirá la movilidad de los pacientes durante el trabajo de parto<sup>90</sup>.

Desde el año 2012 se han comercializado en España dos preparados con misoprostol como principio activo y autorizados por la Agencia Española del Medicamento para su uso en Obstetricia y Ginecología (Misofar® 200 µg y Misofar® 25 µg, ambas presentaciones en forma de comprimidos vaginales). Las condiciones de prescripción y uso señalan que son exclusivamente para uso hospitalario<sup>91</sup>.

Misofar® 200 µg estaría indicado para “la dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina”<sup>91</sup>.

Misofar® 25 µg tiene en la ficha técnica la indicación de “maduración cervical e inducción del parto a término, especialmente en casos de cuello uterino inmaduro, siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas”<sup>91</sup>.

También disponemos en la farmacopea de otros preparados de misoprostol pero que no tienen autorización para su uso durante el embarazo, por lo que de emplearse a de hacerse de acuerdo a la normativa exigida para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas como uso compasivo. Entre ellos está el Cytotec® en comprimidos de 100 y 200 µg<sup>91</sup>.

## ***COMPARATIVA EN LA UTILIZACIÓN DE LOS MÉTODOS FARMACOLÓGICOS DE INDUCCIÓN***

---

Son muchos los estudios que comparan la utilización de los diferentes métodos farmacológicos a la hora de comenzar una inducción, voy a referirme a algunos de ellos.

En 2005 Elbasan, realizó un estudio con ciento cuarenta gestantes en las que comparaba la utilización de oxitocina y misoprostol, incluyó 70 en cada grupo. Entre los resultados, destacó que el intervalo entre la inducción y el parto

fue significativamente más corto en el grupo misoprostol ( $8,2 \pm 1,1$  vs  $12,04 \pm 1,5$  h) que en el grupo oxitocina. La tasa de parto vaginal fue significativamente más alta en el grupo de misoprostol, y la tasa de cesárea fue significativamente más baja en este grupo. Igualmente, menos neonatos fueron transferidos a pediatría en el grupo de misoprostol<sup>92</sup>.

Por lo tanto, en comparación con la oxitocina, el misoprostol es un agente efectivo y seguro para la inducción del parto a término<sup>92</sup>.

Otro estudio realizado entre 2008 y 2010 por Aalami-Harandi, con 260 mujeres incluidas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos según el método de tratamiento, misoprostol u oxitocina. El grupo de misoprostol recibió 25 µg cada 2 horas durante 24 horas la inducción. El grupo de oxitocina recibió una infusión de 10 unidades internacionales (UI) comenzando a 6 mililitro hora que se incrementó gradualmente hasta conseguir dinámica. Se registró el tiempo desde la inducción hasta el comienzo de la fase activa de parto y las inducciones que fueron exitosas dentro de las 12, 18 y 24 horas. Entre los resultados destacan, que el fracaso de la inducción, que condujo a la cesárea, fue de alrededor del 38,3% en el grupo con oxitocina y significativamente menor en el grupo misoprostol (20,3%) ( $p < 0,001$ ). Además, los intervalos de tiempo medios entre la inducción a la fase activa y el parto de este grupo fueron significativamente menores que el grupo misoprostol ( $10,1 \pm 6,1$  y  $13,2 \pm 7,7$  frente a  $12,9 \pm 5,4$  y  $15,6 \pm 5,1$  horas respectivamente. Ambos valores fueron  $< 0,05$ ). Las complicaciones maternas y fetales fueron similares entre los grupos excepto los síntomas gastrointestinales que se encontraron con más frecuencia en el misoprostol (10,9 versus 3,9%,  $p = 0,03$ )<sup>93</sup>.

El misoprostol es un fármaco seguro y eficaz con pocas complicaciones para la inducción del parto. El fracaso se observa menos con el misoprostol y las cesáreas son menos frecuentes que si lo comparamos con la oxitocina<sup>93</sup>.

En un ensayo clínico en 2012 con 60 primíparas, Bakhtiyari vio que el tipo de variable de tratamiento, la causa de ingreso y la historia de hipertensión mostraron una asociación significativa con el aumento o disminución del tiempo para lograr contracciones regulares y adecuadas para el parto ( $p < 0,05$ ). Los

resultados de la prueba t en dos grupos de intervención y control mostraron que hasta tres horas después de recibir el tratamiento asignado, no hubo significación estadística entre los dos grupos de estudio, pero luego vemos claramente el mejor impacto del fármaco misoprostol en el grupo de intervención ( $p = 0,014$ )<sup>94</sup>.

También concluye que el uso de misoprostol es más eficaz en la inducción del parto con el fin de reducir el tiempo para alcanzar contracciones eficaces. Por tanto, constituye una alternativa a la oxitocina<sup>94</sup>.

En 2015 Grimm en su estudio con 121 multíparas compara la utilización de misoprostol vaginal u oxitocina IV, afirma que el misoprostol fue un agente de inducción eficaz y seguro en gestantes multíparas a término, pero el intervalo de tiempo hasta el parto, no resultó más corto. El misoprostol es una opción práctica para la inducción en gestantes y tiene ventajas potenciales con respecto al costo, facilidad de la administración y tiempo de lactancia<sup>95</sup>.

Si la comparación se realiza entre prostaglandina vaginal E2 y oxitocina, encontramos varios estudios.

Un ensayo aleatorio con prostaglandina vaginal E2 versus oxitocina para inducción del parto a término con rotura prematura de membranas. Con 240 mujeres con embarazos únicos a  $\geq 37$  semanas, sin cicatriz uterina previa, presentaciones de vértices, bolsa rota de  $\geq 12$  horas y puntuaciones de Bishop de  $\leq 6$  fueron asignadas aleatoriamente para recibir oxitocina o PGE2 vaginal<sup>96</sup>. Los resultados primarios fueron el tiempo desde la inducción hasta el parto y el modo de parto. El tiempo transcurrido desde la inducción del parto hasta el comienzo del parto activo fue significativamente más corto en el grupo de oxitocina que en el grupo de PGE2 ( $4,9 \pm 4,1$  frente a  $8,5 \pm 3,6$  horas;  $p = 0,02$ ). El tiempo desde la inducción hasta el momento del nacimiento, también fue significativamente más corto en el grupo con oxitocina ( $3,4 \pm 1,5$  frente a  $9,6 \pm 4,7$  horas,  $p = 0,02$ ). Las tasas de parto por cesárea fueron estadísticamente similares en los grupos de oxitocina y PGE2 (18,3 vs 20,0%,  $p = 0,81$ ). Los resultados neonatales fueron comparables en ambos grupos. Concluye que el tratamiento con oxitocina parece ser superior a la administración vaginal de

prostaglandinas E2 para inducir el parto en embarazos a término sin complicaciones con bolsa rota y condiciones desfavorables<sup>96</sup>.

Si la comparativa se realiza entre el misoprostol vaginal, la dinoprostona y la oxitocina. Hofmeyr en una revisión para la Cochrane que incluye 121 ensayos clínicos con más de 10.000 mujeres, encuentra que el misoprostol vaginal es más efectivo que la dinoprostona (RR 1,19; IC 95% 1,12-1,27) y la oxitocina para la inducción del parto, (consigue mayores tasas de parto vaginal en las primeras 24 horas, siendo las diferencias estadísticamente significativas). Pero las tasas de hiperestimulación (RR 1,91; IC 95% 1,30-2,81) y meconio (RR 1,41; IC 95% 1,08-1,84) están incrementadas con dosis superiores de 25 mcg. de misoprostol, pero esto no origina mayores tasas de morbilidad perinatal, aunque si es motivo de preocupación. No se sabe si este aumento en la tasa de meconio es debido a la polisistolia o a un efecto directo del misoprostol sobre el intestino fetal. La conclusión es que dosis de misoprostol superiores a 25 mcg cada 4 horas son más efectivas que los métodos convencionales de maduración cervical, pero con mayores tasas de hiperestimulación<sup>97</sup>.

Otros datos a favor del misoprostol son: que es barato y se puede mantener a temperatura ambiente, por contra, la dinoprostona es cara y necesita estar en el frigorífico<sup>97</sup>.

Trabajos como los de Austin, Shakya y Silfeler, publicados en el año 2010, también señalan, que el misoprostol es más efectivo (mayor tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas) que la dinoprostona, y que el perfil de seguridad fetal (no hay diferencias en la tasa de hiperestimulación) es similar entre ambos. Incluso Shakya señala que tiene mejor perfil de seguridad fetal que la dinoprostona en los países en vías de desarrollo<sup>98-99-100</sup>.

Para Chen, en un meta análisis publicado en 2016 el misoprostol vaginal tiene la mayor probabilidad (100%) de ser la mejor opción de tratamiento para conseguir el desenlace del parto en las siguientes 24 h del inicio de la inducción, la dinoprostona vaginal tiene la probabilidad más alta (95%) de ser el segundo mejor método de tratamiento, seguido de la sonda de Foley, con un 59% de probabilidad y es clasificado en la tercera posición<sup>101</sup>.

Por tanto, hoy en día, el “gold standard” para la maduración cervical y la inducción del parto es el misoprostol vaginal, en dosis de 25-50 mcg cada 4-6 horas<sup>102-103</sup>.

El misoprostol se puede administrar por varias vías, oral, vaginal, rectal y sublingual. En general, la vía vaginal parece tan efectiva como las otras vías. Sin embargo, la ruta vaginal parece estar asociada a mayor incidencia de hiperestimulación uterina que en el resto de las vías, lo que puede comprometer la seguridad fetal y que parece estar relacionado con la dosis<sup>104-105</sup>.

La vía oral también es efectiva y además tiene el beneficio de la ruta de administración, la cual es mejor tolerada por las mujeres.

Alfirevic, en un meta análisis para la Cochrane, sobre 56 ensayos clínicos con más de 11.000 mujeres, encuentra que con el misoprostol oral dosificado hay menor tasa de cesáreas que con la dinoprostona, siendo el resto de los resultados similares. Cuando se compara con el misoprostol vaginal, no hay diferencias en los resultados primarios, pero si hay menor tasa de neonatos con Apgar bajo, concluye diciendo que parece que el misoprostol oral es más seguro para el feto que el vaginal y que los clínicos deberíamos usar dosis de 20-25 mcg en solución<sup>106</sup>.

Además, la vía oral tiene la ventaja de un comienzo de acción más rápido que la vía vaginal y como ya hemos señalado, es mejor tolerada por las mujeres<sup>107</sup>.

Dosis de 50 mcg o menores tienen similares tasas de eficacia que tasas mayores, pero la tasa de hiperestimulación se reduce progresivamente al disminuir la dosis del fármaco. Pero obtener de forma segura dosis inferiores a 50 mcg dividiendo un comprimido de misoprostol de 200 mcg es impreciso y por tanto poco seguro. Se ha encontrado que solo en el 56% de los casos conseguiríamos la dosis que buscamos partiendo la pastilla en ocho porciones (si deseamos 25 mcg), lo que nos conduciría a una dosis insuficiente o excesiva y que originaría fallo en la inducción o hiperestimulación. Para mejorar la

precisión se puede emplear una solución oral de misoprostol, para ello disolveríamos un comprimido de misoprostol (200 mcg) en un vaso con 200 mililitros de agua. Así, obtendríamos una solución de misoprostol a una concentración de 1 mcg/ml. Además, esta concentración nos permitiría dosificar el misoprostol, al igual que ocurre con la oxitocina, en función de la respuesta uterina, esta preparación es estable durante 24 horas y esta forma de dosificar es más exacta que partir el comprimido de misoprostol<sup>108</sup>.

Desde el punto de vista de la farmacocinética, el misoprostol en solución acuosa comienza su acción (4 minutos, rango 2-5 min.) más precozmente que en tabletas (6 min., rango 4-10 min), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ )<sup>109</sup>. Además, la media de la actividad uterina de la solución oral de misoprostol dentro de los primeros 15 minutos es mayor que con la vía oral, rectal y vaginal y a partir de esos minutos declina gradualmente. Por tanto, el efecto de la solución comenzaría más precozmente que el resto de las vías, pero además su vida media es más corta cuando se compara con la vía oral o vaginal, lo que puede suponer una ventaja, dado la variable respuesta de las mujeres al misoprostol y el posible riesgo de hiperestimulación<sup>109-110</sup>.

Basándose en estas atractivas características descritas para la solución oral, en los últimos años han aparecido varios artículos analizando esta vía. Además, en algunos artículos se ha empleado la propiedad de esta nueva vía, que se puede dosificar en función de la respuesta uterina.

Cheng en el año 2008, realiza un ensayo clínico con 207 gestantes, comparando 25 mcg de misoprostol vaginal cada 4 horas, hasta que haya dinámica adecuada con misoprostol en solución de forma dosificada, comenzando con 20 mcg/h y aumentando progresivamente, si no hay respuesta, a 40 y 60 mcg/h. Con los siguientes resultados: 17% de cesáreas en el grupo de misoprostol vaginal y 4% en el grupo de solución oral (RR 0,20 IC95% 0,07-0,62) y una tasa de hiperestimulación del 12 y 0% respectivamente (RR0,08 IC95% 0,01-0,61), aunque el estudio se ha criticado posteriormente por la falta cegamiento en la administración de la medicación, la mayor proporción de nulíparas en el grupo de misoprostol vaginal (71,87% vs 43,6%) y la exclusión

de aquellas gestantes que solicitaron analgesia epidural, situación difícil de imaginarse hoy en día<sup>104</sup>.

Kundodyiwa en el 2009, realiza una revisión sistemática sobre el uso dosificado de una solución oral de misoprostol para la inducción del parto, comparado con el misoprostol vaginal, dinoprostona y oxitocina. Analiza 9 ensayos clínicos con más de 3.000 gestantes. Encuentra una reducción de la tasa de cesáreas del 18% (RR 0,82, Intervalo de confianza al 95% 0,71-0,96) y menor incidencia de hiperestimulación uterina con repercusiones sobre el monitor fetal. Concluye su trabajo señalando que con la solución oral de misoprostol a bajas dosis (20 mcg) hay la misma eficacia, pero menor incidencia de cesáreas y de hiperestimulación uterina. La dosis que recomienda son 20 mcg cada 2 horas, con un máximo de 6 dosis. Para la vía oral se propone un esquema de tratamiento más continuo que con la vía vaginal, ya que su efecto permanece menos tiempo, 2 horas frente a las 4 de la vía vaginal. Los resultados son similares comparando la dinoprostona vaginal frente al misoprostol dosificado en solución, pero las dosis que usa son más bajas (máximo 40 mcg/h) que las que posteriormente se han propuesto<sup>105</sup>.

Un trabajo interesante, incluido en la revisión de Kundodyiwa<sup>105</sup> es el de Dodd<sup>111</sup>. Realiza un ensayo clínico con más de 700 gestantes, comparando misoprostol en solución oral (20 mcg/h cada dos horas hasta un máximo de 6 dosis) frente a dinoprostona en gel vaginal (2 mg cada 6 horas, máximo dos dosis). Encuentra que la eficacia, los efectos secundarios y la seguridad son similares, pero señala que la dosis de misoprostol fue constante y por tanto no se dosificó en función de la respuesta y que probablemente la dosis que se administró fue muy pequeña y que aumentar la dosis en función de la respuesta puede ser más apropiado, así mismo señala que casi el 60% de las mujeres prefirieron la vía oral<sup>111</sup>.

Souza afirma, en función de sus resultados, que esta nueva formulación es eficaz y segura y propone la siguiente pauta: 20 mcg/h durante 6 horas, aumentar a 40 las siguientes 6 horas, posteriormente a 60 durante otras 6 horas y por último subir a 80, si no se consigue dinámica adecuada, aunque el 60% de las gestantes comienzan el parto con dosis de 20 mcg<sup>112</sup>.

Siguiendo esta pauta realizan un estudio multicentrico aleatorizado a triple ciego en 2011 con 200 mujeres asignadas al azar para recibir misoprostol en solución oral o vaginal. Los criterios de inclusión fueron: embarazo único a término, feto vivo, presentación cefálica, peso fetal estimado inferior a 4.000g, líquido amniótico superior a 5-cm y un índice de Bishop inferior o igual a seis. Se excluyeron las mujeres con cicatriz uterina previa, patrón fetal alterado, anomalías fetales, crecimiento fetal retardado, sangrado genital y contraindicaciones para el parto vaginal. La pauta para la dosis oral es la descrita anteriormente y la dosis vaginal fue de 25 mcg de misoprostol, cada seis horas, máximo de ocho dosis. Se calculó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%<sup>113</sup>.

Resultados: La frecuencia parto vaginal que no ocurrieron en 12h (81% vs. 85; RR 0,87, IC del 95%: 0,62 a 1,22) y 24 horas (63 vs. 58%; RR 1,11; IC del 95%: 0, 83 a 1,49) fue similar entre los grupos. No hubo diferencias en la frecuencia del síndrome de hiperestimulación del útero, el cuello uterino desfavorable con 12 y 24 horas, la necesidad de oxitocina, taquisistolia, analgesia epidural, los efectos secundarios y los resultados perinatales. Alrededor del 70% de las gestantes prefieren la solución oral<sup>113</sup>.

Conclusión: La solución oral dosificada era tan eficaz como la vía vaginal para la inducción del parto con misoprostol<sup>113</sup>.

Ming Ho en el año 2010 realiza un ensayo clínico comparando la administración de solución oral de misoprostol dosificada con la oxitocina dosificada para la estimulación del parto y encuentra que los resultados, tasa de partos vaginales en las primeras 12 y 24 horas, son similares. Propone el misoprostol como alternativa a la oxitocina para estimular el parto ya que la administración del misoprostol es más fácil, no necesita estar con el control de una bomba y el fármaco es estable a temperatura ambiente<sup>114</sup>.

Shi-Yann Cheng en el 2010 realiza un estudio para comparar los resultados según la paridad, encuentra una tasa de cesáreas del 8,2% en las nulíparas y del 0% en multíparas, siendo las tasas de hiperestimulación del 0% en ambos grupos. Propone la siguiente pauta: comenzar con 20 mcg/hora durante las primeras 4 horas, si no hay respuesta aumentar a 40 mcg/h las siguientes 4 horas y si no hay respuesta aumentar a 60 mcg/h durante 4 horas. Si posteriormente la dinámica no fuera adecuada se puede volver a dar 10 mcg/h. Señala que, en su centro desde la introducción de la pauta descrita en 2004, la tasa de cesáreas ha pasado del 13,68% en dicho año al 6,58% en el 2007<sup>115</sup>.

En 2014 Alfirevic publica una revisión comparando diferentes métodos farmacológicos para la inducción del parto<sup>116</sup>.

En 12 ensayos que compararon misoprostol oral con dinoprostona vaginal (3859 mujeres), las mujeres que recibieron misoprostol oral tuvieron 12% menos probabilidades de necesitar una cesárea (RR 0,88, IC del 95%: 0,78 a 0,99, 11 ensayos y 3592 mujeres). Hubo alguna evidencia de que tenían inducciones más lentas, pero no había otras diferencias estadísticamente significativas<sup>116</sup>.

Nueve ensayos (1282 mujeres) compararon misoprostol oral con oxitocina intravenosa. La tasa de cesárea fue significativamente menor en las mujeres que recibieron misoprostol oral (RR 0,77; IC del 95%: 0,60 a 0,98; pero tuvieron un incremento del líquido meconial (RR 1,65; IC del 95%: 1,04 a 2,60)<sup>116</sup>.

Treinta y siete ensayos (6417 mujeres) compararon misoprostol oral y vaginal y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados primarios de morbilidad / mortalidad neonatal grave o morbilidad materna grave o muerte. Los resultados para el parto vaginal no alcanzados en 24 horas, la hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal y la cesárea fueron muy heterogéneos. La hiperestimulación uterina con cambios en la FC, se vió en menor porcentaje en aquellos casos con dosis bajas de misoprostol vía oral. Y hubo menos fetos nacidos con Apgar bajos en el grupo oral (RR 0,60; IC del 95%: 0,44 a 0,82; 19 ensayos; 4009 bebés) y una disminución de la hemorragia postparto (RR 0,57; IC del 95%: 0,34 a 0,95; 10

ensayos, 1478 mujeres). Sin embargo, el grupo de misoprostol oral presentó un incremento de líquido meconial (RR 1,22, IC del 95%: 1,03 a 1,44, 24 ensayos, 3634 mujeres)<sup>116</sup>.

Los autores concluyen que: El misoprostol oral como agente de inducción es eficaz para lograr el nacimiento vaginal. Es más eficaz que el placebo, tan eficaz como el misoprostol vaginal y el porcentaje de cesáreas es menor que con la dinoprostona vaginal o la oxitocina<sup>116</sup>.

En una revisión publicada en 2016 se demostró que el misoprostol vaginal era el tratamiento más eficaz para lograr el parto vaginal en 24 horas, el catéter Foley fue el método de inducción menos probable y la dinoprostona intracervical, presentaba más hiperestimulación uterina con cambios en la FCF. El uso de misoprostol oral tenía la tasa más baja de cesárea comparada con el resto de las técnicas, excepto para el misoprostol vaginal. Aunque el misoprostol vaginal tuvo un buen rendimiento para conseguir el parto vaginal dentro de las 24 horas, fue a costa de tener la mayor incidencia de hiperestimulación uterina con cambios de la frecuencia cardiaca fetal FCF. En comparación con el misoprostol vaginal, el misoprostol oral tuvo una incidencia reducida de hiperestimulación uterina con cambios en la FCF, pero a expensas de menos partos vaginales en 24 horas. Comparando todos los otros métodos de maduración cervical, el misoprostol oral ocupó el primer lugar en términos de evitar el parto por cesárea, aunque la diferencia no era significativa en comparación con el misoprostol vaginal. Aunque las mujeres pueden apreciar un nacimiento rápido, el objetivo de la inducción es lograr un parto vaginal seguro. Se concluyó que, el misoprostol vaginal seguido de dinoprostona vaginal son los métodos más eficaces para la inducción del trabajo de 28 semanas de gestación en mujeres con membranas intactas, en cuanto al nacimiento dentro de las 24 horas siguientes; sin embargo, estos métodos están asociados con tasas más altas de hiperestimulación uterina con cambios adversos de la frecuencia cardiaca fetal. A diferencia de, la inducción con medios mecánicos como sería el catéter de Foley, el misoprostol oral y la dinoprostona intracervical, que tendrían la menor incidencia de hiperestimulación uterina con cambios en la FCF. El misoprostol oral fue el mejor método de inducción en

términos de menor probabilidad de parto por cesárea, y causó menos hiperestimulación uterina con cambios en la FCF que el misoprostol vaginal<sup>117</sup>.

Si se usa misoprostol oral, la evidencia sugiere que la dosis debe ser de 20 a 25 mcg en solución. Dado que la seguridad es la preocupación principal, la evidencia apoya el uso del fármaco oral sobre el vaginal. Esto es especialmente importante en situaciones donde el riesgo de infección ascendente es alto y la falta de personal significa que las mujeres no pueden ser monitorizadas continuamente<sup>116</sup>.

En función de todos estos trabajos podemos decir que parece que la administración de una solución oral de misoprostol, dosificada en función de la respuesta uterina, está asociada a una menor tasa de cesáreas y menor incidencia de hiperestimulación, que el misoprostol vaginal, gold standard para la preinducción/inducción del parto, en gestantes con cuello inmaduro. Además, el ser su vida media muy corta, puede ser de gran ayuda en caso de hiperestimulación uterina y probablemente un porcentaje alto de mujeres prefiera esta vía para la inducción del parto que la vaginal.

Una vez que el misoprostol en solución oral, administrado en forma dosificada en función de la respuesta uterina, ha demostrado su eficacia y perfil de seguridad satisfactorio como inductor de parto en general, es necesario comprobar estas características en nuestro medio y en situaciones clínicas concretas como la gestación en vías de prolongación o la rotura prematura de membranas, con feto vivo, situaciones que representan el 75% de las inducciones.

El objetivo general de este estudio es comparar la eficacia, seguridad y los efectos secundarios sobre la madre y el feto del misoprostol en solución oral dosificada, en función de la respuesta uterina, ya que esta es diferente para cada gestante, frente al “gold standard” para la preinducción/inducción del parto, el misoprostol vaginal, en nuestro medio y en situaciones clínicas concretas, que representa el 75% de las causas de las inducciones, la gestación en vías de prolongación (41 semanas) y la ruptura prematura de membranas.

<b>Estudio y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Métodos de inducción comparados</b>	<b>Resultados</b>
<b>Elbasa (2005)</b>	Estudio aleatorizado	Oxitocina/misoprostol vaginal	Con el misoprostol, partos más cortos, tasa de partos vaginales mayor y menos cesáreas. Menos ingresos de neonatos que con la oxitocina.
<b>Aalami-Harandi (2008-2010)</b>	Estudio aleatorizado	Oxitocina/misoprostol vaginal	Con el misoprostol menor tasa de cesáreas, y más síntomas gastrointestinales.  Para la oxitocina, menor tiempo hasta el trabajo de parto.  Complicaciones maternas y fetales similares para ambos grupos.
<b>Bakhtiyari (2012)</b>	Ensayo clínico	Oxitocina/misoprostol vaginal	Misoprostol reduce tiempos para alcanzar contracciones eficaces.
<b>Grimm (2015)</b>	Estudio aleatorizado	Oxitocina/misoprostol vaginal	Con la oxitocina partos más cortos.  Misoprostol agente de inducción eficaz.
<b>Kunt (2010)</b>	Ensayo aleatorio	Dinoprostona /oxitocina	Estudio para bolsas rotas y cuellos desfavorables.

			Tiempos más cortos hasta el parto en el grupo de la oxitocina. Tasa de cesáreas similares y resultados neonatales comparables.
<b>Hofmeyr (2010)</b>	Revisión de 121 trabajos	Misoprostol vaginal/oxitocina/ Dinoprostona	Misoprostol más eficaz que la PGE2 y la oxitocina.  Misoprostol más tasa de partos vaginales en primeras 24 horas. Más hiperestimulación a dosis superiores a 25 mcg. No más morbilidad neonatal.
<b>Austin (2010)</b> <b>Shakya (2010)</b> <b>Silfeler (2010)</b>	Estudios aleatorizados	Misoprostol vaginal/ Dinoprostona	Misoprostol más efectivo que PGE2, más tasas de partos en primeras 24 horas, igual tasa de hiperestimulación y seguridad fetal similar.
<b>Chen (2016)</b>	Ensayo clínico	Misoprostol vaginal/ dinoprostona/sonda de Foley	Misoprostol más partos en las primeras 24 horas
<b>Alfirevic (2006)</b>	Meta análisis 56 ensayos	Misoprostol oral/ Dinoprostona/misoprostol vaginal.	Misoprostol oral menor tasa de cesáreas que la dinoprostona, resto de resultados similares. Misoprostol oral más seguro con niños con menos Apgar bajos.

<b>Cheng (2008)</b>	Ensayo clínico	Misoprostol oral 20 mcg/h y progresando según respuesta /misoprostol vaginal 25 mcg	La oral menor tasa de cesáreas y de hiperestimulación.
<b>Kundodyiwa (2009)</b>	Revisión sistemática	Misoprostol oral/ misoprostol vaginal/ dinoprostona/oxitocina	La oral menor tasa de cesáreas y de hiperestimulación, y misma eficacia que el resto a dosis de 20 mcg cada dos horas frente a la vaginal cada 4 horas.
<b>Dodd (2006)</b>	Ensayo clínico	Misoprostol oral/dinoprostona	Eficacia, efectos secundarios y seguridad similares en ambos grupos. La dosis de oral no se modificó, si se hubiera aumentado progresivamente, ¿habrían mejorado los resultados?  Preferencia de las mujeres la vía oral 60%.
<b>Souza (2010)</b>		Misoprostol oral	Propone la dosificación para el misoprostol oral: 20mcg/h 6 dosis; 40mcg/ 6 dosis y 60 mcg/h 6 dosis o hasta conseguir dinámica.  El 60% de las mujeres cogían dinámica con las dosis de 20mcg/h.
<b>Souza (2011)</b>	Estudio multicentrico	Misoprostol oral/misoprostol vaginal	Tasa de partos vaginales similares. Hiperestimulación, necesidades de oxitocina, taquisistolia, analgesia epidural, resultados perinatales similares.

			Preferencias de las mujeres en un 70% oral.
<b>Ming Ho (2010)</b>	Ensayo clínico	Misoprostol oral /oxitocina	Tasas de partos en primeras 12 y 24 horas similares.
<b>Cheng (2010)</b>	Estudio para comparar según paridad	Misoprostol oral	Nulípara tasa de cesáreas superior a multíparas.  No hubo hiperestimulación en ningún caso.  Propone la siguiente pauta: comenzar con 20 mcg/hora durante las primeras 4 horas, si no hay respuesta aumentar a 40 mcg/h las siguientes 4 horas y si no hay respuesta aumentar a 60 mcg/h durante 4 horas.
<b>Alfirevic (2014)</b>	Revisión sistemática	12 ensayos Misoprostol oral/dinoprostona  9 ensayos misoprostol oral/oxitocina  37 ensayos Misoprostol oral/ misoprostol vaginal	El misoprostol oral menor tasa de cesáreas.  Misoprostol oral menos cesáreas, pero más líquidos meconiales.  Resultados similares en morbimortalidad perinatal y materna. El misoprostol oral más líquidos meconiales.

<b>Chen (2016)</b>	Revisión sistemática	Misoprostol vaginal/misoprostol oral/dinoprostona y sonda de Foley	<p>Misoprostol vaginal más eficaz para lograr partos vaginales e 24 primeras horas comparado con dinoprostona y sonda de Foley.</p> <p>Misoprostol oral menor tasa de cesáreas comparada con el resto de las técnicas, excepto para el misoprostol vaginal.</p> <p>Misoprostol vaginal tasa de hiperestimulación con cambios de la FCF mayor que el oral.</p>
--------------------	----------------------	--	---

*Tabla 3 Tabla comparativa de tipo de medicación para la inducción del parto y resultados. Elaboración propia*

En esta tabla 3 se muestra un resumen de los tipos de estudios , la comparativa de medicamentos utilizados para la inducción y los resultados que se obtienen.

## LA INDUCCIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE

### **CESÁREAS**

---

La cesárea es la intervención quirúrgica que se utiliza para la extracción del feto a través de la incisión en la pared abdominal (laparotomía) y de la pared uterina (histerotomía)<sup>118</sup>.

Se considera una forma de nacimiento no fisiológica pero necesaria, siempre que la vía vaginal se descarte por algún motivo<sup>118</sup>.

Las mujeres sometidas a una inducción de parto, pueden tener características por sí mismas que las situaría en desventajas con respecto a las que inician el parto de manera espontánea. Podrían tener alguna alteración o patología, o bien la madre o bien el feto que comprometería la salud de uno o de ambos si la gestación la dejamos evolucionar. Además, las condiciones del cérvix en las inducciones suelen ser más desfavorables<sup>119-120</sup>.

Algunos estudios muestran que las gestantes que inician el parto con una inducción, tienen el doble de posibilidades de una cesárea que las que lo inician de manera espontánea<sup>119-121-19</sup>.

En Estados Unidos, las tasas de cesáreas han aumentado más de un 50% en los últimos 15 años, y paralelamente se han duplicado las inducciones del parto<sup>122</sup>.

En el estudio de Ehrenthal se concluye que la inducción del parto está significativamente asociada a mayor riesgo de parto mediante cesárea en mujeres nulíparas con embarazos con o sin complicaciones obstétricas<sup>120</sup>.

Para Heffner, en estudio retrospectivo de cohortes de más de 14.000 mujeres entre 36 y 42 semanas de gestación en 2 grandes hospitales en Boston, encontraron que, independiente de otros factores de riesgo, la inducción se asoció con un 1,70 veces más riesgo de parto por cesárea [95% intervalo de confianza (IC), 1,48-1,95] en nulíparas y un 1,49 veces más riesgo (IC del 95%, 1,1-2,0) en multíparas<sup>123</sup>.

Para Selo-Ojeme, en comparación con las mujeres con trabajo de parto espontáneo, las mujeres que tenían inducción de trabajo de parto tenían tres veces más probabilidades de tener un parto por cesárea (OR 3,1; IC del 95%: 2,4-4,1; P <0,001)<sup>124</sup>.

Y los mismos resultados fueron descritos por Luthy que concluyen que la inducción del parto, ya sea indicada por razones médicas o electiva, se asocia con un mayor riesgo de parto por cesárea, particularmente en mujeres nulíparas y en mujeres con cuello uterino desfavorable<sup>125</sup>.

El cuello desfavorable para las gestantes que inician una inducción, parece tener un mayor riesgo de cesárea en el estudio de Tita y colaboradores<sup>126</sup>.

Por tanto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, aconsejan inducir el parto cuando el cérvix sea favorable<sup>127</sup>.

Pero también hay estudios que concluyen que, aunque la tasa de cesáreas fue mayor en las mujeres cuyo parto fue inducido que las que tuvieron un comienzo de trabajo espontáneo, esta tasa más alta se asoció con mayor edad materna, mayor índice de masa corporal (IMC), puntuaciones del test de Bishop más bajas y la paridad, pero no fue afectada por la inducción del parto per se<sup>128</sup>.

En una revisión que realiza Little de 2015, dice que las mujeres de más de 41 semanas que son inducidas están en mayor riesgo de cesárea, en comparación con aquellos en las que el inicio es espontáneo<sup>129</sup>.

Sin embargo, en otras revisiones la relación entre inducción y cesárea no son significativas<sup>41-130-131-132</sup>.

También hay estudios que demuestran lo contrario, el metanálisis de 31 ensayos determinó que una política de inducción de mujeres entre 37 y 42 semanas de gestación se asoció con una reducción en el riesgo de cesárea en comparación con el manejo expectante (OR 0,83; IC del 95%: 0,76-0,92)<sup>132</sup>.

Lo que sí es verdad es que se considera una buena práctica la adecuación de cesáreas por parte de las instituciones y de las sociedades científicas. Como cualquier intervención quirúrgica no está exenta de complicaciones por lo que su utilización debe ajustarse al máximo a las indicaciones señaladas por la *lex artis* y la medicina basada en la evidencia (MBE) de la Obstetricia.<sup>133-134-135</sup>

El Ministerio de Sanidad y Política Social ha desarrollado una estrategia donde han participado profesionales de diferentes comunidades, diferentes Sociedades científicas y colectivo de mujeres, para intentar unificar actuaciones con la mejor evidencia disponible y disminuir la variabilidad de la práctica clínica<sup>136-137</sup>.

Entre otras cosas se pretende reducir la tasa de cesáreas que hoy por hoy está muy por encima de lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud, que indica que esta tasa debería estar entre un 10-15%, aunque hay que pensar que estas recomendaciones se hicieron en 1985 y desde entonces la situación social y obstétrica ha cambiado mucho<sup>21</sup>.

Las cifras en Europa son preocupantes, en 2011 según la OCDE para hospitales tanto públicos como privados las cifras que encontramos y que publica el Ministerio de Sanidad, son: Austria 28.3%, Estonia 19.7%, Finlandia 14.7%, Italia 37.7%, Reino Unido 24.1% y España 24.9%. El Ministerio toma como base de datos, como ámbito para el cálculo, todos los hospitales, públicos y privados, del país<sup>138</sup>.

La evolución de la tasa de cesáreas de media en España entre los años 2001 y 2011 es claramente ascendente 19.98% frente al 21.88% respectivamente, si bien desde 2008 muestra un discreto descenso, por lo que podríamos estar asistiendo a un cambio de tendencia tras el desarrollo de la Estrategia de atención al parto normal en el Sistema Nacional de Salud<sup>139</sup>.

La cifra de cesáreas en el Hospital “La Inmaculada” en el año 2007 estaba en un 13.65%. Y esta tasa es casi tres veces superior si el parto era inducido frente al comienzo espontáneo, 16.04 a 5.72% respectivamente, diferencia estadísticamente significativa<sup>20</sup>.

Se deberían mantener cifras entorno a las recomendaciones de la OMS, puesto que un exceso o un defecto, pueden tener consecuencias para la madre o el feto, como veremos a continuación<sup>140</sup>.

## **COMPLICACIONES MATERNAS**

---

Las inducciones del parto ya sean con prostaglandinas o con oxitocina, se asocian a posibles complicaciones obstétricas, como:

Rotura uterina<sup>141-142-143</sup>, su riesgo se incrementa, sobre todo, en pacientes con antecedente de cicatriz uterina previa<sup>144</sup>, aunque tiene una incidencia muy baja, 0.02-0.08% de todos los partos en los países desarrollados, pero las consecuencias pueden ser muy graves.

Hiperestimulación uterina<sup>145</sup>. El misoprostol oral produce menos hiperestimulación uterina con cambios en la FCF que el vaginal<sup>117</sup>. Si para la inducción del parto se asocia oxitocina y prostaglandinas se triplica el porcentaje de hiperestimulación frente a si se usa únicamente oxitocina, pasando de un 14% a un 5% respectivamente<sup>146</sup>. Para las mujeres inducidas había 1.7 más posibilidades de una hiperestimulación que para los partos espontáneos<sup>124</sup>

Mayor necesidad de emplear analgesia, 3.6 veces más posibilidades de necesitar analgesia si se induce el parto que si se tiene una conducta expectante<sup>124</sup>.

Hemorragia posparto<sup>124-147</sup>

Trombo embolismo venoso<sup>147</sup>.

### ***COMPLICACIONES FETALES***

---

Los bebés de madres que fueron inducidas tuvieron 2 veces más probabilidades de tener una pérdida de bienestar fetal y 2,9 veces más probabilidades de permanecer en el hospital más de 5 días. Los bebés nacidos de madres a las que se les indujo el parto fueron significativamente más propensos a tener una puntuación de Apgar <5 a los 5 min y un pH arterial <7,0<sup>124</sup>.

También tuvieron mayor número de Ingresos en UCIN<sup>42-148</sup>.

Así como corioamnionitis y aspiración meconial<sup>148</sup>.

En la actualidad, no se recomienda inducir el parto sin una justificación médica por una patología materna o fetal, antes de la 39 semana de gestación<sup>149</sup>.

# TESIS DOCTORAL

## JUSTIFICACIÓN

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## JUSTIFICACIÓN

La inducción del parto es una técnica muy utilizada en España, existen protocolos de los diversos colectivos implicados en la especialidad de obstetricia y ginecología como el de la Sociedad Española de Ginecología y obstetricia, que publicó en 2013 <sup>13</sup>.

Sin embargo, no son muchos los hospitales que publican las cifras de inducciones que tienen las unidades de obstetricia. En un hospital de Ciudad real la tasa de inducciones del parto se sitúa en torno al 24.9%<sup>19</sup>

También hay datos de la Comunidad de Valencia 31%<sup>18</sup>

En el hospital “La Inmaculada” para el año 2007 las cifras que barajamos están en un 23.82%<sup>20</sup>.

Por los datos que conocemos, la tasa de inducciones es muy alta, aproximadamente entre un 25-30%. En estos casos la tasa de cesáreas es mayor que cuándo el parto comienza espontáneamente, aproximadamente el doble. Siendo, por tanto, una de las principales causas del aumento de las cesáreas, sobre todo en las nulíparas con un cérvix inmaduro. Este aumento de cesáreas origina mayor morbilidad para la madre, mayor incidencia de infecciones nosocomiales, mayor incidencia de transfusiones... y para el recién nacido, menores tasas de lactancia materna, mayor incidencia de distrés respiratorio... y una más lenta recuperación para la madre, cuándo lo comparamos con los partos por vía vaginal.

Por otro lado, la tasa de mujeres nulíparas no deja de aumentar, estando hoy en día por encima del 50%.

Si podemos confirmar los hipotéticos buenos resultados que se asocian al misoprostol oral dosificado, disminuiríamos la tasa de cesáreas en las inducciones del parto, cuándo el cuello es inmaduro, mejorando el perfil de

seguridad tanto en la madre como en el feto, lo que sin duda originará una mejor calidad en la atención a la madre y el neonato.

# TESIS DOCTORAL

## HIPÓTESIS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## **HIPÓTESIS**

Hipótesis alternativa: Existen diferencias en la tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas cuando se induce con misoprostol dosificado en solución oral frente al misoprostol por vía vaginal.



# TESIS DOCTORAL

## OBJETIVOS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## OBJETIVOS

### GENERAL

---

Comparar la eficacia y seguridad del misoprostol en solución oral dosificada, frente al “gold standard” actual, el misoprostol vaginal, en nuestro medio y en situaciones clínicas concretas, la gestación en vías de prolongación (41 semanas) y la ruptura prematura de membranas.

### ESPECÍFICOS

---

**Objetivos primarios:** Estimar los siguientes parámetros

- 1) Tasa de partos vaginales en las 24 primeras horas.
- 2) Tasa de morbilidad perinatal severa.
- 3) Tasa de morbilidad materna severa.

**Objetivos secundarios:** Calcular los siguientes parámetros

- 1) Tasa de cesáreas general
- 2) Tasa del síndrome de hiperestimulación.
- 3) Tasa de partos con meconio espeso
- 4) Tasa de partos que necesitan oxitocina
- 5) Tasa de efectos secundarios maternos adversos: Vómitos, diarrea o fiebre
- 6) Intervalo de tiempo entre la primera dosis y el parto
- 7) Satisfacción de las mujeres con la vía de administración de la medicación.

Los objetivos están definidos en el Anexo 1.

# TESIS DOCTORAL

## INTERVENCIÓN

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## INTERVENCION

**Grupo experimental:** Solución oral de misoprostol de forma dosificada.

Solución oral de misoprostol a dosis de 20 mcg/hora (20 ml), durante 4 horas. Aumentar a 40 mcg/h, durante 4 horas. Posteriormente 60 mcg/hora, durante 4 horas. Se dará una nueva dosis, siempre que no haya dinámica adecuada.

Para la preparación de la solución disolver un comprimido de misoprostol 200 mcg en un vaso con 200 ml de agua, por lo que la concentración es de 1 mcg/ml.

Administrar un placebo: comprimido vaginal cada 6 horas.

**Grupo Control:** Comprimido vaginal de misoprostol

Comprimido vaginal de misoprostol 25 mcg cada 6 horas, hasta conseguir dinámica adecuada, máxima dosis: 3 comprimidos por día.

Placebo: Solución oral de agua con la misma dosificación que la señalada anteriormente.

El protocolo de la inducción está definido en el Anexo 2.



# TESIS DOCTORAL

## METODOLOGÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO**

---

Ensayo clínico controlado a doble ciego. La medicación es preparada por el servicio de farmacia, el personal de paritorio y las gestantes desconocen la medicación que se emplea. La aleatorización se realiza: sobres opacos cerrados en secuencia generada por ordenador. La medicación es administrada por farmacia, cuándo se solicite.

### **ÁMBITO DE ESTUDIO**

---

Unidad de Gestión Clínica de Ginecología. Hospital “La Inmaculada” (Huércal-Overa), perteneciente al Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería (Servicio Andaluz de Salud). Andalucía (España).

### **POBLACIÓN DE REFERENCIA**

---

El número de usuarias/os que corresponden al área sanitaria son 120.000. La población es predominantemente rural, que trabaja principalmente en la agricultura y en el sector servicios. Con una alta tasa de mujeres emigrantes, en el año 2014 constituyeron el 33% de las parturientas. En este año se atendieron 1.171 partos, con una tasa de inducción del 29% y de cesáreas del 18.1%. La

tasa de mortalidad perinatal estándar fue del 3,41 por mil y la ampliada en un 8.35 por mil, aunque en todos los años anteriores estuvo entorno a un 4-5 por mil. En concreto, la población de referencia sería las gestantes cuyo parto va a ser atendido en nuestra Unidad.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

---

Gestantes cuyo parto va a ser inducido por presentar rotura prematura de membranas o una gestación de 41 semanas +3 días y que representan más del 75% de nuestras causas de inducción.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Gestantes que se van a inducir el parto por presentar ruptura prematura de membranas o gestación en vías de prolongación (41+3 semanas). Test de Bishop menor de 7. Embarazo simple. Gestación a término en los casos de bolsa rota (37-42 semanas). Sin antecedentes de cirugía uterina. Presentación cefálica. Feto vivo. No contraindicaciones para el uso de prostaglandinas (asma, glaucoma o alergia).

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Gestantes menores de 18 años. Antecedentes de cicatriz uterina. Multíparas con más de 3 partos. Embarazo múltiple. Monitorización previa del feto no satisfactoria. Placenta previa. Sangrado genital de causa desconocida.

Patología obstétrica: retraso de crecimiento intrauterino, oligoamnios (máxima bolsa amniótica inferior a 2 por 1) y enfermedad hipertensiva del embarazo. Existencia de contraindicaciones para el uso de prostaglandinas (asma o glaucoma).

## **MUESTRA**

---

Para el cálculo del tamaño muestra se ha tenido en cuenta las siguientes premisas: la tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas cuándo se induce con misoprostol vaginal es del 59 % y la tasa de partos vaginales con el misoprostol oral dosificado es del 71 %. El poder estadístico del estudio es del 80% y el nivel de confianza del 5%. Con estos datos el tamaño muestral debe ser de 194 casos, así mismo hemos calculado una proporción esperada de pérdidas del 15%, por tanto, la muestra ajustada a las perdidas es de 229 casos.

## **VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES**

---

### **Variable dependiente principal**

- 1) Parto vaginal en las 24 primeras horas.
- 2) Morbilidad perinatal severa.
- 3) Morbilidad materna severa.

### **VARIABLES DEPENDIENTES SECUNDARIAS**

- 1) Forma de terminación del parto: Vaginal o cesárea.

- 2) Síndrome de hiperestimulación.
- 3) Presencia de Meconio espeso
- 4) Efectos secundarios adversos maternos: Vómitos, Diarrea o Fiebre
- 5) Partos que necesitan oxitocina.
- 6) Intervalo de tiempo entre la primera dosis y el parto
- 7)) Satisfacción de las mujeres con la ruta.

**Variable independiente principal**

Uso de Misoprostol oral dosificado/Uso de misoprostol vaginal

**Variables independientes secundarias**

Edad materna

Edad gestacional en días

Paridad

Índice de Masa Corporal

Test de Bishop

Longitud del cuello uterino

Analgesia epidural

Definición de las variables en el Anexo1

## **RECOGIDA DE DATOS**

---

Se ha diseñado un documento de recogida de datos (Anexo 3) de elaboración propia.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---

Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS para Windows en su versión 17. En primer lugar, se procederá a realizar un análisis descriptivo univariante, para cada grupo de tratamiento por separado. Las variables cuantitativas se describirán usando la media, la desviación típica y el rango. Para las variables cualitativas se obtendrán las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. Se medirán las diferencias de las variables independientes cuantitativas mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, considerando significativa una p inferior a 0,05. La asociación entre las variables cualitativas independientes con la variable dependiente se comprobará con la prueba Chi cuadrado (con corrección por continuidad de Yates, cuando corresponda) o la prueba exacta de Fisher. Se estimará un modelo de regresión logística bivariante simple para medir la asociación existente entre las variables dependientes e independientes. Se considerará la posibilidad de realizar una regresión logística múltiple para conocer el efecto de las variables independientes en conjunto con las variables dependientes, se realizará un modelo de regresión para cada una de las variables dependientes. Cuando la variable dependiente considerada sea cuantitativa se estimará un modelo de regresión lineal multivariante, en ambos casos el modelo se construirá introduciendo las variables con significación estadística o alto sentido clínico.

El tratamiento de los datos perdidos se realizará con un análisis por intención de tratar.

## **ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

---

Para el consentimiento informado (anexo 4), la matrona o el ginecólogo/a, le entregará a la gestante un documento de consentimiento informado que cumple con las condiciones expuestas en la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica* y en la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*. En él se le explicará el objetivo del estudio, la intervención a realizar y los resultados esperados de la misma. También se le garantizará la confidencialidad de los datos y el anonimato de las participantes. Si acepta participar en el estudio, deberá dar su consentimiento por escrito.

Para la realización de este estudio se solicitó su aprobación al Comité Coordinador de ética de la Investigación de Andalucía. Dictamen (anexo 5).

# TESIS DOCTORAL

## RESULTADOS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## RESULTADOS

Diagrama de flujo de reclutamiento de participación en el estudio se muestra en figura 1.

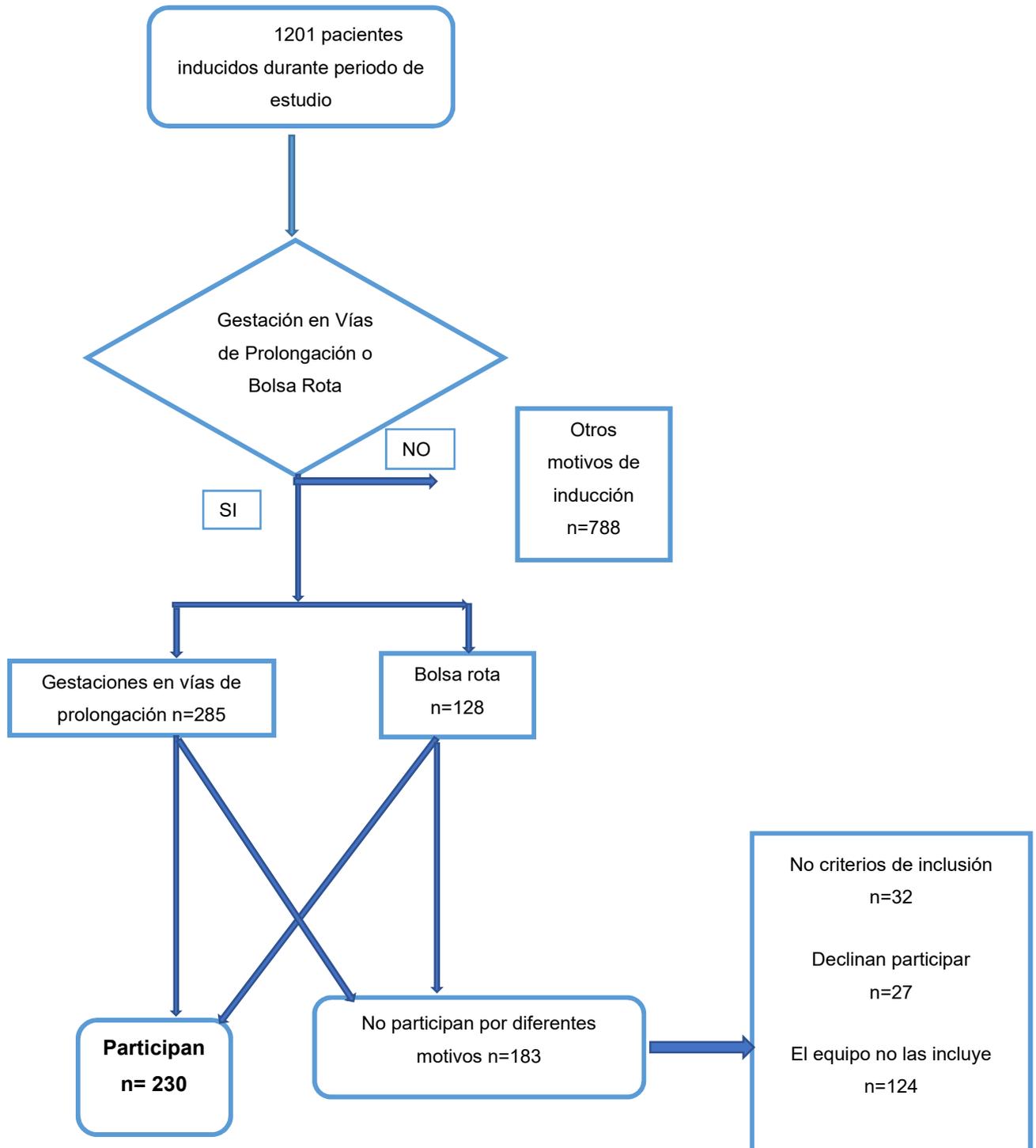


Figura 1 : Diagrama de flujo de reclutamiento de participación en el estudio Elaboración propia.

En el periodo en el que realizamos el estudio, del 7 de noviembre de 2011 al 6 de agosto del 2015, se realizaron en el hospital "La Inmaculada", 1201 inducciones de las cuales 285 fueron por gestación en vías de prolongación y 128 por bolsa rota, casos que podían ser opciones de participación, y que haría un total de 413 casos, de ellos hubo 183 no inclusiones en el proyecto, las causas fueron, bien por rechazo a participar en el mismo por parte de la paciente, porque no cumplían algunos de los requisitos o porque no se oferta por el equipo de guardia la inducción con el proyecto, aun pudiendo ser parte del mismo. Al final quedaron para el estudio 230 casos, de los cuales una vez ya comenzado hubo tres casos que las mujeres rechazaron continuar en el mismo y se continuó con la inducción tradicional, que es con misoprostol vaginal.

## **CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA**

---

La edad media y desviación estándar de las edades en los dos grupos es de  $30,64 \pm 5,77$  y de  $29,22 \pm 5,41$ . Las diferencias de las medias fueron 1,421 y la t de Student 1,741, siendo las diferencias no significativas ( $p = 0,08$ ).

En cuanto a la distribución de la paridad, las mujeres que entraron a formar parte del grupo experimental fueron un 69.54% de primíparas y un 30.45% de multíparas, frente al 61.64% y 38.45% del grupo control respectivamente. De media el número de partos estaba en torno a 1.58. La Chi<sup>2</sup> es 6,055 y la  $p = 0,109$ , por lo que las diferencias no son significativas.

En cuanto al IMC, fue muy similar en ambos grupos,  $30.60 \pm 5.01(19-46)$  en el grupo experimental y  $30.26 \pm 4.60 (21-46)$  para el grupo control. La diferencia de media es 0.322. y la t de Student 0.475  $p=0.635$  IC 95% (-1.047 1.711).

Las puntuaciones medias del test de Bishop fue de  $3.22 \pm 3.00$  (0-7) para el grupo del misoprostol oral y de  $3.31 \pm 1.65$  (0-7) para el grupo del misoprostol vaginal. La diferencia de media es de 0.322.  $t = -0.371$  -0.04 IC 95% (-0.532 0.361). En cuanto a la longitud del cérvix medido mediante ecografía vaginal, la media para el grupo experimental es de  $27.80 \pm 8.492$  y para el grupo control fue de  $28.32 \pm 8.18$  (10-50) mm. Diferencia de media -0.516.  $t = -0.426$   $p = 0.670$ ; IC 95% (-2.903 1.871).

En nuestro estudio, los motivos de inducción que incluimos fueron rotura prematura de membranas y gestaciones en vías de prolongación. Los porcentajes de inducciones según los motivos fue el 27.39% por bolsa rota y el 72.6% por embarazo en vías de prolongación. En el grupo experimental los porcentajes fueron de 31.6% bolsa rota y 68.4% GVP y para el grupo control 23.2% y 76.8% respectivamente. La  $\chi^2$  es de 1.695  $p = 0.193$  por lo que las diferencias no son significativas.

El porcentaje de mujeres inducidas que necesitaron analgesia epidural para el alivio del dolor fue de 55.8% para grupo del misoprostol oral dosificado y del 52.6% para el grupo del misoprostol vaginal. La  $\chi^2$  es de 0.191  $p = 0.662$ . Por lo que las diferencia no son significativas

Los datos anteriores quedan reflejados en la tabla 4.

*Misoprostol Oral versus Misoprostol vaginal*

	<b>Resultados misoprostol oral dosificado</b>	<b>Resultados misoprostol vaginal</b>	<b>Estadística</b>
Edad	30.64±5.77 (18-42)	29.22 ±5.41 (18-39).	Diferencia de medias 1,421.  t=1,746 p= 0,08  IC 95% (-0,184-3,026)
Paridad			Chi <sup>2</sup> 6,055 p=0,109
primíparas	69.54%	61.64%	
multíparas	30.45%	38.45%	
IMC	30.60 ± 5.01 (19-46)	30.26 ± 4.60 (21-46)	Diferencia de medias 0,322.  t=0,475 p= 0,635  IC 95% (-1,047 1,711)
Test de Bishop	3.22 ± 3.00 (0-7)	3.31 ±1.65 (0-7)	Diferencia de medias 0,322.  t=- 0,371 p= - 0,084  IC 95% (-0,532 0,361)
Longitud media del Cérvix	27.80 ± 8.492	28.32 ±8.184 (10-50)	Diferencia de medias -0,516.  t= - 0,426 p=0,670  IC 95% (-2,903 1,871)
Motivo de inducción			Chi <sup>2</sup> 1,695 p=0,193
Bolsa rota	31.9%	23.2%	
GVP	68.4%	76.8%	
Analgesia epidural	55.8%	52.6%	Chi <sup>2</sup> 0,191 p=0,662

*Tabla 4. Características basales de la muestra. Elaboración propia*

## RESULTADOS OBJETIVOS ESPECIFICOS PRIMARIOS

En este epígrafe, vamos a dar respuesta a los objetivos que nos habíamos planteado, primeramente, a los objetivos primarios, el primero de ellos, la tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas. Si consideramos los partos que ocurren, teniendo en cuenta el tiempo que transcurre entre la inducción y la salida del feto, encontramos como resultado que el 69.5% de los inducidos con misoprostol oral dosificado, el parto ocurre en las primeras 24 horas frente al 76.8% de los inducidos con misoprostol vaginal. La  $\chi^2$  es de 1.31  $p=0.2518$ . Por lo que las diferencia no son significativas.

Y si no valoramos las cesáreas, los porcentajes de los partos vaginales que ocurren en las primeras 24 horas tras la inducción, serían de 73.41% frente a 67.5% en inducción con misoprostol oral dosificado y misoprostol vaginal, respectivamente. La  $\chi^2$  es de 0.67  $p=0.4136$ . Por lo que las diferencia no son significativas. Los datos los vemos reflejados en las figuras 2 y 3.

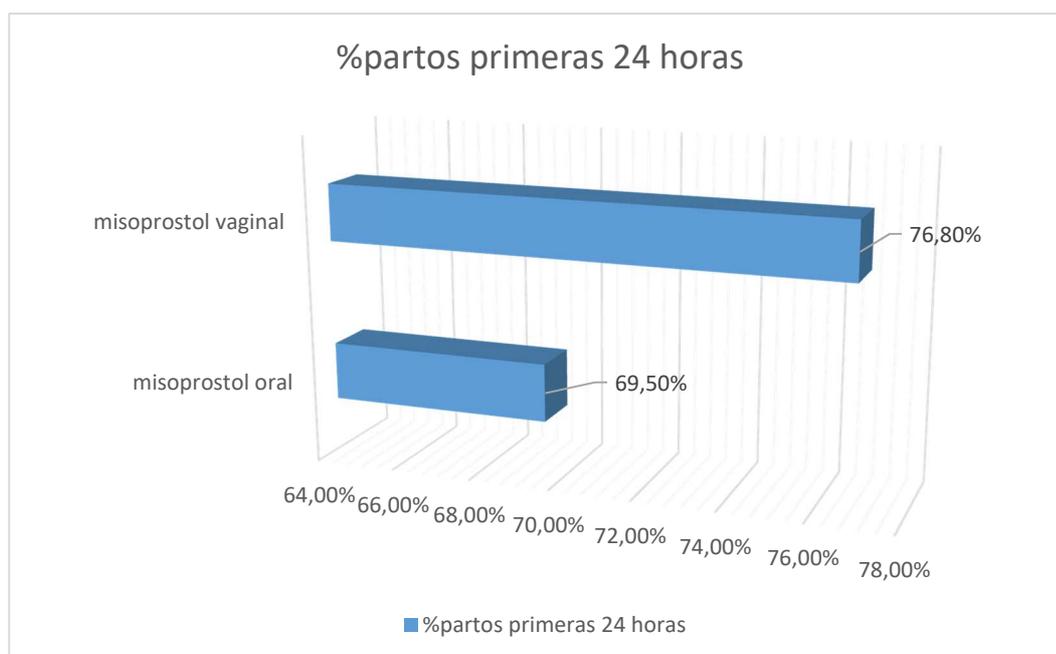


Figura 2: Porcentaje partos que terminan antes de las 24 horas. Elaboración propia.

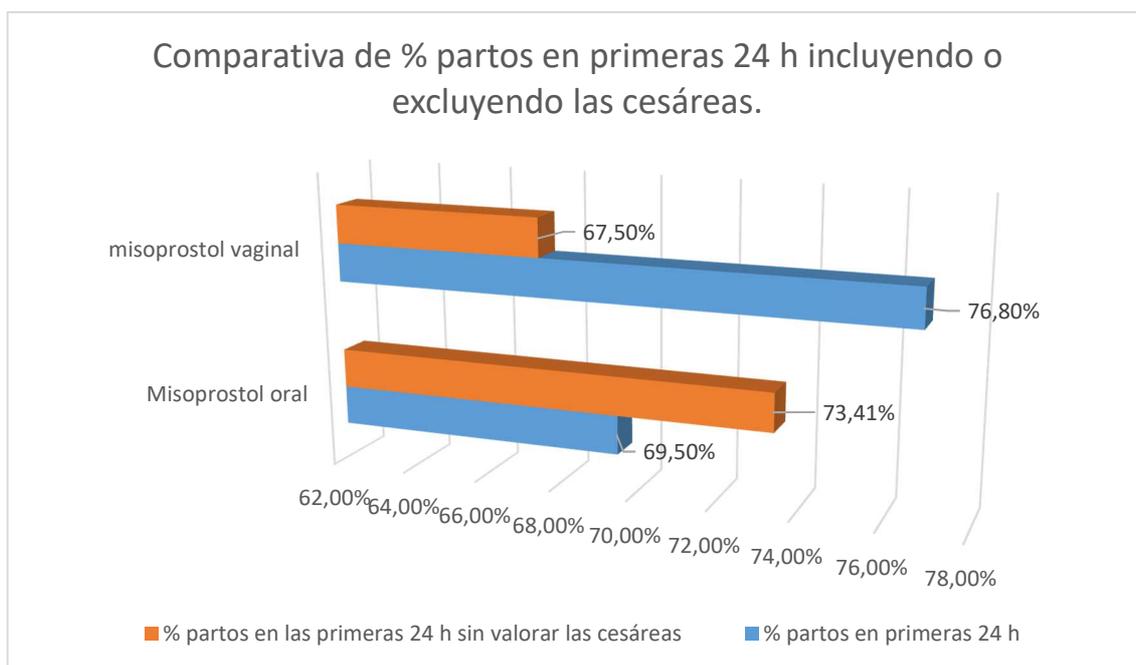


Figura 3 : Comparativa porcentaje de partos en primeras 24 horas incluidas y excluidas las cesáreas. Elaboración propia.

El porcentaje de partos que terminan en cada rango y en cada grupo lo vemos representado en la figura 4:

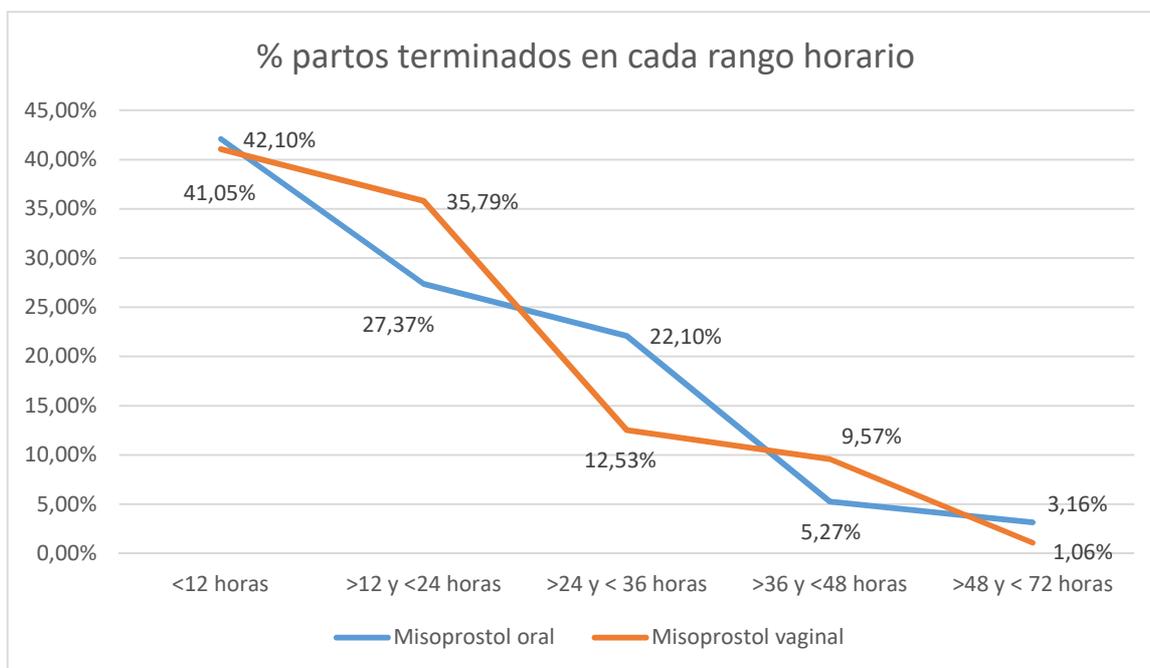


Figura 4: Porcentaje de partos terminados en cada rango de tiempo en ambos grupos. Elaboración propia.

La media de tiempo fue de  $18,51 \pm 12,18$  (1-60) para el grupo experimental y de  $18,30 \pm 12,21$  (4-61) para el grupo control. La diferencia no es significativa,  $t = 0,119$   $p = 0,905$ ; IC 95% (-3,28 3,70).

Con respecto al segundo objetivo primario que nos planteamos, que era ver la tasa de morbilidad perinatal severa, tenemos que decir que, no hubo ningún caso de muerte fetal o neonatal o ingreso en UCIN en ningunos de los dos grupos. El porcentaje de asfixia perinatal fue de 6.31% en el grupo experimental y del 3.15% en el de control. Aunque no fue estadísticamente significativa la diferencia ( $p = 0.494$ ) y  $\text{Chi}^2$  1.05.

Teníamos planteado como objetivo el valorar dicha morbilidad perinatal severa, mediante el PH arterial, pero la muestra obtenida fue insuficiente y lo hemos realizado con los datos obtenidos con el PH venoso, considerándolo patológico los resultados inferiores a 7.15. El PH venoso de los recién nacidos, para el grupo experimental la media fue de  $7.282 \pm 0.13$  y para el grupo control  $7.287 \pm 0.075$ , hubo 9 casos de PH inferiores a 7.15, el más bajo fue de 6.92. La  $t$  de Student -0.268, siendo las diferencias no significativas ( $p = 0,789$ ).

Y los resultados del tercer objetivo primario planteado, comprobar la tasa de morbilidad materna severa, la disminución de la hemoglobina no se ha podido valorar, pues es un dato que no recogimos bien en el estudio en cuanto a roturas uterinas o dehiscencia, no hubo ningún caso en ambos grupos.

Estos resultados de los objetivos segundo y tercero, los mostramos en la tabla 5:

Morbilidad severa	Resultados Misoprostol oral dosificado	Resultados Misoprostol vaginal	Estadística
Muerte fetal/Neonatal	Ninguna	Ninguna	
Ingreso en UCIN	Ninguno	Ninguno	
Rotura uterina/dehiscencia	Ninguna	Ninguna	
Asfixia perinatal	6.31%	3.15%	Chi <sup>2</sup> 1,05 p=0,494

Tabla 5: Morbilidad fetal y materna severa. Elaboración propia

## **RESULTADOS OBJETIVOS ESPECIFICOS SECUNDARIOS**

En cuanto a los objetivos secundarios, la tasa de cesáreas en general que se obtuvieron en cuanto a la finalización del parto de las inducciones, hay que decir que, para el grupo experimental, o sea, el de misoprostol oral dosificado, hubo un 83.2% de partos vaginales de los que un 71.6% correspondieron a partos eutócicos y un 11.6% a instrumentales y hubo un 16.8% de cesáreas. Para el grupo control o el de misoprostol vaginal, hubo 84.2% de partos vaginales, el 68.4% fueron eutócicos y el 15.8% instrumentales, el porcentaje correspondiente a cesáreas en este grupo fue de un 15.8%. Los resultados no son estadísticamente significativos ( $p=0.844$ ) y  $\text{Chi}^2= 0.039$ . En la figura 5 se pueden apreciar estos resultados.

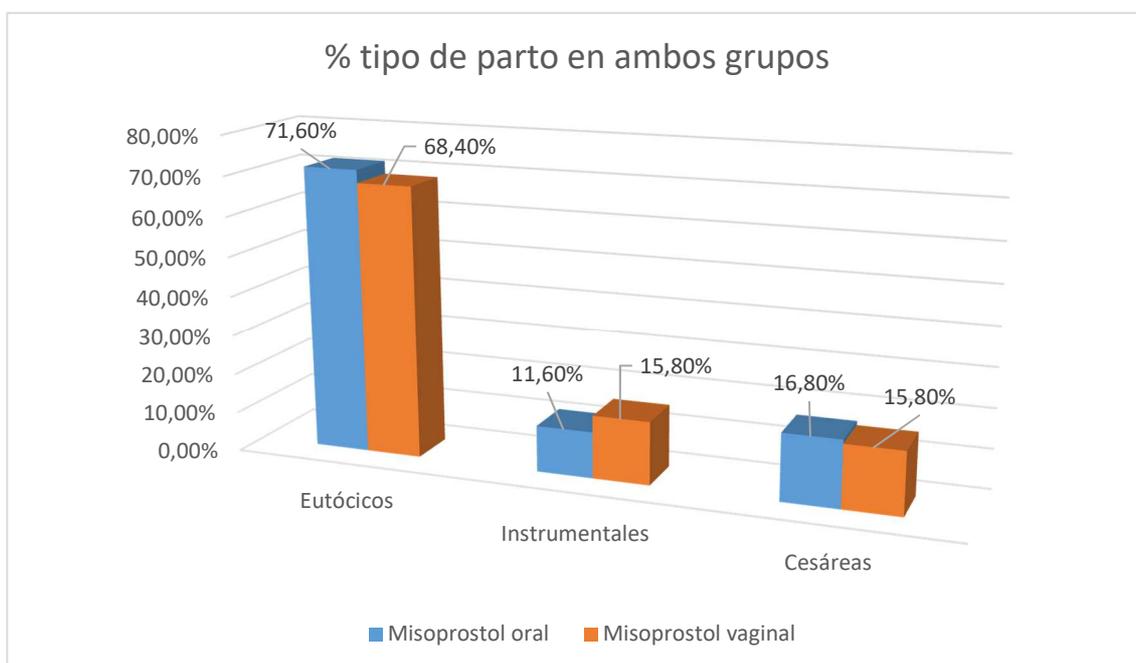


Figura 5: Modo de finalización de las inducciones en ambos grupos. Elaboración propia.

Si tenemos en cuenta los datos de otros efectos indeseados como pueden ser la hiperestimulación o el meconio espeso, los resultados son los siguientes: La hiperestimulación ocurre para el grupo experimental en un 4.2% y para el grupo control en un 6.3%, aunque estadísticamente no es significativo ( $p=0.516$ ) y la  $\text{Chi}^2=0.422$  y si hablamos de meconio espeso en el experimental ocurre en el 3.2% de los casos y en el de control en el 8.4%, tampoco es estadísticamente significativo ( $p=0.186$ ) con una  $\text{Chi}^2$  de 0.363. En cuanto al test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento, los resultados son  $9.64 \pm 0.66$  (7-10) para el grupo del misoprostol oral dosificado y de  $9.69 \pm 0.52$  (7-10) para el grupo del misoprostol vaginal, aunque tampoco la diferencia es significativa con una  $p=0.907$  y una  $t=-0.603$ ; IC 95% (-0.225 +0.119). Los resultados quedan reflejados en la tabla 6:

	Resultados misoprostol oral dosificado	Resultados misoprostol vaginal	Estadística
Hiperestimulación	4.2%	6.3%	Chi <sup>2</sup> 0,422 p=0,516
Meconio espeso	3.2%	8.4%	Chi <sup>2</sup> 0,363 p=0,186
Test de Apgar a los 5 minutos	9,64±0,66 (7-10)	9,69 ± 0,52 (7-10)	t= -0,603 p=0,547 IC 95%(-0,225 +0,119). Sig. = 0,907

Tabla 6: Efectos adversos y test de Apgar. Elaboración propia

En lo referente a efectos secundarios adversos en la madre, hemos estudiado si el uso de la medicación que utilizamos para la inducción del parto, ocasionaba vómitos, diarrea o fiebre, obteniendo los siguientes resultados: El porcentaje de mujeres que tuvieron vómitos con el misoprostol oral fue del 5.3%, mientras que para el vaginal estuvo en un 3.2% lo que representa una Chi<sup>2</sup> de 0.522 y una p= 0.470 por lo que la diferencia no es significativa. En cuanto a diarreas, no hubo ninguna mujer que sufriera este síntoma con ninguna de las medicaciones. A la hora de considerar la fiebre, destacamos que para el misoprostol oral hubo un 3.2% de mujeres que la sufrieron, frente al 1.1% de las mujeres a las que se le administró misoprostol vaginal. Pero no fue estadísticamente significativo (p= 0.312), la Chi<sup>2</sup> fue de 1.022.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla 7.

	<b>Resultados misoprostol oral dosificado</b>	<b>Resultados misoprostol vaginal</b>	<b>Estadística</b>
Vómitos	5.3%	3.2%	Chi <sup>2</sup> 0,522 p=0,470
Diarrea	0%	0%	
Fiebre	3.2%	1.1%	Chi <sup>2</sup> 1.022 p=0,312

*Tabla 7: Efectos secundarios adversos en la madre. Elaboración propia.*

La necesidad de oxitocina tras la preinducción con misoprostol oral o vaginal, fue de un 47.4% para el primer grupo y de 44.2% para el segundo grupo. La Chi<sup>2</sup> = 0,191 y la p= 0,662, por lo que las diferencias no son significativas.

Estos resultados se muestran en la tabla 8:

	<b>Resultados misoprostol oral dosificado</b>	<b>Resultados misoprostol vaginal</b>	<b>Estadística</b>
Dosis media administrada	205.26 ± 161.35 (20-960)	51.18± 26.01 (25-150)	Diferencia de medias 154.08 t= 15,351 p=0,000 IC 95% (134,280 173,878)
Necesidad de oxitocina	47.4%	44.2%	Chi <sup>2</sup> 0,191 p=0,662

*Tabla 8: Dosis de misoprostol y necesidad de oxitocina posteriormente. Elaboración propia.*

Si vemos los resultados en cuanto a las horas de bolsa rota, nos encontramos con,  $8.63 \pm 7.36$  (0-36) para el grupo experimental y  $8.77 \pm 8.71$  (0-50) para el grupo control. Las diferencias de las medias fueron  $-0.117 + 2.172$  y la t de Student 0.117, siendo las diferencias no significativas ( $p = 0,907$ ). Y en cuanto a la necesidad de realizar una rotura de membranas artificial, hubo que realizarla en un 37.9% en el grupo del misoprostol oral dosificado y en un 42.1% en el del misoprostol vaginal, aunque las diferencias tampoco fueron significativas ( $p= 0.554$ ). los reflejamos en la tabla 8.

	Resultados misoprostol oral dosificado	Resultados misoprostol vaginal	Estadística
Horas de bolsa rota	$8.63 \pm 7.36$ (0-36)	$8.77 \pm 8.71$ (0-50)	Diferencia de medias -0.14  t= -0.117 p= 0,907  IC 95% (-2.446 +2.172)
RAM	37.9%	42.1%	Chi <sup>2</sup> 0,351 p=0,554

Tabla 9: Horas de bolsa rota y necesidades de RAM. Elaboración propia

Y para finalizar la preferencia de la vía administrada, la mayoría de las mujeres prefieren la administración oral frente a la vaginal. Llegó a rondar el 95% de las mujeres que prefieren la vía oral en ambos grupos y en la tabla 9 mostramos el porcentaje.

Preferencia vía de administración	Misoprostol oral dosificado	Misoprostol vaginal
oral	94.6%	94.7%
vaginal	5.3%	5.2%

Tabla 10: Preferencia por la vía de administración. Elaboración propia.

Aunque no era uno de nuestros objetivos, hemos realizado una tabla de contingencias en la que estudiamos la relación entre el motivo de indicación de la inducción ya fuera por bolsa rota o por gestación en vías de prolongación, y cómo finalizó dicha inducción. Hemos comprobado que la tasa de cesáreas en las inducciones por bolsa rota fue de 7.7% frente al 19.6% en los EVP. Siendo las diferencias estadísticamente significativas.  $\chi^2$  3.899 y  $p=0.048$ . La tasa general de cesárea en el estudio en ambos grupos fue del 16.3%

El porcentaje de partos vaginales o cesáreas, según sea el motivo de la inducción, queda reflejado en la figura 6.

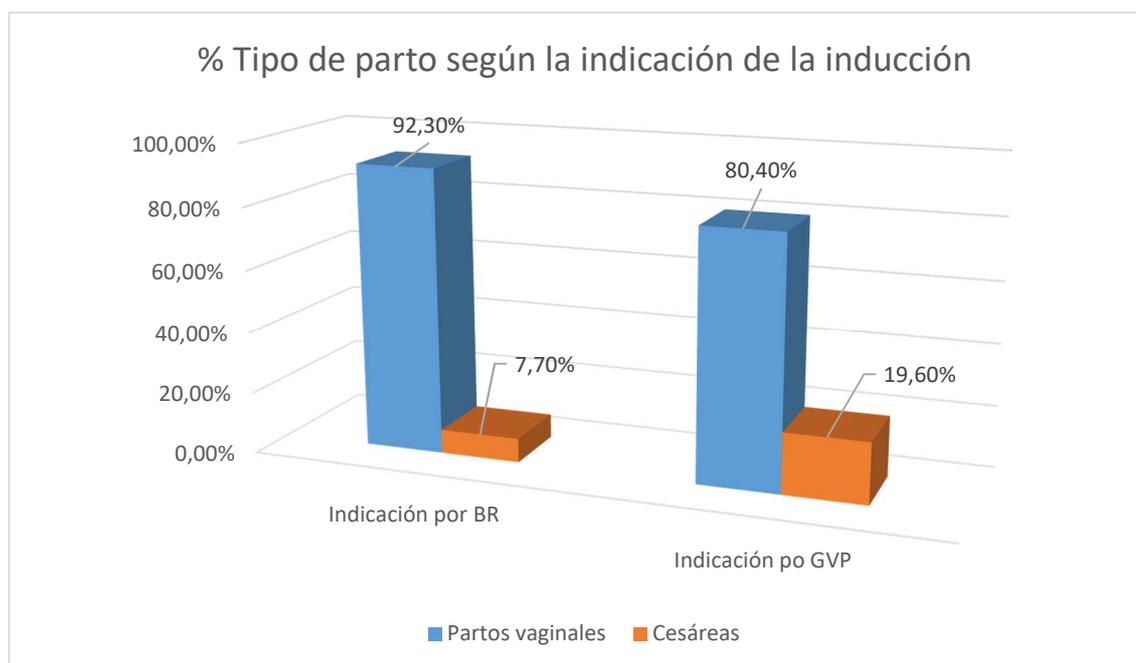


Figura 6: Finalización del parto según la indicación de la inducción. Elaboración propia

Si valoramos las cesáreas teniendo en cuenta el motivo de la inducción del parto si la medicación empleada fue el misoprostol oral dosificado, se obtienen los siguientes resultados: El porcentaje de cesáreas de las inducciones con bolsa rota fue del 10% (3/30), frente al porcentaje de cesáreas de inducciones por EVP que fue del doble 20% (13/65) con la misma medicación. Resultado que es estadísticamente no significativo  $\text{Chi}^2 = 1.46$  con una  $P = 0.22$ .

Si la medicación empleada para la inducción es el misoprostol vaginal los resultados son, para las bolsas rotas 4.5% de cesáreas (1/22), frente al 19.2% (14/73) para los EVP. Datos tampoco estadísticamente significativos  $\text{Chi}^2 = 2.72$  con una  $P = 0.09$ .

Todos los datos los mostramos en la figura 7

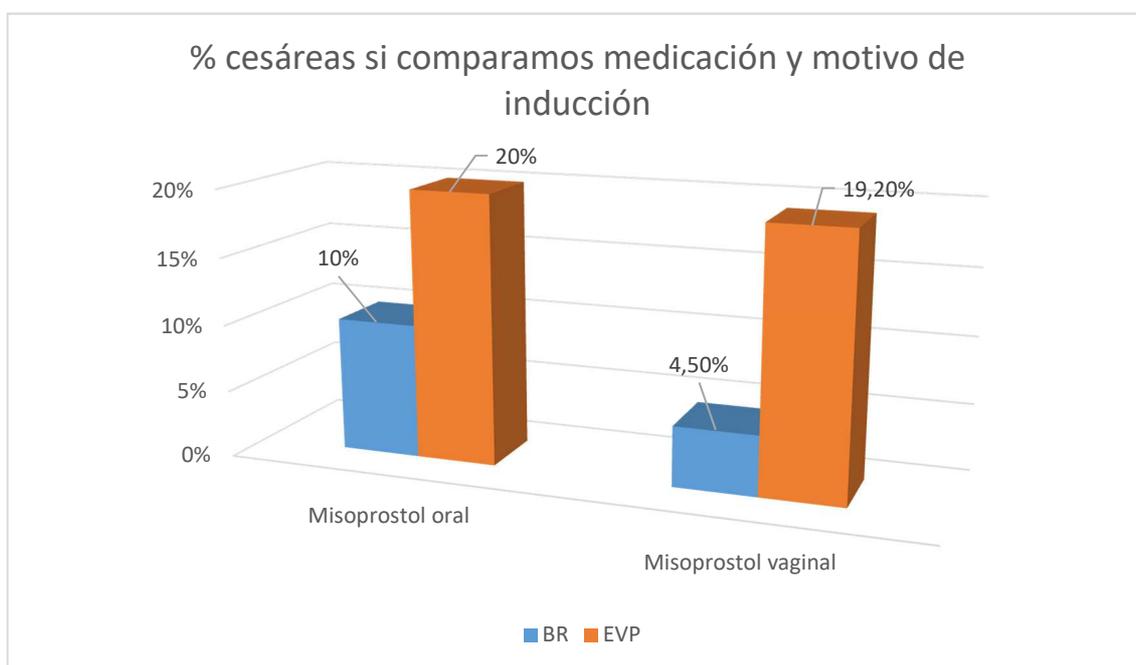


Figura 7: Porcentaje de cesáreas si se compara tipo de medicación empleado y motivo de la inducción. Elaboración propia.

Si comparamos la medicación empleada para cada uno de los dos motivos de inducción en nuestro estudio, los resultados no son estadísticamente significativos en ninguno de los casos, para las inducciones por bolsa rota, comparando el porcentaje de cesáreas si se usa misoprostol oral o vaginal,  $\text{Chi}^2 = 0.53$   $p = 0.46$ . y para las inducciones por EVP los resultados son similares para ambas medicaciones  $\text{Chi}^2 = 0.15$   $p = 0.90$ .

Los datos quedan reflejados en la figura 8

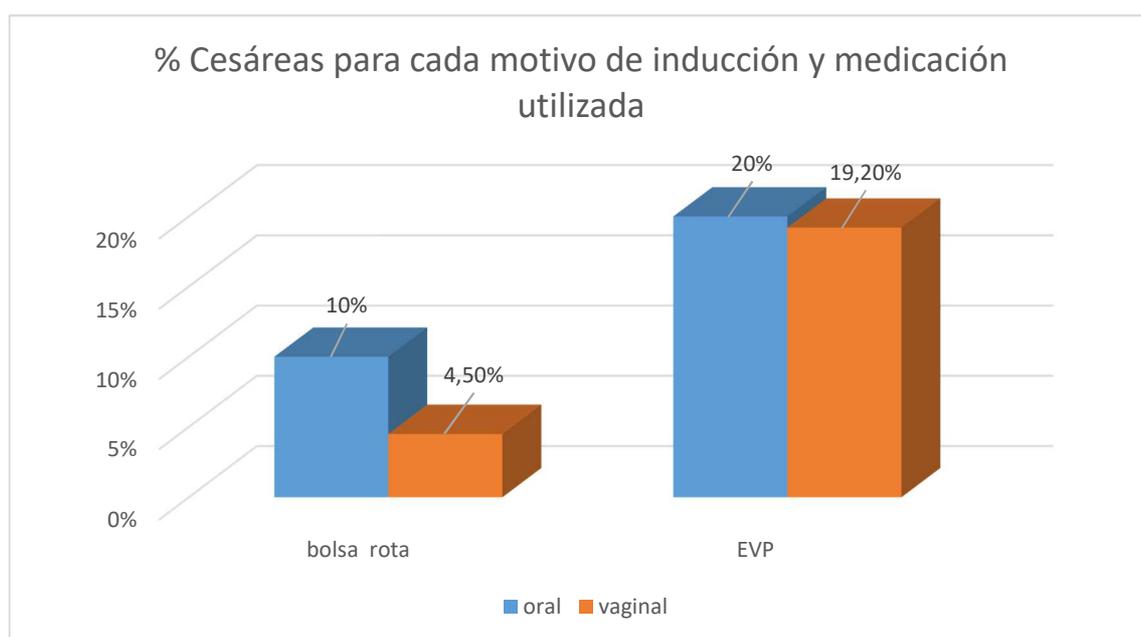


Figura 8: Porcentaje de cesáreas según medicación empleada y motivo de inducción. Elaboración propia.



# TESIS DOCTORAL

## DISCUSIÓN

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## DISCUSIÓN

Dentro de los objetivos primarios está el porcentaje de partos vaginales en las primeras 24 horas, que nos valoraría la eficacia del medicamento usado. El riesgo relativo (RR) de no finalizar el parto en las primeras 24 horas fue del 1,26, pero la diferencia no fue significativa, entre ambos grupos, misoprostol oral dosificado y vaginal. El porcentaje fue, respectivamente 30,5% y 24,2%.

Nuestros datos coinciden con la revisión de Alfirevic publicada en el 2015. Este autor tampoco encuentra diferencias significativas, independientemente de la dosis de misoprostol vaginal empleada 25, 50, 100 o 200 mcg. En su revisión se incluyen 14 estudios con 2.448 gestantes de las cuales 627 comienzan con 25 mcg de misoprostol en vagina. Sus resultados globales, considerando todas las dosis de misoprostol, dan un RR de no conseguir el parto en las primeras 24 horas de 1,08 (IC 95% 0,86-1,36). Estos resultados se mantienen para este autor cuando analiza solo los trabajos con bajo riesgo de sesgo<sup>150</sup>.

Sin embargo, Chen en una revisión sistemática del 2015 encuentra un menor porcentaje de partos no finalizados en las primeras 24 horas (RR 0,40. IC 95% 0,33-0,58) en el grupo de misoprostol oral, aunque los datos tienen una gran heterogeneidad ( $I^2 = 35\%$ )<sup>101</sup>.

Si excluimos las cesáreas realizadas en las primeras 24 horas, las diferencias tampoco son significativas. El Riesgo relativo de no conseguir parto es de 0,79, sin que la diferencia sea significativa.

La tasa de morbilidad perinatal severa (valorada con un pH venoso inferior a 7,15) fue, 6,31 % en el grupo oral, frente al 3,15% en el vaginal, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. No tuvimos ninguna muerte perinatal ni ningún traslado a la UCI pediátrica. Tampoco observamos diferencias en el

Apgar menor a 7 a los cinco minutos ni en el pH medio en ambos grupos. La tasa de meconio espeso fue más del doble en el grupo vaginal (3,2% y 8,4%), pero las diferencias tampoco fueron significativas. Alfírevic sí encuentra diferencias en el porcentaje de Apgar menor de 7 a los cinco minutos, siendo el RR de 0,60 (IC 95% 0,44-0,82) en el grupo oral frente al vaginal. En su revisión incluye 19 estudios con 4.009 neonatos. El riesgo de tener un Apgar menor de 7 a los 5 minutos disminuye un 40% en el grupo oral frente al vaginal <sup>150</sup>.

En un trabajo reciente, Antil compara el tratamiento con misoprostol oral dosificado frente a la oxitocina intravenosa dosificada, para la inducción del parto y también encuentra diferencias significativas ( $p=0,038$ ) en la menor incidencia de Apgar menor de 7 a los 5 minutos en el grupo oral, aunque no hay diferencias ( $p=0,504$ ) en los traslados a UCI de los recién nacidos. Antil, también señala, que varios autores presentan estos resultados y que todos tienen en común que usan bajas dosis ( $< 50$  mcg) de misoprostol oral<sup>151</sup>.

La revisión de la OMS encuentra los mismos resultados, RR 0,65 (IC 95% 0,44-0,97)<sup>152</sup> y este es uno de los motivos para que Alfírevic y la OMS apoyen el uso del misoprostol oral frente al vaginal, ya que la seguridad debe ser una de nuestras principales preocupaciones<sup>150-152</sup>.

Tampoco Alfírevic encuentra diferencias en los traslados de neonatos a la UCI pediátrica, valora 22 estudios con 4.170 neonatos, siendo el RR de 1,02 (IC 95% 0,86-1,20), los resultados no son significativos en los distintos grupos de dosis de misoprostol empleado. Así mismo no encuentra diferencias en el porcentaje de encefalopatía neonatal y mortalidad perinatal<sup>150</sup>.

El restante objetivo primario era valorar la morbilidad materna severa, no tuvimos ninguna transfusión sanguínea, ni rotura ni dehiscencia uterina en ninguno de los dos grupos, por lo tanto, las diferencias no eran significativas. Aunque sin duda el pequeño número de casos no haga posible observar alguna complicación grave en la gestante.

Podemos resumir que no hubo diferencias entre los grupos en los objetivos primarios, tasa de partos en las primeras 24 horas, morbilidad materna y perinatal severas.

Entre los objetivos secundarios tenemos la tasa de cesáreas. El porcentaje fue muy similar, 16,8% en el grupo oral y 15,8% en el grupo vaginal, la diferencia no fue significativa. En la revisión de Alfievic tampoco hubo diferencia en el porcentaje de cesáreas entre ambos grupos, se valoran 35 estudios con 6.326 gestantes. Si hay mayor porcentaje de cesáreas en el grupo oral cuando se compara con el grupo vaginal usando dosis vaginales de 200 mcg., pero hoy en día ninguna guía de práctica clínica recomienda dosis tan altas<sup>150</sup>. Sin embargo, la OMS si encuentra un porcentaje más bajo de cesáreas en el grupo oral que vaginal (RR 0,87. IC 95% 0,78-0,97), sin que haya más riesgo de resultados adversos para la madre o el bebe<sup>152</sup>. Chen, por su parte no encuentra diferencias en la tasa de cesáreas entre los dos grupos (RR 0,91. IC 95% 0,74-1,11), siendo los datos muy consistentes, pues la valoración de la heterogeneidad es  $I^2 = 0\%$ <sup>101</sup>.

No existen diferencias significativas en el porcentaje de hiperestimulación en los dos grupos. En una revisión reciente de Alfievic (2016) en la que valora 31 procedimientos para inducir el parto, cuando compara altas dosis (> 50 mcg) y bajas dosis (< 50 mcg) de misoprostol oral con placebo, encuentra mayor incidencia de hiperestimulación con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (valora 180 estudios), en el grupo de alta dosis (OR 2,85. IC 95% 1,41-5,20), sin embargo la diferencia no es significativa en el grupo de baja dosis (OR 1,93. IC 95% 0,73-4,19), pero la diferencia en el porcentaje de neonatos ingresados en la UCI no son significativas en ambos grupos frente al placebo<sup>153</sup>. Si fuera necesario realizar tratamiento médico del cuadro, Souza aconseja tratamiento con nifedipino<sup>112</sup>.

En relación con el porcentaje de meconio espeso, hubo un mayor porcentaje en el grupo vaginal (8,4%) que en el grupo oral (3,2%), pero la diferencia no es significativa. En la revisión de Alfirevic hay un mayor porcentaje en el grupo oral que en el vaginal, sin embargo, cuando analizamos solo el grupo de 25 mcg los porcentajes son similares (RR 1,1 (IC 95% 0,74-1,88))<sup>150</sup>.

El porcentaje de fiebre en el grupo oral fue del 3,2% y en el grupo vaginal del 1,1%, pero la diferencia no fue significativa, lo mismo ocurre con el porcentaje de vómitos y diarrea. En la revisión de Alfirevic los resultados son similares, no hay diferencias significativas en el porcentaje de efecto secundarios<sup>150</sup>.

En cuanto a la necesidad de oxitocina, el porcentaje de gestantes a las que hubo que administrarla fue similar en ambos grupos. Alfirevic, encuentra una mayor necesidad de oxitocina en el grupo oral que en el vaginal, la probabilidad aumenta un 20% (RR 1.20 IC 95% 1.08-1.34)<sup>150</sup>.

El tiempo que pasa entre el comienzo de la inducción y la terminación del parto es similar en ambos grupos, 18 horas.

Al analizar las preferencias de la mujer en relación con la vía utilizada para suministrar la medicación, más del 95% de las gestantes preferirían la vía oral, en ambos grupos, si de nuevo fuera necesario inducir el parto. Otros autores encuentran porcentaje más bajos, Souza<sup>154</sup>, 70% y Shetty<sup>155</sup>, 85%, pero en cualquier caso son porcentajes altos.

Al analizar el motivo de la indicación de la inducción, observamos que la tasa de cesáreas es el doble, en las inducciones por embarazo en vías de prolongación (19,6%) que en las inducciones por bolsa rota (7,7%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. (Chi<sup>2</sup>=3.899. p=0.048).

La tasa de cesáreas en los dos grupos es similar (20%) cuando el motivo de inducción es embarazo en vías de prolongación, sin embargo, el porcentaje de cesáreas es la mitad en el grupo vaginal (4,5%) que en el oral (10%), cuando

la indicación de la inducción es bolsa rota, pero la diferencia no es significativa. En la revisión de Alfirevic las diferencias tampoco son significativas<sup>150</sup>.

Nosotros no hemos valorado la eficacia del misoprostol oral dosificado comparándole con la dinoprostona, pero en una revisión reciente de la Cochrane se valora y encuentran una tasa más baja de cesáreas en el grupo de misoprostol oral dosificado que en el grupo de la dinoprostona (RR 0,81. IC 95% 0,70-0,93), por tanto, parece que nos encontramos ante un agente inductor que debería colocarse en primer lugar para inducir el parto<sup>116</sup>.

## **IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

---

El misoprostol oral es tan efectivo como el misoprostol vaginal para conseguir el parto en las primeras 24 horas, pero, aunque nosotros no lo hemos objetivado en nuestro estudio, tiene más bajos porcentajes de Apgar menor que 7 a los cinco minutos y menor porcentaje de hemorragia postparto. Además, en más del 95% de las gestantes que participan en el estudio, sería el fármaco de elección, si fuera necesario de nuevo inducir un parto. Por lo que debería ser el fármaco de elección en las inducciones ya que la eficacia es la misma, pero la seguridad es mayor con el misoprostol oral dosificado y además es de preferencia para las gestantes. En relación con la dosis, la recomendación debe ser 25 mcg cada 2 horas, en cualquier caso, la dosis máxima no debe ser superior a 50 mcg. en cada toma. La autorización reciente en nuestro País del misoprostol de 25 mcg (Misofar®) seguro que contribuirá a dar seguridad a los profesionales en su uso. Así mismo, es más barato que otros medicamentos que se emplean para madurar el cérvix en las inducciones y su conservación es a temperatura ambiente, no es necesario su mantenimiento en nevera<sup>91</sup>.

La dosis que empleamos en el grupo oral fue la siguiente: 20 mcg cada hora, 4 dosis. Aumentar a 40 mcg cada hora, 4 dosis, si no hay dinámica adecuada y aumentar a 60 mcg cada hora, 4 dosis si continuamos sin dinámica adecuada. Las dosis y la frecuencia de administración empleadas en la bibliografía han sido muy variadas, Weeks señala que las dosis varían entre 20-200 mcg y la periodicidad en la administración entre 1-6 horas, unos emplean dosis constantes y otros van aumentando las dosis hasta conseguir el efecto deseado. Se puede usar como madurador del cérvix exclusivamente y una vez rota la bolsa se reemplaza por oxitocina y también se puede continuar con él hasta que finaliza el parto, por lo que los protocolos de actuación son muy variados<sup>155</sup>. Las comparaciones, en relación a la dosis y la frecuencia, que realiza Alfirevic son también varias, entre las que destacamos las siguientes<sup>153</sup>:

20 mcg cada hora frente a 50 mcg cada 4 horas. No se encuentran diferencias en los resultados analizados, entre los que se encuentran, tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas.

50 mcg cada 3-4 horas al día frente a 50 mcg cada 6 horas. No se encuentran diferencias en los resultados analizados, entre los que se encuentran, tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas.

Alfirevic sugiere que la dosis recomendada sería 20-25 mcg cada dos horas<sup>150</sup>.

Chen en una publicación reciente señala que la dosis más frecuente utilizada (en el 60% de los estudios) es 50 mcg<sup>101</sup>

La OMS encuentra similares resultados con bajas dosis de misoprostol oral (hasta 50 mcg) que con dosis más altas (50-100 mcg) por lo que recomienda el misoprostol oral para inducir el parto a una dosis de 25 mcg cada dos horas<sup>152</sup>. Así mismo, la FIGO<sup>157</sup> y la SOGC<sup>158</sup> también recomienda el misoprostol oral dosificado para la inducción del parto, a la dosis señalada anteriormente.

Por otro lado, aunque la farmacocinética del misoprostol oral nunca ha sido estudiado en la gestante a término, se piensa que no hay importantes diferencias en la absorción entre el misoprostol disuelto o en tabletas. La solución se comenzó a emplear porque no había tabletas con tan baja dosis y cortar las tabletas de 200 mcg en 8 partes era muy inexacto para conseguir la dosis deseada (25 mcg).

El misoprostol oral dosificado ha sido identificado probablemente como el medicamento mejor en cuanto a coste-efectividad y también como el que tiene el perfil de seguridad más favorable (Alfirevic 2016)<sup>153</sup>.

El misoprostol oral alcanza su pico en suero a los 30 minutos y su vida media es de solo 90 minutos después de su administración, rápidamente es metabolizado en el hígado y excretado por los riñones y la duración de su acción es de aproximadamente de 2 horas, por lo que administrarlo cada 4-6 horas no sería correcto en función de la farmacocinética. Sin embargo, su nivel terapéutico para la maduración del cérvix, sobre todo, en la gestante a término, es desconocido. Thaisomboon, sugiere que probablemente una dosis inicial de 20 mcg por hora no alcance el nivel terapéutico para madurar el cérvix<sup>159</sup>.

Deshnmukh, en una revisión reciente señala que dosis más bajas (< 50 mcg) de misoprostol serían más eficientes que dosis altas (> 50 mcg) ya que una alta frecuencia de contracciones conduciría a un agotamiento del músculo uterino lo que disminuiría su rendimiento <sup>160</sup>.

En base a la revisión bibliográfica que hemos realizado y a nuestros resultados proponemos el siguiente esquema terapéutico:

- 25 mcg/ dos horas, dos dosis (9 y 11 horas). Monitorización a la media hora de administrar la medicación, durante 30 minutos, si grafica normal retirar (9,30-10 horas y 11,30-12 horas). Si no hay dinámica adecuada.

Si tras estas dos dosis, no hay dinámica adecuada:

➤ 35 mcg/ dos horas, dos dosis (13 y 15 horas). Monitorización a la media hora de administrar la medicación, durante 30 minutos, si grafica normal retirar (13,30-14 horas y 15,30-16 horas). Si no hay dinámica adecuada.

Si tras estas otras dosis, no hay dinámica adecuada:

➤ 45 mcg/ dos horas, dos dosis (17 y 19 horas). Monitorización a la media hora de administrar la medicación, durante 30 minutos, si grafica normal retirar (17,30-18 horas y 19,30-20 horas).

Al día siguiente inducción con oxitocina.

Deberían realizarse más ensayos clínicos y con mayor número de casos para recomendar el misoprostol oral dosificado como el medicamento idóneo para inducir el parto, parece ser que hay unanimidad en recomendar dosis inferiores a 50 mcg, dentro de estas dosis se aconseja 25 mcg cada dos horas, pero cómo se dosificaría posteriormente, la periodicidad y cuando suspenderlo son temas en los que no hay unanimidad en las recomendaciones.

## **FUTURO DE LA INVESTIGACION EN ESTE CAMPO**

Se deben realizar más ensayos con una mayor casuística para conocer su perfil de seguridad en eventos poco frecuentes pero muy graves tanto para la madre como para el bebe, tales como rotura uterina, muerte perinatal, muerte materna...Es imprescindible que los clínicos comuniquen los efectos adversos que encuentren en sus estudios para conocer su perfil de seguridad.

También se podrían realizar futuras investigaciones sobre coste-beneficios.

Parece ser que hay acuerdo en la dosis inicial que se recomienda son 25 mcg, pero se debe investigar cuál será su periodicidad, hasta cuanto se puede aumentar la dosis, si se debe continuar o suspender la medicación una vez iniciado el parto y si hay que comenzar con oxitocina una vez la bolsa está rota o está maduro el cuello.

## **FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

---

### **FORTALEZAS**

La principal fortaleza del estudio es el poder trasladar la evidencia científica, junto a la experiencia profesional a la práctica clínica, teniendo presente también, las preferencias de las pacientes, es decir, este trabajo contribuye a facilitar la práctica clínica basada en la evidencia. Hoy en día más del 25 % de los partos son inducidos, por tanto, la importancia de encontrar un medicamento que tenga la máxima eficacia y seguridad es prioritario.

Con este trabajo se contribuye a demostrar que existe otra vía a la forma clásica de inducir el parto: Vía intravenosa o vía vaginal y que además cuenta con la aprobación de las gestantes.

Hemos sido capaces de hacer un seguimiento completo de todas las gestantes que comienzan el estudio.

No tuvimos ningún evento adverso importante.

El coste del ensayo ha sido nulo, pues es una medicación muy barata, incluso se podría disminuir los costes de las inducciones.

Así mismo, requiere menos recursos humanos controlar la administración de la medicación por vía oral que por vía intravenosa (oxitocina).

## DEBILIDADES

No hemos podido valorar la morbilidad fetal grave mediante pH arterial, pues tuvimos muchas muestras insuficientes, por lo que utilizamos para esta valoración el pH venoso.

Así mismo, tampoco realizamos hemograma de forma sistemática a todas las puérperas, pero no tuvimos ninguna transfusión materna, por lo que suponemos que no tuvimos ninguna metrorragia postparto.

En la muestra analizada, no tuvimos ninguna rotura uterina ni mortalidad perinatal, desconocemos si una muestra mayor nos daría otros resultados, pero presumimos que las tasas serían muy pequeñas.



# TESIS DOCTORAL

## CONCLUSIONES

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## CONCLUSIONES

No hemos podido rechazar la hipótesis nula, por tanto, el porcentaje de partos en las primeras 24 horas, en los dos grupos analizados, no son diferentes.

En cuanto a las conclusiones a los objetivos planteados de nuestro estudio.

### CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS PRIMARIOS

---

**Conclusión al objetivo 1:** El porcentaje de partos vaginales que ocurren en las primeras 24 horas de la inducción es alto, para el grupo experimental o de misoprostol oral es de un 69.5% y algo más alto para el grupo control o de misoprostol vaginal, que está en un 76.8%. Pero si no valoramos los partos ocurridos mediante cesárea, los datos se invierten, siendo mayor el porcentaje del grupo experimental que está en un 73.4% frente a un 67.5% del grupo control, pero las diferencias no son significativas.

**Conclusiones al objetivo 2:** La morbilidad perinatal severa fue baja. De todos los casos, tan sólo 9 recién nacidos tuvieron un pH. venoso inferior a 7.15, el más bajo fue de 6.92. La media de los pH. fue similar en ambos grupos, para el experimental la media fue de 7.28 y para el grupo control 7.28. No hay diferencias estadísticamente significativas.

No hubo ningún caso de muerte fetal o neonatal o ingreso en UCIN en ningunos de los dos grupos.

El porcentaje de asfixia perinatal fue de 6.31% en el grupo experimental y del 3.15% en el de control.

**Conclusiones al objetivo 3:** La mortalidad materna severa es nula, no hubo ningún caso de rotura uterina o dehiscencia uterina en ninguno de los dos grupos.

La disminución de la hemoglobina no se pudo valorar, si bien podemos afirmar que no hubo ninguna mujer que precisara transfusión sanguínea en ninguno de los dos grupos.

## **CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS**

---

**Conclusión al objetivo 1:** La tasa de cesáreas en general es baja para ambos grupos y es muy similar, tan sólo hay un punto de diferencia, no hay diferencias estadísticamente significativas. Para el grupo experimental el porcentaje de mujeres que necesitaron una cesárea fue del 16.8% frente al 15.8% de las mujeres que participaron en el estudio en el grupo control.

**Conclusión al objetivo 2:** Si valoramos el síndrome de hiperestimulación que acontecen a las mujeres que participan en nuestro estudio, vemos que el porcentaje es bajo, para el grupo de misoprostol oral dosificado es dos puntos más bajo que para el grupo de mujeres que participan en el grupo de misoprostol vaginal, corresponde a 4.2% y 6.3% respectivamente, no hay diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusión al objetivo 3:** Los casos que aparece meconio espeso son escasos en ambos grupos, siendo algo inferior en los participantes del grupo experimental que corresponde a un 3.2% de los casos frente a un 8.4% de los casos del grupo control, no hay diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusión al objetivo 4:** Cerca de la mitad de las mujeres de nuestro estudio requirieron oxitocina para poder concluir el parto, hay una ligera diferencia entre las que fueron inducidas con misoprostol oral dosificado que requirió oxitocina en un 47.4% frente a las inducidas con misoprostol vaginal que

la necesidad de oxitocina se situó en un 44.2%, no hay diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusión al objetivo 5:** En cuanto a los efectos adversos que produce la utilización de misoprostol en las inducciones del parto de nuestro estudio, no hubo ningún caso de diarrea en ambos grupos.

Vómitos se dan en muy pequeña proporción, ocurren ligeramente más veces con el misoprostol oral dosificado que supone un 5.3% de todas las mujeres inducidas en este grupo, frente al 3.2% que ocurre con la utilización del misoprostol vaginal.

En cuanto a la fiebre también aparece en escasas ocasiones, ligeramente más veces con el oral pero tan sólo ocurre en un 3.2% de los casos y en los de misoprostol vaginal en un 1.1%.

No hay diferencias estadísticamente significativas

**Conclusión al objetivo 6:** El intervalo de tiempo entre la administración de la primera dosis de medicación para la inducción y el momento del parto, es muy similar para ambos grupos, el tiempo medio es de 18.51 horas para el grupo experimental y 18.30 horas para las mujeres del grupo control. Por lo tanto, no habría diferencia entre utilizar cualquiera de las medicaciones.

**Conclusión al objetivo 7:** A la hora de valorar la satisfacción de las mujeres en la utilización de una de las dos medicaciones empleadas, la mayoría de ellas prefieren la administración oral frente a la vaginal. Aquí si hay una gran diferencia, puesto que las que prefieren la vía de administración oral está en torno a un 95%, frente al 5% aproximadamente que prefieren la vía vaginal.

## **CONCLUSIÓN AL OBJETIVO GENERAL**

---

En nuestro medio, en el hospital “La Inmaculada” de Huércal Overa (Almería) y con los datos obtenidos tras el ensayo clínico realizado con 230 mujeres en situaciones de bolsa rota o gestaciones en vías de prolongación, comprobamos que la eficacia y seguridad de la utilización del misoprostol en solución oral dosificada frente al misoprostol vaginal, es similar para ambos grupos, no ha habido diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la eficacia, el porcentaje de partos vaginales, conseguidos con la medicación experimental está entorno al 70% frente al porcentaje 76% aproximadamente de los datos del grupo control. El porcentaje en general de cesáreas está entorno al 17%, 16% respectivamente, son datos de porcentajes algo inferiores al porcentaje de cesáreas que tenemos en el hospital “La Inmaculada” para todos los partos realizados, que en el año 2016 fue de cerca del 19%. Pero si analizamos el motivo de la indicación de la inducción, observamos que la tasa de cesáreas es el doble, en las inducciones por embarazo en vías de prolongación (19,6%) que en las inducciones por bolsa rota (7,7%), siendo las diferencias estadísticamente significativas

Por lo tanto, la eficacia de la medicación utilizada en nuestro ensayo está probada y es tan eficiente como la utilización de misoprostol vaginal.

Respecto a la seguridad, no hubo ningún ingreso de niños en UCIN, ni ninguna muerte fetal, ni neonatal en ninguno de los grupos. La aparición de meconio espeso tuvo una baja incidencia, siendo menor incluso en el grupo experimental. Para la madre tampoco hubo ninguna rotura uterina o dehiscencia en ambos grupos. La tasa de hiperestimulación fue incluso más baja en nuestro grupo experimental, que para el grupo control. Los efectos adversos también fueron escasos, hubo algún vómito y fiebre en nuestras mujeres participantes

pero el porcentaje es muy bajo, aunque fue un poquito más alto en las mujeres del grupo experimental, aunque la diferencia no es significativa.

## **CONCLUSIÓN Y PRÁCTICA CLÍNICA**

---

Por lo tanto, en partos vaginales, primeras 24 horas, podemos concluir que el uso de misoprostol oral dosificado es tan seguro como el uso de misoprostol vaginal, además de ser seguro tanto para el recién nacido como para la madre. Ahora bien, dentro de la práctica clínica basada en la evidencia, es obligado tener en cuenta la preferencia de los pacientes, y en este sentido una amplia mayoría de mujeres, con gran diferencia prefieren que la administración de la medicación sea por vía oral, por lo que deberíamos potenciar esta vía de administración frente a la vaginal, menos demandada y por otra parte económicamente más gravosa.



# TESIS DOCTORAL

## BIBLIOGRAFÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## BIBLIOGRAFÍA

1.Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Definiciones perinatológicas. Protocolo Prosego 2010. (consultado 20 de octubre de 2016) Disponible en: <http://www.prosego.es>

2.ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. No 55, septiembre 2004. Management of Postterm Pregnancy. Obstet Gynecol. 2004; 104: 639-46.

3.Loytved C, Fleming V . Naegele's rule revisited. Sexual & Reproductive Healthcare. 2016; 8:100-101.

4.González-Merlo J. Obstetricia.2003. Cáp 10 - 12, pag. 143 - 181. Editorial: MASSON. 5ª Edi.

5.Hannah M. Management of post-term pregnancy. Journal SOGC 1994; 16: 1581-6.

6.Saviz DA, Ferry JW. Dole R, Thorp JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning and their combination. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(6):1660-6.

7.Nakling J, Buhaug H, Backe B. The biologic error in gestational length related to the use of the first day of last menstrual period as a proxy for the start of pregnancy. Early Human Development 2005; 81(10):833-9.

8.Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18; (4): CD000170. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000170.

9.Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Embarazo cronológicamente prolongado. Protocolo Prosego 2010. (consultado 2 de noviembre de 2016) Disponible en: <http://www.prosego.es>

10. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kilere H, Stephansson O. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labour induction. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2010; 89:1003–10.

11. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P: A comparison between ultrasound and a reliable last menstrual period as predictors of the day of delivery in 15,000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996, 8 (3): 178-185

12. Bennet KA, Crane JM. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 1077-81.

13. Protocolos Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Inducción del parto (actualizado julio de 2013) *Prog Obstet Ginecol.* 2015;58 (1): 54-64

14. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:435.,

15. Osterman MJK, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. *NCHS Data Brief* 2014; 155:1–8.

16. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db155.pdf>. Consultada el 16-6-2015

17. Guerra GV, Cecatti JG et al. Factors and outcomes associated with induction of labour in Latin America. *BJOG.* 2009 Dec; 116(13):1762-72

18. [https://www.premup.org/media/documents/european-perinatal-health-report\\_2010.pdf](https://www.premup.org/media/documents/european-perinatal-health-report_2010.pdf) Consultado el 16-6-2015

19. Hernández-Martínez, A. Pascual-Pedreño AL. Diferencias en el número de cesáreas en los partos que comienzan espontáneamente y en los inducidos. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2014;3 (88) 383-393

20. Aceituno L, Segura MH, Sánchez MT. Resultados de la atención perinatal en el año 2007. Evolución en el último decenio. Prog Obstet Ginecol. 2010;53(4):133—140

21. World Health Organization. Appropriate Technology for Birth. Lancet. 1985; 2: 436-7.

22. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 107 Induction of labor. Obstet Gynecol. 2009; 114:386

23. Leduc D, Biringier A, Lee L, et al. Induction of labor. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Sep;35(9):840-57

24. Lydon-Rochelle MT, Cárdenas V, Nelson JC. Induction of Labor in the Absence of Standard Medical Indications Incidence and Correlates. Med. Care. 2007 jun;45 (6):505-12

25. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health) Induction of labour, 2013. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. (Consultado el 2 de noviembre de 2016) y disponible en: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/14308>

26. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev 2001; issue 2. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD000170.

27. Gribbin C, Thornton J. Critical evaluation of fetal assessment methods. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP editor(s). High risk pregnancy management options. Elsevier, 2006.

28. Grant A, Elboure D, Valentin L, Alexander S. Routine formal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. Lancet. 1989; 2 (8659): 3459.

29. Hofmeyr G, Novikova N. Estrategias frente a los movimientos fetales reducidos para mejorar los resultados del embarazo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 4. Art. No.: CD009148. DOI: 10.1002/14651858.CD009148

30. Tveit, Julie Victoria Holm; Saastad, Eli; Stray-Pedersen, Babill; More. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality. BMC pregnancy and childbirth, 2009; 9: 32.

31. Moore TR, Cayle JF: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1990; 162:1040-1049.

32. SEGO. Guía práctica de asistencia. Control del bienestar fetal anteparto. 2009. (consultado el 2 de noviembre de 2016) Accesible en [www.prosego.es](http://www.prosego.es).

33. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2008: CD006593.

34. Rosati, P, Guariglia, L, Cavaliere, A. F, Ciliberti, P, Buongiorno, S, Ciardulli, A, Mappa, I. (2015). A comparison between amniotic fluid index and the single deepest vertical pocket technique in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy. Journal of Prenatal Medicine, 2015;9(1-2): 12–15.

35. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía Práctica y signos de alarma en la Asistencia al Parto, 2008.

36. Divan MY, Haglund B, Nisell H, Otterblad PO, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 726-31.

37. Vayssiere C, Haumonte JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, Le Ray C, Lopez E, Salomon LJ, Senat MV, Sentilhes L, Serry A, Winer N, Grandjean H, Verspyck E, Subtil D, French College of G, Obstetricians: Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169 (1): 10-16

38. Chantry AA, Lopez E: Fetal and neonatal complications related to prolonged pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011; 40 (8): 717-725.

39. Sánchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, Kaunitz AM. Labor induction versus expectant management for post-term pregnancies: A systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 1312-8.

40. Walker N, Gan JH. Review: Prolonged pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2015; 25(3):83-87

41. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term (Review) *The Cochrane Library* 2012, Issue 6. <http://www.cochranelibrary.com/> (consultada el 5/12 de 2016)

42. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, et al. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 252-63.

43. Mandujano A, Stephen M, Brian M. Fetal growth restriction at term: impact of antenatal diagnosis on intrapartum management & newborn outcomes *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011;204 (1).

44.Minior VK, Divo MY. Fetal growth restriction at term: Myth or reality? *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 57-60

45.Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, et al. Elective Induction of Labor at Term Compared with Expectant Management: Maternal and Neonatal Outcomes. *Obstetrics and gynecology.* 2013;122(4):761-769.

46.Delaney M, Roggensack A, Leduc DC, Ballermann C, Biringer A, Dontigny L, Gleason TP, Shek-Yn Lee L, Martel MJ, Morin V, Polsky JN, Rowntree C, Shepherd DJ, Wilson K, Clinical Practice Obstetrics C, Maternal Fetal Medicine C: Guidelines for the management of pregnancy at 41 + 0 to 42 + 0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008, 30 (9): 800-823.

47.Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Rotura prematura de membranas. Protocolo Prosego 2012. (consultado 2 de noviembre de 2016) Disponible en: <http://www.prosego.es>.

48.American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletins No. 139: Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:918–930.

49.Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev.*2006.

50.Hannah ME, Ohlsson A, Farine D Et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med.*1996; 334:1005–10.

51.Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour ruptura of membranes at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000.

52.Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 19:6.

53. Ashwal E, Krispin E, Aviram A, Aleyraz E, Gabby-Benziv R, Wiznitzer A, Yogev Y, Hirsch L. Perinatal outcome in women with prolonged premature rupture of membranes at term undergoing labor induction. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294:1125–1131.

54. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D Et al. International multicentre term prelabor rupture of membranes study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177:1024–29.

55. Hastings-Tolsma M, Bernard R, Brody, MG, Hensley J, Koschoreck K, Patterson E. Chorioamnionitis: Prevention and Management. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing.* 2013; 38 (4):206-12.

56. ACOG Practice Bulletin Nº. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. *Obstetrics & Gynecology.* 2007; 109(4): 1007-19.

57. Marowitz A, Jordan R. Midwifery management of prelabor rupture of membranes at term. *Journal of Midwifery & Women's Health.* 2007; 52(3): 199-206.

58. Wojcieszek A, Stock O, Flenady V. Antibióticos para la rotura prematura de membranas a término o cerca del término. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 10. Art. No.: CD001807. DOI: 10.1002/14651858.CD001807.

59. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet gynecol.* 1964, aug; 24(2):266-8.

60. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet gynecol.* 1966, oct; 28(4):479-83.

61. Tenore JL. Methods for cervical ripening and induction of labor. *Am Fam Physician.* 2003 May 15;67(10):2123-8.

62. Teixeira C and al. The Bishop score as a determinan of labour induction succes: A sistematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet.2012 Sep; 286(3):739-53.

63.Ivars J; Garabedian C; Devos P; More. Simplified Bishop score including parity predicts successful induction of labor. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2016 Aug; 203 (3):9-14.

64.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: 178–1.

65.Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ. The Bishop score as a predictor of labour induction success, systematic review. Am J Perinatol.2013 Sep;30(8):625-30.

66.Gibson KS, Waters TP, Bailit JL. Maternal and neonatal outcomes in electively induced low-risk term pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211: 249.e1-249.e16.

67.Kurjak, A. Ultrasound scanning - Prof. Ian Donald (1910-1987). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000 June; 90 (2): 187–9.

68.Bueno B, San-Frutos L, Pérez-Medina T and all. The labor induction: integrated clinical and sonographic variables that predict the outcome. J of Perinat.2007 Jan; 27 (1): 4-8.

69.Bueno B, San-Frutos L, Pérez-Medina T and all. Variables that predict the success of labor induction. Acta obstet Gynecol scand. 2005 Nov;84(11): 1097-7.

70.Park KH. Transvaginal Ultrasonographic Cervical Measurement in Predicting Failed Labor Induction and Cesarean Delivery for Failure to Progress in Nulliparous Women. Journal of Korean Medical Science. 2007;22(4):722-7.

71. Khazardoost S, Ghotbizadeh Vahdani F, Latifi S, et al. Pre-induction translabial ultrasound measurements in predicting mode of delivery compared to bishop score: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016; 16:330.

72. Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Pourmousa P, Ghatrehsamani F. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. *International Journal of Women's Health*. 2011;3: 277-80.

73. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(2):186-92.

74. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, van der Post JA, Mol BW. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labour induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(5):500–8.

75. López Farfán JA, Sánchez Tobar HB, Gutiérrez de Anda MR, Gámez GC. Fibronectina fetal y longitud cervical como predictores tempranos de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79 (06): 337-43.

76. Berghella, Vincenzo; Hayes, Edward; Visintine, John; Baxter, Jason K. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2008;4.

77. Zhou MX, Zhou J, Bao Y, Chen YQ, Cai C. Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 153–7.

78. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 928–32.

79. Regine Ahner R, Egarter C, Kiss H, Heinzl K, Zeillinger R, and al. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1513-7.

80. Sciscione A; Hoffman M K; DeLuca S and al. Fetal fibronectin as a predictor of vaginal birth in nulliparas undergoing preinduction cervical ripening. *Obstetrics and gynecology.* 2005; 106 (5):980-5.

81. OMS. Departamento de salud reproductiva e investigación. (Consultada el 18-12-2016). Disponible en página web: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_RHR\\_10.11\\_spa.pdf..](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_RHR_10.11_spa.pdf..)

82. Girma W, Tseadu F, Wolde M. Outcome of Induction and Associated Factors among Term and Post-Term Mothers Managed at Jimma University Specialized Hospital: A Two Years' Retrospective Analysis. *Ethiopian Journal of Health Sciences.* 2016; 26(2):121-30.

83. SEGO. Protocolos. Fármacos uteroestimulantes. 2013. (Consultado el 20 de diciembre de 2016). Disponible en: <http://www.prosego.es>.

84. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 oct 27; 11:84.

85. Carter S, Pournajafi-Nazarloo C, Kramer H, kristin M, Ziegler T, White-Traut, R, Bello D, Schwertz D. Oxytocin. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007; 1098 (1):312-22.

86. Nishimori, K. et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 11699–04.

87. Marlin V, Mitre M, D'amour JA, More. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature*. 2015; 520 (7548):499-04.

88. Elhassan EM, Mirghani OA, Adam OI. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85: 285-6.

89. Aquino MM, Cecatti JG. Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2003; 121:102–6.

90. Elhassan EM, Mirghani OA, Adam OI. Misoprostol vs. oxytocin for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 91(3):254-5.

91. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consultado el 7 de enero de 2017. Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.

92. Elhassan EM, Mirghani OA, Adam I. Misoprostol vs. oxytocin for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 91(3):254-5

93. Aalami-Harandi, R, Karamali, M. Moeini, A. Induction of labor with titrated oral misoprostol solution versus oxytocin in term pregnancy: randomized controlled trial. *Rev. Bras. Ginecol Obstet*, 2013 Feb; 35: 60-5.

94. Bakhtiyari, M. A Comparison Between Effects of Vaginal Misoprostol and Oxytocin in Successful Induction of Labor: A Double Blind Clinical Trial. *Arch Dis Child* 2012;97 (2): A282 doi:10.1136/archdischild-2012-302724.0986

95. Grimm B, Wilson-Liverman A, Bennett K. Randomized comparison of misoprostol and oxytocin for labor induction in multiparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 January. 212 (1): S376.

96. Kunt C, Kanat-Pektas M, Gungor C, Kurt R, Ozat M, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. Randomized trial of vaginal prostaglandin E2 versus oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49 (1): 57-61.

97.Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD000941.

98.Austin SC, Sanchez Ramos L and Adair CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 624e1-9.

99.Shakya R, Shrestha J, Tahapa P. Safety and efficacy of misoprostol and dinoprostone as cervical ripening agents. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2010;49(177):33-7.

100.Silfeler DB, Tandogan B, Ayvaci H, Silfeler I, Yenidede I, Dayicioglu V. A comparison of misoprostol, controlled-release dinoprostone vaginal insert and oxytocin for cervical ripening. *Arch Gynecol Obstet* 2011.

101.Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tangg Y. 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 (3): 346-54.

102.Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG* 2009;116(Suppl. 1):61-69

103.BartuserVICIUS A, Barcaite E and Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Obstet Gynecol* 2005; 91:2-9.

104.Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):119-25.

105.Kundodyiwa TW, Alfirevic Z and Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009;113(2):374-83.

106.Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD0001338

107.Khan RU, El Rafeay H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866-70.

108.Willians 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(3):615-9.

109.Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labor: a multi-centre, randomised trial. *BJOG* 2001; 108:952-9.

110.Chong Y, Chua S, Shen L, Arulkumaran S. Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:191-8.

111.Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332(7540):509-13

112.Souza AS, Scavuzzi A, Rodrigues DC, Oliveira RD, Feitosa FE, Armorim MM. Titrated oral solution of misoprostol for labour induction: a pilot study. *Rev. Bras Ginecol Obstet* 2010;32(5):208-13

113.Souza AS, Ramos MM, Reero AA, Lucena FE. Misoprostol em solução oral titulada escalonada versus via vaginal para indução do trabalho de parto: ensaio clínico randomizado. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011;33 (9):270.

114.Ho M, Cheng SY, Li Tc. Titrated oral misoprostol solution compared with intravenous oxytocin for labor augmentation: a randomized controlled trial *Obstet Gynecol* 2010;116(3):612-8.

115.Cheng SH, Hsue CS, Hwang GH, Chen W, Li T CH. Comparison of labor induction with titrated oral misoprostol solution between nulliparous and multiparous women. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(1):72-8.

116. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Data base of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub3. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

117. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tangg Y. 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 (3): 346-54.

118. Sociedad Española de ginecología y obstetricia. Cesárea abdominal. Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos en Obstetricia. Prosego junio 2002. Citado el 5 de enero de 2017. Disponible en [www.prosego.com](http://www.prosego.com).

119. Zhang, J. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 oct; 203 (4):326.

120. Ehrenthal DB, Jiang X, Strobino DM. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol*. 2010; 116:35–42.

121. Cammu H, Martens G, Ruysinck G, Amy JJ. Outcome after elective labor induction in nulliparous women: A matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 feb; 186 (2):240-4.

122. Osterman MJK, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. *NCHS Data Brief*. 2014; 155:1–8.

123. Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol*. 2003;102: 287–93.

124. Selo-Ojeme D, Rogers C, Mohanty A, Zaidi N, Villar R, Shangaris P. Is induced labour in the nullipara associated with more maternal and perinatal morbidity? *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284 (2): 337-41

125.Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW. Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *Obstet Gynecol.* 2004; 191:1511–15.

126.Tita ATN, Lai Y, Landon MB, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and maternal perioperative outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:280–6.

127.American College of Obstetricians and Gynecologist. Ten Things Physicians and Patients Should Question. Updated August 24, 2016. Disponible en: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ACOG-Choosing-Wisely-List.pdf>. (Consultado el 19 de enero de 2017)

128.Lee HR, Kim M-N, You JY, et al. Risk of cesarean section after induced versus spontaneous labor at term gestation. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2015;58(5):346-52.

129.Little S E, Caughey AB. Induction of Labor and Cesarean: What is the True Relationship? *Clinic Obstet Gynecol*, 2015; 58 (2):269-81

130.Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, et al. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Intern Med.* 2009; 151:252–63.

131.Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, et al. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014; 186:665–73.

132.Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2014; 121(6): 674-85.

133. Gobierno canario. Adecuación de cesáreas. 2011 Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/206d3b09-fdba-11e2-8241-7543da9dbb8a/AdecuacionCesareas.pdf> (Consultado el 10 de enero de 2017).

134. Servicio Gallego de Salud. Proyecto multicéntrico de adecuación a estándares clínicos de las cesáreas urgentes y programadas en el sistema nacional de salud. 2014. Disponible en: <http://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/640/Proyecto%20multi%20de%20adec%20a%20estan%20ocl%c3%adnde%20las%20cesa%20urg%20y%20progra%20en%20el%20SNS.pdf>. (Consultado el 10 de enero de 2017).

135. Junta de Andalucía. Estrategia de atención al parto normal y salud reproductiva. 2010. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP\\_2014/BBPP\\_APYSR\\_Andalucia\\_4.pdf](https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP_2014/BBPP_APYSR_Andalucia_4.pdf). (Consultado el 10 de enero de 2017).

136. Ministerio de Sanidad y consumo. Estrategia de atención al parto normal del Sistema Nacional de Salud. 2007. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/14128042/Estrategia-de-atencion-de-un-parto-normal>. (Consultado el 10 de enero de 2017).

137. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Buenas prácticas en la estrategia en atención al parto y salud reproductiva de SNS. Año 2014. Disponible en:

[https://www.msssi.gob.es/en/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP\\_PARTO\\_2014.htm](https://www.msssi.gob.es/en/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP_PARTO_2014.htm) (Consultado el 10 de enero de 2017)

138. Base de datos de Health Data OCDE (ver URL: [http://stats.oecd.org/index.aspx?DatasetCode=HEALTH\\_PROC](http://stats.oecd.org/index.aspx?DatasetCode=HEALTH_PROC)).

139.Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evolución de la tasa de cesáreas en Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud 2001-2011. Información y estadísticas sanitarias 2013. Disponible en:

[http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev de Tasa Cesareas.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf) . (Consultado el 10 de enero de 2017).

140.Souza JP, Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G, Fawole B, Ruyan P. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse shortterm maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. BMC Medicine. 2010; 8:71 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/71>. (consultado el 10 de enero de 2017).

141.Landon MB, Hauth JC, Levono KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. N Engl J Med 2004;351: 2581-9.

142.Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM, et al. Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2008; 199 (32): 1-5.

143.Al-Zirqi I, Daltveit AK, Forsén L, Stray-Pedersen B, Vangen S. Risk factors for complete uterine rupture. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016: 1-8.

144.Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Rotura uterina. Protocolos. 2013 (Citado 4/10/2016). Disponible en: [http://www.prosego.com/docs/protocolos/Rotura\\_uterina.pdf](http://www.prosego.com/docs/protocolos/Rotura_uterina.pdf).

145.Heuser C, Knight S, Esplin M, Eller A, Holmgren C, Jackson G. Research: Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013; 209(1):32-6.

146. Tan PC, Daus SA, Omar SZ. Concurrent dinoprostone and oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (5):1059-65.

147. Liu S, Joseph KS, Hutcheon JA, et al. Gestational age-specific severe maternal morbidity associated with labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:1-8.

148. Cheng, YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *AJOG.* 2012; 207(6):502.e1-502.e8.

149. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012; 344(7857):19.

150. Alfirevic, Z., Keeney, E., Dowswell, T., Welton, NJ., Dias, S., Jones, LV., Caldwell, D. M. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350, h217.

151. Antil S, Gupta U. Role of titrated low dose oral misoprostol solution in induction of labour. *Int. J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016 mar;5 (3): 775-82.

152. World Health Organization. WHO Recommendations for induction of labour. WHO library cataloguing in publication data. 2011.

153. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, Jones LV, Caldwell DM. Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2016 Aug;123(9):1462-70.

154. Souza AS, Feitosa FE, Costa AA, Pereira AP, Carvalho AS, Paixão RM, Katz L, Amorim MM. Trinited oral misoprostol solution versus vaginal misoprostol for labor induction. *Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2013 Dec;123(3):207-12.

155. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. BJOG 2002;109(6):645–50.

156. Weeks AD, Navaratnam K, Alfirevic Z. Simplifying oral misoprostol protocol for the induction of labour. BJOG 2017 mar. Doi: 10.1111/1471-0528.14657.

157. FIGO. Recomendaciones misoprostol  
[http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/projet-publication/miso/Misoprostol\\_recommended%20dosages%202012.pdf](http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/projet-publication/miso/Misoprostol_recommended%20dosages%202012.pdf)  
(consultado el 20 abril 2017).

158. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Induction of labour. SOCG Clinical Practice Guideline JOGG 2013; 296:840-57.

159. Thaisomboon A, Russameecharoen K, Wanitpongpan P, Phattanachindakun B, Changnoi A. Comparison of the efficacy and safety of titrated oral misoprostol and a conventional oral regimen for cervical ripening and labor induction. Int J Gynaecol Obstet. 2012; 116(1):13-6.

160. Deshmukh VL, Rajamanya AV, Yelikar KA. Oral misoprostol solution for induction of labour. J Obstet Gynaecol India. 2017 Apr; 67 (2): 98-03.



# TESIS DOCTORAL

## ANEXOS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL  
DOSIFICADO EN SOLUCIÓN ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL  
VAGINAL EN LA INDUCCIÓN AL PARTO

**María Teresa Sánchez Barroso**



## **ANEXOS**

### **ANEXO 1: DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS Y LAS VARIABLES DE ESTUDIO 1/2.**

---

#### **Objetivos específicos:**

#### **Objetivos primarios:**

- Tasa de partos vaginales en las primeras 24 horas: Porcentaje de partos por vía vaginal, incluyendo espontáneos e instrumentales, en las primeras 24 horas, sobre el total de partos motivo del estudio.
- Tasa de morbilidad perinatal severa: porcentaje de partos que presentan alguno de los siguientes eventos: asfixia perinatal, pH arterial inferior a 7,10, Apgar menor de 7 a los 5 minutos, ingreso de recién nacido en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), muerte fetal intraparto o muerte fetal neonatal en los primeros 7 días de vida, no debidas a malformación incompatible con la vida.
- Tasa de morbilidad materna severa: porcentaje de partos que presentan alguno de los siguientes eventos: disminución de la hemoglobina de 2,5 g/dL sobre cifras previas en el mes anterior al parto, transfusión sanguínea, rotura uterina o dehiscencia uterina.

#### **Objetivos secundarios:**

- Tasa de cesáreas general: porcentaje de cesáreas sobre el total de partos motivo del estudio.
- Tasa de hiperestimulación: porcentaje de partos que presentan algún episodio de polisistolia con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal.
- Tasa de partos con Meconio espeso: porcentaje de partos que presentan meconio.

*Misoprostol Oral versus Misoprostol vaginal*

- Tasa de efectos secundarios adversos en la madre: porcentaje de partos que presentan alguno de los siguientes eventos: vómitos, diarrea o fiebre.
- Necesidad de oxitocina: porcentaje de partos que precisan oxitocina.
- Intervalo de tiempo entre la primera dosis y el parto: entendiendo por parto el momento del nacimiento del feto, no se considera el tiempo que transcurre para la expulsión de la placenta.
- Satisfacción de las mujeres con la ruta: Para valorar este dato se le ha hecho la siguiente pregunta: ¿Qué vía (vaginal u oral) elegiría si se tuviera que inducir de nuevo el parto?

## **ANEXO 1: DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS Y LAS VARIABLES DE ESTUDIO 2/2.**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	RECOGIDA DE DATOS
<b>VARIABLES RESULTADO PRINCIPAL</b>			
<b>Parto vaginal en las primeras 24 horas</b>	V. cualitativa dicotómica	Parto en las primeras 24 horas.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Morbilidad perinatal severa</b>	V. cualitativa dicotómica	Si cumple alguno de los criterios señalados.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Morbilidad materna severa</b>	V. cualitativa dicotómica	Si cumple alguno de los criterios señalados.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Asfixia perinatal</b>	V. cualitativa dicotómica	Presencia de hipoxemia, hipercapnia e Hipoxia tisular.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>pH arterial</b>	V. cuantitativa	Determinación del pH arterial después del pinzamiento tardío del cordón.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Apgar a los 5 minutos</b>	V. cuantitativa	Valoración del Apgar a los 5 minutos por el profesional que realiza el parto.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Ingreso en UCIN</b>	V. cualitativa dicotómica	Indicación de ingreso de recién nacido en UCI pediátrica.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Muerte fetal intraparto</b>	V. cualitativa dicotómica	Muerte fetal intraparto, descartando malformación incompatible con la vida.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Muerte neonatal postparto</b>	V. cualitativa dicotómica	Muerte fetal neonatal antes de los primeros 7 días de vida, descartando malformación incompatible con la vida.	De hoja de recogida de datos/historia clínica

<b>Disminución de la Hb &gt;2,5 g/dL</b>	V. cualitativa dicotómica	Disminución de la Hb superior a 2,5 g/dl, con respecto a las cifras previas.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Transfusión sanguínea</b>	V. cualitativa dicotómica	Indicación de transfusión sanguínea.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Rotura uterina o Dehiscencia uterina</b>	V. cualitativa dicotómica	Existencia de rotura uterina o dehiscencia uterina.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b><u>VARIABLES RESULTADO SECUNDARIA</u></b>			
<b>Parto por cesárea</b>	V. cualitativa dicotómica	Terminación del parto por vía abdominal.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Hiperestimulación</b>	V. cualitativa dicotómica	Más de 5 contracciones en 10 minutos con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Meconio espeso</b>	V. cualitativa dicotómica	Presencia de meconio espeso	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Vómitos</b>	V. cualitativa dicotómica	Presencia de vómitos	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Diarrea</b>	V. cualitativa dicotómica	Presencia de diarrea	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Fiebre</b>	V. cualitativa dicotómica	Presencia de fiebre (38° C o más)	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Necesidad de oxitocina</b>	V. cualitativa dicotómica	Necesidad de oxitocina durante el parto	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Intervalo de tiempo entre la primera dosis y el parto</b>	V. cuantitativa	Intervalo de tiempo	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Satisfacción de las mujeres con la vía de la medicación</b>	V. cualitativa dicotómica	Vía preferida para administrar la medicación.	De hoja de recogida de datos/historia clínica

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	RECOGIDA DE DATOS
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
<b>Medicación administrada</b>	V. cualitativa dicotómica	Misoprostol vaginal o Misoprostol oral en solución	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Edad materna</b>	V. cuantitativa discreta	Edad materna en el momento del parto expresada en años.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Paridad</b>	V. cualitativa, dicotómica	Se considerarán dos paridades: nulípara o multípara.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Índice de masa corporal</b>	V. cuantitativa	Calculado con el peso en el día del parto o en la semana anterior. Unidades: Kg/m <sup>2</sup>	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Test de Bishop</b>	V. cuantitativa discreta	Valoración de parámetros del cuello uterino. Ver nota	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Longitud de cuello uterino</b>	V. cuantitativa continua	Longitud del cuello uterino, medido por ecografía transvaginal el día de inducción. Se realizarán tres medidas y se recogerá la menor, la gestante orinará previamente.	De hoja de recogida de datos/historia clínica
<b>Analgesia epidural</b>	V. cualitativa dicotómica	Indicación de analgesia epidural	De hoja de recogida de datos/historia clínica



## ANEXO 2: PROTOCOLO DE LA INDUCCIÓN

---

### PRIMER DIA

- Se realizará una monitorización externa de la frecuencia cardiaca fetal y de la dinámica uterina, si existe dinámica uterina (tres o más contracciones en 10 minutos) o si la monitorización fetal no es reactiva, no se comenzará la inducción.
- Antes de comenzar la inducción se realizará un estudio ultrasónico transvaginal para la medición de la longitud del cuello uterino por el ginecólogo que indica la inducción.
- Así mismo, la matrona que va a realizar la asistencia de la gestante realizara el test de Bishop.
- Se empezará la inducción/ maduración cervical entre las 8-10 horas de la mañana según la pauta que corresponda en las gestaciones de 41 semanas.
- En las inducciones por ruptura prematura de membranas se comenzará la inducción entre las 0-6 horas de bolsa rota, instaurándose antibioterapia y oxitocina si es necesario (si no estamos en la fase activa del parto), a partir de las 12 horas de bolsa rota.

**Grupo experimental:** Solución oral de misoprostol de forma dosificada: Solución oral de misoprostol a dosis de 20 mcg/hora (20 ml), durante 4 horas. Aumentar a 40 mcg/h, durante 4 horas si no existe dinámica adecuada, posteriormente 60 mcg/h si no existe dinámica adecuada durante 4 horas. Para la preparación de la solución disolver un comprimido de misoprostol 200 mcg en un vaso con 200 ml de agua, por lo que la concentración es de 1 mcg/ml. Así mismo, se administrará un placebo: comprimido vaginal cada 6 horas.

**Grupo Control:** Comprimido vaginal de misoprostol 25 mcg cada 6 horas, hasta conseguir dinámica adecuada, máxima dosis: 3 comprimidos por día. Placebo: Solución oral de agua con la misma dosificación que la señalada anteriormente.

- **Se considera dinámica adecuada:** Tres o más contracciones en 10 minutos.
- Posteriormente se realizará una monitorización fetal y de la frecuencia cardiaca fetal, a los 30 minutos de administrar el tratamiento y durante 30 minutos.
- Se realizará exploración ginecológica cada 4 horas o antes si existe algún signo de alarma o sensación de pujo.

- Cuando el Bishop sea favorable (mayor de 7) se procederá a realizar amniorexis artificial y si la dinámica no es adecuada se comenzará con oxitocina según la pauta habitual. Se esperarán 4 horas de la última dosis de misoprostol.

## **SEGUNDO DIA**

- Mismo protocolo que el día anterior

## **TERCER DÍA**

- Si no existe dinámica adecuada, se comenzará con oxitocina entre las 8-10 horas de la mañana.
- La dosis inicial de oxitocina será de 1 mU/min. (5 unidades en 500cc a 6 ml/h), la dosis se doblará cada 20 minutos hasta alcanzar dinámica adecuada o hasta dosis máxima de 30 mU/min. (180ml/h).
- Una vez ha comenzado la inducción con oxitocina, se intentará lo antes posible realizar amniorexis, con el objeto de disminuir los requerimientos de oxitocina.

## NOTAS COMPLEMENTARIAS

- En caso de amniorexis espontánea o artificial se comenzará con oxitocina a las 12 horas si no existe dinámica adecuada.
- Se comenzará con antibioterapia (amoxicilina 2 gr.-clavulánico 200 mg/iv/inicialmente, posteriormente 1gr/iv/8 horas hasta el parto) a las 12 horas de bolsa rota.
- Se realizará tratamiento antibiótico con penicilina (5 millones inicialmente, posteriormente 2,5 millones cada 8 horas), en caso de que la gestante sea portadora de estreptococo beta.
- En todos los casos que sea factible se realizará pinzamiento tardío del cordón.
- No se realizará revisión del segmento uterino después del parto, a no ser que sea necesario por la clínica.
- Los criterios para indicar cesárea se harán siguiendo los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- Los tratamientos que haya que aplicar se realizarán según los protocolos del servicio de ginecología.
- Se realizará un hemograma al día siguiente del parto



## **ANEXO 3: DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS**

---

Fecha del parto

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL  
FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL, EN LA INDUCCION DEL PARTO.**

1. Edad materna
2. Paridad
3. Peso materno
4. Altura materna
5. Índice de Masa Corporal
6. Test de Bishop
7. Longitud de cuello uterino por ecografía transvaginal
8. Presencia de hiperestimulación
9. Analgesia epidural
10. Vómitos
11. Diarrea
12. Fiebre
13. Dosis entre el inicio y la finalización del parto
14. Intervalo de tiempo entre el inicio y el parto
15. Necesidad de oxitocina
16. Forma de finalización del parto: Eutócico, Instrumental o Cesárea
17. Presencia de meconio espeso

18. Muerte fetal intraparto
19. Muerte neonatal
20. Asfixia perinatal
21. pH arterial/venoso de cordón
22. Apgar del recién nacido a los 5 minutos
23. Ingreso en UCIN.
24. Transfusión sanguínea a la madre
25. Variación de la Hb
26. Rotura uterina/Dehiscencia uterina
27. Vía preferida para la medicación

PONER PEGATINA DE LA GESTANTE

## **ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

---

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN A LA GESTANTE**

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

**Naturaleza:** Comparar, la efectividad y perfil de seguridad fetal y materno, del misoprostol en dos vías diferentes; vaginal y en solución oral de forma dosificada.

**Importancia:** Probablemente nos indique cuál de las dos vías tiene mayor eficacia y perfil de seguridad, lo que mejorara la calidad asistencial en aquellas gestantes que necesiten finalizar su gestación.

Implicaciones para la gestante/paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- La gestante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

**Riesgos de la investigación para la gestante/paciente:** Los mismos en las dos formas de intervención: mayores posibilidades de cesárea que cuando el parto comienza espontáneamente, mayor duración del parto que cuando comienza espontáneamente, mayor posibilidad de hiperestimulación (más de 5 contracciones en 10 minutos con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal) ...en resumen los propios de cualquier inducción del parto.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Paritorio en el teléfono: 950029169 o en el correo electrónico: [laceutunov@sego.es](mailto:laceutunov@sego.es)

**CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DE LA GESTANTE**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL, EN LA INDUCCION DEL PARTO”.**

Yo (Nombre Apellidos): .....

He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL, EN LA INDUCCION DEL PARTO**
  
- He recibido suficiente información sobre el estudio: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL, EN LA INDUCCION DEL PARTO.**
  
- He hablado con el profesional sanitario informador:  
.....
  
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
  
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
  
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
  
  
- **Deseo** ser informada de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.    Sí        No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MISOPROSTOL DOSIFICADO EN SOLUCION ORAL FRENTE AL MISOPROSTOL VAGINAL, EN LA INDUCCION DEL PARTO".

Firma de la paciente  
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional  
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos: .....

Fecha: .....

Fecha:

.....



## ANEXO 5: RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

CARMEN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación de Centro del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en reunión extraordinaria celebrada el día 11 de octubre de 2011, el Proyecto de Investigación titulado: "**Eficacia y seguridad del Misoprostol dosificado en solución oral frente al Misoprostol vaginal, en la inducción del parto**", y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio clínico sea realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Ginecología del Hospital "La Inmaculada" de Huercal-Overa, Almería, por el Dr. Longinos Aceituno Velasco como investigador principal.

El presente informe queda supeditado a la aportación de la Póliza de Seguro correspondiente.

Lo que firmo en Almería, a trece de octubre de dos mil once.



Fdo.: Carmen Fernández Sánchez

Mod. 6.6.2.46/08

Complejo Hospitalario Torrecárdenas

- HOSPITAL TORRECÁRDENAS. Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería. Tfno. 950 016000
- HOSPITAL PROVINCIAL. Calle Hospital, s/n. 04002 Almería. Tfno. 950 017600
- HOSPITAL CRUZ ROJA. Ctra. de Ronda nº 196, 04009 Almería. Tfno. 950 017400
- CENTRO PERIF. ESPECIALIDADES. Ctra. de Ronda nº 226, 04008 Almería. Tfno. 950 017200