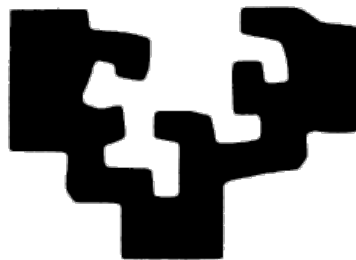


TESIS DOCTORAL

**APORTACIÓN DE LA ECOGRAFÍA EN
LA PREDICCIÓN DEL RESULTADO
DE LA INDUCCIÓN DE PARTO**

eman ta zabal zazu



universidad
del país vasco

euskal herriko
unibertsitatea

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

ANA DEL CAMPO REAL

BILBAO

2020

Agradecimientos

Gracias a mi director de tesis, Jorge Burgos. Gracias por confiar en mí para llevar a cabo esta tarea, por apoyarme en cada momento de debilidad durante todo este tiempo, y por todo lo que he aprendido trabajando contigo. Espero que el futuro nos depare muchos más proyectos juntos.

Gracias a Juan Carlos Melchor, por todos los comentarios y buenos consejos, que han sido de gran ayuda para poder llegar a la meta.

Gracias a todos los médicos, adjuntos y residentes, que han formado parte del equipo investigador en este estudio. Por supuesto sin vuestro arduo trabajo y vuestra constancia esta tesis tampoco hubiera sido posible.

Gracias a Silvia Pérez, de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, por su paciencia ante todas mis dudas sobre análisis estadístico. Gracias Karen López-Linares, del Centro Tecnológico Vicomtech, por su inestimable colaboración en el análisis de las imágenes de este trabajo.

Gracias a todo el equipo de Obstetricia del Hospital Universitario Cruces, porque de vosotros aprendo cada día. Juntos como equipo somos mejores profesionales.

Gracias a mis amigos. Gracias por todos los cafés, paseos, mensajes, cartas, llamadas o videollamadas, que dan energía y aliento. Gracias a los amigos que están más lejos, porque a pesar de la distancia están siempre presentes, desde hace años y espero que por muchos años más. Gracias a los amigos que están más cerca, porque son mi familia en Bilbao.

Gracias infinitas a mi familia. Gracias a mis padres, por criarme, por educarme, y porque gracias a ellos he llegado hasta aquí. Mil gracias por las palabras de ánimo día a día, aunque sean por teléfono, y por los abrazos cuando nos vemos en persona. Gracias a mi hermana, por cuidarme como una madre, y gracias a Jose, por quererme como a una hermana. A mis tres niñas, Irene, Elsa y Sara, solo deciros: gracias por existir. Me alegráis la vida.

Abreviaturas

AUC ROC: *area under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve*

CCI: *cervical consistency index*

CIR: crecimiento intrauterino restringido

CLCI: *cervical length consistency index*

CRH: hormona liberadora de corticotropina

DE: desviación estándar

DICOM: *Digital Imaging and Communication in Medicine*

DL: *deep learning*

FCF: frecuencia cardiaca fetal

FI: *flow index*

FMBV: *Fractional Moving Blood Volume*

FMF: *Fetal Medicine Foundation*

GLCM: *gray level co-occurrence matrix*

GLDM: *gray-level dependence matrix*

GLHW: *gray-level histogram width*

GLRLM: *gray-level run length matrix*

Hz: Hertzios

IA: inteligencia artificial

IC: intervalo de confianza

IGFBP-1: *insulin-like growth factor binding protein 1*

IMC: índice de masa corporal

LC: longitud cervical

MGL: *mean gray-level*

ML: *machine learning*

MPI: *mean pixel intensity*

NGTDM: *neighborhood gray tone difference matrix*

OA: occípito-anterior

OP: occípito-posterior

OR: odds ratio

OT: occípito-transversa

PD: Power Doppler

PEG: pequeño para edad gestacional

PG: prostaglandina

PRF: *pulse repetition frequency*

QALY: *quality-adjusted life year*

RMS: *radioactive microspheres*

ROI: *region of interest*

RPBF: *riesgo de pérdida del bienestar fetal*

SWE: *Shear Wave Elastography*

TIFF: *Tagged Image File format*

TRA: técnica de reproducción asistida

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VFI: *vascularization flow index*

VI: *vascularization index*

VOCAL™: *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis*

ÍNDICE



1. INTRODUCCIÓN	15
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19
2.1.- Fisiología del inicio del parto	21
2.1.1.- La activación miometrial en el inicio del parto	22
2.1.1.1.- Oxitocina	23
2.1.1.2.- Prostaglandinas	23
2.1.1.3.- Estrógenos	24
2.1.2.- Descenso en los mecanismos de relajación uterinos	24
2.1.2.1.- Progesterona	24
2.1.2.2.- Relaxina	25
2.1.2.3.- Óxido nítrico	25
2.1.3.- Papel del feto en el inicio del parto	26
2.1.3.1.- Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	26
2.1.4.- Otros factores relacionados con el inicio del parto	27
2.1.4.1.- Distensión uterina	27
2.1.4.2.- Mecanismos inflamatorios	28
2.2.- Cambios del cérvix uterino en la fase inicial del parto	29
2.2.1.- Cambios tisulares	29
2.2.2.- Cambios hormonales	30
2.2.3.- Cambios inflamatorios y vasculares	30
2.3.- La inducción del parto	31
2.3.1.- Epidemiología	31
2.3.2.- Consecuencias del incremento en las tasas de inducción	33
2.3.2.1.- Efecto sobre la tasa de cesáreas	33
2.3.2.2.- Costes asociados a la inducción de parto	35
2.3.2.3.- Vivencia del parto	36

2.3.3.- Indicaciones y contraindicaciones	37
2.3.3.1.- Indicaciones de la inducción de parto	37
2.3.3.2.- Contraindicaciones de la inducción de parto	38
2.3.4.- Complicaciones asociadas a la inducción de parto	39
2.3.4.1.- Corioamnionitis	39
2.3.4.2.- Hemorragia posparto	39
2.3.4.3.- Rotura uterina	40
2.3.5.- Factores influyentes en la inducción de parto	42
2.3.5.1.- Factores epidemiológicos	42
2.3.5.2.- Factores bioquímicos	44
2.3.5.3.- Factores físicos	46
2.3.5.4.- Factores ecográficos	48
2.3.6.- Métodos de inducción de parto	49
2.3.6.1.- Métodos farmacológicos	49
2.3.6.2.- Métodos no farmacológicos	51
2.3.6.3.- Otros métodos de inducción	54
2.3.7.- Fracaso de inducción	55
2.4.- Ecografía en la inducción de parto	58
2.4.1.- Longitud cervical	58
2.4.2.- Índice de consistencia cervical	65
2.4.3.- Volumen cervical	66
2.4.4.- Ángulos cervicales	68
2.4.4.1.- Ángulo cervical anterior	68
2.4.4.2.- Ángulo cervical posterior	69
2.4.5.- Segmento uterino	71
2.4.6.- Distancia cabeza-sífnisis	72

2.4.7.- Distancia cabeza-periné	73
2.4.8.- Ángulo de progresión	74
2.4.9.- Posición de la cabeza fetal	75
2.4.10.- Peso fetal estimado	77
2.4.11.- Análisis de la vascularización cervical	78
2.4.11.1.- FMBV en 2D en Obstetricia	81
2.4.11.2.- FMBV en 3D en Obstetricia	83
2.4.12.- Nuevas variables para el estudio de la estructura cervical	84
2.4.12.1.- Elastografía	85
2.4.12.2.- Análisis de texturas	88
2.5.- Predicción del resultado de la inducción de parto	95
3. HIPÓTESIS	101
3.1.- Hipótesis	103
3.2.- Objetivos del estudio	104
3.2.1.- Objetivo principal	104
3.2.2.- Objetivos secundarios	104
4. MATERIAL Y MÉTODO	105
4.1.- Diseño del estudio	107
4.1.1.- Tamaño muestral	107
4.1.2.- Población a estudio	108
4.1.3.- Ámbito del estudio	109
4.1.4.- Fases del estudio	109
4.1.5.- Adquisición de la imagen ecográfica y medición de variables	110
4.1.5.1.- Longitud cervical y diámetros cervicales	112
4.1.5.2.- Ángulos cervicales	113

4.1.5.3.- Segmento uterino	114
4.1.5.4.- Distancia cabeza-periné	114
4.1.5.5.- Fractional Moving Blood Volume	115
4.1.5.6.- Análisis de texturas	118
4.1.6.- Protocolo clínico de la inducción al parto en el estudio	119
4.1.7.- Medios disponibles	122
4.1.8.- Personal que participa en el estudio	122
4.1.9.- Variables a estudio	123
4.1.9.1.- Variables clínicas recogidas antes de la inducción	123
4.1.9.2.- Variables ecográficas	124
4.1.9.3.- Variables sobre el proceso de inducción y parto	124
4.1.9.4.- Variables resultado	125
4.1.9.5.- Variables neonatales	126
4.2.- Gestión de datos	127
4.3.- Diseño estadístico	128
4.3.1.- Análisis descriptivo	128
4.3.2.- Análisis univariable	128
4.3.3.- Modelos de predicción multivariable	129
4.4.- Aspectos éticos	130
4.5.- Fuentes de financiación del proyecto	131
5. RESULTADOS	133
5.1.- Análisis descriptivo	135
5.1.1.- Aspectos generales	135
5.1.1.1.- Características maternas y obstétricas	136
5.1.1.2.- Indicaciones de la inducción de parto	138

5.1.1.3.- Método empleado para la maduración cervical	139
5.1.2.- Descripción de las variables físicas	140
5.1.2.1.- Test de Bishop antes de la inducción de parto	140
5.1.3.- Descripción de las variables bioquímicas	141
5.1.3.1.- Test PartoSure®	141
5.1.3.2.- Test AmniSure®	141
5.1.4.- Descripción de las variables ecográficas	142
5.1.4.1.- Longitud cervical	142
5.1.4.2.- Diámetros cervicales	145
5.1.4.3.- Ángulos cervicales	150
5.1.4.4.- Segmento uterino	152
5.1.4.5.- Distancia cabeza-periné	153
5.1.4.6.- Peso fetal estimado	154
5.1.4.7.- Vascularización cervical (Fractional Moving Blood Volume)	155
5.1.4.8.- Análisis de texturas	156
5.1.5.- Descripción de los resultados tras inducción de parto	157
5.1.5.1.- Vía de parto tras la inducción	157
5.1.5.2.- Fracaso de la maduración cervical	158
5.1.5.3.- Parto vaginal en las primeras 24 y 36 horas tras el inicio de la inducción de parto	158
5.1.6.- Descripción de los resultados neonatales	159
5.2.- Análisis univariable	160
5.2.1.- Parto mediante cesárea	160
5.2.2.- Fracaso de la maduración cervical	163
5.2.3.- Parto vaginal en las primeras 24 y 36 horas tras el inicio de la inducción de parto	167

5.3.- Modelos de predicción multivariable	170
5.3.1.- Parto mediante cesárea	170
5.3.1.1.- Cesárea por cualquier indicación	170
5.3.1.2.- Cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación	173
5.3.1.3.- Cesárea por fracaso de inducción	175
5.3.2.- Fracaso de la maduración cervical	178
5.3.2.1.- Fracaso de maduración por cualquier causa	178
5.3.2.2.- Fracaso de maduración por causa cervical	180
5.3.3.- Parto vaginal en las primeras 24 y 36 horas tras el inicio de la inducción de parto	183
5.3.3.1.- Parto vaginal en las primeras 24 horas	183
5.3.3.2.- Parto vaginal en las primeras 36 horas	186
6. DISCUSIÓN	189
6.1.- Justificación del estudio	191
6.2.- Diseño del estudio	192
6.3.- Definición del éxito de la inducción de parto	193
6.4.- Variables relacionadas con el resultado de la inducción	195
6.5.- Modelos de predicción del resultado de la inducción	204
6.6.- Aplicación clínica de los modelos de predicción	207
6.7.- Fortalezas y limitaciones del estudio	209
6.8.- Futuras líneas de investigación	211
7. CONCLUSIONES	213
8. BIBLIOGRAFÍA	217
9. ANEXOS	247

1. INTRODUCCIÓN



La inducción del parto supone desencadenar el proceso del parto mediante procedimientos médicos, con el objetivo de finalizar la gestación por vía vaginal. Son numerosas las causas que pueden motivar esta inducción de parto, tanto maternas como fetales. En la Obstetricia actual, esta práctica se ha incrementado sustancialmente con el paso de los años, alcanzándose aproximadamente una tasa de inducción de un 30% de las gestaciones en nuestro medio. El problema radica en la relación existente entre la inducción de parto y el incremento de la tasa de cesárea, pues de dichas inducciones, hasta un 18-20% finalizarán el parto mediante cesárea.

La decisión de continuar la gestación o finalizarla mediante inducción viene condicionada por dos aspectos clínicos. Por una parte, el riesgo de proseguir el embarazo con el objetivo de esperar el inicio del parto asumiendo el riesgo de que pueda presentarse una complicación anteparto. Por otro lado, finalizar la gestación artificialmente mediante la inducción de parto con el objetivo de eliminar el riesgo de la complicación anteparto pero cambiándolo por el riesgo intraparto de una inducción.

Uno de los factores que más condiciona el pronóstico de una inducción de parto es el cuello uterino, de tal forma que las mujeres con cérvix que presentan modificaciones tienen más probabilidades de éxito en la inducción frente a aquellas que tienen un cérvix inmaduro, que tienen más riesgo de fracaso. Si bien clásicamente la valoración del cérvix uterino se ha realizado mediante exploración física (tacto vaginal), la capacidad de predicción del éxito de la inducción basado en esta variable es muy pobre.

En los últimos años se han propuesto numerosas variables, muchas de ellas basadas en la ecografía, que podrían mejorar esta predicción del éxito de la inducción.

Por ello, planteamos este estudio observacional con una cohorte de gestantes a las que se les vaya a inducir el parto, y de las cuales se recogen numerosas variables: epidemiológicas, obstétricas, físicas, bioquímicas, y fundamentalmente ecográficas. Basándonos en esta cohorte, nuestro objetivo es analizar la aportación de estas variables ecográficas en la predicción del éxito de la inducción de parto.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



2.1.- Fisiología del inicio del parto

El parto es un proceso natural mediante el cual ante la presencia de contracciones uterinas y la dilatación del cérvix uterino se produce la salida del feto a través del canal del parto (1). Se considera que una mujer está de parto cuando existe una actividad uterina rítmica, progresiva y dolorosa, con un cérvix uterino con modificaciones suficientes. Si bien esta definición parece sencilla, a día de hoy el proceso fisiológico que condiciona el inicio espontáneo del parto continua sin conocerse en su totalidad.

Se podría decir que el parto es un proceso dinámico que comienza a prepararse desde el inicio de la gestación (incluso antes de la implantación) mediante una serie de modificaciones morfológicas, estructurales y principalmente bioquímicas de las fibras del miometrio uterino y del cérvix. Todos estos cambios se hacen más evidentes en la segunda mitad del embarazo y especialmente en la última fase, cuando se produce la maduración del cuello uterino y la transformación del segmento inferior en el istmo uterino.

El proceso del parto, desde el punto de vista del útero y el cérvix, puede dividirse en 4 fases, que no deben ser confundidas con las 3 fases clínicas del trabajo de parto (dilatación, expulsivo y alumbramiento), que corresponden todas ellas a la tercera fase del proceso del parto. En qué consiste cada una de estas 4 fases del proceso del parto se resume a continuación (2):

- Fase 0 o fase de reposo: esta fase comprende prácticamente toda la duración de la gestación. El miometrio uterino se encuentra relajado e inactivo, gracias a la acción de sustancias inhibitorias como la progesterona o la relaxina. Asimismo, el cérvix uterino pasa de una consistencia dura a un progresivo reblandecimiento.
- Fase 1 o fase de activación: comienzan una serie de cambios a nivel del miometrio y del cérvix. En el miometrio, se empiezan a expresar receptores frente a moléculas asociadas a la contracción, como los receptores de oxitocina y de prostaglandinas, así como se comienza a formar el segmento uterino. El cérvix uterino en esta fase inicia un proceso de maduración, modificándose la composición y disposición de su tejido conectivo.
- Fase 2 o fase de estimulación: a esta fase es a la que se considera clásicamente la fase activa de parto, con la presencia de contracciones uterinas regulares que provocan la dilatación del cérvix uterino y la salida del recién nacido a través del canal del parto. Esta

fase a su vez se divide en las 3 etapas del parto: dilatación, expulsivo y alumbramiento de la placenta.

- Fase 3 o fase de involución: tras el parto, el útero y el cérvix sufren un proceso de involución, que se prolonga durante semanas, hasta volver a su estado basal y reiniciar los ciclos menstruales.

Una cuestión para la cual aún no tenemos respuesta es si el inicio del trabajo de parto se desencadena por un paulatino descenso de los mecanismos que mantienen relajado el útero, o bien por el incremento de las moléculas que favorecen su activación, siendo quizás la primera hipótesis la más aceptada (3-5).

2.1.1.- La activación miométrial en el inicio del parto

Para que comiencen las contracciones uterinas, es necesaria la contracción de los miocitos que forman el miometrio, lo cual, desde el punto de vista bioquímico, se produce por un incremento del calcio intracelular. Este calcio intracelular se une a la calmodulina, provocando la activación de la quinasa de la cadena ligera de la miosina. Esta quinasa fosforila la cadena ligera de la miosina, permitiendo que se unan a ella los filamentos de actina, y esta unión entre la actina y la miosina es la que genera la contracción celular. La contracción de uno de los miocitos favorece la contracción de los siguientes, mediante uniones GAP entre ellos (6).

Así pues, existen múltiples ligandos, como la oxitocina o las prostaglandinas, que al unirse a receptores de membrana de estos miocitos provocan la entrada de calcio a través de los canales del calcio. Para que todo este mecanismo se ponga en marcha son necesarias también otra serie de moléculas como las proteínas G, que unen los receptores de membrana con las enzimas intracelulares (7). Estos ligandos pueden llegar a los receptores del miocito de 3 modos distintos: por vía endocrina (a través de la sangre), por vía paracrina (por contigüidad) o por vía autocrina (liberados directamente desde el miocito). Entre las hormonas que actúan como ligandos de los receptores celulares para favorecer la contracción miométrial vamos a exponer la oxitocina, prostaglandinas y los estrógenos, dado que, las dos primeras, son dos de las moléculas principales que se emplean como métodos farmacológicos para la inducción de parto.

2.1.1.1.- Oxitocina

La oxitocina es una hormona producida por el hipotálamo y liberada a la circulación a través de la neurohipófisis. Existe controversia aún respecto a si la oxitocina juega realmente un papel importante en el inicio del parto, o es más bien útil para el mantenimiento de una adecuada dinámica uterina una vez que ya se ha instaurado el trabajo de parto (8, 9). En estudios realizados en animales, como ratas u ovejas, se ha comprobado que durante el trabajo de parto, los niveles en sangre de oxitocina no se elevan sustancialmente (excepto en la fase de expulsivo), pero sí que se incrementa el número de receptores miometriales para dicha hormona a lo largo de la gestación (10, 11).

El aumento en los receptores miometriales de oxitocina, posiblemente por acción de los estrógenos y la progesterona, condiciona la sensibilización del mismo a esta hormona. La unión de ésta a su receptor miometrial genera un aumento de la concentración intracelular de calcio llevando a la contracción celular (12), y favorece además la síntesis de prostaglandinas (13).

2.1.1.2.- Prostaglandinas

En referencia a las prostaglandinas, el conocimiento de su actividad en el desencadenamiento y mantenimiento de las contracciones uterinas ha progresado considerablemente en los últimos años. Se trata de moléculas derivadas del ácido araquidónico gracias a la acción de la enzima prostaglandina H2 sintetasa (14), y son dos de ellas las que influyen especialmente en el inicio de parto: la PGE2 y la PGF2 α . Se considera que la PGE2 tiene un papel más activo en la maduración cervical y la PGF2 α interviene a nivel de la contracción uterina. Se han detectado niveles significativos de PGF2 α en la vena umbilical fetal días antes del parto, lo que apunta a que ésta comienza a producirse con anterioridad al inicio del mismo, orientando más a que sea una causa (y no consecuencia) del inicio del parto (15, 16). Es más, la administración exógena de prostaglandinas, *per se*, desencadena el parto (17). Las prostaglandinas incrementan las uniones GAP entre los miocitos, así como el número de receptores de oxitocina, favoreciendo las contracciones. Así mismo, tienen un papel fundamental en la maduración cervical, lo cual ha generalizado el uso de las prostaglandinas como método farmacológico para la inducción de parto.

2.1.1.3.- Estrógenos

En numerosas especies, el nivel de estrógenos se incrementa en las fases finales de la gestación, y para que se puedan producir son necesarios los precursores esteroideos, formados fundamentalmente en el feto, como la dehidroepiandrosterona. Diversos estudios han intentado probar esta relación entre los esteroides y el inicio del parto probando a administrarlos de forma exógena (18-20), si bien el mecanismo por el cual estos estrógenos actúan no está del todo claro. Parece que los estrógenos actúan aumentando la actividad de los receptores para otras sustancias uterotónicas (21) y el número de uniones GAP entre células, así como modifica los receptores de progesterona celulares, favoreciendo el descenso de su actividad (22).

2.1.2.- Descenso en los mecanismos de relajación uterinos

Durante los últimos años se ha estudiado ampliamente cuáles son los mecanismos que generan un descenso en las vías que mantienen el útero en un estado quiescente. En varios trabajos realizados en mamíferos, se ha podido comprobar que el descenso de los niveles de progesterona desencadena el parto, pero no está tan claro que en el ser humano esto sea así (23-25).

2.1.2.1.- Progesterona

La progesterona es una de las principales hormonas del embarazo, pues es la que clásicamente “mantiene” la gestación. Se produce en las primeras semana del embarazo a nivel del cuerpo lúteo, y posteriormente a nivel de la placenta. Entre los receptores de progesterona que se han descrito destacan el tipo A y el B, siendo el tipo B el que tiene mayor importancia en el mantenimiento de un estado de inactividad durante la gestación.

Parece que, en la modificación de la actividad de la progesterona en las últimas etapas del embarazo no interviene la caída en sus niveles plasmáticos (26), sino más bien la modificación de su actividad. Por ello, suele hablarse de un descenso de la función de la progesterona. Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales esta actividad de la progesterona se ve reducida, como la inactivación de la progesterona, la síntesis de

antagonistas, o la neutralización de la interacción entre la progesterona y su receptor mediante otras moléculas, como el NF- κ B (27). Sin embargo, sobre lo que más se debate es sobre los cambios a nivel de sus receptores. Se postula que, al final de la gestación, el ratio entre los receptores A y B se modifica, haciendo que la actividad del receptor A supere a la del receptor B (28).

2.1.2.2.- Relaxina

La relaxina es una proteína que pertenece a la familia de los factores de crecimiento similares a la insulina (*insuline-like growth factors*), producida principalmente a nivel del cuerpo lúteo y que actúa sobre diversos tejidos, como el miometrio, decidua, cérvix o el tejido conectivo de la mama (29). Sus niveles se encuentran elevados en el primer trimestre de la gestación y posteriormente disminuyen (30). Se ha relacionado la relaxina con el mantenimiento de la inactividad uterina, así como con las modificaciones tisulares a nivel del cérvix uterino que llevan hacia su maduración.

2.1.2.3.- Óxido nítrico

El óxido nítrico es un gas que se libera en diversos tejidos, como la decidua o el miometrio, gracias a la óxido nítrico sintetasa. La actividad de esta enzima puede verse incrementada por la acción de otros metabolitos, como por ejemplo la progesterona. Parece que favorece la maduración cervical (31) así como la inactividad del miometrio a través de la enzima guanil-ciclasa (32).

2.1.3.- Papel del feto en el inicio del parto

Es lógico pensar que el feto tiene también un papel relevante en todos los mecanismos que inician el parto, fundamentalmente mecanismos de tipo endocrino derivados de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal del feto.

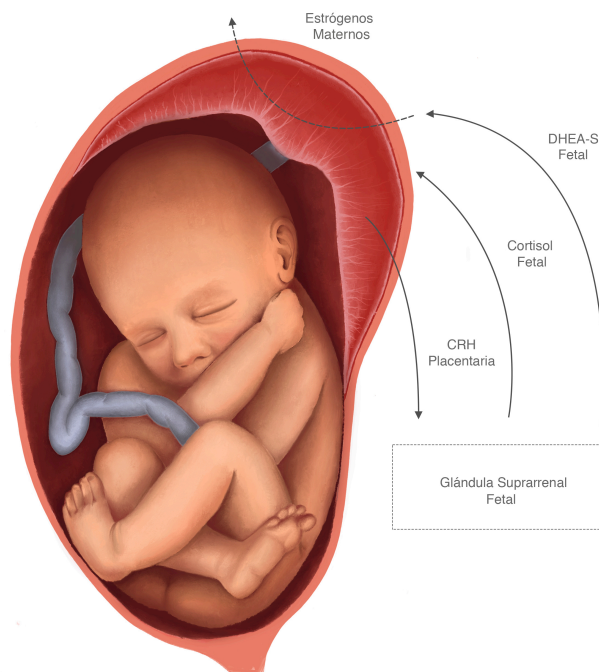
2.1.3.1.- Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Se cree que la producción de glucocorticoides (cortisol) a nivel de las glándulas suprarrenales fetales estimula la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) a nivel de la placenta, quien a su vez provoca el aumento en la producción de estos corticoides fetales mediante un mecanismo de retroalimentación positiva (33). La producción de corticoides en las suprarrenales del feto no alcanza niveles elevados hasta el final de la gestación, siendo el objetivo de este incremento en los niveles de glucocorticoides la maduración de ciertos órganos de cara a la vida extrauterina, como pulmones, hígado, riñones o intestino (34). Por otro lado, a partir del cortisol se genera sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), que es metabolizada por la madre produciendo estrógenos, favoreciendo también el inicio del parto (35) (figura 2.1).

Esta hormona liberadora de corticotropina, de forma característica en el ser humano, coexiste con una proteína que antagoniza su acción durante la gestación (CRH-BR *corticotropin-releasing hormone binding protein*), cuyos niveles descienden sustancialmente al final de la gestación, a la vez que se incrementan los niveles de CRH (36, 37). La CRH favorece el inicio del parto además mediante otras acciones, favoreciendo la contractilidad miometrial o incrementando la producción de prostaglandinas a nivel de las membranas (38, 39).

Por todo ello se habla de un “reloj placentario”, por el cual este eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-placenta tendría un papel destacado en el inicio del parto.

Figura 2.1.- Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en el feto. CRH: *corticotropin-releasing hormone*. DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona.



2.1.4.- Otros factores relacionados con el inicio del parto

2.1.4.1.- Distensión uterina

La fibra muscular se estira a lo largo del embarazo, distendiéndose al máximo para adquirir una óptima capacidad contráctil. La eficacia biomecánica puede sobrepasarse, produciéndose como resultado el desencadenamiento del parto. La distensión del útero por el crecimiento fetal, más marcado al final de la gestación, favorece el aumento del número de uniones GAP entre los miocitos y el número de receptores de oxitocina (40). Que la distensión uterina tiene un papel en el desencadenamiento del parto se ha propuesto al observar que las gestaciones con mayor volumen uterino (gestaciones múltiples, polihidramnios) tienen mayor riesgo de parto pretérmino.

2.1.4.2.- Mecanismos inflamatorios

Conjuntamente con todos los mecanismos expuestos anteriormente, intervienen además diversos procesos inflamatorios. Varios elementos apuntan a favor de esta participación inflamatoria en el inicio del parto: invasión de las membranas y el miometrio por leucocitos (células T, macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares) en el momento del comienzo del trabajo de parto o la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como interleuquinas o el NF- κ B (27, 41).

En definitiva, respecto a la fisiología del inicio del parto, podemos concluir que es el resultado de una serie de interrelaciones de naturaleza muy diversa, especialmente endocrina. No existe probablemente un factor clave único e imprescindible que produzca dicha sucesión de fenómenos. Todo está dispuesto para que, si falla un engranaje en el mecanismo, otro pueda ponerse en marcha.

2.2.- Cambios del cérvix uterino en la fase inicial del parto

Para comprender las bases de una inducción de parto, es fundamental profundizar en la anatomía del cérvix uterino y en los cambios que sufre en las fases iniciales del trabajo de parto. Mientras que el cuerpo uterino está formado principalmente por células de músculo liso, que constituyen el miometrio, el componente mayoritario del cérvix uterino es el tejido conectivo (42, 43). Entre las células que conforman el tejido del cérvix se encuentra el músculo liso, los fibroblastos y el epitelio, siendo estos dos últimos los que producen las moléculas que conforman la matriz extracelular del cérvix. Los componentes de la matriz extracelular cervical son: colágeno, elastina, proteoglicanos, ácido hialurónico, proteínas de la matriz y agua. En torno al 80% del cérvix uterino en la gestación es agua.

2.2.1.- Cambios tisulares

Son especialmente significativos los cambios que bajo acción hormonal tienen lugar en el cuello uterino. Se conocen con el nombre de maduración cervical y condicionan un reblandecimiento del mismo, haciéndolo distensible. En este proceso de maduración cervical tiene un papel destacado el colágeno, como uno de los principales componentes del cuello uterino. El colágeno en su estado habitual se une formando hélices, que a su vez forman fibras, gracias a la acción de puentes o enlaces (*cross-links*). Este colágeno “compacto” puede descomponerse por diversos motivos: por acción de colagenasas, por disminución en la cantidad de cross-links o por disminución de la cantidad de proteínas de matriz extracelular, como la trombospondina 2 o la tenascina C. Todo ello provoca la separación de las fibras de colágeno y una pérdida de tensión, confiriendo al cérvix una mayor distensibilidad de cara a la dilatación. Parece que las concentraciones de colágeno cervical se mantienen constantes durante la gestación y que más bien lo que se modifica es su organización (44, 45).

Además de los cambios en la disposición del colágeno, en el proceso de maduración cervical se ha detectado una disminución en las concentraciones de ácido condroitinsulfúrico y un aumento del ácido hialurónico, siendo este último uno de los posibles responsables del incremento en la cantidad de agua en el tejido cervical (46, 47).

El mecanismo por el cual aumenta la concentración de agua del cérvix durante la maduración no está del todo aclarado (48). Además de la presencia del ácido hialurónico (49), se ha propuesto un incremento en la cantidad de acuaporinas (proteínas de membrana transportadoras de agua) como una de las posibles causas (50). Entre las funciones del ácido hialurónico también se encuentra la activación de la respuesta inflamatoria (51).

2.2.2.- Cambios hormonales

Entre las hormonas que han sido explicadas previamente en la fisiología del trabajo de parto, podemos destacar a las prostaglandinas como las principales precursoras de la maduración cervical, lo cual ha motivado su uso como método farmacológico para la maduración cervical. Otras hormonas, como la relaxina, también parecen tener su papel en todo este proceso, favoreciendo la síntesis de glucosaminoglicanos y proteoglicanos y la degradación del colágeno, mediante la activación de enzimas como las metaloproteinasas.

2.2.3.- Cambios inflamatorios y vasculares

Durante el proceso de maduración, el cérvix se caracteriza además por la presencia de una serie de reacciones inflamatorias, aumentando la presencia de leucocitos (neutrófilos) en el tejido, mediados por la interleuquina 8 (IL-8), los cuales producen colagenasas (MMP 8) (52). El epitelio cervical tiene un papel destacado como barrera inflamatoria ante agentes infecciosos, así como favoreciendo el remodelado cervical al final de la gestación.

En todos aquellos tejidos en los que existe una reacción inflamatoria, ésta suele ir acompañada de un incremento en la vascularización, permitiendo así la llegada al tejido de los elementos de la respuesta inflamatoria. Parece que los cambios vasculares y angiogénicos que sufre el tejido cervical también podrían estar implicados en la maduración del cuello uterino (53-55).

2.3.- La inducción del parto

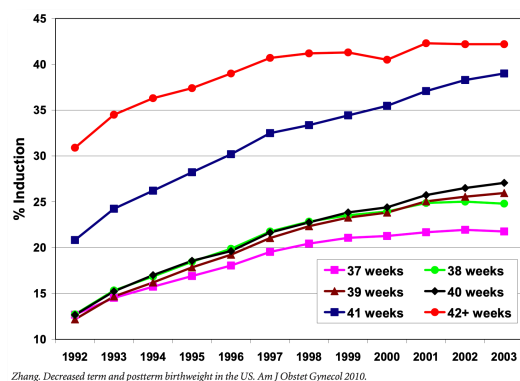
La inducción del parto supone desencadenar el proceso del parto mediante procedimientos médicos, con el objetivo final de terminar la gestación por vía vaginal. Las causas que pueden ser motivo de esta inducción son numerosas, pudiendo subdividirse en causas maternas o fetales. La inducción de parto está indicada cuando los riesgos maternos o fetales que se puedan dar al dejar el embarazo evolucionar son mayores que los riesgos asociados a adelantar el parto (56).

Para finalizar una gestación existen únicamente dos opciones, la inducción del trabajo de parto o la cesárea. Dados los mayores riesgos maternos asociados a la cesárea, habitualmente la inducción de parto es la opción preferible.

2.3.1.- Epidemiología

En la Obstetricia actual, la práctica de la inducción de parto se ha incrementado sustancialmente con el paso de los años, alcanzándose actualmente una tasa de inducción en torno a un 25-30% del total de las gestaciones en nuestro medio. Esto supone por tanto que la inducción de parto sea uno de los procedimientos más frecuentes en nuestra especialidad. Si analizamos en diversas regiones del mundo cuáles son las tasas de inducción de parto, observamos por ejemplo en Estados Unidos un aumento en la tasa entre los años 1990 y 2013 de un 9.5% a un 23% (57, 58), tal y como se muestra en la figura 2.2 extraída del artículo de Zhang (59).

Figura 2.2.- Tendencia en las tasas de inducción de parto en mujeres blancas no hispánicas, en función de las semanas de gestación, por encima de las 37 semanas.
Extraído de Zhang 2010 (59).



En Australia, también se objetiva este incremento en las inducciones de parto, de un 25.3% a un 29.1% entre los años 1998 y 2007 en gestantes por encima de las 32 semanas (60), y teniendo en cuenta solo el grupo de las nulíparas y a término (≥ 37 semanas), también se objetiva la misma tendencia al alza, subiendo de 6.8% a un 12.5% (61).

En Europa, en Suecia las cifras son similares, con un aumento en la tasa de inducciones entre 1999 y 2012 de un 7.7% a un 12.9% en nulíparas a término y de un 7.5% a un 11.8% en múltiparas a término (62). En Alemania, la tasa de inducción en gestantes a término también se ha incrementado, de un 16.5% a 21.9% (63).

La principal duda que se nos plantea al intentar comprender este incremento en la tasa de inducción de parto es si realmente se debe a un aumento en la patología, tanto materna como fetal, o más bien es debida a otras razones no tan justificadas, que podríamos englobar bajo el término de “inducciones electivas”.

En el trabajo de Dublin publicado en 2014 se expone que la tendencia en las tasas de inducción en global depende en parte del porcentaje de estas inducciones electivas (64). En los años 2001, 2005 y 2007, las tasas de inducción globales fueron de 28%, 32% y 29% respectivamente, y esta tendencia al alza y luego a la baja se observó también en el subgrupo de inducciones electivas (11%, 14% y 11% en los años 2001, 2005 y 2007 respectivamente).

Laughon y colaboradores muestran en su artículo del año 2012 una tendencia al alza similar, con una tasa de inducción de parto a término del 42.9% en nulíparas y 31.8% en múltiparas (65). Del global de las inducciones en las nulíparas, aquellas electivas o sin que conste la indicación suponen el 35.5%, cifra que se eleva a un 44.1% en múltiparas.

Otro grupo de pacientes cuya inducción de parto podría justificar el incremento de la tasa global son las embarazadas de 37-38 semanas (embarazo a término precoz), pues se ha descrito una elevación en el porcentaje de inducciones en este grupo de un 2% a un 8% (66), a pesar de que, clásicamente, en estas semanas de embarazo se intenta ser más cautos a la hora de finalizar una gestación, pues se conoce la morbilidad de estos recién nacidos “a término precoz” o “*early-term*” frente a los nacidos por encima de las 39 semanas (67, 68).

2.3.2.- Consecuencias del incremento en las tasas de inducción

2.3.2.1.- Efecto sobre la tasa de cesáreas

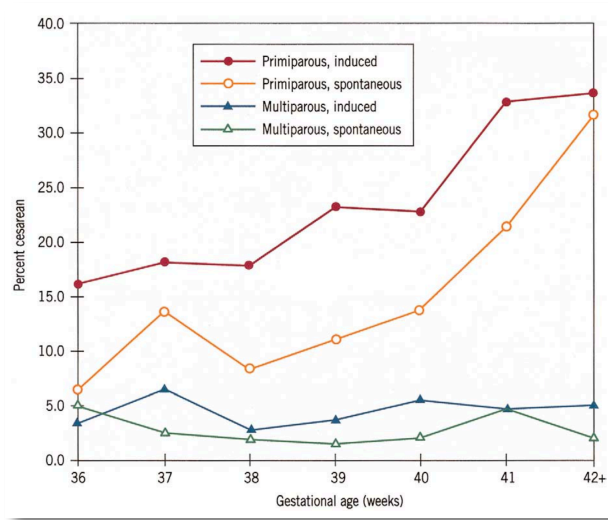
El principal motivo por el que este incremento en la tasa de inducción de parto preocupa a los obstetras es su probable asociación con un incremento en la tasa de cesárea. Clásicamente se ha descrito que aproximadamente del global de las inducciones, en torno a un 18-20% finalizarán en una cesárea (69, 70). Sin embargo, en los últimos años, esta asociación entre la tasa de inducciones y la tasa de cesárea ha sido puesta en entredicho, debido a la publicación de los resultados de diversos estudios que muestran un descenso en la tasa de cesárea así como en la morbilidad materna y fetal en las mujeres sometidas a una inducción de parto.

A la hora de analizar esta asociación, la primera cuestión a valorar es cual va a ser nuestro grupo control, pues no es lo mismo comparar las mujeres sometidas a inducción de parto frente a mujeres con inicio espontáneo de parto, que compararlas con aquellas en las que se ha realizado un manejo expectante (71). Entre las gestaciones manejadas de forma expectante, una parte de ellas, pero no todas, iniciarán el trabajo de parto de forma espontánea, mientras que otras tendrán que ser finalmente inducidas por diversos motivos, como la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo o por embarazo prolongado.

En la mayoría de estudios que comparan gestantes a término sometidas a una inducción de parto con aquellas con inicio espontáneo de parto, la tasa de cesárea es mayor en el grupo inducción, con un riesgo aproximadamente multiplicado por 2 (72). En el trabajo publicado por Levine en 2014, en 863 gestantes a término, la tasa de cesárea en el grupo de inducción es del 23%, frente al 7% en el grupo de inicio espontáneo de parto, siendo esta diferencia más marcada si comparamos entre nulíparas y multíparas (27% frente a 11% en nulíparas, 13% frente a 3% en multíparas) (73).

Resultados similares podemos observar en el estudio publicado por Heffner en 2003 (74), en el que se pone de manifiesto de nuevo las diferencias marcadas en función de la paridad (tasa de cesárea en nulíparas de un 24.7% en inducción frente a un 13.7% en inicio de parto espontáneo, y en multíparas 4.5% frente a un 2.4%) (figura 2.3).

Figura 2.3.- Tasa de cesárea en función de la paridad, inicio de parto y semanas de gestación. Extraído de Heffner 2003 (74).



Dadas las diferencias en cuanto a resultados en función de la paridad, la mayoría de los estudios prospectivos que se han puesto en marcha en los últimos años incluyen únicamente nulíparas.

Sin embargo, en los estudios en los que se comparan las mujeres sometidas a inducción de parto a término con aquellas en las que se realiza un manejo expectante, lo cual se asemejaría más a la práctica clínica habitual, los resultados se inclinan a favor de la inducción de parto (75). El meta-análisis de Saccone y Berghella publicado en 2015, que incluye 844 mujeres de entre 39 y 40+6 semanas, muestra resultados similares entre ambos grupos respecto a tasa de cesárea (9.7% en inducciones y 7.5% en manejo expectante, RR 1.25, IC 95% 0.75-2.08) así como en los resultados maternos y neonatales, con tendencia a una menor tasa de líquido amniótico meconial y menor peso al nacimiento en el grupo de inducción (76).

Posteriormente en el año 2018, se han publicado los resultados del ensayo clínico ARRIVE (*A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management*), que incluye 6106 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 3062 aleatorizadas al grupo inducción en semana 39 y 3044 mujeres aleatorizadas a manejo expectante (77). En sus resultados se observa un descenso en la tasa de cesárea en las mujeres sometidas a inducción de parto (18.6% vs 22.2%; RR 0.84; IC 95%, 0.76-0.93), sin empeorar los resultados neonatales.

Uno de los argumentos de los detractores de esta inducción electiva en semana 39 es que los resultados de los ensayos clínicos no son siempre extrapolables a la práctica asistencial habitual. Por ello, se han publicado también artículos basados en estudios de cohortes retrospectivos con un número elevado de mujeres analizadas, que exponen de nuevo resultados similares, con descenso de la tasa de cesárea en nulíparas (14.7% frente a 23.2%, aOR 0.61; IC 95% 0.41-0.89), si bien observándose un incremento en el número de partos instrumentales (18.5% vs 10.8%; aOR 1.8; IC 95% 1.28-2.54) (78).

Por otro lado, tampoco está del todo aclarado si la inducción de parto electiva, y no por causas médicas, condiciona un incremento en la tasa de cesáreas. En un estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo en 24 hospitales noruegos en 2013, se analizaron 1663 inducciones por encima de las 37 semanas, comprobándose una tasa de cesárea similar entre las mujeres con inducción electiva y con inducción médicamente indicada (14% vs 17%, OR=0.8, IC 95% 0.5–1.3) (79).

2.3.2.2.- Costes asociados a la inducción de parto

Tradicionalmente se ha considerado que la inducción de parto se asocia a elevados costes sanitarios, pues conlleva un incremento en el uso de recursos hospitalarios, dado el mayor tiempo de ingreso y de herramientas terapéuticas que precisan estas embarazadas. A priori esto es así si comparamos la inducción electiva frente a las mujeres que ingresan en fase activa de parto. Sin embargo, y como se ha mencionado anteriormente, al hablar de inducción de parto el grupo control que debemos emplear es el de las gestantes manejadas de modo expectante (80). Con este planteamiento, los estudios de coste-efectividad son mucho más favorables para la inducción de parto.

En un análisis de coste-efectividad publicado en 2019, se compara el impacto económico entre la inducción electiva en la semana 39 y el manejo expectante (asumiendo una inducción de parto en la semana 41 si no se inicia el parto espontáneo) en una cohorte teórica de 1.6 millones de gestantes, nulíparas, con gestaciones de bajo riesgo (81). La inducción de parto en la semana 39 supondría la realización de 54.498 cesáreas menos, 79.152 casos menos de trastorno hipertensivo del embarazo, 795 casos menos de muerte fetal anteparto y 11 casos menos de muerte neonatal, con 86 casos adicionales de parálisis del plexo braquial (asociado a la mayor tasa de parto vaginal en el grupo de inducción).

Todo ello supone un incremento en los costes en global pero con más años ganados ajustados por calidad de vida (*QALY, quality-adjusted life year*) y con una relación coste-efectividad incremental (el coste de la intervención por cada QALY ganado) de 87.692 \$ por QALY (considerándose 100.000 \$ por QALY como coste-efectivo). Sin embargo, según este análisis, la inducción de parto es coste-efectiva por muy poco margen, lo que supone que, si el gasto económico de la inducción se incrementa en 180 \$, deja de ser coste-efectiva.

Similares resultados en términos de coste-efectividad se han obtenido en otros estudios llevados a cabo con un diseño similar, comparando inducción electiva frente a manejo expectante en mujeres de más de 35 años (82) o en gestaciones de 41 semanas (83).

2.3.2.3.- Vivencia del parto

Diversos autores postulan que en las gestantes en las que se realiza una inducción de parto, la vivencia del mismo es peor (84). En primer lugar, la duración del parto es más larga. En el estudio publicado por Maslow en el año 2000, el tiempo desde el ingreso hasta el parto es unas 4 horas mayor (72). En las mujeres que finalizaron en un parto vaginal, la duración fue de 10.4 horas de media en las mujeres sometidas a una inducción frente a 6.4 horas en aquellas con inicio espontáneo de parto ($p<0.001$), y en las mujeres que finalizaron en una cesárea, 14.4 horas frente a 11.4 horas (no significativo).

En segundo lugar, respecto al manejo del dolor durante el trabajo de parto, el uso de analgesia epidural también parece mayor cuando el inicio del parto ha sido mediante inducción en lugar de espontáneo (85). En el mismo estudio de Maslow, el uso de analgesia epidural fue de un 57.8% en el grupo de inducción frente a un 38.6% en el grupo de inicio espontáneo de parto ($p<0.001$).

Por último, la experiencia que las embarazadas refieren tras una inducción de parto parece peor (86). En una encuesta completada por 862 gestantes en Suecia (150 inducciones, 712 inicio espontáneo), el 8.7% de las mujeres con inducción refieren que la experiencia del parto fue negativa, frente al 4.4% de las que iniciaron espontáneamente el parto (OR 2.1; IC 95% 1.1-4.1). Además, el 23.2%, frente al 10.1%, refieren miedo a que el bebé sufra daños durante el proceso ($p<0.001$) (87).

2.3.3.- Indicaciones y contraindicaciones

2.3.3.1.- Indicaciones de la inducción de parto

Las indicaciones para la finalización de la gestación mediante inducción de parto no son estrictas o taxativas, en cada caso individual se deben tener en cuenta diversos factores, como el estado materno y fetal, la edad gestacional o la exploración física (tacto vaginal para valorar el estado del cérvix uterino). Así mismo, las gestantes deben ser informadas de las alternativas al procedimiento y las posibles consecuencias derivadas.

En las guías clínicas publicadas por las diversas sociedades científicas más influyentes en Obstetricia (*American College of Obstetricians and Gynecologist, National Institute for Health and Care Excellence, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*), no existe consenso sobre cuáles deben ser las indicaciones de la inducción de parto (88-90). Ciertas indicaciones son comunes a todas las guías clínicas, por tratarse de indicaciones clásicas, y otras se encuentran más en entredicho o no están avaladas por todas las sociedades científicas (91-94). A modo de resumen, en la tabla 2.1 se expone un compendio de las posibles indicaciones para la inducción de parto.

Tabla 2.1.- Indicaciones de la inducción de parto
Embarazo prolongado
Rotura prematura de membranas
Trastorno hipertensivo del embarazo (preeclampsia, hipertensión gestacional), hipertensión crónica
Diabetes gestacional o pregestacional
Colestasis gravídica
Síndrome antifosfolípido
Gestación gemelar
Corioamnionitis
Desprendimiento de placenta
Factores psicológicos o sociales (por ejemplo, antecedente de muerte anteparto)
Patología médica materna

Feto pequeño para la edad gestacional (PEG) / Crecimiento intrauterino restringido (CIR)
Macrosomía fetal
Oligoamnios
Registro cardiotocográfico patológico
Isoinmunización
Muerte fetal anteparto
Malformaciones fetales

2.3.3.2.- Contraindicaciones de la inducción de parto

En general podemos considerar que las contraindicaciones para la inducción son similares a las contraindicaciones para un parto vaginal de inicio espontáneo (89, 95) (tabla 2.2).

Tabla 2.2.- Contraindicaciones de la inducción de parto
Contraindicaciones maternas
Placenta previa
Vasa previa
Prolapso de cordón
Antecedente de cesárea corporal o en T
Miomectomía previa con entrada en cavidad endometrial
Rotura uterina previa
Herpes genital activo
Deformidades pélvicas
Cáncer cervical invasor
Contraindicaciones fetales
Malposición fetal (por ejemplo, situación transversa)
Sospecha de macrosomía severa
Gestación múltiple (≥ 3 fetos)
Hidrocefalia severa

2.3.4.- Complicaciones asociadas a la inducción de parto

2.3.4.1.- Corioamnionitis

La inducción de parto se ha asociado a mayor riesgo de corioamnionitis (infección del líquido amniótico, las membranas y la placenta), debido fundamentalmente a una mayor duración del parto. Sin embargo, en los últimos años existen dudas acerca de esta asociación, pues como demostraron en su estudio el grupo de Park y colaboradores, la tasa de corioamnionitis (en estudio histológico, no solo por clínica) es mayor en mujeres con inicio espontáneo del parto frente a aquellas sometidas a una inducción (24.3% vs 13.1%, $p < 0.005$), con resultados estadísticamente significativos tras ajustar por factores de confusión, como la duración del parto (96). En todo caso, no es posible saber qué porcentaje de las lesiones inflamatorias estarían ya presentes al inicio del parto y cuales se generan durante el mismo.

Teniendo en cuenta únicamente el grupo de mujeres con inducción de parto, sí que parece estar más clara la asociación entre la mayor duración del parto (más de 36 horas) y la tasa de corioamnionitis (97).

2.3.4.2.- Hemorragia posparto

La inducción de parto tradicionalmente ha sido considerada como un factor de riesgo para la hemorragia posparto (en general o debida a atonía uterina) (98-100). Sin embargo, muchos de los estudios en los cuales se basa esta asociación no han sido diseñados específicamente para relacionar el riesgo de hemorragia posparto y la inducción de parto, así como tampoco tienen en cuenta las indicaciones de esa inducción, las cuales pueden conllevar por si mismas un riesgo aumentado de hemorragia en esas pacientes.

Considerando estos aspectos, el grupo francés de Khireddine publicó en 2013 un trabajo en el que analizaban la relación entre las distintas indicaciones de la inducción y el riesgo de hemorragia posparto (101). En la muestra analizada incluyeron 4.477 casos de hemorragia posparto (pérdida de sangre >500 ml), 1.125 casos de hemorragia severa (descenso de Hb ≥ 4 g/dl, lo que supone una pérdida estimada de >1.000 ml) y 1.744

controles. Tras el análisis, las mujeres con inducción por motivos médicos tienen un riesgo mayor de hemorragia posparto (OR 1.28; IC 95% 1.06-1.55 para hemorragia posparto y OR 1.33; IC 95% 1.04-1.71 para hemorragia severa), mientras que aquellas sometidas a una inducción de parto electiva no presentan mayor riesgo de hemorragia (OR 1.11; IC 95% 0.89–1.40 y OR 0.96; IC 95% 0.68–1.36).

En un artículo reciente de Brun y colaboradores, no encuentran diferencias en la tasa de hemorragia posparto entre las mujeres con inicio de parto espontáneo (n=585, tasa de hemorragia posparto 21.2%) y las mujeres inducidas (n=380, tasa de hemorragia posparto 24.7%, p=0.20), observando incluso un menor descenso de la hemoglobina en las mujeres con inducción de parto (13 g/L vs 16 g/L, p<0.01) (102).

2.3.4.3.- Rotura uterina

La rotura uterina es una de las complicaciones obstétricas más temidas, y que fundamentalmente se asocia a un intento de parto vaginal en mujeres con una cesárea previa (o una cicatriz uterina debida a otras causas, como una miomectomía). El término rotura uterina hace referencia a la pérdida de integridad de toda la pared del útero, incluyendo la serosa, y suele ir acompañada de síntomas clínicos maternos y alteración del estado fetal. El término dehiscencia uterina hace referencia a la rotura del miometrio con serosa íntegra, y suele ser asintomática.

En general, el riesgo de rotura uterina en el intento de parto vaginal con una cesárea previa se cifra en torno a un 0.5-1%, y en torno a un 2-3% con dos cesáreas previas (103, 104). Parece que este riesgo de rotura uterina se incrementa si en estas mujeres con una cesárea previa se realiza una inducción de parto (105), aunque la bibliografía publicada a este respecto es algo contradictoria.

Si comparamos mujeres con una cesárea previa a las que se les induce el parto con mujeres con inicio espontáneo del mismo, sí que parece existir un mayor riesgo (1.4% si inducción con prostaglandinas, 1.1% en inducción con oxitocina, 0.4% si trabajo de parto espontáneo) (106). Sin embargo, otros trabajos concluyen que ajustando los resultados por la duración del parto parece que no hay diferencias (107).

Por otro lado, podemos comparar mujeres con una cesárea previa a las que se les induce el parto con mujeres manejadas de modo expectante, tal y como se planteó previamente. En el trabajo publicado por Palatnik y Grobman en 2015 (108), en una muestra de 12.676 gestantes por encima de las 39 semanas y con una cesárea previa, la inducción de parto se asocia a una mayor tasa de parto vaginal, pero también a una mayor tasa de rotura uterina frente al manejo expectante (parto vaginal 73.8% frente a 61.3%, $p < 0.001$; rotura uterina 1.4% frente a 0.5%, $p = 0.006$).

Respecto al riesgo de rotura uterina en función del tipo de medicación empleada para la maduración cervical, parece que la oxitocina y la prostaglandina E2 (Dinoprostona) son seguras, si bien la tasa de rotura uterina es mayor con la prostaglandina E1 (Misoprostol), por lo que en general su uso está desaconsejado en la inducción de parto en gestantes con cesárea anterior (109).

En cualquier caso, el riesgo de rotura uterina es bajo, por lo que la mayoría de sociedades científicas recomiendan el intento de parto vaginal en las mujeres con cesárea previa, y consideran segura la inducción de parto para conseguir este propósito (103, 104).

2.3.5.- Factores influyentes en la inducción de parto

La maduración cervical es el resultado de un conjunto de cambios bioquímicos y funcionales que ocurren en el tejido conectivo del cérvix desde el comienzo de la gestación. El resultado final se traduce en cambios tales como su reblandecimiento, acortamiento y dilatación. La valoración del cérvix uterino clásicamente se ha realizado mediante exploración física (tacto vaginal), si bien también se han descrito numerosas variables ecográficas que podrían ser de utilidad en la caracterización del cérvix previo a la inducción. En general, existen numerosos factores que han sido relacionados con el resultado de la inducción de parto (110), que expondremos clasificados en los siguientes grupos: factores epidemiológicos, físicos, bioquímicos y ecográficos.

2.3.5.1.- Factores epidemiológicos

Diversos factores epidemiológicos, tanto maternos como fetales, han sido asociados con el resultado de una inducción de parto. Uno de los factores con el que quizás menos controversia existe es la paridad. Las gestantes multíparas frente a las nulíparas tienen una mayor probabilidad de que la inducción de parto sea exitosa, con una menor tasa de cesárea y un menor tiempo desde el inicio de la maduración hasta el parto, con distintos valores de odds ratio y hazard ratio en función del artículo al que nos refiramos (111-115).

El antecedente de una cesárea previa también ha sido estudiado en este contexto, si bien los resultados disponibles en la bibliografía son contradictorios (116, 117), aunque parece que este antecedente se asocia a una mayor probabilidad de cesárea tras inducción de parto (118).

En la sociedad actual, muchas mujeres demoran la maternidad por motivos sociales, culturales o económicos, habiéndose incrementado en los últimos años la edad materna en el primer hijo. Una mayor edad materna se ha considerado un factor de riesgo para el fracaso de inducción (115, 119-122). En contraposición a esto, Walker publica en 2016 los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el que compara la inducción de parto electiva en la semana 39 con el manejo expectante en gestantes nulíparas de ≥ 35 años (123). De las 304 mujeres incluidas en el grupo de inducción, 98 finalizaron en cesárea (32%), y 103 de las 314 del grupo de manejo expectante (33%), no observándose

diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (RR 0.99; IC 95% 0.87-1.14).

Respecto a la edad gestacional en el momento de la inducción, Caughey comparó en 2006 la tasa de cesárea en mujeres inducidas por encima de la semana 38 con aquellas manejadas de forma expectante, y no encontró diferencias entre ambos grupos en función de las semanas de gestación (124).

Una menor altura materna también ha sido asociada con una mayor tasa de fracaso de la inducción (119, 125), así como la obesidad y la excesiva ganancia ponderal durante la gestación (126, 127). Respecto a la ganancia ponderal, según el trabajo publicado por Torricelli en 2013, en una muestra de 376 nulíparas inducidas a las 41 semanas de gestación, las mujeres con una menor ganancia ponderal tuvieron una mayor tasa de parto en las primeras 24 horas desde el inicio de la inducción, estableciendo un punto de corte de 12 kg de ganancia ponderal por encima del cual la probabilidad de fracaso de inducción es de un 73.8% (128).

En cuanto a la obesidad, los resultados publicados en la literatura apuntan hacia su estrecha relación con el fracaso de inducción. Arrowsmith en 2011 nos expone los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo con una muestra de 29224 gestantes, de las cuales 3076 fueron sometidas a una inducción de parto por embarazo prolongado (41+3 semanas), y estratifica los resultados en función de su índice de masa corporal (IMC) al inicio del embarazo (bajo peso si $IMC \leq 19.9 \text{ kg/m}^2$, normopeso si $20-24.9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso si $25-29.9 \text{ kg/m}^2$, obesidad si $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Concluye que con un mayor IMC, menor tasa de parto vaginal tras la inducción y mayor tasa de cesárea (18.9% en normopeso, 28.2% en sobrepeso, 28.5% en obesas, $p < 0.001$), aunque en el grupo de las multíparas no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (129).

Resultados similares encontramos en el estudio de cohortes de Wolfe en 2011, en el que comparó las tasa de fracaso de inducción en 19.559 mujeres con normopeso y 38.110 con obesidad (130). El fracaso de inducción fue más frecuente en las mujeres con obesidad frente a aquellas con normopeso (23% frente al 13%, $p < 0.005$), y se incrementó a medida que aumentaba la severidad de la obesidad (20.2% en obesidad clase I, 24.2% en obesidad clase II, 29% en obesidad clase III).

Dado que las gestantes obesas tienen un mayor riesgo de gestación postérmino y un mayor riesgo de ser sometidas a una inducción de parto, se podría valorar una inducción de parto electiva antes de alcanzar el postérmino. Para evaluar esta cuestión, Wolfe y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo, en el que incluyeron mujeres con cérvix desfavorable e IMC ≥ 30 kg/m², y compararon aquellas que tuvieron una inducción electiva entre semana 39 y 40+6 (60 mujeres) con aquellas manejadas de forma expectante (410 mujeres) (131). En el grupo de inducción electiva, la tasa de cesárea se incrementó (40.0% frente al 25.9%; $p=0.022$), así como la tasa de ingreso neonatal (18.3% frente al 6.3%; $p=0.001$), por lo que en estas gestantes obesas parece razonable limitar las indicaciones para una inducción de parto a aquellas estrictamente médicas.

En cuanto a la indicación que motiva la inducción de parto, algunos autores han relacionado esta indicación con los resultados derivados de la misma, aunque la bibliografía es escasa. Así, Parkes apunta hacia una mayor tasa de cesárea cuando la indicación es por motivos fetales o por embarazo prolongado (132), mientras que Gabbay-Benziv señala las indicaciones maternas como las más relacionadas con la finalización mediante cesárea (133).

Respecto al sexo fetal, tradicionalmente se ha asociado el sexo fetal masculino con un mayor riesgo de fracaso en la inducción de parto (134). En artículos más recientes, como el publicado por Ashwal en 2017, se muestra que no hay diferencias en la tasa de fracaso de inducción entre el sexo fetal masculino y femenino (21.7% vs 18.5% respectivamente; $p=0.194$) (135).

2.3.5.2.- Factores bioquímicos

Existen diferentes moléculas que se han relacionado con el proceso de maduración cervical y el inicio del trabajo de parto, como hormonas (progesterona, estradiol, estriol) o moléculas inflamatorias (como IL6, IL8), aunque quizás las dos moléculas de las que más bibliografía podemos encontrar es sobre la fibronectina fetal y IGFBP-1.

La fibronectina fetal es una glicoproteína de matriz extracelular que se encuentra entre el corion y la decidua. En condiciones normales, en las secreciones cervico-vaginales su concentración es muy baja, y se incrementa al iniciar trabajo de parto, razón por la cual su

utilidad ha sido ampliamente estudiada en el parto prematuro (136), así como también en la inducción de parto.

Los primeros artículos que relacionan la fibronectina fetal con el éxito de la inducción de parto se publicaron en la década de los 90. Ahner en el año 1995 describió en una muestra de 64 gestantes que, aquellas con un test de fibronectina positivo, presentan un menor tiempo hasta el parto, menor uso de fármacos, y mayores tasas de parto vaginal. Además, la fibronectina presenta incluso mejores tasas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo que el test de Bishop (S 89%, E 68%, VPP 93% y VPN 57% para la fibronectina; S 67%, E 68%, VPP 81% y VPN 50% para el test de Bishop) (137). Un año después, en 1996, Blanch expone en su trabajo resultados similares, concluyendo que el test de fibronectina y el test de Bishop son comparables en su predicción del tiempo al parto (138).

En años posteriores, se han publicado artículos en la misma línea de trabajo, comparando la fibronectina y el test de Bishop para predecir el éxito de la inducción (113, 139), así como estudiando la utilidad de la fibronectina por sí sola para predecir la vía de parto tras la inducción (140). Los resultados obtenidos no han inclinado la balanza a favor del uso de la fibronectina, lo cual ha condicionado que este test no tenga un gran papel en la práctica clínica habitual.

El IGFBP-1 (*insulin-like growth factor binding protein 1*) se produce en la decidua, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, y su concentración es mayor en líquido amniótico que en las secreciones cervicales. A medida que avanza la gestación, se incrementan las formas fosforiladas. La relación entre IGFBP-1 y la inducción de parto fue descrita en 1999 por Nuutila, quien expuso que la concentración de IGFBP-1 se correlacionaba con un mayor valor en el test de Bishop (141).

Comparando la capacidad de predicción del éxito de la inducción del test de Bishop, la longitud cervical y el IGFBP-1, los resultados del artículo de Dögl de 2011 (142) mostraron que IGFBP-1 sí que predice el éxito de la inducción y el inicio espontáneo de parto, pero que lo hace de forma similar al test de Bishop y la longitud cervical, al contrario que Vallikkannu, quien en 2017 publica que la forma fosforilada de la IGFBP-1 predice mejor el parto vaginal (143). En todo caso, no parece tampoco que exista suficiente evidencia para implementar su uso en práctica clínica en la valoración antes de la inducción, como se expone en la revisión Cochrane de 2015 (144).

Respecto a la proteína alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1), la evidencia científica como marcador bioquímico en la amenaza de parto prematuro va en aumento, aunque no se ha publicado bibliografía sobre su aplicación en la inducción de parto.

2.3.5.3.- Factores físicos

Uno de los factores con mayor influencia en el pronóstico de la inducción de parto es el cérvix uterino. Las mujeres con cérvix que presentan modificaciones tienen más probabilidades de éxito en la inducción frente a las que tienen un cérvix inmaduro.

El test de Bishop, descrito en 1964 por Edward Bishop (145), continua siendo a día de hoy el método más empleado en la práctica clínica habitual para evaluar la maduración cervical. Fue ideado para la evaluación del cuello uterino en multíparas con gestaciones a término y en cefálica, aunque actualmente se emplea sin distinción. Basado en una exploración manual mediante tacto vaginal, evalúa características físicas del cérvix uterino (dilatación, borramiento, posición, consistencia y altura de la presentación) a las que se les asigna una puntuación (tabla 2.3). Es un método rápido, barato, sencillo de realizar y que no requiere medios materiales.

Tabla 2.3.- Test de Bishop original				
Variable	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	≥5
Borramiento	0-30%	40-50%	60-70%	≥80%
Posición	Posterior	Media	Anterior	
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Altura (en relación a espina ciática)	-3 cm	-2 cm	-1, 0 cm	+1, +2 cm

Sin embargo también presenta limitaciones o inconvenientes, como que depende de una valoración subjetiva, es poco reproducible y su capacidad de predicción es limitada (146), por lo que según la revisión sistemática de Kolkman de 2013 no debería ser empleado para decidir si inducir el parto o no (147). A pesar de estas desventajas, en todos los años que han pasado desde 1964 hasta ahora, ningún otro método de valoración cervical ha logrado desbancar al test de Bishop en la práctica clínica habitual (148).

Sumando las puntuaciones de las 5 variables que componen el test de Bishop la puntuación máxima que se puede obtener es de 13 puntos. El propio Bishop en su artículo consideró que con una puntuación de 8 o más la probabilidad de conseguir un parto vaginal es similar a la de las gestantes con inicio espontáneo de parto. En general, en la literatura publicada, el punto de corte que se emplea con más frecuencia para definir un cérvix como desfavorable es la puntuación de 6 (89). Con un test de Bishop < 6 , generalmente suele ser preciso emplear algún tipo de agente para la maduración del cuello.

Distintos autores han tratado de demostrar si la combinación de este test con otras variables puede mejorar su capacidad de predicción, por ejemplo combinándolo con la medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal. Por otro lado, se han propuesto también otros modelos de test de Bishop “modificados” o “simplificados”. En el modelo simplificado propuesto por Laughon en 2011, tras el análisis de regresión logística en una muestra de 5.610 nulíparas a término, las únicas tres variables del test que se asocian al parto vaginal tras inducción son la dilatación, borramiento y la altura de la presentación (149). La puntuación máxima que se puede obtener en este test es de 9 puntos. Si se obtiene una puntuación mayor a 5, al compararlo con el punto de corte de 8 del test original, el valor predictivo positivo (87.7% y 87.0% respectivamente), negativo (31.3% y 29.8% respectivamente) y clasificación correcta (51.0% y 47.3%) son similares entre ambos test.

En estos bajos porcentajes en el valor predictivo negativo radica el “problema” del test de Bishop, pues clasifica bien a las mujeres con cérvix favorables, pero de aquellas a las que clasifica como cérvix desfavorable muchas parirán por vía vaginal tras la inducción (150).

En el test de Bishop simplificado publicado por Ivars en 2016, las tres variables que forman parte del test son la altura de la presentación, el borramiento y la paridad, y con ellas, el área bajo la curva ROC (AUC, *area under the ROC curve*) del modelo de predicción mejora respecto a la del test clásico (AUC 0.88 vs 0.68; $p < 0.001$) (151).

Otra posible modificación del test de Bishop original es el cambio de la variable borramiento (que describe la longitud del canal cervical) por la longitud cervical medida por ecografía, lo cual proporcionaría una mayor objetividad al test, tal y como propuso Elghorori en su trabajo publicado en 2006 (152). La muestra de su estudio fueron 104 mujeres, de las cuales 87 (83.7%) tuvieron un parto vaginal tras inducción y 17 (16.3%) una cesárea. El test de Bishop modificado mostró una relación estadísticamente significativa con la vía del

parto ($r=0.31$, $p<0.05$) y con el intervalo inducción-parto ($r=0.55$, $p<0.0001$), mientras que el test de Bishop original no mostró una relación estadísticamente significativa con ninguna de las dos variables resultado.

2.3.5.4.- Factores ecográficos

Tal y como se ha descrito previamente, la evaluación del cérvix uterino mediante exploración física es subjetiva, y su capacidad de predecir el éxito o fracaso de la inducción de parto es baja. Con el objetivo de minimizar esta subjetividad, a lo largo de los últimos años se han evaluado múltiples variables ecográficas, adquiridas mediante ecografía transvaginal, transabdominal o transperineal. En la mayoría de los artículos publicados sobre la ecografía en la inducción de parto, el objetivo es estudiar su capacidad de predicción del éxito o fracaso de la inducción, así como compararlo con otras variables descritas anteriormente, como el test de Bishop o test bioquímicos.

En la exploración ecográfica cervical básica adquirida por vía transvaginal se obtiene una imagen del cérvix en la que se pueden evaluar diversas variables, siendo quizás la longitud cervical la más sencilla de medir y la que más se ha relacionado con la inducción de parto (153, 154). Otras variables que podemos evaluar en la misma imagen son los ángulos cervicales (anterior y posterior), la presencia de funneling, la medición del segmento uterino, o el índice de consistencia cervical. (114, 155). Mediante un abordaje transabdominal, podemos valorar el peso fetal estimado o la posición de la cabeza fetal (156). Por vía transperineal, se pueden determinar otras variables, como la distancia cabeza-periné (157).

Con el paso de los años y el desarrollo de los equipos de ecografía, se han explorado nuevas variables que podrían emplearse en la inducción de parto, como la evaluación del cérvix uterino mediante ecografía 3D (158), la valoración de su vascularización mediante Power Doppler (159) o la elastografía (160). El análisis de la imagen médica mediante sistemas informáticos nos permite además extraer la valiosa información que se encuentra detrás de los píxeles, evaluando el cérvix por análisis de texturas (161).

2.3.6.- Métodos de inducción de parto

En caso de que exista una indicación médica para la inducción de parto, si la gestante presenta un cérvix desfavorable, será necesaria la utilización de un agente (farmacológico, mecánico o de otro tipo), para conseguir la maduración cervical. Algunos de estos fármacos pueden ser empleados tanto para la maduración cervical como para la estimulación posterior a la misma.

2.3.6.1.- Métodos farmacológicos

2.3.6.1.1.- Prostaglandinas

Las prostaglandinas son compuestos de carácter lipídico derivados del ácido araquidónico. Los derivados sintéticos de éstas provocan cambios cervicales entre los que se incluye el remodelado del colágeno extracelular, el incremento del contenido acuoso y los cambios en los glucosaminoglicanos de la matriz extracelular (14). Son dos de ellas las que influyen especialmente en el inicio de parto: la prostaglandina E2 o Dinoprostona (PGE2) y la prostaglandina F2 α o Dinoprost (PGF2 α).

Idealmente, los fármacos empleados para la maduración cervical deben tener efecto sobre el cérvix uterino y no tanto sobre el miometrio (por la posibilidad de desencadenar hipercontractilidad o taquisistolia, definida por la presencia de más de 5 contracciones cada 10 minutos). Por ello, la prostaglandina más ampliamente empleada para la maduración cervical sería la PGE2 frente a la PGF2 α .

El modo de administración más frecuente para la PGE2 es la vía vaginal, en forma de comprimidos, gel (Prepidil®, gel intracervical) o dispositivos de liberación prolongada (Propess®). Existe una amplia variedad de dosificación y de intervalos de administración para estos fármacos, lo que complica el análisis de la literatura publicada y de los resultados de los estudios. Según la guía NICE de 2008, los comprimidos deberán usarse durante 12 horas, y los dispositivos de liberación prolongada durante 24 horas (lo cual reduce el número de aplicaciones y de exploraciones vaginales), no recomendándose el uso del gel intracervical (88).

En la última revisión publicada por la Cochrane sobre el uso de prostaglandinas vaginales PGE2 y PGF2 α en la inducción de parto, comparan este método farmacológico con placebo o no tratamiento, así como también revisan los distintos métodos de administración entre sí (162). Respecto a la comparación entre PGE2 y placebo/no tratamiento, la revisión se basó en 39 estudios, incluyendo 6.761 mujeres. Las prostaglandinas E2 parece que incrementan la posibilidad de conseguir un parto vaginal en 24 horas, basándose en 2 estudios con un total de 384 mujeres (163, 164), si bien los resultados de su análisis no alcanzan la significación estadística debido a la heterogeneidad entre ambos estudios (RR 0.32, IC 95% 0.02-4.83). El riesgo de hiperestimulación uterina asociada a cambios en la frecuencia cardiaca fetal (FCF) está aumentado, basándose en 15 estudios con 1.359 mujeres (4.8% frente 1.0%, RR 3.16, IC 95% 1.67-5.98). La tasa de cesárea se reduce también, si bien el resultado tampoco alcanza la significación estadística (RR 0.91; IC 95% 0.81-1.02, 36 estudios con 6.599 mujeres).

2.3.7.1.2.- Misoprostol

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE1), que puede ser empleado tanto para la maduración cervical como para la estimulación, administrado por vía vaginal, oral o sublingual, aunque su uso para esta indicación aun genera cierta controversia, debido fundamentalmente a sus posibles efectos secundarios. Entre las complicaciones asociadas a su uso se encuentran la taquisistolia, líquido amniótico meconial, parto precipitado, rotura uterina y hemorragia posparto, aunque parece que la frecuencia con la que aparecen estos efectos adversos es dosis dependiente, y que no hay mayor riesgo si se emplean dosis bajas, de 25 μ g cada 4 horas o menos (165).

Entre las sociedades científicas, la *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) se posiciona a favor de su uso, mientras que el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) solo lo avala en inducciones de parto por muerte fetal intraútero (88, 89). En la revisión Cochrane publicada en 2014 sobre el misoprostol oral en inducción de parto (166), apoyan el uso de la vía oral frente a la vaginal (167). Basándose en 10 estudios que incluyen 3.240 gestantes, el misoprostol oral, comparado con la prostaglandina E2 vaginal, presentó tasas similares de parto vaginal en 24 horas (RR 1.10; IC 95% 0.99-1.22), hiperestimulación uterina con alteración en la FCF (RR 0.95; IC 95% 0.59-1.53) y tasa de cesárea (RR 0.92; IC 95% 0.81-1.04).

2.3.6.1.3.- Oxitocina

La oxitocina es uno de los fármacos más utilizados en el mundo, pudiendo emplearse sola, asociada a amniotomía o después del uso de otro agente para la maduración cervical, bien farmacológico o bien mecánico. Es el fármaco de elección para la estimulación y el mantenimiento de la dinámica uterina durante el trabajo de parto (168), aunque no parece tener tanta utilidad en la maduración cervical en cérvix desfavorable, sobre todo si se administra oxitocina intravenosa sin realizar amniotomía (165, 169).

La Cochrane publicó una revisión en 2009 sobre la oxitocina (sin amniotomía) en la inducción de parto (170), concluyendo que la oxitocina es útil si la comparamos con placebo/no tratamiento, pero sus resultados son inferiores a las prostaglandinas vaginales, con una mayor tasa de fallo para conseguir un parto vaginal en 24 horas (70% vs 21%, RR 3.33; IC 95% 1.61-6.89), con tasas similares de cesárea y de hiperestimulación uterina.

2.3.6.1.4.- Mifepristona

Fármaco antagonista de la progesterona (conocido también como RU486), es habitualmente empleado, en combinación con prostaglandinas, durante el 1º y 2º trimestre de la gestación para la finalización de la misma. Respecto a su uso como fármaco para la maduración cervical, aunque parece que mejora los resultados respecto al placebo, no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso (171). Según la NICE su uso debe quedar reservado para aquellas mujeres en las que la inducción de parto sea debida a la muerte fetal intraútero (88).

2.3.6.2.- Métodos no farmacológicos

2.3.6.2.1.- Despegamiento de membranas

El despegamiento de membranas o maniobra de Hamilton, es una técnica sencilla y de uso frecuente, que produce un aumento en la actividad de fosfolipasa A₂ y en los niveles de prostaglandina F_{2α} (172), facilitando la probabilidad de parto espontáneo en las siguientes 48 horas y reduciendo la probabilidad de inducción mediante otros métodos (169). Se realiza mediante la introducción de un dedo por el canal cervical hasta llegar al orificio

cervical interno, y con un movimiento circular del dedo se separan las membranas de su unión al segmento uterino. Según la revisión Cochrane de 2005, el despegamiento de membranas en gestantes a término se asocia a menores tasas de gestaciones postérmino, por encima de las 41 semanas (RR 0.59; IC 95% 0.46-0.74) y de las 42 semanas (RR 0.28; IC 95% 0.15-0.50). Como inconvenientes, puede provocar molestias, sangrado vaginal y contracciones irregulares (173).

La guía NICE de 2008 aconseja ofrecer a las gestantes la maniobra para el despegamiento de membranas previamente a la inducción, así como a aquellas mujeres que no hayan iniciado trabajo de parto espontáneo a partir de la semana 40 (88).

2.3.6.2.2.- Amniotomía

La ruptura artificial de las membranas, si estas son accesibles, puede utilizarse como método de inducción de parto, especialmente en cérvix favorables. Empleado como método para la maduración cervical en cérvix desfavorables, puede asociarse a periodos largos e impredecibles antes del desencadenamiento del parto (174) con el consiguiente riesgo de infección intra-amniótica y de transmisión vertical de ciertos patógenos como el VIH. Su puesta en práctica puede generar además molestias maternas, o incluso ser imposible su realización por encontrarse el cérvix cerrado. Respecto a la amniotomía con perfusión de oxitocina, parece que reduce el tiempo hasta el parto respecto a la amniotomía sola (175), pero la evidencia científica al respecto es escasa y los estudios publicados están basados en muy pocas pacientes (176).

2.3.6.2.3.- Métodos mecánicos

Los métodos de dilatación mecánica pueden ser una opción muy útil en pacientes con riesgo de rotura uterina por cicatrices uterinas previas (177) provocando menor taquisistolia e hiperestimulación uterina. Su modo de acción, a parte del estiramiento mecánico del cérvix, puede deberse a la liberación de prostaglandinas asociado a la estimulación cervical y del segmento uterino.

Incluyen dilatadores osmóticos (Laminaria japonicum, Dilapan), la infusión extra-amniótica de suero mediante catéteres de Foley y dispositivos de único o doble balón (Dispositivo de Cook®).

En los últimos años han sido publicados numerosos artículos sobre la eficacia de los dispositivos de balón, pues al tratarse de métodos mecánicos, la tasa de complicaciones como hiperestimulación uterina con alteración de la FCF parece ser menor (178). Así pues, con similares resultados respecto al éxito para conseguir un parto vaginal o en la tasa de cesárea, podría tratarse de un muy buen método de inducción por su mejor perfil de seguridad.

Vaknin y colaboradores publicaron en 2010 un meta-análisis comparando el dispositivo de doble balón con las prostaglandinas aplicadas localmente (179). En base a los datos de 27 estudios, con una muestra total de 3.532 gestantes, evaluaron la finalización mediante cesárea y las tasas de taquisistolia. Ambos métodos de inducción presentan tasas similares de cesárea (RR 0.97; IC 95% 0.87-1.10), las prostaglandinas mayor tasa de taquisistolia ($p=0.001$) y el balón mayor uso de estimulación con oxitocina ($p=0.0002$). Los resultados del meta-análisis de Du y colaboradores publicado en 2017 muestran resultados similares a los de Vaknin (180). Con los datos de los nueve estudios incluidos, con 1.866 mujeres, ambos métodos de inducción son comparables respecto a la tasa de parto vaginal en las primeras 24 horas (RR 0.95; IC 95% 0.78-1.16) y la tasa de cesárea (RR 0.92; IC 95% 0.79-1.07), con menor hiperestimulación uterina (RR 10.02; IC 95% 3.99-25.17) y menos ingresos de recién nacido en Unidad Neonatal (RR 1.31; IC 95% 1.01-1.69) en el grupo del doble balón.

Dado este mejor perfil de seguridad, se están publicando también estudios comparando el uso de dispositivos de balón en domicilio frente a prostaglandinas con la gestante hospitalizada, con la hipótesis de un ahorro económico al reducir el tiempo de hospitalización y la mejor vivencia de la inducción por parte de las gestantes (181). En el ensayo clínico cuyos resultados fueron publicados por Henry y colaboradores en 2013, con 50 mujeres en la rama de balón en domicilio y 51 en la rama de prostaglandinas hospitalizadas, las tasas de parto vaginal fueron similares entre ambos (66% frente a 71%), con tiempo desde la inducción al parto similar (33.5 h frente a 31.3 h), pero sin mejorar el tiempo de ingreso hospitalario. Las mujeres con balón experimentaron menos dolor, así como más horas de sueño durante la maduración cervical.

Por otro lado, en los últimos años se han publicado artículos que intentan probar la utilidad de una maduración cervical secuencial, con el uso de un método mecánico seguido de un método farmacológico (182, 183).

2.3.6.3.- Otros métodos de inducción

Otros muy diversos métodos han sido propuestos como posibles agentes para la maduración cervical y la inducción de parto. Sin embargo, para la mayoría de ellos, no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso ni las principales sociedades científicas aún los avalan. Entre estos métodos alternativos podemos enumerar:

- Inyecciones intracervicales de hialuronidasa (184)
- Donantes del óxido nítrico (185)
- Corticosteroides (186)
- Relaxina (187)
- Relaciones sexuales (188)
- Estimulación mamaria o de los pezones (189)
- Hipnosis (190)
- Homeopatía (191)
- Acupuntura (192)

2.3.7.- Fracaso de inducción

La inducción de parto es uno de los procedimientos más frecuentes en Obstetricia, teniendo lugar en aproximadamente una de cada cuatro gestantes, y en el que se emplean numerosos recursos, tanto en medicación como en tiempo de ingreso de estas mujeres. A pesar de su importancia, existe aún gran controversia respecto a lo que consideramos un fracaso de inducción (193, 194), lo cual dificulta la interpretación de los resultados publicados.

En primer lugar, debemos aclarar dos conceptos que no son iguales, pese a ser en ocasiones empleados indistintamente en la literatura. Por un lado, el concepto de maduración cervical, por el cual el cérvix uterino sufre una serie de modificaciones, bien de forma natural o bien por métodos farmacológicos o físicos, que derivan en un cérvix más blando, acortado y dilatado. Por el otro lado, el concepto de inducción de parto, proceso que tiene por objetivo alcanzar la fase activa de parto en una gestante que previamente no estuviera de parto. Esta inducción de parto incluiría el proceso de maduración cervical si el cérvix es desfavorable, y posteriormente amniotomía y administración de oxitocina para conseguir dinámica uterina regular, para así poder pasar de una fase latente a fase activa de parto.

Si el objetivo de la inducción de parto es conseguir que una gestante sin trabajo de parto pase a una fase activa, este debería el resultado a valorar (195-197). Pero, por otro lado, el fin último de la inducción de parto es conseguir que la gestante entre en fase activa de parto para que éste finalice por vía vaginal, siendo este además un concepto más práctico para el obstetra y más comprensible para la gestante (112, 152, 154, 198, 199).

Es por ello que en la mayoría de los artículos publicados sobre la predicción del resultado de la inducción de parto, el resultado principal que se evalúa es la finalización mediante parto vaginal. Sin embargo conviene aclarar que, en numerosas ocasiones, el hecho de que una gestante finalice en una cesárea tras una inducción no lleva implícito que su inducción de parto no haya sido exitosa, pues durante el trabajo de parto puede realizarse una cesárea por diversos motivos, los cuales no tienen por qué tener relación con el proceso de maduración cervical.

Así pues, existen dos definiciones bastante generalizadas para definir el resultado de la inducción de parto: alcanzar la fase activa de parto o la finalización mediante parto vaginal.

La siguiente cuestión que se puede plantear es a qué llamamos exactamente fase activa de parto. En general existe consenso en que en esta fase la embarazada tiene contracciones regulares y una dilatación cervical progresiva. Lo que está en entredicho es el punto de corte en cuanto a los centímetros de dilatación en los que finaliza la fase latente y comienza la fase activa de parto, desde los 4 cm propuestos por Friedman en 1955 (200) a los 5-6 cm que postula Zhang (201, 202).

Según Lin y Rouse en 2006, y en base a los estudios realizados por Friedman (200), consideran un fracaso de inducción a la imposibilidad de conseguir una dilatación cervical de 4 cm con un borramiento de un 90% o una dilatación de 5 cm independientemente del borramiento, después de un mínimo de 12 a 18 horas con la bolsa amniótica rota y perfusión de oxitocina a dosis con la que se consigan alcanzar 5 contracciones cada 10 minutos (203).

Por tanto, en la definición de fracaso de inducción de parto debemos tener en cuenta tanto las condiciones cervicales, como la dinámica uterina y el tiempo que la mujer lleve de parto.

El concepto del tiempo es importante, pues parece que a mayor duración de la fase latente más riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales (204, 205), aunque no está claro el número de horas a partir de las cuales los riesgos para ambos serían inadmisibles. Además, a pesar de que la probabilidad de alcanzar la fase activa de parto sea cada vez menor a medida que se incrementa el tiempo de inducción o tiempo de fase latente, en aquellas mujeres en las que se indica una cesárea por fracaso de inducción esta probabilidad no es cero, algunas de ellas podrían tener un parto vaginal con más horas de parto (206). Por ello, el enfoque del límite de tiempo hasta conseguir un parto vaginal (por ejemplo: parto vaginal en menos de 24 horas) quizás no sería el más adecuado para valorar el resultado de la inducción de parto, pues estaríamos considerando como fracaso de la inducción a las mujeres que tarden más de 24 horas en conseguir un parto vaginal, pero que sí que finalmente lo consiguen (113, 153, 207, 208).

Grobman publica en el año 2018 los resultados de un estudio observacional en el que incluyen 10.677 nulíparas a término con feto en cefálica a las que se les indujo el parto, con el objetivo de estudiar la frecuencia de resultados adversos tanto para la madre como para

el feto en función de la duración de la fase latente (209). Consideran el inicio de la fase latente cuando, tras la maduración cervical, se realiza amniotomía y se inicia perfusión de oxitocina, y finaliza al alcanzar los 5 cm de dilatación. El 96.4% de las mujeres alcanzan la fase activa en menos de 15 horas, y a mayor duración de la fase latente, mayor probabilidad de cesárea, corioamnionitis, hemorragia posparto e ingreso del recién nacido en la Unidad Neonatal ($p < 0.001$), aunque sin incrementarse los riesgos de forma sustancial en términos de riesgo relativo entre las 12 y las 18 horas. En el grupo de mujeres cuya fase latente tuvo una duración ≥ 18 horas, la tasa de parto vaginal fue de un 43.8%.

En resumen, según las conclusiones de los últimos artículos publicados sobre el fracaso de inducción, en lo que más se incide es en la necesidad de homogeneizar los criterios para definirlo. Por un lado, para poder comparar los resultados de los diversos estudios, y por otro lado, para evitar cesáreas con una dudosa indicación de fracaso de inducción cuando no se haya esperado el tiempo razonable para darle a la gestante una probabilidad realista de tener un parto vaginal.

2.4.- Ecografía en la inducción de parto

Dentro de las exploraciones complementarias empleadas en Medicina, la ecografía o ultrasonido constituye una de las herramientas fundamentales que se emplea en Obstetricia. Esta técnica se basa en la obtención de imágenes mediante la emisión de ondas de ultrasonido, que se transmiten a través de los tejidos corporales y retornan de nuevo con diferente intensidad al foco emisor o transductor. Se trata de una prueba de imagen segura tanto para la madre como para el feto, lo cual ha derivado en su uso ampliamente generalizado (210).

Existen numerosos factores relacionados con la inducción de parto, si bien, algunos de ellos, como la exploración física mediante el test de Bishop son subjetivos. Las variables ecográficas aportan la ventaja de ser más objetivas y reproducibles, y estas ventajas propician que se hayan publicado numerosos artículos asociando diversos parámetros ecográficos con el resultado de la inducción de parto.

2.4.1.- Longitud cervical

Cuando hablamos de cérvix uterino, la principal variable que se ha relacionado con él en la literatura es la longitud cervical. La longitud cervical presenta una gran relevancia en dos contextos clínicos en Obstetricia: su medición en el segundo trimestre de embarazo se relaciona con el riesgo de parto pretérmino (211, 212), y en el final de la gestación con la vía de parto.

El acortamiento cervical representa una etapa intermedia de los cambios cervicales para el parto, precedido de la maduración y seguido por la dilatación. Por ello es lógico pensar que a menor longitud cervical, mayor facilidad para iniciar el proceso de dilatación y llegar a la fase activa de parto.

La medición de la longitud cervical puede realizarse tanto por ecografía transabdominal como transperineal o transvaginal. Respecto a la vía transabdominal, podría ser una buena alternativa, dado que es más fácil de realizar durante la ecografía habitual y genera menor incomodidad a la gestante (213). Sin embargo, en hasta un 50% de las pacientes no podrá adquirirse dicha imagen del cuello uterino por vía abdominal (214), por diversos motivos,

como la interposición de la vejiga materna o de la cabeza fetal, siendo esto más frecuente en gestantes con un cérvix corto. Además, para visualizar el cérvix correctamente por esta vía, es necesario un cierto llenado vesical, lo cual hace que el cérvix se elongue artificialmente y se sobreestime el valor de la longitud cervical (215, 216). En contra de esta vía de adquisición, muchos autores postulan que es menos precisa que la transvaginal y su uso no está tan ampliamente validado, por lo que no debe ser empleada para la medición de la longitud cervical (217).

La visualización del cérvix y medición de la longitud cervical por vía transperineal o translabial también es factible, siendo descrita por primera vez por el grupo de Lewin en el año 1976 (218). Entre sus ventajas se encuentra el poder ser realizada en situaciones en las que la ecografía o las exploraciones vaginales debieran ser minimizadas, como rotura de membranas pretérmino o sangrado vaginal (219).

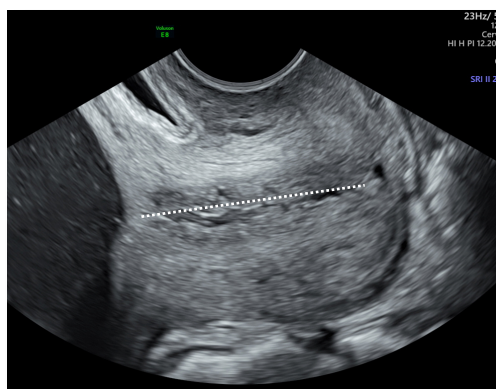
La correlación de los valores de longitud cervical entre las vías de adquisición transperineal y transvaginal es aceptable en la mayoría de los estudios publicados, con un coeficiente de correlación de Pearson en torno a 0.95 en el segundo trimestre de gestación (220, 221), disminuyendo a un 0.79 en el tercer trimestre (222). Según este artículo de Meijer-Hoogeveen de 2008, en el 30% de los casos en segundo trimestre y en el 19% de los casos en tercer trimestre no se pudo adquirir la imagen del cuello uterino por vía transperineal (222).

Desde que fue descrita por primera vez por el grupo de Brown en 1986 (223), con el paso de los años la vía transvaginal se ha convertido en el *gold standard* para la visualización del cuello uterino. La metodología empleada para la medición de la longitud cervical por vía transvaginal (212, 219, 224) se basa en los criterios propuestos por la *Fetal Medicine Foundation*, liderada por el Profesor Nicolaides (figura 2.4):

- La paciente deberá tener la vejiga vacía y se colocará en posición ginecológica para facilitar el movimiento de la sonda transvaginal. Se empleará un transductor transvaginal de 5 MHz, cubierto por gel y preservativo.
- Se introduce el transductor a nivel de fondo de saco vaginal anterior, para asegurar una visualización sagital del cérvix uterino. No se debe ejercer excesiva presión con el transductor para evitar la elongación artificial del cérvix (el labio anterior y posterior deben tener aproximadamente el mismo grosor).

- Se realiza un corte sagital donde el canal cervical debe quedar claramente delimitado en el centro de la pantalla, y debe identificarse correctamente el orificio cervical externo (OCE) y el orificio cervical interno (OCI). El área anecoica subyacente, que corresponde a las glándulas endocervicales, ayudan a delimitar la longitud. No se debe confundir el segmento uterino con el canal cervical, pues puede dar la impresión de una longitud cervical mayor.
- La imagen del cérvix debe ocupar el 75% de la pantalla.
- La medición se realiza desde el orificio cervical interno al externo, tomándose 3 mediciones (con imagen guardada) durante un periodo de 3 minutos, escogiéndose la medición más corta.
- Tener en cuenta que pueden existir cambios dinámicos durante la exploración, que hagan que aparezca o desaparezca el signo del embudo o *funneling*.

Figura 2.4.- Captura ecográfica para la medición de la longitud cervical por vía transvaginal.



Centrándonos en el papel de la longitud cervical, medida mediante ecografía transvaginal, en la inducción de parto, son muchos los artículos que han sido publicados a este respecto, tanto estudiando esta variable de modo individual como comparándolo con otras, como el test de Bishop, por tratarse éste del método de evaluación cervical más empleado en la práctica clínica.

Los primeros artículos publicados sobre la longitud cervical en la predicción del resultado de la inducción de parto no mostraron resultados muy alentadores. En 1991, Paterson-Brown publicó los resultados de un estudio piloto con 50 embarazadas, exponiendo en sus resultados que el único parámetro ecográfico que se relaciona con el parto vaginal tras

inducción es el ángulo cervical posterior, y no la longitud cervical (198). En la misma línea, en 1994 Boozarjomehri realizó un estudio con 53 mujeres (225). En su trabajo, la longitud cervical medida por ecografía transvaginal correlaciona con el tiempo de fase latente, pero no con el intervalo total de tiempo inducción-parto.

Ware en el año 2000 publica los resultados de un estudio prospectivo observacional con 77 gestantes inducidas a término, exponiendo que, tanto una longitud cervical menor de 30 mm como un test de Bishop >4 , se relacionan con una menor duración del parto ($p<0.001$) y mayor probabilidad de parto vaginal tras inducción ($p<0.001$), aunque aplicando un modelo de regresión logística, solo la longitud cervical y la paridad son factores independientes de la vía de parto (111).

En el año 2001, Pandis y el grupo de Nicolaidis exponen los resultados de otro estudio prospectivo con una mayor muestra de pacientes, con el objetivo de comparar el test de Bishop y la longitud cervical en la predicción del éxito para conseguir un parto vaginal en las primeras 24 horas desde el inicio de la inducción (153). Incluyeron 240 gestantes entre las 37 y 42 semanas, y se excluyeron del análisis estadístico aquellas a las que se les practicó una cesárea en las primeras 24 horas por riesgo de pérdida de bienestar fetal (19 mujeres). De las 240 gestantes, 194 (80.8%) tuvieron un parto vaginal, y el 73.2% de estas parieron en las primeras 24 horas. Tanto la longitud cervical como el test de Bishop tienen una correlación estadísticamente significativa con el intervalo de tiempo inducción-parto ($r=0.7061$, $p<0.0001$ y $r=0.5156$, $p<0.0001$ respectivamente). Entre la longitud cervical y el test de Bishop existe una asociación estadísticamente significativa ($r=0.6434$, $p<0.0001$). En el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, solo la longitud cervical (HR 0.91; IC 95% 0.89-0.94) y la paridad (HR 2.05; IC 95% 1.37-3.07) fueron factores predictores independientes del parto vaginal en las primeras 24 horas, y no el test de Bishop (HR 1.14; IC 95% 0.99-1.31). Analizaron además cada uno de los componentes del test de Bishop de forma independiente, constatando que, de los 5 componentes del test, el único que contribuye a la predicción es la longitud o borramiento ($p<0.001$). Con las curvas ROC de ambas variables determinaron que el punto de corte que mejor predice el éxito de la inducción son los 28 mm para la longitud cervical y un valor de 3 en el test de Bishop.

De nuevo el grupo de Nicolaidis, esta vez encabezado por Rane, publica en 2005 los resultados de otro estudio prospectivo observacional, con una muestra de 822 mujeres entre 35 y 42+6 semanas de gestación (126). Entre las variables que incluyeron se

encuentra la longitud cervical previa a la inducción y otras variables como la paridad, el índice de masa corporal (IMC), la edad materna y la edad gestacional. Las variables a estudio fueron el tiempo de la inducción al parto, la tasa global de cesárea y la tasa de cesárea por fallo de progresión. En 530 mujeres (64.5%) se consiguió un parto vaginal en las primeras 24 horas desde la inducción. Realizaron un análisis estadístico mediante regresión de Cox, encontrando resultados estadísticamente significativos en la asociación entre el intervalo de tiempo inducción-parto y la longitud cervical (HR=0.89, IC 95% 0.88–0.90), paridad (HR=2.39, IC 95% 1.98–2.88) y edad gestacional (HR=1.13, IC 95% 1.07–1.2) pero no con la edad materna y el IMC. El riesgo de cesárea por fallo de progresión se asoció de forma estadísticamente significativa con la longitud cervical (OR=1.11, IC 95% 1.07–1.14), paridad (OR=0.26, IC 95% 0.15–0.43), edad gestacional (OR=0.83, IC 95% 0.73–0.96) e IMC (OR=2.07, IC 95% 1.27–3.37).

En este mismo año 2005, Bartha y colaboradores publican los resultados de un ensayo clínico, en contraposición a todos los estudios observacionales previos, para comparar el test de Bishop y la longitud cervical a la hora de evaluar el grado de maduración cervical y elegir el método de inducción (226). En todas las mujeres previamente a la inducción fueron evaluadas ambas variables, pero fueron tratadas teniendo en cuenta únicamente la variable del grupo al que hubieran sido asignadas mediante aleatorización. Los puntos de corte para indicar el uso de prostaglandinas fueron un valor de test de Bishop menor de 6 (empleando un test de Bishop modificado que puntúa de 0 a 10) y una longitud cervical >30 mm. Respecto al tamaño muestral, 40 gestantes fueron aleatorizadas al grupo de test de Bishop y 40 al de longitud cervical. El 85% de las mujeres del grupo de test de Bishop recibió prostaglandinas, frente al 50% del grupo de longitud cervical ($p=0.001$). El grupo de longitud cervical precisó mayores dosis de oxitocina para la estimulación. Los tiempos de duración del parto, así como la tasa de cesárea global y por fracaso de inducción fueron similares entre ambos grupos. En el análisis de los datos describen que, un cérvix desfavorable por criterios ecográficos (longitud cervical > 30 mm) correlaciona mejor con un test de Bishop menor de 4 que menor de 6, por lo que sugieren que quizás el punto de corte para decidir si administrar o no prostaglandinas para la maduración cervical debiera ser más restrictivo.

Un año después, en 2006, Daskalakis presentó un trabajo prospectivo observacional en el que solo incluyó nulíparas (154). La muestra la constituyeron 137 nulíparas, entre 37 y 42 semanas de gestación, y su objetivo fue comparar la longitud cervical con la vía de parto

tras inducción con prostaglandinas. De las 137 mujeres, 92 (67.1%) tuvieron un parto vaginal, y de ellas, la mayoría (96.7%) parieron en las primeras 24 horas. El test de Bishop no predijo la vía de parto ($p=0.243$), aunque sí que se relacionó con la duración del mismo ($p<0.001$). Respecto a la longitud cervical, sí que se relacionó con la vía de parto ($p<0.05$). En la curva ROC, el punto de corte que mejor predice el parto vaginal son los 27 mm, con una sensibilidad y especificidad para el parto vaginal de un 76% y 75.5% respectivamente.

En 2007, Gómez-Laencina firma el trabajo realizado por un grupo español con una metodología similar a los estudios expuestos previamente (227). En una muestra de 177 mujeres inducidas entre las 36 y 42 semanas de gestación, evaluaron la longitud cervical y el test de Bishop en la predicción del éxito de la inducción de parto. 114 mujeres de las 177 tuvieron un parto vaginal (64.4%). En el análisis de regresión de Cox, la longitud cervical (HR 0.94; IC 95% 0.91-0.96), el test de Bishop (HR 1.35; IC 95% 1.19-1.54) y la paridad (HR 2.5; IC 95% 1.37-3.07) fueron factores independientes en la predicción del parto vaginal en las primeras 60 horas. De los componentes del test de Bishop, el único que fue un factor independiente fue la altura de la presentación, en contraposición al artículo de Pandis de 2001 (153) en el que se describió como único factor el borramiento. El área bajo la curva ROC para la longitud cervical fue mayor (0.76) que para el test de Bishop (0.65), siendo el punto de corte de 24 mm de longitud cervical el que mejor predice.

En ese mismo año 2007, Tan publica un trabajo en el que compara ambas variables (longitud cervical y test de Bishop) en términos de tolerabilidad por parte de la gestante (228). En la muestra de 249 mujeres, 55 de ellas finalizaron en cesárea tras la inducción, y de estas 55 cesáreas, 25 fueron por riesgo de pérdida de bienestar fetal y 30 por fallo de progresión. En el análisis multivariable, solo la nuliparidad (aOR 4.1; IC 95% 2.1-8.1) y la longitud cervical (aOR 3.4; IC 95% 1.4-8.1) fueron factores independientes para predecir el parto por cesárea. La ecografía transvaginal para la medición de la longitud cervical fue mejor tolerada que la exploración vaginal para determinar el test de Bishop, con una puntuación en la escala analógica visual de 2.4 ± 1.9 y 5.9 ± 2.4 respectivamente ($p<0.001$).

Es en el año 2011 en el que Park publica los resultados de otro ensayo clínico, con mayor tamaño muestral que el realizado por Bartha en 2005 (226), cuyo objetivo es de nuevo comparar la longitud cervical y el test de Bishop para determinar la necesidad de prostaglandinas en la inducción de parto (229). Incluyeron solo nulíparas por encima de las 37 semanas de gestación, que fueron asignadas de forma aleatoria al grupo de longitud

cervical o al grupo de test de Bishop. Las mujeres asignadas al grupo de test de Bishop recibieron prostaglandinas para la maduración cervical si el valor del Bishop era ≤ 4 , y las asignadas al grupo de longitud cervical si esta era ≥ 28 mm (punto de corte propuesto en el estudio de Daskalakis de 2006 (154)). La muestra de pacientes fue de 154, con 77 en cada rama. En el grupo de test de Bishop, el 75% de las mujeres recibió prostaglandinas, frente al 36% del grupo de longitud cervical ($p < 0.0001$), y recibieron además más dosis (número de dosis 0.84 ± 0.56 en el grupo de Bishop frente a 0.47 ± 0.70 en el grupo de longitud cervical, $p < 0.0001$). Las tasas de éxito de la inducción, de cesárea y de parto vaginal en las primeras 24 horas fueron similares en ambos grupos, si bien el grupo de longitud cervical recibió mayores dosis de oxitocina ($p = 0.034$). Por ello concluyeron que el uso de la longitud cervical en la evaluación cervical pre-inducción puede reducir el uso de prostaglandinas hasta en un 50%, sin modificar los resultados de la inducción (conclusiones similares a las del ensayo clínico de Bartha de 2005).

A pesar de todos estos datos, los datos publicados en la bibliografía continúan siendo contradictorios, tal y como expone Verhoeven en su meta-análisis publicado en 2013 (230). Incluyeron en el análisis final 31 artículos, en los que constasen datos sobre la longitud cervical antes de la inducción y el resultado del parto (principalmente la tasa de cesárea, pues para el resto de resultados existe mucha heterogeneidad entre los estudios). En el total de 5.029 mujeres que componen estos 31 artículos, 1.153 de ellas (23%) finalizaron su gestación mediante cesárea. Respecto a la capacidad de predecir el parto por cesárea de la longitud cervical, la sensibilidad y especificidad varía desde 0.14 a 0.92 y de 0.35 a 1.00 respectivamente, con distintos rangos en función de si se establecen puntos de corte en la longitud cervical. Para la variable resultado “fracaso para conseguir un parto vaginal en las primeras 24 horas”, también los rangos son amplios (sensibilidad 0.17-0.87 y especificidad 0.57-0.98). Así concluyeron que la longitud cervical tiene un valor limitado en la predicción de la vía de parto tras la inducción, y que son necesarios más estudios en los que se incluyan otras variables, para poder realizar un modelo de predicción multivariable.

En todos los estudios descritos anteriormente, la medición de la longitud cervical se realiza previamente a la inducción, sin embargo, en la práctica clínica habitual no se suele realizar una ecografía transvaginal a término, pero sí que se realiza en el segundo trimestre de embarazo en los centros que hayan implementado el cribado de parto prematuro. Por ello, Boelig y Berghella publican en 2018 un trabajo retrospectivo en el que comparan la longitud cervical medida en segundo trimestre en nulíparas con el éxito para conseguir un parto

vaginal en las primeras 24 horas tras la inducción de parto a término (231). Con una muestra de 268 nulíparas, en sus resultados muestran que una longitud cervical >40 mm en el segundo trimestre predice el fracaso para conseguir un parto vaginal en las primeras 24 horas, aunque la capacidad de predicción es baja (sensibilidad 56%, especificidad 58%, valor predictivo positivo 72%).

2.4.2.- Índice de consistencia cervical

Otra variable ecográfica que se puede también medir en la imagen del cérvix adquirida por vía transvaginal es el diámetro cervical. Este diámetro antero-posterior cervical se mide trazando una línea que englobe la pared anterior y posterior del cuello uterino, en el punto medio y perpendicular al canal endocervical (232).

En la búsqueda de nuevas variables ecográficas asociadas al parto pretérmino, Parra-Saavedra en el año 2011 describió por primera vez el índice de consistencia cervical (*cervical consistency index*, CCI), basado en el diámetro cervical (233), cuyo objetivo es cuantificar de un modo sencillo la elasticidad del tejido cervical. Este índice se define como la división entre el diámetro antero-posterior en compresión (AP') dividido entre el diámetro antero-posterior sin comprimir (AP), multiplicado por 100: $CCI = (AP'/AP) \times 100$. Para conseguir el valor del diámetro antero-posterior en compresión, se presiona con la sonda transvaginal suave y progresivamente, hasta que en la imagen no se pueda estrechar más el diámetro.

El objetivo de este estudio en el que describen esta nueva variable es definir los rangos de normalidad de la misma a lo largo de la gestación, y correlacionarla con la tasa de parto prematuro. Incluyeron 1.115 gestantes, entre 5 y 36 semanas de gestación, encontrando una correlación inversa entre el CCI y la edad gestacional ($p < 0.001$). La tasa de detección del CCI para parto pretérmino por debajo de las 32, 34 y 37 semanas fue de un 100%, 91% y 79% respectivamente, frente a 33%, 27% y 26% de la longitud cervical. En la discusión, explican estos buenos resultados basándose en el concepto fisiológico de que el cérvix primero se ablanda antes de empezar a acortarse, por lo que el CCI podría tratarse de un marcador más precoz para el parto prematuro que la longitud cervical.

Baños y el grupo del Hospital Clínic de Barcelona en el año 2018 publicaron dos artículos mostrando resultados similares respecto a la posible superioridad del índice de consistencia cervical frente a la longitud cervical en la predicción de parto prematuro, tanto en población de bajo riesgo como de alto riesgo (234, 235). Un año después, de nuevo el grupo del Hospital Clínic, encabezado por Migliorelli, presentó un trabajo sobre el papel del índice de consistencia cervical en la inducción de parto (155). El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre el CCI y la cesárea por fracaso de inducción o por detención de la dilatación tras inducción de parto a término. Diseñaron un estudio prospectivo, con una muestra final de 464 mujeres. No encontraron diferencias en el CCI entre las mujeres que finalizaron en cesárea o en parto vaginal ($70.1 \pm 12.3\%$ vs $70.0 \pm 13.1\%$; $p=0.94$), así como tampoco el análisis multivariable mostró relación significativa entre el CCI y la cesárea por fracaso de inducción o por detención de la dilatación.

Por otro lado, se ha descrito también en la literatura otro índice, el índice de consistencia de longitud cervical (*cervical length consistency index*, CLCI), que en lugar de basarse en el diámetro cervical se basa en la medida de la longitud cervical basal (LC) y en compresión (LC'): $CLCI = (LC'/LC) \times 100$ (236). La bibliografía publicada sobre esta nueva variable es escasa, sin haberse publicado ningún artículo sobre su papel en la inducción de parto.

2.4.3.- Volumen cervical

Los equipos ecográficos actuales están dotados de sondas que permiten capturar volúmenes mediante ecografía 3D. Una vez adquirido el volumen, se puede trabajar con él posteriormente, bien en el ecógrafo o bien con sistemas informáticos, pudiendo medir así diversas variables.

El primer trabajo en el que se estudió el volumen cervical con un abordaje 3D, enfocado a la predicción del parto prematuro, fue en el publicado por Hoesli en 1999 (158). Para la adquisición del volumen, se ajusta la imagen de modo que todo el cérvix quede incluido en la caja que determina la region de interés (ROI, *region of interest*). Este volumen será guardado en formato digital para posteriormente realizar la medición del volumen cervical. Para medir el volumen cervical, se traza manualmente el área que ocupa el cuello en las imágenes seriadas (secciones de 2 mm), y al finalizar, el programa informático muestra el volumen cervical, generalmente en cm^3 (237). En los resultados del artículo de 1999, el

volumen cervical se correlacionaba peor con el parto pretérmino que la longitud cervical, y en la discusión exponen la dificultad para marcar los límites del cérvix, así como lo laborioso de la técnica, lo cual hace que sea difícilmente incorporable en la práctica clínica.

Farrel en 2003 estudió el volumen cervical en mujeres en las que se realizó una histerectomía (238), tomando un volumen 3D antes de la cirugía y comparando la medida del volumen cervical ecográfico con el volumen real del cérvix (cortando el cérvix del cuerpo uterino en la pieza quirúrgica y midiendo el desplazamiento del agua). La correlación entre ambos fue baja (coeficiente de correlación intraclass <0.75).

Posteriormente Rovas, en el año 2006, intentó relacionar el volumen cervical (y otros parámetros de vascularización de la ecografía 3D) con el inicio de parto espontáneo en gestantes de más de 41+5 semanas (239). Para la medición del volumen cervical, la herramienta informática empleada fue Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (VOCAL™). En el análisis univariable, el volumen cervical se relaciona con el inicio espontáneo de parto ≤ 24 horas frente a >24 horas ($24.2 \pm 10.09 \text{ cm}^3$ vs $33.7 \pm 13.52 \text{ cm}^3$, $p=0.005$), pero no se relaciona con el parto en ≤ 60 horas ($p=0.08$), así como tampoco es un factor predictor en el modelo de regresión múltiple.

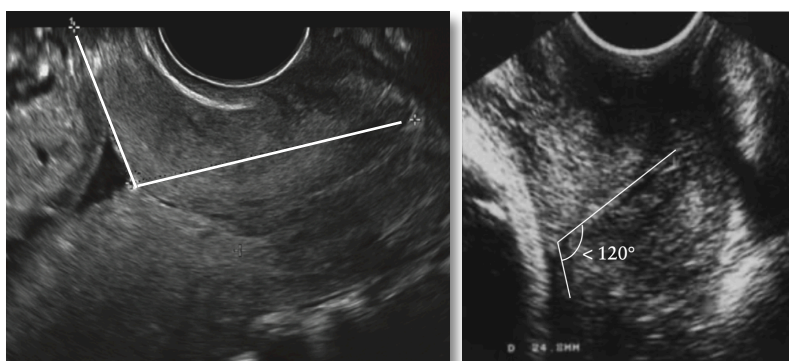
Dada la laboriosidad para la medición del volumen cervical por ecografía 3D con el sistema VOCAL™, Papoutsis en el año 2011 comparó dicha medición con la estimación del volumen mediante la fórmula de un cilindro (240). Para ello realizó un estudio con 81 mujeres no gestantes. La fórmula del cilindro empleada fue la siguiente: $\text{Volumen} = 3.14 \times ([\text{diámetro antero-posterior} + \text{diámetro transversal}]/4)^2 \times \text{longitud cervical}$. Las mediciones de ambas variables fueron realizadas dos veces por un operador, con una semana de diferencia, y fueron medidas una vez por otro operador. La concordancia intra e interobservador fue buena, así como la correlación entre los dos métodos de medición (coeficiente de correlación intraclass 0.97; IC 95% 0.95-0.98), con la diferencia de que el tiempo para calcular el volumen usando la fórmula del cilindro fue menor que con VOCAL ($p < 0.001$). Por ello concluyen que, en caso de que el volumen cervical fuese implementado en la práctica clínica, la fórmula del cilindro basada en las imágenes en 2D sería un método más sencillo y rápido que el VOCAL™ de la ecografía 3D.

Respecto a la posible utilidad del volumen cervical en la predicción del resultado de la inducción de parto, no hemos encontrado ningún artículo publicado.

2.4.4.- Ángulos cervicales

En la imagen que se adquiere mediante ecografía transvaginal para medir la longitud cervical, se pueden delimitar dos ángulos. Por un lado, el denominado ángulo cervical anterior, formado entre la línea que recorre el canal endocervical desde el orificio cervical externo al interno y la línea que traza el segmento uterino inferior (241) (figura 2.5). Por el otro lado, el ángulo cervical posterior, formado entre la línea del canal endocervical y la línea que recorre la pared posterior del útero (114, 198) (figura 2.5).

Figura 2.5.- Ángulo cervical anterior (izquierda) y ángulo cervical posterior (derecha).
Imágenes extraídas de los trabajos de Sochacki-Wojcicka 2015 y Rane 2004 (114, 241).



La medición de estos ángulos cervicales se correlaciona con una mayor o menor probabilidad de parto vaginal por principios puramente físicos. La fuerza que ejerce el cuerpo uterino es transmitida al cérvix, y los grados de inclinación del cérvix respecto al cuerpo hacen que, si el ángulo es agudo, el cuello tienda a cerrarse, y si el ángulo es obtuso el cérvix tienda a abrirse (241). Basándose en este principio, los ángulos cervicales han sido estudiados desde hace años por su posible implicación en dos cuestiones clínicas: la predicción del parto prematuro y la predicción del éxito de la inducción de parto.

2.4.4.1.- Ángulo cervical anterior

Respecto al ángulo cervical anterior como marcador de parto prematuro, el primer trabajo en el que se describió fue el publicado por Sochacki-Wojcicka en 2015 (241). Se trata de un estudio retrospectivo, con 30 casos de mujeres con parto pretérmino espontáneo por debajo de las 34 semanas y 190 controles con parto a término. En sus resultados, el ángulo

cervical anterior es más obtuso, tanto en el primer como en el segundo trimestre, en las mujeres con parto pretérmino, encontrando diferencias estadísticamente significativas (primer trimestre: 115.5° vs 85° , $p=0.0002$; segundo trimestre: 126° vs 91.5° , $p<0.0001$). Además, en su estudio, el ángulo cervical anterior tiene mejor tasa de detección del parto pretérmino que el punto de corte de 25 mm para la longitud cervical (tasa de detección en el primer trimestre: 61.1% vs 5%; tasa de detección en el segundo trimestre 66.7% vs 44%). En artículos publicados después de ese año, los resultados obtenidos son similares a los publicados por Sochacki-Wojcicka (242-244).

Sobre el papel de este ángulo cervical anterior en la inducción de parto, la evidencia científica hasta el momento es escasa. Dagdeviren publicó en 2018 los resultados de un estudio de cohortes prospectivo basado en una muestra de 150 nulíparas inducidas a término (245). En función de la vía de parto, distinguieron 3 grupos: parto vaginal tras inducción exitosa, cesárea tras inducción exitosa, cesárea por fracaso de inducción. El ángulo cervical anterior fue significativamente mayor en el grupo de parto vaginal respecto a los otros dos grupos ($p=0.007$), y se relacionó con una menor duración de la fase activa de parto ($p=0.003$).

Posteriormente Eser presentó otro estudio de cohortes prospectivo con 109 nulíparas a término inducidas con catéter de Foley (246). La variable resultado principal fue el éxito de la inducción, definido como una duración de la fase latente menor de 12 horas. El ángulo cervical anterior fue significativamente mayor en las mujeres con duración de la fase latente menor de 12 horas ($101.3^{\circ}\pm 15.5^{\circ}$ vs $87.5^{\circ}\pm 11.7^{\circ}$; $p<0.05$), con un área bajo la curva ROC de 0.80 para la predicción de la fase latente prolongada. Así mismo proponen el punto de corte de 97° para predecir la buena o mala respuesta a la inducción.

2.4.4.2.- Ángulo cervical posterior

El primer trabajo en el que se describió el ángulo cervical posterior como marcador ecográfico para la predicción del éxito de la inducción fue en el publicado por Paterson-Brown en 1991 (198). Con una muestra de 50 mujeres, describió que, en aquellas que finalizaban en cesárea, el ángulo cervical posterior era más agudo (60° vs 90° ; $p=0.002$), siendo el único parámetro ecográfico de los que estudiaron en el que hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Posteriormente en el año 2004, Rane y el grupo de Nicolaides relacionaron de nuevo este ángulo con el éxito de la inducción (114). Las variables resultado principales fueron el intervalo inducción-parto, parto vaginal en las primeras 24 horas tras la inducción y la tasa de cesárea. El diseño del estudio fue observacional prospectivo, incluyendo 604 mujeres inducidas entre las 35 y 42+6 semanas de gestación. Emplearon un punto de corte de 120° para el ángulo cervical posterior. En el análisis estadístico, el ángulo cervical posterior es un factor predictor para el intervalo inducción-parto y parto vaginal en las primeras 24 horas, pero no para el parto por cesárea.

Similares resultados fueron obtenidos por Keepanasseril en su estudio publicado en 2007 con un menor tamaño muestral (138 mujeres) (247). Tanto la longitud cervical como el ángulo cervical posterior fueron factores independientes en la predicción del éxito de la inducción (definido como parto vaginal tras inducción). El mejor punto de corte en la curva ROC es de 100°, con una sensibilidad y especificidad de 65% y 72% respectivamente. El mismo autor 5 años más tarde publicó un nuevo trabajo con mayor tamaño muestral (311 mujeres) y resultados equiparables (248). En los años siguientes otros autores han continuado trabajando en la misma línea de investigación y publicando resultados a favor del ángulo cervical posterior (249, 250), si bien con distintos puntos de corte del mismo para una mejor predicción: 90° en el trabajo de Eggebo de 2009, 100° para Keepanasseril, o 120° para Cheung y Rane (114, 247, 251, 252).

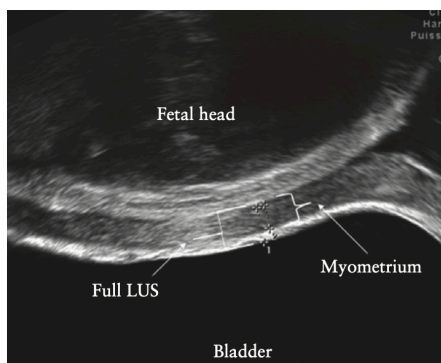
Sin embargo, no todos los artículos publicados arrojan resultados favorables para el ángulo cervical posterior. Cromi presentó en el año 2007 un estudio en el que analiza la longitud cervical y el ángulo cervical posterior antes y después de la maduración cervical mediante catéter de Foley (253). De la muestra de 155 mujeres, 115 de ellas no entraron en fase activa al retirar el catéter, y en este subgrupo observaron que, a pesar de no haber entrado en fase activa, el ángulo cervical posterior era más obtuso al retirar el catéter que al inicio ($110^{\circ}\pm 20^{\circ}$ vs $135^{\circ}\pm 19^{\circ}$; $p<0.0001$). Sin embargo, no encontraron relación entre el ángulo posterior y las variables resultado. Tampoco encontraron resultados a favor del ángulo cervical en el trabajo publicado por Bastani en 2011 ni en el de Uzun de 2013, y aunque en este último el ángulo cervical posterior sí que parece predecir el parto por cesárea en el análisis de regresión múltiple ($p=0.018$), el área bajo la curva ROC es mayor para el test de Bishop (254, 255).

2.4.5.- Segmento uterino

En la fisiología del inicio del parto, el segmento uterino representa un papel relevante. Se origina a nivel del istmo uterino, que es la porción del útero entre el cuerpo y el cuello. A medida que avanza la gestación, el istmo uterino se distiende y adelgaza para, en el momento del parto, formar el segmento uterino. Las fibras del miometrio del segmento uterino se hacen progresivamente más largas y más finas a medida que se incrementa la dinámica uterina, en contraposición a las fibras del cuerpo uterino, que cada vez son más cortas y gruesas, siendo en ellas en las que se generan las contracciones de parto efectivas. Este adelgazamiento del segmento uterino acompaña al borramiento y la dilatación del cérvix (1).

Ecográficamente, el segmento uterino es una estructura de dos capas, una más hiperecogénica, que incluye la pared vesical y el peritoneo de la plica vesico-uterina, y otra capa inferior, más hipoecoica, que constituye el miometrio. Para medir todo el segmento uterino inferior, deben medirse ambas capas (256) (figura 2.6).

Figura 2.6.- Medición del miometrio y del segmento uterino (LUS, *lower uterine segment*) por vía transvaginal. Extraído de Jastrow 2016 (256).



Este segmento uterino cobra una especial relevancia en las mujeres con antecedente de una cesárea previa, pues es a este nivel en el que se producen las dehiscencias o roturas uterinas durante el trabajo de parto (257). Desde hace unos años se ha analizado la diferencia en el grosor del segmento uterino entre las mujeres con o sin cesárea previa, y parece que en el grupo con antecedente de cesárea este grosor es menor (258).

Así mismo, se ha estudiado la relación entre el grosor del segmento uterino inferior y el riesgo de rotura uterina en estas mujeres con una cesárea previa (259). Rozenberg en el

año 1996 propone un punto de corte de 3.5 mm, pues es el que aporta mayor sensibilidad y especificidad para la dehiscencia o rotura uterina (260), aunque en estudios posteriores, y empleando únicamente como variable a estudio la rotura uterina, parece que el punto de corte pueda ser menor (261, 262). Aun hacen falta estudios, fundamentalmente ensayos clínicos, que aporten mayor evidencia sobre si el resultado obstétrico de estas mujeres con cesárea anterior mejora basándonos en el grosor del segmento uterino (263).

Respecto a la metodología en su medición, no existe consenso respecto a si la vía de adquisición de la imagen debe ser transabdominal o transvaginal, si bien parece que la combinación de ambas podría ser una buena opción (256). Las mujeres con una cesárea realizada pretérmino o sin trabajo de parto tendrán un defecto de cicatriz más alto, que se visualizará mejor por vía transabdominal, y las mujeres con una cesárea realizada en trabajo de parto tendrán defectos más bajos, más fácilmente valorables por vía transvaginal (264).

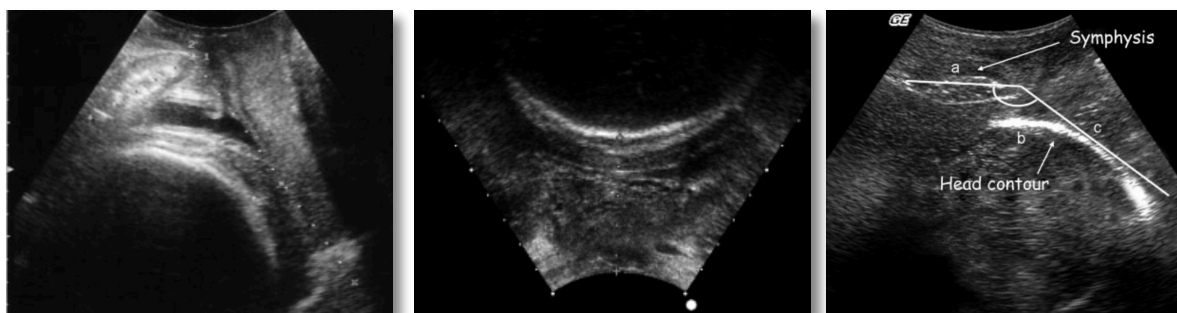
También existe algún artículo en la bibliografía que correlaciona las medidas del segmento uterino (grosor o longitud) con el parto pretérmino o la amenaza de parto pretérmino, aunque los datos son aún escasos (265-268).

Dado que el segmento uterino se adelgaza con el inicio del trabajo de parto y que su grosor es inversamente proporcional a la edad gestacional (269), potencialmente podría tratarse de un marcador ecográfico para la predicción del resultado de la inducción de parto. La literatura a este respecto es escasa, y los resultados del artículo publicado en 2020 sobre una muestra de 135 mujeres muestran resultados poco significativos (270).

2.4.6.- Distancia cabeza-sífnisis

El abordaje transperineal o translabial podría ser también de utilidad en la valoración pre-inducción (218). Para ello, se emplea la sonda ecográfica abdominal, apoyándola cuidadosamente sobre la vulva-periné de la gestante. Diversas variables ecográficas se pueden cuantificar con esta vía transperineal, descritas y estudiadas previamente como parte del concepto de ecografía intraparto, cuyo objetivo es aportar objetividad a la evaluación del descenso de la cabeza fetal. Entre ellas se encuentran la distancia cabeza-sífnisis, la distancia cabeza-periné y el ángulo de progresión (271) (figura 2.7)

Figura 2.7.- De izquierda a derecha: distancia cabeza-sífnisis, distancia cabeza-periné, ángulo de progresión. Extraídos de Dietz 2005, Eggebo 2006 y Barbera 2009 (272-274).



La distancia cabeza-sífnisis fue descrita por primera vez por Dietz en el año 2005 (272), proponiendo dos métodos distintos para medir esta distancia, de los cuales el que parece más reproducible es el siguiente: con la sonda colocada en longitudinal sobre el periné, se traza una línea en el eje de la sífnisis en un plano para-sagital; desde el punto de esa línea que pase sobre el borde inferior de la sífnisis, se traza otra que llegue hasta el punto más caudal de la cabeza fetal.

Khazardoost en 2006 estudió la utilidad de esta variable en la predicción del éxito de la inducción en una muestra de 100 nulíparas (275). Definiendo el éxito de la inducción como el parto vaginal tras la misma independientemente del tiempo requerido, el área bajo la curva ROC para la predicción del parto vaginal fue de un 65% para la distancia cabeza-sífnisis, 62% para la longitud cervical y 61% para el test de Bishop. Dado que la capacidad de predicción es similar entre las variables físicas y ecográficas, proponen el uso de estas últimas basándose en una mejor tolerancia por parte de las pacientes.

2.4.7.- Distancia cabeza-periné

Para la medición de la distancia cabeza-periné es preciso situar la sonda sobre el periné en posición transversal, trazando una línea entre el borde externo del cráneo fetal y la piel del periné, como describió Eggebo en el año 2006 (273). Dos años más tarde, el mismo autor publica un artículo en el que estudia el papel de la distancia cabeza-periné en la predicción del éxito de la inducción de parto (157). Fueron incluidas 275 gestantes a término, y se evaluaron otras variables como la longitud cervical, ángulo cervical posterior o la posición

de la cabeza fetal. La variable resultado principal fue el parto vaginal tras inducción. El área bajo la curva ROC para la predicción del parto vaginal fue similar entre la distancia cabeza-periné, longitud cervical, ángulo cervical posterior y test de Bishop (0.62, 0.61, 0.63 y 0.61 respectivamente), siendo los mejores puntos de corte para esta curva ROC la distancia cabeza-periné ≤ 40 mm, longitud cervical ≤ 25 mm y ángulo cervical $> 90^\circ$. Ante estos resultados, los autores concluyeron que, aunque la distancia cabeza-periné sí que predice el éxito de la inducción, ninguna de las variables estudiadas es lo suficientemente buena como para ser empleada en solitario.

2.4.8.- Ángulo de progresión

Respecto al ángulo de progresión, fue descrito por primera vez por Barbera en el año 2009 (274). Con la sonda colocada en posición longitudinal sobre la vulva, se mide el ángulo entre la línea que recorre el eje del pubis y la línea tangencial al punto más caudal del cráneo fetal. Pereira y el grupo de la *Fetal Medicine Foundation* publicaron en 2014 un estudio con 99 mujeres inducidas entre las 35 y 42 semanas de gestación, en el que estudian el ángulo de progresión, la longitud cervical y la elastografía como predictores del éxito de la inducción (definido como parto vaginal tras inducción) (276). En el análisis estadístico, el ángulo de progresión no predijo el parto vaginal tras inducción (OR=1.01; IC 95% 0.976-1.045; $p=0.566$).

En contraposición a los resultados de Pereira, Gillor y colaboradores presentaron en 2017 resultados a favor del ángulo de progresión (277). Con una muestra de 150 nulíparas inducidas a término, compararon el ángulo de progresión entre las mujeres con parto vaginal y las que finalizaron en una cesárea (excluyendo las cesáreas por riesgo de pérdida de bienestar fetal), encontrando resultados estadísticamente significativos (90° vs 98° respectivamente; $p < 0.001$). Basándose en la curva ROC, propusieron el punto de corte de 92° como el que mejor predice la vía de parto tras la inducción. Posteriormente, de nuevo el grupo de Nicolaidis, firmó otro trabajo en el que reafirmaron la posible utilidad del ángulo de progresión para la predicción del éxito de la inducción, abogando por su medición manual, no automática (278).

Combinando todas estas variables transperineales, el grupo de Liona Poon ha publicado recientemente varios trabajos. En el trabajo de Chan, estudiaron estas variables en una muestra de 271 mujeres inducidas a término (279), mostrando que, para la predicción de la cesárea por no progresión, las variables que son factores independientes en el análisis de regresión logística multivariable son la edad materna (OR=1.222; IC 95% 1.092-1.366), el parto vaginal previo (OR=0.055; IC 95% 0.012-0.253) y el ángulo de progresión (OR=0.941; IC 95% 0.909-0.974).

El objetivo del estudio de Chaemsaithong fue evaluar los factores que afectan a la progresión del parto tras inducción, valorando esta evolución mediante exploraciones físicas y ecografías transperineales seriadas a lo largo del proceso del parto (280). Un descenso más lento de la cabeza fetal se asocia con la nuliparidad (cuantificado por los cambios en la distancia cabeza-periné), al uso de métodos farmacológicos para la maduración cervical frente a mecánicos (distancia cabeza-periné), al uso de analgesia epidural (ángulo de progresión y la distancia cabeza-periné) y a la obesidad (distancia cabeza-periné y dilatación cervical).

Con un diseño similar, en cuanto a exploraciones ecográficas seriadas durante el trabajo de parto tras la inducción, Tse comparó las diferencias en los valores de estas variables transperineales en función de la vía de parto (281). Las mujeres de su estudio que finalizaron en un parto vaginal (n=261) presentaron una modificación más marcada del ángulo de progresión y de la distancia cabeza-periné que aquellas que finalizaron en una cesárea (n=54).

2.4.9.- Posición de la cabeza fetal

La determinación de la posición de la cabeza fetal puede realizarse mediante exploración física (tacto vaginal) o mediante ecografía transabdominal, si bien esta última parece ser más precisa (282, 283). Parece que la posición de la cabeza en occípito-posterior (OP), en mujeres con inicio de parto espontáneo, se asocia a una disminución en la tasa de parto vaginal eutócico, incrementando tanto la tasa de parto instrumental como la de cesárea (284). Sin embargo, respecto a la influencia de la posición de la cabeza fetal en el pronóstico de la inducción de parto, los resultados de los estudios disponibles en la bibliografía son contradictorios.

En el trabajo de Rane publicado en 2004, mencionado previamente al exponer el ángulo cervical posterior (114), estudiaron también la posición de la cabeza fetal como una variable categórica dividida en dos categorías: occípito-anterior (OA) y occípito-transversa (OT) unidas en una categoría, y la posición occípito-posterior en otra (figura 2.8). De las 604 mujeres incluidas en el estudio, la posición de la cabeza fetal antes de la inducción fue OA+OT en 386 mujeres (64%) y OP en 218 (36%). En el análisis estadístico, la posición de la cabeza fue un factor predictor para el intervalo inducción-parto, parto vaginal en las primeras 24 horas y parto por cesárea.

Figura 2.8.- Posiciones de la cabeza fetal valoradas mediante ecografía abdominal. De izquierda a derecha: occípito-posterior, occípito-anterior, occípito-transversa.
Extraído de Rane 2004 (114).



Sin embargo, tres años después, Peregrine presentó un trabajo con 270 mujeres mostrando resultados opuestos, pues en el análisis de regresión logística la posición OP antes de la inducción no se correlacionó con el parto por cesárea (OR=1.75; IC 95% 0.97-3.15; $p=0.06$) (285). Resultados similares, en contra de la utilidad de la posición de la cabeza, fueron publicados en posteriores estudios, como el de Verhoeven en 2012, Gokturk en 2015 o el más reciente de Kamel de 2019 (156, 249, 286). Como parte de la discusión en estos trabajos, exponen que la posición de la cabeza puede modificarse a lo largo del tiempo de inducción y de parto, lo cual podría justificar los resultados estadísticos obtenidos.

2.4.10.- Peso fetal estimado

Otra variable ecográfica que puede conocerse previamente a la inducción de parto es el peso fetal estimado. Actualmente hay una gran controversia sobre cual debe ser la fórmula idónea para la estimación del peso, si bien parece que en la práctica clínica habitual sigue prevaleciendo el uso de la fórmula diseñada por Hadlock, basada en la biometría cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur (287).

Un concepto que debemos tener en consideración de cara a interpretar los estudios publicados, es el hecho de que, al diseñar un modelo de predicción del resultado de la inducción de parto, si queremos tener en cuenta el peso fetal, sería adecuado emplear la variable “peso fetal estimado” y no el “peso al nacimiento”, pues es la primera la que podemos conocer prenatalmente y el resultado de la segunda solo lo obtenemos una vez que ya ha sucedido el evento.

Ben-Haroush en el año 2004 estudió la precisión del peso fetal estimado por ecografía en función de la indicación de la inducción de parto (288). En el análisis estadístico, el peso fetal estimado (basado en la circunferencia abdominal y la longitud del fémur) tuvo una buena correlación con el peso al nacimiento ($R^2=0.775$, $p<0.001$), excepto en los casos con sospecha de feto grande para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino y rotura prematura de membranas, en los cuales el error fue mayor.

En el trabajo de Peregrine de 2007 se analizó el peso fetal estimado pre-inducción, mediante exploración física y mediante ecografía, y su concordancia con el peso al nacimiento, comprobando, en contraposición a Ben-Haroush, que la estimación del peso en ambos casos era significativamente diferente del peso al nacimiento ($p<0.001$) (289).

Respecto al papel del peso fetal estimado en la predicción del éxito de la inducción de parto, Prado presentó en 2016 un trabajo en el que estudió diversas variables, tanto maternas como fetales, en una muestra de 204 mujeres inducidas a término (117). En su modelo de predicción, las mejores áreas bajo la curva ROC para la predicción del parto vaginal se obtuvieron con el ángulo cervical posterior (AUC 63.5%, sensibilidad 66.4%, especificidad 59.1%) y el peso fetal estimado (AUC 60.2%, sensibilidad 54.3%, especificidad 70.4%).

2.4.11.- Análisis de la vascularización cervical

Históricamente, y previo al uso de la ecografía en modo Doppler, el *gold standard* para cuantificar la vascularización de un tejido se basaba en la introducción de microesferas radiactivas. Esta técnica es más sencilla que otras como el uso de bolos de verde de indocianina, y además el pequeño tamaño de las esferas facilita su correcta distribución a través incluso de vasos de pequeño calibre (290). A pesar de que esta técnica siga considerándose la de referencia, es cierto que el uso de material radioactivo hace de ella poco adecuada para su uso en Obstetricia, por el posible efecto perjudicial de dichos materiales sobre el feto en desarrollo.

La ecografía Doppler se convirtió con el paso de los años en la herramienta alternativa para estimar la perfusión sanguínea en los tejidos, obteniéndose imágenes de las células sanguíneas en movimiento dentro de una región de interés (ROI). Estas células actúan como reflectoras de la señal Doppler, la energía se capta de nuevo por el transductor, y se genera una imagen en la que los vasos aparecerán dibujados en una escala color (no en escala de grises). Con el modo Power Doppler (PD) se obtiene un mapa de vascularización del tejido a estudio con un enfoque cualitativo, es decir, subjetivo, pues no existe ningún sistema automático incorporado en los ecógrafos que pueda cuantificar este grado de vascularización. En los últimos veinte años se ha intentado alcanzar el cálculo matemático que transforme con la mayor exactitud posible este “mapa color” en una cifra numérica de vascularización.

Inicialmente, el primer parámetro que se empleó para intentar cuantificar el PD fue el MPI (*mean pixel intensity*), medido en decibelio/píxel. El cálculo del MPI es sencillo, pues se trata del porcentaje de píxeles-color en un determinado ROI, dándonos como resultado una estimación de la vascularización de dicha región. Sin embargo, existen múltiples factores que pueden influir sobre este MPI, pues cualquier artefacto que altere el píxel color podrá afectar a la cifra de vascularización (291, 292). Los factores que pueden alterar el valor del MPI podríamos dividirlos en dos grupos: factores ecográficos y factores sanguíneos, de estos últimos el más importante la formación de *rouleaux*.

Dentro de los factores ecográficos, el más determinante es la profundidad: a medida que se incrementa la profundidad del tejido respecto a la sonda, disminuye la intensidad de señal que vuelve a la misma (293). Otros factores ecográficos que pueden alterar la visualización

de la vascularización son la atenuación, ganancia, apertura de la ventana, PRF (*pulse repetition frequency*), etc. Entre los factores maternos que pueden atenuar la señal doppler, se encuentran la constitución materna o el tipo de tejidos que se encuentran entre la sonda y el tejido a estudio.

Los hematíes en “pilas de monedas” o *rouleaux* también pueden modificar la señal que retorna al transductor, pues hacen que retorne más energía que los hematíes por sí solos. Así, los tejidos con vasos en los que haya mayor cantidad de *rouleaux*, tendrán una mayor señal Doppler. Estos hematíes en pilas de monedas se forman más en el centro de los vasos, pues la pared del vaso tiende a romperlos.

Rubin, en la década de los 90, definió la fórmula que permitía el cálculo del *Fractional Moving Blood Volume* (FMBV), parámetro con cuyo cálculo se compensaban, mediante un proceso de normalización, los factores descritos previamente (293, 294). Este proceso de normalización se basa en comparar los valores de PD del tejido con una señal de PD ya conocida, como la del interior de un vaso sanguíneo del mismo tejido. Los pixeles del interior de los vasos se normalizan al valor 1, y el resto de valores de PD tendrán un valor entre 0 y 1 (o entre 0 y 100 para expresarlo en forma de porcentaje) (295).

Para corregir la amplificación de la señal por la presencia de *rouleaux*, el mismo Rubin en 1997 (293) describió un segundo proceso de normalización, basado en la función de distribución del Power Doppler, que se define como la integral del histograma de los valores de Power Doppler dentro de un ROI. Esta segunda normalización tiene por objetivo hallar el valor de la vascularización que se encuentre entre el centro del vaso y la pared del mismo, pues será en esta zona en la que los *rouleaux* se habrán roto por el contacto con la pared.

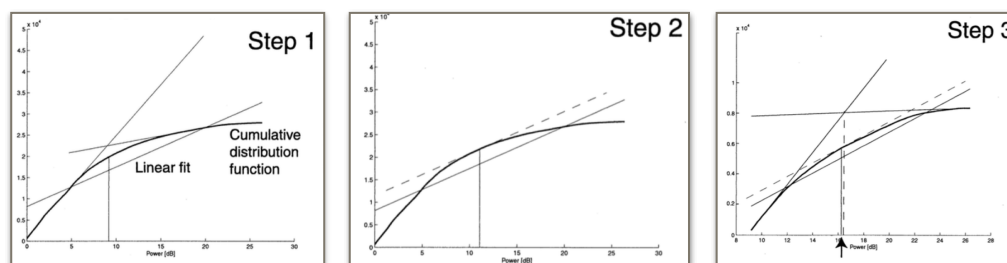
Jansson y Hernández-Andrade en 2003 estudiaron el FMBV en la estimación de la perfusión de los pulmones fetales (295), siendo éste el primer artículo en el que se enfoca de forma práctica el uso del FMBV en el ámbito de la Obstetricia. En este artículo explica paso por paso mediante gráficos cual sería el cálculo para llegar al porcentaje final de FMBV en un tejido. El primer paso es determinar cual va a ser la región de interés (ROI), que en este caso será diferente para el pulmón izquierdo que para el derecho. El ROI debe medirse siempre del mismo modo.

Los valores de PD dentro del ROI son exportados, y se obtiene de ellos la curva de distribución de PD. A partir de esta curva, los autores siguen tres pasos:

1. Se realiza un ajuste lineal de la función de distribución. Se dibujan dos tangentes a la función de distribución en los puntos en los que es cruzada por el ajuste lineal. La intersección de las tangentes llevada al eje de abscisas nos da el primer valor de normalización (figura 2.9, paso 1).
2. Para obtener el segundo valor de normalización, se emplean los valores de la función de distribución que sean superiores al primer valor de normalización. Para ello se traza una tangente a la función de distribución que sea paralela al ajuste lineal, y se repite el paso 1 (figura 2.9, paso 2).
3. Finalmente, con el segundo valor de normalización, obtenemos el valor final: todos los valores de Doppler serán normalizados a ese valor, que será el 1, y todos los que sean superiores a él serán llevados al 1 (figura 2.9, paso 3).

La media de los valores normalizados será el FMBV estimado, multiplicándolo por 100 para expresarlo en porcentaje.

Figura 2.9.- De izquierda a derecha, pasos 1, 2 y 3 para el cálculo del Fractional Moving



Blood Volume. Extraído de Jansson 2003 (295).

Sin embargo, autores como Welsh cuestionan la necesidad del doble proceso de normalización propuesto por Rubin para el cálculo del FMBV en órganos fetales, pues en el feto es infrecuente la formación de rouleaux por las características fisiológicas de su sangre (296). Por lo tanto, el cálculo del FMBV en el feto solo precisaría un proceso de normalización, siendo mucho más sencillo, proponiendo incluso en las conclusiones del artículo la posibilidad de la incorporación en los ecógrafos del cálculo del FMBV de manera automática, sin precisar la exportación de imágenes y su análisis *a posteriori*.

2.4.11.1.- FMBV en 2D en Obstetricia

Tras el artículo de Jansson de 2003, comenzaron a publicarse otros centrados en el uso del FMBV como parámetro para estimar la vascularización de tejidos en el ámbito de la Obstetricia. Inicialmente, el primer objetivo de los distintos autores fue validar la técnica, comparándola con el gold standard, así como determinar su reproducibilidad. Posteriormente, los autores se centraron en las posibles aplicaciones clínicas.

2.4.11.1.1.- Validación de la técnica

En febrero de 2004, el grupo de Hernández-Andrade publicó un estudio de reproducibilidad de la estimación del FMBV en el pulmón fetal (297). En este trabajo, dos profesionales expertos adquirieron imágenes de los pulmones fetales de 20 gestaciones no complicadas y con crecimiento correcto, evaluándose la concordancia intra e interobservador para los valores del FMBV. La correlación intraobservador fue muy buena en ambos profesionales (coeficiente de correlación intraclase para el profesional A: 92%; profesional B: 90%), así como también fue muy buena la correlación interobservador (coeficiente de correlación intraclase 92%).

En ese año 2004, el mismo grupo de autores publica otro artículo siguiendo esta línea de trabajo, con el objetivo de comparar la estimación de la vascularización mediante FMBV con el uso de microesferas radiactivas, encontrando una buena correlación entre ambas (291). Posteriormente, en el año 2012, el grupo de Heck presentó otro trabajo a favor de la reproducibilidad del FMBV, mostrando una buena concordancia tanto inter como intraobservador en la región cerebral de los ganglios basales y en la región subependimaria de 24 fetos (298).

2.4.11.1.2.- FMBV en la estimación de la perfusión de tejidos fetales

El FMBV ha sido evaluado como posible método para estimar la vascularización de diversos tejidos fetales. En cuanto al pulmón, el FMBV ha sido estudiado en fetos sanos, comparándolos con fetos con crecimiento intrauterino restringido, evaluándose en ambos las complicaciones respiratorias al nacimiento, sin encontrarse diferencias respecto a este último punto entre ambos grupos (299). Por otro lado, se ha enfocado el FMBV en la

evaluación del pulmón en los fetos que presentan una hernia diafragmática congénita, sin tratamiento o que hayan recibido tratamiento intraútero mediante oclusión traqueal fetoscópica (300-302).

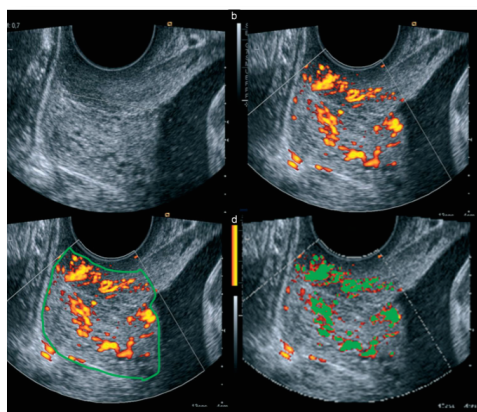
Respecto al cerebro fetal, se ha evaluado la vascularización de las distintas regiones cerebrales en fetos sin patología (303, 304). Diversas patologías pueden modificar la distribución de la vascularización entre las regiones cerebrales como mecanismo de compensación, entre las que se encuentra el crecimiento intrauterino restringido (305-307) o las cardiopatías congénitas (308, 309).

2.4.11.1.3.- FMBV en la estimación de la perfusión del cérvix uterino

Actualmente solo existe un artículo publicado en el que se haya estudiado la aplicación del FMBV en ecografía 2D en el estudio de la perfusión del cérvix uterino. Este artículo de Ierullo de 2011 (159) tiene como objetivo el estudio de la reproducibilidad de la estimación de la perfusión cervical mediante Power Doppler y FMBV en gestaciones no complicadas, siendo su muestra 30 gestaciones entre la semana 20-24.

Para cada paciente se realizó el examen por dos ecografistas diferentes, practicando cada uno dos exploraciones consecutivas (extrayendo la sonda vaginal y volviendo a introducirla) y tomando cinco imágenes en el plano medio sagital del cuello, en las que se mide la longitud cervical y se obtiene información de Power Doppler, con un tamaño de ventana lo más pequeño posible para cubrir el área cervical. En un tiempo posterior se delimitan los ROI y se calcula el FMBV con un programa informático específico según la fórmula empleada en otros artículos (303). En la figura 2.10 podemos observar un ejemplo de estos autores sobre la secuencia de imágenes necesarias para calcular el FMBV.

Figura 2.10.- Capturas ecográficas con Power Doppler para el cálculo del FMBV en el cérvix uterino. Extraído de Ierullo 2011 (159).



Para el análisis estadístico, se calculó la media entre los cinco valores de longitud cervical y de FMBV para cada examen. Así mismo se calculó el coeficiente de correlación intraclase para el operador A, y el coeficiente de correlación interobservador entre las medidas del primer examen del operador A y del B.

Respecto a los resultados, no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de longitud cervical y de FMBV entre ambos operadores ($p=0.96$ y $p=0.49$ respectivamente). Tanto la correlación intraobservador (0,88; IC 95% 0,75-0,94) como interobservador fue aceptable (0,82; IC 95% 0,64-0,94). En base a estos resultados, los autores concluyeron que el cálculo del FMBV durante la exploración ecográfica para la medición de la longitud cervical es reproducible.

El enfoque práctico que dan los autores es la posible aplicación del FMBV como nueva variable que permita predecir el riesgo de parto pretérmino. Basándose en los cambios fisiológicos del cérvix durante la gestación y el trabajo de parto, que consisten en la invasión del estroma por células inflamatorias que conlleva una disminución de la consistencia cervical y un aumento de la vascularización (46), los autores proponen como método para cuantificar esta vascularización el FMBV. De este modo, uniendo la longitud cervical y el FMBV, la capacidad de predicción del parto pretérmino podría ser mayor.

2.4.11.2.- FMBV en 3D en Obstetricia

En los últimos años se han publicado diversos artículos sobre los parámetros de vascularización en ecografía 3D, incluyendo estudios enfocados a la vascularización del cuello y la inducción de parto. Entre los parámetros de vascularización que pueden estudiarse en la ecografía 3D, incorporados en la herramienta informática VOCAL™, se encuentran el índice de vascularización (VI, *vascularization index*), el índice de flujo (FI, *flow index*) y el índice de flujo-vascularización (VFI, *vascularization flow index*) (310).

Como se mencionó previamente al hablar sobre el volumen cervical, la medición de parámetros en ecografía 3D presenta ciertos inconvenientes, como la laboriosidad en el procesamiento de la imagen, que hace que sea necesario invertir mucho tiempo en el mismo, dificultado su implementación en la práctica clínica. Por otro lado, existe controversia respecto a si estos parámetros de vascularización en ecografía 3D son fiables o no.

En contra de estas variables de vascularización se posiciona Welsh, pues, en un inicio, estas variables incorporadas en el programa VOCAL™ no fueron diseñadas específicamente para cuantificar la perfusión tisular y, aunque se han empleado en muchos trabajos, sus valores se pueden ver alterados por múltiples factores, como la ganancia (311). Dado que el FMBV intenta atenuar estos factores, una posibilidad sería su aplicación en la ecografía 3D, lo cual propuso el mismo grupo de trabajo años después (312).

A pesar de su dudosa validez, se han publicado múltiples estudios sobre estas variables de vascularización, aplicadas a diversos órganos o aspectos clínicos, como la inducción de parto. Rovas en el año 2005 presentó un trabajo con el objetivo de determinar la utilidad de estas variables, medidas mediante ecografía transvaginal, en la predicción del éxito de la inducción de parto en embarazos prolongados e inducidos con prostaglandinas (313), mostrando que ni el volumen cervical ni los parámetros de vascularización (VI, FI ni VFI) son diferentes en función del éxito o fracaso de la inducción. Posteriormente Esin mostró también resultados poco satisfactorios en su estudio, del cual podemos destacar el cambio en la vía de adquisición del volumen, de transvaginal a transperineal (314).

2.4.12.- Nuevas variables para el estudio de la estructura cervical

Con el objetivo de intentar estudiar de forma objetiva la microestructura del cérvix, se han descrito otras variables novedosas (315). Muchas de ellas son técnicamente complejas, con la necesidad de herramientas adicionales, como sondas específicas ecográficas, para poder ponerlas en práctica. Además, aun son necesarios más estudios de reproducibilidad, y la posterior validación de su uso en la inducción de parto, lo cual hace que muchas de ellas aun estén lejos de ser implementadas en la práctica clínica habitual. A continuación expondremos aquellas variables sobre las cuales más se ha estudiado y existe mayor bibliografía publicada.

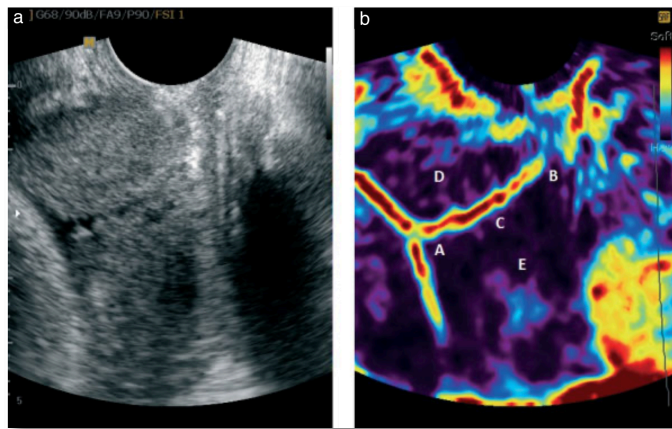
2.4.12.1.- Elastografía

Para la valoración de la elasticidad del tejido cervical se han propuesto varios métodos, como el índice de consistencia cervical, descrito previamente, o la elastografía. La elastografía es una técnica ecográfica que nos permite medir la rigidez de los tejidos. Puesto que los tejidos más blandos se deforman más que los duros, esta capacidad de deformarse puede ser captada por las ondas de ultrasonidos y representada en un mapa de color, para lo cual se necesita una sonda ecográfica y un programa informático específicos, que traduzcan estos colores en cifras (276).

El objetivo de la aplicación de la elastografía en el estudio del cérvix uterino es evaluar el grado de maduración del mismo. En la maduración cervical, las fibras de colágeno que forman el tejido se separan y degradan, gracias a la acción de diversas moléculas como las metaloproteinasas, lo que contribuye a hacer este tejido más blando y edematoso (316). Esta pérdida de rigidez del cérvix uterino podría cuantificarse mediante elastografía, lo cual podría tener utilidad práctica en dos entidades clínicas: la predicción del parto prematuro y la predicción del éxito de la inducción de parto.

Swiatkowska-Freund en el año 2011 estudió esta posible relación entre la elastografía del cuello uterino y el pronóstico de la inducción de parto (317). Para ello, incluyó en el estudio a 29 gestantes con una edad gestacional media de 39 semanas. Para capturar la imagen con la sonda vaginal específica, no se debe aplicar presión sobre el cuello. En el mapa color que se obtiene en la imagen, a cada color se le asigna un número: morado 0 puntos (tejido más rígido), azul 1 punto, verde 2 puntos, amarillo 3 puntos, y rojo 4 puntos (tejido más blando) (318) (figura 2.11). En base a estas cifras, se crea una escala, el índice de elastografía (EI, *elastography index*), y a cada región del cérvix se le asigna la puntuación que corresponda al color más blando en esa región. Realizaron una inducción de parto con perfusión de oxitocina, definiendo el fracaso de inducción como la no progresión tras 9 horas de administración. Encontraron diferencias significativas en el índice elastografía en el orificio cervical interno en las mujeres con inducción exitosa frente a aquellas en las que fracasó (1.23 vs 0.39, $p=0.024$), sin encontrar diferencias en el orificio cervical externo ($p=0.838$) y el canal cervical ($p=0.764$). Por tanto, concluyen que la elastografía podría ser útil en la valoración del orificio cervical interno, el cual muchas veces no es valorable mediante tacto vaginal por encontrarse el canal cerrado.

Figura 2.11.- Elastografía en un cérvix blando.
 Extraído de Swiatkowska-Freund 2011 (317).



Un año más tarde, Molina publica los resultados de un estudio de reproducibilidad de la elastografía cervical, basándose en las exploraciones realizadas a 112 gestantes entre 12 y 40 semanas de gestación, por dos operadores distintos, y marcando 4 regiones de interés en el cérvix uterino (319). Existió una buena correlación intra e interobservador en todas las regiones cervicales, excepto en la correspondiente a la zona externa del labio superior, que justifican por el posible artefacto en el mapa color por la presión de la sonda.

Después de la publicación del trabajo de Swiatkowska-Freund, varios estudios más han sido realizados con el objetivo de estudiar la utilidad de la elastografía en la inducción de parto, con resultados en su mayoría a favor de esta nueva variable. Hwang presenta en 2013 un trabajo en el que estudia la elastografía en todo el cérvix, y no por regiones, en 145 mujeres inducidas a término (320). Definieron el éxito de la inducción como el inicio de fase activa en las primeras 9 horas o el parto en las primeras 24 horas. Las imágenes de elastografía se realizaron en mapa de grises, en lugar de en mapa color. La correlación intra e interobservador del índice de elastografía (EI) fue buena, y el punto de corte de $EI < 100$ se asoció significativamente a las variables resultado (inicio de fase activa en las primeras 9 horas; OR 2.2, IC 95% 1.5-3.2); parto en las primeras 24 horas: OR 2.1, IC 95% 1.3-3.9).

Un año después Muscatello publicó otro trabajo en la misma línea de investigación, con una muestra de 53 mujeres (321). Analizaron el índice de elastografía en mapa color, pero, en contraposición a los trabajos de Swiatkowska-Freund y Molina, otorgaron el valor de EI1

al tejido más blando y EI5 al más duro. La tasa de parto vaginal tras inducción fue significativamente mayor en el grupo con EI1-3 frente al grupo con EI 4-5 ($p=0.0072$). En el análisis de regresión logística, EI4 ($p=0.0148$) y EI5 ($p=0.0321$) son predictores del parto por cesárea tras inducción.

En el trabajo de Wozniak de 2015, con una muestra de 39 gestantes a término inducidas mediante catéter de Foley, de nuevo los resultados son similares (322). Asignaron a la imagen de elastografía colores y valores similares a los propuestos por Swiatkowska-Freund, aunque simplificados a 4 categorías (rojo 1 punto, amarillo 2 puntos, azul 3 puntos, morado 4 puntos). Estudiaron el índice de elastografía en el orificio cervical interno, externo y canal cervical. El índice de elastografía fue significativamente menor (tejido más blando) en el orificio cervical interno y canal cervical en las mujeres con inducción de parto exitosa y con parto vaginal tras inducción, sin encontrar diferencias en el EI del orificio cervical externo.

Por tanto, a pesar de la heterogeneidad en el diseño de los estudios y en la metodología de medición del índice de elastografía, parece que los resultados inclinan la balanza a favor de la utilidad de esta nueva herramienta ecográfica en la valoración pre-inducción (323).

El principal inconveniente de la elastografía es que, metodológicamente, para su medición es preciso aplicar una presión sobre el cérvix, que induce la compresión del tejido y genera un mapa color. Este hecho puede afectar a la reproducibilidad intra e interobservador. Para mejorar dicha reproducibilidad, se propuso la elastografía de onda de corte (SWE, Shear Wave Elastography). En este tipo de elastografía, la sonda genera de forma automática una serie de pulsos de onda que impactan sobre el tejido, y la velocidad de la onda de corte correlaciona con la rigidez del tejido (324). El principal inconveniente de esta técnica es, de nuevo, que precisa de un sonda ecográfica específica y compleja.

Según el trabajo publicado por Peralta en 2017, la elastografía shear-wave puede emplearse para valorar el cérvix uterino, y parece que la rigidez del cuello medida por esta técnica disminuye al aumentar las semanas de gestación (325). Recientemente Lu y el grupo de Liona Poon han presentado un estudio en el que se evalúa esta nueva variable en una muestra de 475 mujeres inducidas a término con prostaglandinas (326). Para realizar la medición de SWE, en la imagen del cérvix uterino primero situaron la caja color sobre el labio anterior, y después en el labio posterior, y en cada labio determinaron 3 regiones de interés, mediante un círculo de 5 mm de diámetro: parte interna, parte media y parte

externa. El valor de SWE se genera automáticamente en la pantalla en unidades de presión (kPa). Las mediciones se realizaron 3 veces para cada paciente. La correlación intra e interobservador para cada ROI fue buena, superior a 0.85. Comprobaron que existe un gradiente en el valor de SWE, de más duro en la parte interna a más blando en la parte externa, en ambos labios cervicales ($p < 0.001$). Compararon la media de los SWE del labio anterior y posterior con las variables resultado. Tanto en el análisis de regresión logística univariable como multivariable, el SWE de la parte interna del cérvix es predictor del parto por cesárea en global (OR 1.43, IC 95% 1.214-1.684, $p < 0.001$; aOR 1.338, IC 95% 1.077-1.663, $p = 0.009$) y de la cesárea por fracaso de inducción (OR 1.825, IC 95% 1.448-2.299, $p < 0.001$; aOR 1.689, IC 95% 1.234-2.311, $p = 0.001$).

2.4.12.2.- Análisis de texturas

En los últimos años, el análisis de la imagen médica mediante análisis de texturas ha cobrado relevancia en diversos ámbitos de la medicina. En la imagen médica en formato digital, el análisis de textura estudia la distribución de los niveles de gris de los píxeles dentro de una región de interés (ROI). Esta distribución de los niveles de gris puede definirse por numerosos atributos o características, que son, en definitiva, parámetros matemáticos. Existen 4 métodos empleados para evaluar la relación entre píxeles (327):

- Métodos estructurales: representan la textura en base a primitivas. Proporcionan una buena descripción simbólica de la imagen, aunque no son tan adecuados para su análisis.
- Métodos basados en modelos: se basan en la construcción de modelos matemáticos sofisticados y complejos para describir la textura en una imagen.
- Métodos basados en transformadas: las propiedades de textura son analizadas en un espacio diferente, como por ejemplo en el de frecuencia. Se basan en las transformadas de Randon, Gabor, Fourier o Wavelet, siendo el último quizás el más empleado de este grupo.
- Métodos estadísticos: representan la textura utilizando propiedades relativas a la distribución y a las relaciones de los niveles de gris en la imagen. Normalmente alcanzan altos índices de discriminación, por lo que son los métodos más ampliamente utilizados.

Las aproximaciones estadísticas puede ser subdivididas en estadísticos de primer orden, de segundo orden o de orden superior, en función de si analizan píxeles aislados, parejas de píxeles o conjuntos de ellos. Un ejemplo de estadístico de primer orden son los histogramas. Un ejemplo de estadístico de segundo orden son las matrices de co-ocurrencia, que se computan definiendo una dirección y una distancia, y se analizan parejas de píxeles separados por esa distancia.

2.4.12.2.1.- Análisis de texturas de primer orden

El análisis de la imagen ecográfica en modo B mediante un programa informático (integrado en el ecógrafo o en un programa externo), genera automáticamente un histograma, en el que se pueden medir diversas variables asociadas a la relación entre los píxeles contenidos en una región de interés (328).

Entre las variables derivadas del histograma que más se han empleado en la caracterización de la imagen ecográfica en Obstetricia se encuentra el nivel medio de grises (MGL, *mean gray-level*). El principal inconveniente del MGL es que su valor puede verse alterado al modificar los ajustes del ecógrafo, como la ganancia o la profundidad. Para compensar este hecho, diversos autores abogan por el uso de otra variable, la anchura del nivel medio de grises (GLHW, *gray-level histogram width*), que se calcula dividiendo la anchura del histograma entre la anchura de toda la escala de grises, multiplicado por 100 (329).

A pesar de la sencillez de la técnica, sus resultados aun no han sido validados, y solo se ha publicado un artículo en el que se compara el histograma con la exploración física (test de Bishop). En ese trabajo, presentado por Kuwata en el año 2010, correlacionaron la diferencia en el MGL entre el labio anterior y posterior del cérvix, con la consistencia cervical del test de Bishop, en una muestra de 214 mujeres exploradas entre las 27 y las 30 semanas de gestación (330). A mayor consistencia cervical, mayor diferencia en el MGL ($p < 0.01$), siendo la diferencia en el MGL de 1.42 el mejor punto de corte para identificar los cuellos con consistencia dura en el test de Bishop (sensibilidad 71%, especificidad 82%). En la discusión del artículo especificaron que todas las imágenes fueron adquiridas con los mismos ajustes ecográficos, para evitar modificaciones en el MGL.

2.4.12.2.2- Análisis de texturas de segundo orden

Entre los métodos estadísticos de segundo orden para el análisis de textura, cabe destacar las matrices de co-ocurrencia. De ellas, se pueden extraer numerosas variables, como las 14 propuestas por Haralick y que son ampliamente utilizadas en problemas de análisis de textura (331): homogeneidad, contraste, media GLCM (gray level co-occurrence matrix), entropía, correlación, etc.

Una vez delimitado el ROI mediante un proceso de segmentación y extraídas estas características o atributos, el siguiente paso es decidir el tipo de clasificador de estas imágenes que se va a emplear. Dependerá de la cantidad de imágenes de las que dispongamos, el número de atributos que queramos estudiar en cada una de ellas, así como el tipo de variable resultado (cuantitativa o cualitativa) que queramos predecir. Uno de los problemas que se suelen observar en el análisis de texturas en la imagen médica es el número limitado de imágenes para entrenar a este clasificador, por disponerse de un número limitado de casos. Al entrenar un clasificador sobre la misma muestra de imágenes se corre el riesgo de perder información valiosa que no haya visto antes. Esta situación se conoce con el nombre de sobredimensionamiento (*overfitting*). Para intentar subsanar este inconveniente deben emplearse clasificadores que trabajen bien con una modesta cantidad de datos, dividir la muestra de pacientes en casos para entrenar al clasificador y casos para probarlo, o bien emplear aproximaciones matemáticas como el *bootstrapping* o la validación cruzada (*cross-validation*).

En resumen, la etapas a seguir para realizar un análisis de texturas en imagen médica se podrían resumir en el siguiente diagrama (figura 2.12):

Figura 2.12.- Etapas en el análisis de texturas en imagen médica.



El entrenamiento de estos clasificadores está basado en algoritmos de inteligencia artificial (IA). La inteligencia artificial comprende todos los sistemas informáticos que permiten al ordenador simular a la inteligencia humana. Actualmente se emplean dos subtipos distintos de técnicas de IA: *machine learning* (ML) o *deep learning* (DL).

El *machine learning*, desarrollado a partir de los años 90, se compone de algoritmos o clasificadores que van “aprendiendo” a medida se le expone a nuevos datos, en nuestro caso imágenes (332). Algunos ejemplos de algoritmos clasificadores de *machine learning* son los árboles de decisión, los métodos de decisión de Bayes, *k-nearest neighbor* (KNN) o *support vector machine* (SVM). Su principal inconveniente es que es el ser humano quien escoge los atributos a estudio y cómo se relacionan entre ellos, que no necesariamente tiene que ser el mejor posible (333).

Para subsanar esta cuestión, el *deep learning* va un paso más allá, permitiendo al ordenador escoger de forma automática cuales son las mejores características o atributos y la mejor relación entre ellos, para la mejor predicción de nuestro problema concreto a partir de ese tipo de imagen (334). Existen distintos tipos de algoritmos dentro del deep learning, como las redes neuronales (*neural network*) o los bosques aleatorios (*random forests*).

Tanto en *machine learning* como en *deep learning*, es preciso un gran número de imágenes para que el sistema aprenda a clasificarlas correctamente. Para intentar subsanar esta cuestión, se han creado numerosas bases de datos de imágenes públicas. Existen además diversas particularidades a tener en cuenta en el análisis de texturas mediante IA, pues pueden reducir su reproducibilidad y su potencial puesta en práctica en la actividad asistencial (335). Respecto al equipo de ecografía, las distintas sondas y los distintos tipos de equipos o marcas comerciales pueden generar distintas imágenes de un mismo tejido. Para que la imagen sea nítida y lo más veraz posible, se debe realizar un abordaje adecuado, de tal modo que la sonda a emplear sea la que más cerca pueda situarse del tejido a estudio (por ejemplo, sonda vaginal para la valoración del cuello uterino). Por otro lado, la prevalencia de la patología a estudio puede modificar los resultados o dificultar el aprendizaje de la máquina. Por último, el distinto manejo clínico ante la patología o problema en cuestión entre distintos centros también puede dificultar la validación de la técnica. Por ejemplo, si hablamos de la inducción de parto, esta cuestión solo podríamos subsanarla si entrenamos a la máquina con imágenes aportadas por hospitales que

empleen el mismo tipo de ecógrafos y que tengan un protocolo de manejo de la inducción similar entre sí.

En los últimos años, han sido publicados numerosos artículos sobre la aplicación la inteligencia artificial en el estudio de la imagen médica, inicialmente en resonancia magnética nuclear y tomografía axial computerizada y posteriormente también en ecografía, con resultados prometedores en las distintas especialidades médicas en las que se ha probado (333). Respecto al análisis de texturas en ecografía, se ha descrito su aplicación para el estudio del diversos órganos (hígado, tiroides o pulmón), fundamentalmente para intentar discriminar entre la benignidad o malignidad de sus tumores (336-340). Dentro de la especialidad de ginecología, el análisis de texturas puede emplearse para definir los tumores mamarios (341-345), las lesiones endometriales (346) o las masas ováricas (347).

En el feto, son dos los órganos sobre los que más se ha investigado: cerebro y pulmón. En el cerebro fetal, el análisis de texturas en ecografía se ha empleado para caracterizar las lesiones en la sustancia blanca en recién nacidos prematuros y su correlación con el posterior comportamiento neurológico de estos niños (348, 349). El grupo de investigación del Hospital Clínic de Barcelona ha publicado numerosos artículos sobre el análisis cuantitativo de texturas del pulmón fetal y su relación con la morbilidad respiratoria del recién nacido (350-353), incluso se ha comercializado la herramienta que permite calcular el riesgo (<https://quantusflm.org/>).

La aplicación de esta técnica al estudio de la imagen del cuello uterino está fundamentada en la teoría de que las modificaciones tisulares que acontecen durante la maduración cervical tienen una traducción en la imagen ecográfica, en forma de cambios sutiles solo detectables mediante este método de análisis (354). En el trabajo publicado por Jorn en 2006, estudiaron el histograma y dos características de la matriz de co-ocurrencia (homogeneidad y contraste) en las imágenes de los cuellos de 66 mujeres (161). Compararon los resultados obtenidos en el análisis de textura realizado por un operador y por la máquina, siendo mejores los de esta última.

En el año 2017, Baños caracterizó, mediante análisis de texturas, las modificaciones normales del cérvix a lo largo del embarazo en mujeres que dieron a luz a término, consideradas gestaciones normoevolutivas (355). Para ello, incluyeron 30 imágenes aproximadamente en cada semana de gestación, desde la semana 20 a la 41+6, lo que

constituye un total de unas 700 imágenes. En cada imagen, se definió la región de interés (ROI) como la zona homogénea más amplia localizada en la porción central del labio anterior del cuello. Para el análisis de texturas, se extrajeron 18 atributos de cada imagen, y para el aprendizaje del algoritmo se dividieron las imágenes en dos grupos: el grupo 1, que corresponde a las gestantes de menos de 23 semanas y de más de 39 y que representa los extremos de la maduración cervical, y el grupo 2, que corresponde a las gestantes entre las 23+0 y 38+6 semanas. El algoritmo de *deep learning* empleado para estimar la edad gestacional de cada imagen fue el *random forest*. En sus resultados, encontraron una correlación fuerte entre la edad gestacional real y la edad gestacional estimada por el análisis de texturas (correlación de Pearson $R=0.88$).

Una vez comprobado que el análisis de texturas es factible y muestra buenos resultados en gestaciones normales, un año después el mismo grupo de trabajo presentó un nuevo estudio en el que aplicaron esta variable en la predicción del parto prematuro espontáneo (356). Estudiaron las imágenes de 310 mujeres: 27 casos, con parto pretérmino por debajo de la semana 37 (excluyendo los casos que inician el parto por una rotura prematura de membranas) y 283 controles. La metodología para el análisis de texturas fue similar a la del artículo previo de 2017, creando un sistema de puntuación del análisis de textura derivado de los atributos escogidos. El sistema de puntuación basado en texturas se asocia de forma independiente al parto prematuro espontáneo (aOR 0.37, IC 95% 0.19–0.64; $p=0.001$), con un área bajo la curva ROC de 0.77 (IC 95% 0.66–0.87), mayor que para la longitud cervical (AUC ROC 0.60; IC 95% 0.47 – 0.72).

Pachtman y colaboradores propusieron en su estudio del año 2018 una nueva variable denominada índice de heterogeneidad cervical (HI, *heterogeneity index*) (357). Calcularon esta nueva variable basándose en las diferencias en el espectro de frecuencias entre 3 ROI del labio anterior cervical, empleando el método de transformadas de Fournier. En su muestra de 151 gestantes, un menor HI se asoció con una mayor tasa de parto pretérmino ($p<0.0001$), con un área bajo la curva ROC de 0.72. El mismo grupo de trabajo, encabezado por Blitz, presentó un artículo ese mismo año en el que compararon el análisis de texturas entre la porción proximal y distal del cuello uterino, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de ecogenicidad (calculado restando la ecogenicidad distal a la proximal) entre las mujeres con cérvix <25 mm y las mujeres con cérvix largo ($p<0.0001$) (358).

Respecto al análisis de texturas en imagen ecográfica en la predicción del éxito de la inducción de parto, la bibliografía publicada es escasa. McFarlin en 2015 estudió los cambios en la atenuación del cérvix en 36 mujeres inducidas con prostaglandinas por encima de las 39 semanas (359). Para estimar la atenuación cervical emplearon un procesamiento de imagen mediante algoritmo espectral. En los resultados mostraron que la atenuación cervical disminuye en las 12 horas entre la valoración pre-inducción y la valoración a las 12 horas de empezar las prostaglandinas ($p=0.0001$). No encontraron diferencias en función de la vía de parto.

2.5.- Predicción del resultado de la inducción de parto

La inducción de parto es un proceso potencialmente complejo, en el que influyen múltiples factores. Muchos de los trabajos expuestos previamente tienen como objetivo comparar la capacidad de predicción del resultado de la inducción de parto de distintas variables entre sí, por ejemplo: Bishop vs longitud cervical, ángulos vs longitud cervical, etc. Por ejemplo, en la revisión de la Cochrane publicada en 2015 que evaluó los métodos de valoración del cuello del útero pre-inducción, los únicos estudios con calidad suficiente para ser incluidos fueron dos ensayos clínicos (226, 229), con un total de 234 gestantes, en los que se comparó el test de Bishop frente a la valoración mediante ecografía transvaginal, sin encontrar claras diferencias entre ambos (144).

Por todo ello, parece que muchas de las variables estudiadas, individualmente, tienen una baja capacidad de predicción del éxito de la inducción, o muy similar entre ellas, lo cual ha motivado que ninguna de ellas haya sustituido al test de Bishop en la práctica clínica. En base a esto, parece lógico plantear el diseño de modelos de predicción multivariable, con el objetivo de mejorar dicha capacidad de predicción.

Múltiples trabajos han sido publicados proponiendo distintos modelos de predicción, siendo, en general, la variable resultado más frecuentemente estudiada la cesárea tras inducción de parto. Cronológicamente, los estudios más antiguos se basan en tamaños muestrales pequeños sin una validación externa, mientras que lo más recientes se han diseñado en base a un mayor tamaño muestral y han sido validados posteriormente. La validación externa es un paso fundamental en la creación de modelos de predicción, pues la mayoría de los modelos funcionan peor fuera de la población en la que han sido diseñados, por lo que con una validación interna no sería suficiente (360, 361).

En el trabajo publicado por Verhoeven en el año 2009 intentaron validar en su población dos modelos de predicción, el publicado por Rane en 2005 y el de Peregrine de 2006 (126, 199, 362). Ambos modelos tienen como objetivo predecir el parto por cesárea tras inducción de parto, y ambos fueron diseñados mediante un análisis de regresión logística. El modelo de Rane está basado en 604 mujeres e incluye 5 variables: edad materna, edad gestacional, IMC, paridad y longitud cervical por ecografía. El modelo de Peregrine está basado en 267 mujeres e incluye 4 variables: altura materna, IMC, paridad y longitud cervical por ecografía. Para la validación de ambos modelos, emplearon una muestra de

204 gestantes, comprobando que las características demográficas y las indicaciones de la inducción fueran comparables con las de Rane y Peregrine. La tasa de cesárea en estas 204 gestantes fue de un 11%, mucho menor que en los trabajos de Rane y Peregrine (20% y 30% respectivamente). En el análisis estadístico comprobaron que ambos modelos sobreestiman la probabilidad de cesárea, probablemente debido a las distintas tasas de cesárea. El área bajo la curva ROC para el modelo de Rane fue 0.67 y para el modelo de Peregrine 0.76. Tres años más tarde, Bertossa propone un estudio similar, con el objetivo de validar el modelo de Peregrine en una muestra de 537 mujeres de su población, obteniendo también resultados mediocres (AUC ROC 0.59) (363).

En la tabla 2.4 se exponen algunos de los modelos de predicción de la cesárea tras inducción publicados en la literatura en los últimos años (126, 199, 248, 251, 252, 364-371):

Tabla 2.4.- Modelos de predicción de cesárea tras inducción de parto					
Autor	Año	Diseño	Tamaño muestral	Variables	AUC ROC
Rane	2005	Prospectivo	822	Edad materna IMC Edad gestacional Paridad Longitud cervical	0.82
Peregrine	2006	Prospectivo	267	Altura IMC Paridad Longitud cervical	0.83
Eggebo	2009	Prospectivo	275	Dilatación cervical (Bishop) Distancia cabeza-periné Longitud cervical Ángulo cervical posterior	0.71
Cheung	2010	Prospectivo	460	Paridad Altura materna Longitud cervical Ángulo cervical posterior	0.79
Keepanasseril	2012	Prospectivo	311	Paridad Longitud cervical Ángulo cervical posterior	0.92
Pitarelo	2013	Prospectivo	190	Paridad Bishop Altura presentación (ecografía) Dilatación cervical (ecografía)	0.80

Autor	Año	Diseño	Tamaño muestral	Variables	AUC ROC
Tolcher	2015	Retrospectivo	785	Edad materna Altura, peso, IMC, ganancia ponderal Hipertensión, Diabetes Edad gestacional Bishop	0.71
Papoutsis	2017	Retrospectivo	6.169	Edad materna IMC Raza negra Líquido meconial, feto varón Paridad Uso de epidural Indicación distinta de embarazo prolongado	0.76
Kawakita	2017	Retrospectivo	10.591	Edad materna Raza materna Altura, peso al inicio, ganancia ponderal Hipertensión, Diabetes gestacional y pregestacional Edad gestacional Bishop (solo dilatación, borramiento y altura de la presentación) Desprendimiento de placenta	0.76
Levine	2018	Retrospectivo	491	Altura materna, IMC Paridad Edad gestacional Bishop modificado	0.73
Migliorelli	2019	Prospectivo	477	Altura materna, IMC Paridad Peso fetal estimado Longitud cervical	0.82
Alavifard	2019	Retrospectivo	1.123	Edad materna IMC y peso previos al embarazo Peso materno en la inducción Dilatación cervical (Bishop)	0.81
Rossi	2020	Retrospectivo	4.177.644	Edad materna Raza materna Altura y peso maternos Paridad Antecedente de cesárea previa Edad gestacional	0.78

AUC ROC: área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic)

IMC: índice de masa corporal

En el trabajo publicado por Rane en 2005, encabezando el grupo de trabajo de Nicolaidis, se muestran los resultados de su estudio observacional prospectivo basado en una muestra de 822 gestantes con una edad gestacional entre 35 y 42+6 semanas (126). En base a los datos recogidos, llevaron a cabo un análisis de regresión logística y propusieron un modelo de predicción de la cesárea tras inducción de parto basado en las 5 variables expuestas previamente (edad materna, IMC, edad gestacional, paridad, longitud cervical), obteniendo con AUC ROC de 0.82.

Un año más tarde, Peregrine mostró los resultados de su estudio, también observacional prospectivo, basado en una cohorte de 267 embarazadas con una edad gestacional mayor de 36 semanas (199). En el modelo de predicción propuesto por este autor, el IMC, la paridad y la longitud cervical son comunes al modelo publicado por Rane, siendo la cuarta variable incluida la altura materna. Con este modelo, obtuvieron un AUC ROC de 0.83 (IC 95% 0.78-0.88).

Posteriormente Eggebo publicó un trabajo observacional prospectivo, con una muestra de 275 mujeres de ≥ 37 semanas de gestación (251). Entre las cuatro variables que formaron parte del modelo de predicción que propuso, tres de ellas fueron variables ecográficas (distancia cabeza-periné, longitud cervical, ángulo cervical posterior), combinadas con el variable dilatación cervical del test de Bishop. Así, el AUC ROC que alcanzaron fue de 0.71 (IC 95% 0.61-0.80).

En 2010, Cheung realizó un trabajo también observacional prospectivo, que incluyó 460 embarazadas de entre 37 y 41 semanas de gestación (252). El modelo de predicción basado en un análisis de regresión logística fue compuesto por cuatro variables, dos de ellas maternas (altura y paridad) y las otras dos ecográficas (longitud cervical y ángulo cervical posterior), alcanzando así un AUC ROC de 0.79 (IC 95% 0.75-0.84).

De los trabajos expuestos en la tabla 2.4, aquel cuyo modelo de predicción alcanzó mayor área bajo la curva ROC es el del estudio de Keepanasseril (248). Con un diseño observacional prospectivo, incluyeron 311 gestantes de entre 34 y 41 semanas de embarazo, y únicamente con tres variables (paridad, longitud cervical y ángulo cervical posterior) su modelo de predicción llegó a un AUC ROC de 0.92.

Pitarello en el año 2013 publicó los resultados de otro trabajo observacional prospectivo (364). Basándose en una muestra menor de gestantes (190 mujeres con una edad gestacional entre entre 37 y 42 semanas), su modelo de predicción incluyó la paridad, el test de Bishop, la altura de la presentación y la dilatación cervical ambas valoradas por ecografía. Con estas cuatro variables obtuvieron un AUC ROC en el modelo de 0.80.

El primer trabajo a destacar cuyo diseño es retrospectivo en lugar de prospectivo es el publicado por Tolcher en el año 2015 (365). Fueron incluidas 785 embarazadas de ≥ 37 semanas de gestación, y mediante regresión logística crearon un modelo de predicción que alcanzó un AUC ROC de 0.71 (IC 95% 0.67-0.75), y que constó de las siguientes variables:

edad materna, altura, peso, IMC, ganancia ponderal, hipertensión, diabetes, edad gestacional y test de Bishop.

También Papoutsis diseñó un estudio retrospectivo, con un mayor tamaño muestral que el de Tolcher (6.169 mujeres con inducción a cualquier edad gestacional) (366). El modelo de predicción derivado de los datos obtenidos en este estudio incluyó las siguientes variables: edad materna, IMC, raza negra, líquido meconial, feto varón, paridad, uso de analgesia epidural e indicación de la inducción distinta del embarazo prolongado. Con estas ocho variables, el modelo de predicción alcanzó un AUC ROC de 0.76 (IC 95% 0.74-0.78).

Incrementando aun más el tamaño muestral, en el año 2018 Kawakita y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo incluyendo 10.591 gestantes de ≥ 37 semanas (367). En el diseño del modelo de predicción fueron incluidas numerosas variables que alcanzaron la significación estadística: edad materna, raza materna, altura, peso al inicio del embarazo, ganancia ponderal, hipertensión, diabetes, edad gestacional, tres componentes del test de Bishop (dilatación, borramiento y altura de la presentación), y desprendimiento de placenta. Con este modelo de predicción, y tras un proceso de validación interna mediante bootstrap, el AUC ROC fue de 0.76 (IC 95% 0.75-0.77).

En ese mismo año, Levine expuso los resultados de un trabajo basado en el análisis secundario de los datos obtenidos en un ensayo clínico (368). Con una muestra de 491 mujeres de ≥ 37 semanas de gestación, propusieron un modelo de predicción basado en las siguientes cinco variables: altura materna, IMC, paridad, edad gestacional y test de Bishop modificado. Una vez diseñado el modelo, llevaron a cabo una validación interna en una muestra de 364 mujeres en las que se realizó una inducción de parto en el mismo centro, y además una validación externa en una muestra de 8.466 mujeres cuyos datos fueron extraídos de una base de datos pública de Estados Unidos. Tras ambos procesos de validación, el AUC ROC final del modelo fue de 0.73 (IC 95% 0.72-0.74).

El trabajo más reciente con un diseño prospectivo fue el publicado por Migliorelli y colaboradores en el año 2019 (370). Incluyeron una muestra de 477 gestantes a término, y alcanzaron un AUC ROC final de 0.82 (IC 95% 0.77-0.86), tras una validación interna mediante bootstrap. Su modelo de regresión logística se compuso únicamente por cinco variables: altura materna, IMC, paridad, peso fetal estimado y longitud cervical.

En ese mismo año, Alavifard presentó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 1.123 embarazadas con una edad gestacional por encima de las 33 semanas (369). Las variables que formaron parte del modelo de predicción propuesto fueron: edad materna, IMC y peso materno previos al embarazo, peso materno en la inducción y el componente dilatación cervical del test de Bishop. El AUC ROC del modelo fue de 0.81 (IC 95% 0.78-0.83), si bien este área bajo la curva se reduce a 0.78 tras una validación interna mediante validación cruzada de 10 iteraciones.

El trabajo publicado más recientemente en cuanto a modelos de predicción de la cesárea tras inducción de parto es el de Rossi (371). Con un diseño retrospectivo, incluyeron 4.177.644 mujeres con inducción de parto entre las 32+0 y las 42+6 semanas. Las variables incluidas en el modelo de predicción fueron: edad materna, raza, altura y peso maternos, paridad, antecedente de cesárea previa y edad gestacional. Combinando dichas variables, el AUC ROC para el modelo de regresión logística fue de 0.787 (IC 95% 0.786-0.788). Tras un proceso de validación interna mediante validación cruzada en 10 iteraciones, y una validación externa en una muestra de 940.383 gestantes de otra cohorte distinta, el AUC ROC se mantuvo en valores similares.

De cada uno de estos trabajos podemos realizar una lectura crítica, encontrando pros y contras. Así por ejemplo, los modelos de predicción de Tolcher (365), Papoutsis (366), Kawakita (367), Levine (368), Alavifard (369) y Rossi (371) no incluyeron variables ecográficas para la valoración del cérvix uterino, y los de Papoutsis (366) y Rossi (371) tampoco incluyeron el test de Bishop. El modelo de Papoutsis (366) empleó factores que podríamos considerar intraparto, no pre-inducción, como el líquido meconial, y por tanto su utilidad como test previo a la inducción es cuestionable. En el trabajo de Migliorelli (370) la variable resultado del modelo de predicción es la cesárea por fracaso de inducción o por detención de la dilatación, excluyendo el resto de indicaciones de cesárea.

Respecto a la validación de estos modelos de predicción, la mayoría no han sido validados interna ni externamente, lo cual dificulta su aplicación y reproducibilidad en otras poblaciones. Entre los modelos de predicción en los que sí que se realizó una validación interna se encuentran el de Kawakita (367), Alavifard (369), Migliorelli (370), Levine (368) y Rossi (371), siendo en estos dos últimos en los que además se llevó a cabo una validación externa.

3. HIPÓTESIS



3.1.- Hipótesis

La inducción del parto tiene por objetivo la finalización de la gestación por vía vaginal, ante la presencia de condiciones maternas o fetales que ponen en riesgo el embarazo. Su práctica ha aumentado de forma exponencial en los últimos años, lo cual se ha relacionado con un incremento asociado en la tasa de cesárea. Dado que la inducción de parto es un procedimiento obstétrico no exento de riesgos, parece lógico intentar predecir la probabilidad de que la inducción sea exitosa en cada gestante.

Actualmente, el método más aceptado en la valoración pre-inducción es la cuantificación del test de Bishop mediante tacto vaginal, con el inconveniente de tratarse de un método subjetivo y cuya capacidad de predicción del resultado de la inducción es pobre.

Diversas variables han sido propuestas en los últimos años como candidatas a mejorar la predicción del éxito de la inducción, entre ellas numerosas variables ecográficas. Según la evidencia científica, estas variables ecográficas parece que son más reproducibles y presentan mejor capacidad de predicción que el test de Bishop. Además, el análisis complejo de la imagen ecográfica mediante algoritmos matemáticos y herramientas informáticas podría mejorar de forma adicional esta capacidad predictiva.

Nuestro proyecto se basa en la hipótesis de que el análisis de las imágenes ecográficas del cérvix uterino en gestaciones simples, en cefálica y a término, adquiridas antes de la inducción de parto, puede permitirnos desarrollar modelos predictivos más válidos y precisos que los basados en la exploración física.

3.2.- Objetivos del estudio

3.2.1.- Objetivo principal

Desarrollar modelos de predicción multivariable del resultado de la inducción de parto en gestaciones simples, en cefálica y a término.

3.2.2.- Objetivos secundarios

A. En relación a la **ecografía antes de la inducción**:

- Analizar las variables ecográficas más relevantes asociadas con la inducción de parto.
- Analizar la reproducibilidad en la medición de las variables ecográficas.

B. En relación al **procesamiento de la imagen ecográfica**:

- Diseñar la herramienta informática específica que permita el análisis de la imagen ecográfica y la delimitación de la región de interés.
- Desarrollar el algoritmo de análisis y cuantificación de la vascularización cervical y los atributos de texturas en la imagen ecográfica del cuello uterino.

C. En relación al **pronóstico de la inducción**:

- Evaluar la relación entre el test de Bishop antes de la inducción y el resultado de la inducción.
- Analizar la relación de forma individual entre cada variable estudiada, tanto clínica como ecográfica, y las variables resultado.
- Diseñar el modelo de predicción para cada una de las variables resultado, combinando las variables que den mayor eficacia al modelo.
- Comparar la diferencia en la capacidad de predicción del test de Bishop y los modelos de predicción diseñados.

4. MATERIAL Y MÉTODO



4.1.- Diseño del estudio

El estudio ha sido llevado a cabo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces (Barakaldo, Vizcaya), centro de tercer nivel de asistencia obstétrica, en el cual la inducción de parto es uno de los procedimientos clínicos más habituales en la práctica diaria. El Área de Urgencias-Partos de este hospital contó con todos los recursos necesarios para la realización del estudio, dado que las variables se obtuvieron de la práctica clínica habitual o fueron obtenidas mediante una ecografía obstétrica sencilla.

Se planteó un estudio unicéntrico prospectivo observacional de cohortes (Estudio del Riesgo Individualizado de Fracaso de Inducción y parto por cesárea -ERIFI-).

Los clínicos que asistieron a las mujeres incluidas en el estudio durante el proceso de inducción y el parto no tuvieron conocimiento de los resultados de las variables recogidas antes de la inducción.

Todas las gestantes incluidas en el estudio fueron debidamente informadas por parte del equipo investigador, obteniendo la firma del consentimiento informado por escrito previo a la inclusión en el estudio.

4.1.1.- Tamaño muestral

El objetivo principal del trabajo fue el diseño de un modelo de predicción del éxito de la inducción mediante un análisis de regresión logística. Considerando que aproximadamente un 20% de los partos inducidos finalizan en cesárea, con una muestra aproximada de 300 gestantes, se dispondría de unos 60 casos con evento, lo cual permitiría incluir unas 6 variables en el modelo de predicción mediante regresión logística (372).

El reclutamiento de pacientes comenzó el día 11 de julio de 2014, finalizando el 9 de febrero de 2017.

4.1.2.- Población a estudio

La población a estudio estuvo constituida por gestantes remitidas a nuestro centro para la inducción de parto por diversas indicaciones, ya sean maternas o fetales, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y no con los de exclusión (tablas 4.1 y 4.2).

Estas mujeres fueron derivadas para inducción en nuestro hospital bien desde nuestro propio centro o los ambulatorios que dependen de él, o bien desde el área sanitaria que corresponde al Hospital Universitario Galdakao.

Tabla 4.1.- Criterios de inclusión

Gestación a término (≥ 37 semanas)
Gestación simple
Presentación cefálica
Bishop ≤ 6
Edad materna ≥ 18 años
Aceptación de la inducción de parto
Firma del consentimiento informado

Tabla 4.2.- Criterios de exclusión

Gestación pretérmino (< 37 semanas)
Gestación múltiple (≥ 2 fetos)
Presentación podálica
Patología fetal: malformaciones, infecciones, etc.
Contraindicación para la inducción de parto (ver tabla 2.2)

4.1.3.- Ámbito del estudio

El Hospital Universitario Cruces y el Hospital Universitario Galdakao atienden en su conjunto un total de aproximadamente 6.000 embarazos al año. De ellos, aproximadamente una cuarta parte se inducen como parte de la práctica asistencial. Para el desarrollo del proyecto, el Hospital Universitario Cruces contó con los medios técnicos, infraestructura informática, ecógrafos y profesionales con capacidad demostrada para dirigir, ejecutar y completar el proyecto de investigación.

Por otro lado, existen empresas de investigación, desarrollo e innovación especializadas en el desarrollo de herramientas (software informático) para analizar el máximo de información contenida en las imágenes médicas. Estos colaboradores externos están especializados en los fundamentos tecnológicos de las plataformas de cálculo rápido y de las metodologías que permiten la traslación de los algoritmos de dichas plataformas a la imagen ecográfica del cérvix previa a la inducción de parto.

Para la puesta en marcha de este proyecto de investigación, se estableció un acuerdo de colaboración con el Centro Tecnológico Vicomtech-IK4 (Paseo Mikeletegi 57, Parques Tecnológicos de Euskadi, Gipuzkoa, 20009 Donostia, <http://www.vicomtech.org>). Este centro, integrado en el instituto Biodonostia y en el centro de excelencia internacional Kronikgune, centra su aportación en el desarrollo de soluciones de software innovadoras fruto de las oportunidades que se generan en el sector debido a la progresiva digitalización de los procesos y la información. Para ello, desde su condición de expertos en análisis de imagen y gestión e interpretación de flujos multimedia, contribuyen a la generación de nuevos productos y servicios en la medicina personalizada, participativa, predictiva y preventiva.

4.1.4.- Fases del estudio

El proyecto fue diseñado en diferentes fases sucesivas. Primeramente, tras realizar la revisión bibliográfica sobre los factores relacionados con la inducción de parto, se decidió cuales iban a ser las variables (epidemiológicas, obstétricas, físicas, bioquímicas y ecográficas) que iban a ser recogidas en cada una de las pacientes incluidas.

De este modo, habiendo decidido qué variables ecográficas se iban a estudiar, se decidió cuales eran las capturas ecográficas necesarias, tanto en ecografía transvaginal como transperineal y transabdominal, para poder realizar la medición de las variables *a posteriori*.

Cada paciente que ingresó para llevar a cabo la inducción de parto siguió el mismo recorrido asistencial (ver “protocolo clínico de la inducción al parto en el estudio”).

Toda la información recopilada sobre la valoración pre-inducción, el proceso de inducción y el parto se recogió en la base de datos diseñada para el proyecto, así como se guardaron las imágenes ecográficas, sin contener datos identificativos de la paciente, en el programa de gestión ecográfico ViewPoint versión 5.6 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Una vez finalizado el proceso de inducción-parto de cada paciente, se procedió a la medición de las variables ecográficas, siguiendo una metodología especificada de antemano para cada una de ellas, acorde a lo publicado en la literatura. Se ha realizado una análisis de reproducibilidad interobservador en todas las variables ecográficas medidas directamente sobre la imagen, escogiendo para ello 60 casos de modo aleatorio.

Posteriormente se analizó la capacidad de predicción de cada una de las variables de forma individual y se evaluó si existen interacciones entre ellas. Finalmente se elaboraron diferentes modelos de predicción multivariable en función de los resultados obtenidos en los análisis previos.

Para el estudio de variables innovadoras, como el análisis de vascularización cervical mediante Fractional Moving Blood Volume (FMBV) o el análisis de texturas, los archivos de imagen codificados fueron remitidos a Vicomtech, devolviendo una serie de variables cuantitativas, que fueron incorporadas al resto de variables a estudio para el análisis estadístico.

4.1.5.- Adquisición de la imagen ecográfica y medición de variables

El examen ecográfico fue realizado en todas las pacientes con los ecógrafos Voluson E6 y E8 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), dotados con una sonda volumétrica vaginal (4-9 MHz) y una sonda convexa volumétrica abdominal (2-8 MHz). En ambos ecógrafos se

configuró un modo de exploración con los mismos parámetros de calibración de la imagen. El nombre de las pacientes fue anonimizado en cada exploración ecográfica.

Previamente a la realización de la ecografía, la embarazada debe vaciar la vejiga, para evitar modificaciones en la cuello debidas a la distensión vesical. Todas las imágenes obtenidas por vía transvaginal cumplieron los criterios de la *Fetal Medicine Foundation* (FMF) expuestos previamente: se debe visualizar todo el volumen cervical, desde el orificio cervical externo hasta el interno (ampliando el ángulo de la sonda vaginal si fuera necesario), y el cérvix debe ocupar el 75% de la imagen.

Se establecieron criterios unificados de captura de imagen para su estandarización, así como la metodología de medición para cada una de las variables ecográficas incluidas en el estudio. En cada examen ecográfico, para cada gestante, se adquirieron las siguientes capturas ecográficas:

- Por vía transvaginal:
 - Imagen del cérvix en un plano medio sagital, basal: para la medición de la longitud cervical basal, diámetro antero-posterior basal, ángulo cervical anterior y posterior, segmento uterino y análisis de texturas.
 - Imagen del cérvix en un plano medio sagital, en compresión: para la medición de la longitud cervical en compresión y el diámetro antero-posterior en compresión.
 - Imagen del cérvix en un plano transversal, basal: medición del diámetro transversal basal.
 - Imagen del cérvix en un plano transversal, en compresión: medición del diámetro transversal en compresión.
 - 6 capturas de la imagen del cérvix en un plano medio sagital con Power Doppler, en sístole y diástole, y con los PRF (*Pulse Repetition Frequency*) 0.3, 0.6 y 0.9: para el cálculo del FMBV.
- Por vía transperineal o translabial: para la medición de la distancia cabeza-periné.
- Por vía transabdominal: cálculo del peso fetal estimado (PFE).

Todas las variables ecográficas fueron medidas *a posteriori*, para lo cual fue necesario el almacenamiento de las imágenes en un programa específico de gestión de imágenes (ViewPoint versión 5.6). La única variable que se determinó en el mismo momento que se realizó el examen ecográfico fue el peso fetal estimado, ocultando su resultado a los clínicos a cargo de la inducción de las gestantes.

Con el programa ViewPoint se pudieron medir de forma sencilla, mediante el trazado de líneas rectas y ángulos, las siguientes variables: longitud cervical, diámetro antero-posterior y transversal, ángulo cervical anterior y posterior, segmento uterino y distancia cabeza-periné.

Para la aplicación de nuevas tecnologías, como el análisis de vascularización o de texturas, la imagen fue exportada en el formato sin pérdida de calidad (DICOM o TIFF) y tuvo como nombre el código de estudio y el acrónimo identificativo del tipo de captura, seguido de la extensión del archivo digital. Tanto los datos clínicos como la imagen capturada fueron introducidos y guardados en una base de datos propia del estudio.

4.1.5.1.- Longitud cervical y diámetros cervicales

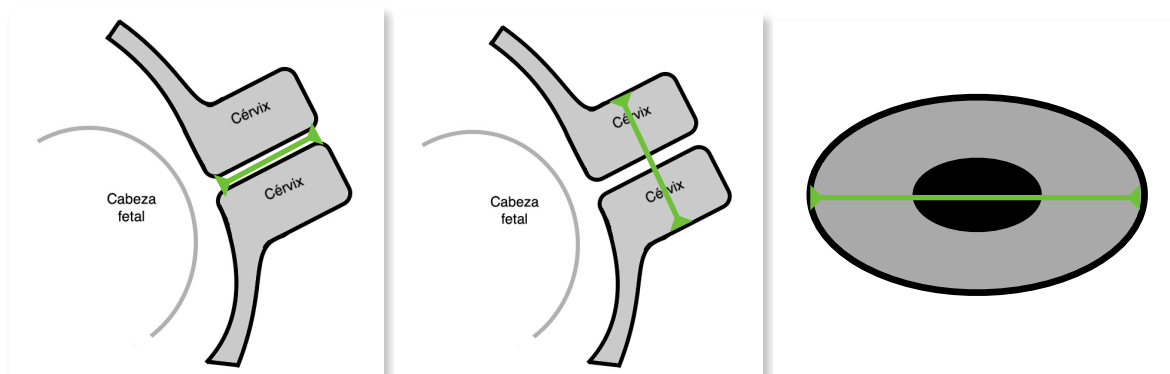
Para la medición de variables en compresión, se ejerce una presión con la sonda transvaginal hacia el fondo de saco vaginal, hasta que en la imagen no se pueda estrechar más el diámetro (233). Tanto la longitud cervical como los diámetros antero-posterior y transversal fueron medidos en posición basal y en compresión (figura 4.1).

Medición de la longitud cervical: en la imagen del cérvix en un plano medio sagital, se traza una línea recta entre el orificio cervical externo y el interno.

Medición del diámetro antero-posterior: una vez trazada la línea de la longitud cervical, a mitad de esta recta se traza una línea perpendicular, que se extiende hasta la zona más externa del labio anterior y del labio posterior.

Medición del diámetro transversal: en la imagen del cérvix en un plano transversal, el diámetro transversal es la línea horizontal que pasa a nivel del canal cervical y se extiende hasta las zonas más externas de los laterales del cuello.

Figura 4.1.- Esquema de la medición de la longitud cervical, diámetro antero-posterior, y diámetro transversal (de izquierda a derecha, línea recta verde).



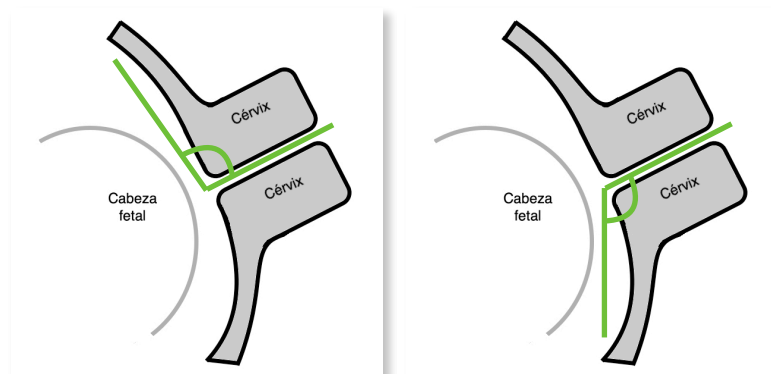
4.1.5.2.- Ángulos cervicales

Para el trazado de los ángulos cervicales, tanto el anterior como el posterior, se empleó la imagen del cérvix en un plano medio sagital adquirida por vía transvaginal (figura 4.2).

Medición del ángulo cervical anterior: entre la línea de la longitud cervical y la línea que recorre el segmento uterino inferior.

Medición del ángulo cervical posterior: entre la línea de la longitud cervical y la línea que recorre la pared posterior del útero.

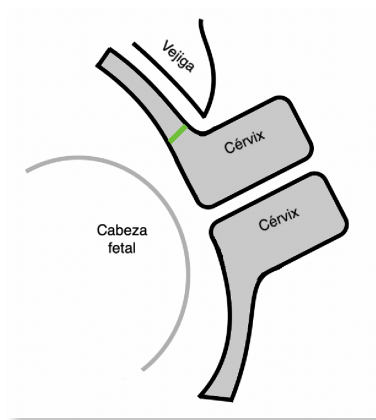
Figura 4.2.- Esquema de la medición del ángulo cervical anterior (izquierda) y ángulo cervical posterior (derecha).



4.1.5.3.- Segmento uterino

Para la medición del segmento uterino se empleó también la imagen del cérvix en un plano medio sagital. En nuestro estudio, decidimos medir el grosor del segmento uterino completo, y no solo el grosor miometrial. Aproximadamente a 5 mm del final de la vejiga, se traza una línea desde el pliegue útero-vesical (línea hiperecogénica) hasta el amnios, colocando los calipers de dentro a dentro (figura 4.3).

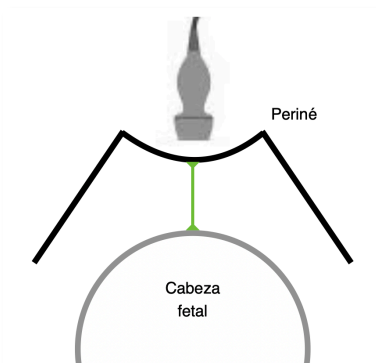
Figura 4.3.- Esquema de la medición del segmento uterino (línea recta verde).



4.1.5.4.- Distancia cabeza-periné

Se utilizó la ecografía translabial para cuantificar esta variable, con la sonda en transversal apoyada suavemente sobre la vulva. Se midió esta distancia cabeza-periné con una línea trazada desde la zona media de la sonda (donde ubicaríamos la vagina) hasta la cabeza fetal en su punto más cercano al periné (figura 4.4).

Figura 4.4.- Esquema de la medición de la distancia cabeza-periné (línea recta verde).



4.1.5.5.- Fractional Moving Blood Volume

El Fractional Moving Blood Volume estima la vascularización de un tejido de forma cuantitativa. Para poder llevar a cabo los análisis y cálculos para determinarlo, fue necesaria una imagen del cérvix en la que se visualizase su vascularización con el modo Power Doppler (figuras 4.5 y 4.6).

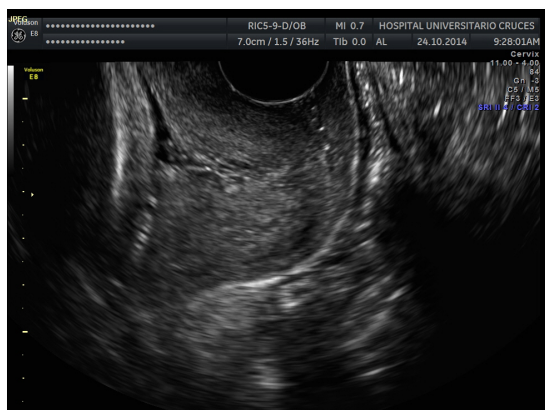


Figura 4.5.- Captura ecográfica estándar para la medición de la longitud cervical.

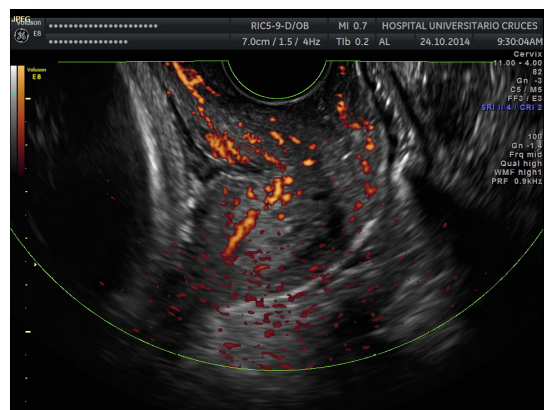


Figura 4.6.- Captura ecográfica con vascularización del cérvix mediante Power Doppler.

La frecuencia con la que el generador produce impulsos eléctricos se denomina Frecuencia de Repetición de Pulsos (PRF, *pulse repetition frequency*), siendo igual al número de veces que los cristales del transductor son estimulados por segundo. Con una frecuencia de repetición de pulsos alta, se observan vasos con mayor velocidad de flujo, y viceversa. Se tomaron capturas con distintos valores de PRF (0.9, 0.6 y 0.3), para analizar cuál es el valor de PRF que mejor predice el resultado de la inducción de parto.

Se almacenaron imágenes tanto en sístole como en diástole, pues el mapa de vascularización varía según la fase del ciclo cardiaco (mayor vascularización en sístole, menor en diástole). Se distinguió entre sístole y diástole con la imagen congelada, moviéndola con el *cine-loop* en el propio ecógrafo, de tal modo que se clasificó como sístole la imagen en la que más vascularización se observó en un ciclo cardiaco materno, y diástole en la que menos.

Así pues, para cada gestante, se tomaron 6 imágenes en Power Doppler (figura 4.7-4.12): PRF 0.9 en sístole y diástole, PRF 0.6 en sístole y diástole, PRF 0.3 en sístole y diástole.

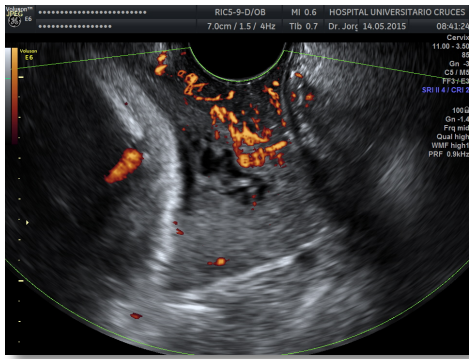


Figura 4.7.- Imagen del cervix con Power Doppler, sístole, PRF 0.9

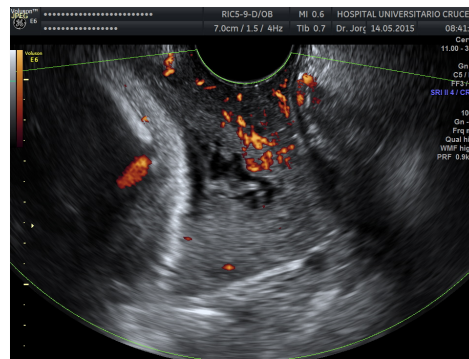


Figura 4.8.- Imagen del cervix con Power Doppler, diástole, PRF 0.9.

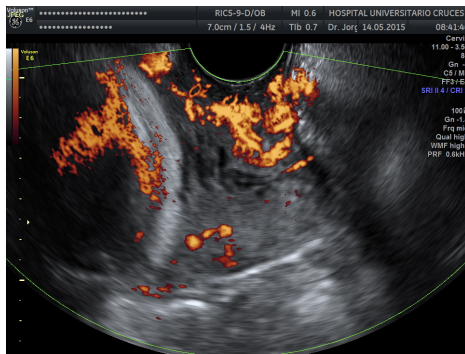


Figura 4.9.- Imagen del cervix con Power Doppler, sístole, PRF 0.6

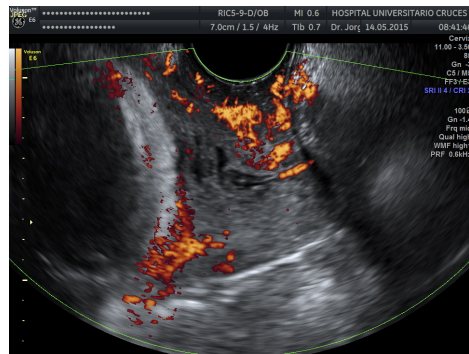


Figura 4.10.- Imagen del cervix con Power Doppler, diástole, PRF 0.6

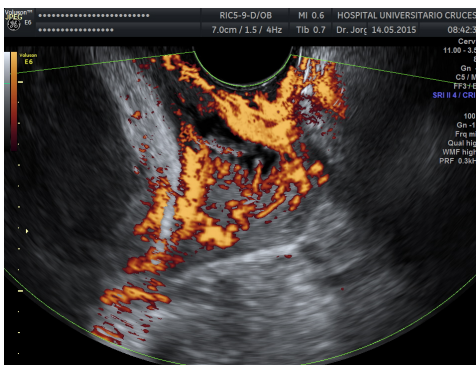


Figura 4.11.- Imagen del cervix con Power Doppler, sístole, PRF 0.3

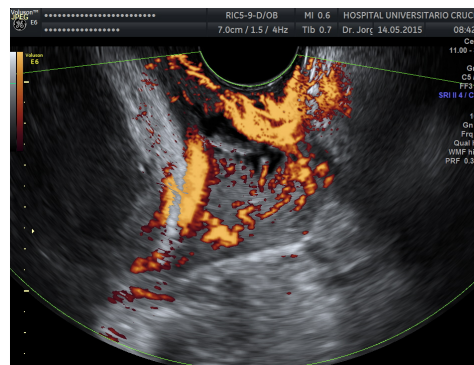


Figura 4.12.- Imagen del cervix con Power Doppler, diástole, PRF 0.3

Tras la adquisición de las 6 imágenes del cérvix por vía transvaginal en modo Power Doppler, estas fueron exportadas en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), empleado en la gestión de imágenes médicas. Todas las imágenes fueron sometidas a un control de calidad. Los parámetros de calidad definidos por el equipo investigador fueron los siguientes:

- 6 imágenes de cada paciente (PRF 0.3, 0.6 y 0.9, tanto en sístole como en diástole), en las que se determinase de forma nítida todo el área cervical así como el canal cervical, cumpliendo los criterios de la FMF descritos previamente. La ventana de Doppler debe cubrir todo el cérvix.
- Que se hubiera empleado para la adquisición de la imagen el ajuste ecográfico “Cérvix”, predeterminado previamente del siguiente modo: rango dinámico 5, ángulo 120°, frecuencia normal, calidad alta, WMF alta, ganancia -3.

Los ficheros en formato DICOM se sometieron a un segundo proceso de anonimización con un programa informático específico.

En una fase posterior se determinó la región de interés (ROI), que en nuestro caso es el área cervical, gracias a un programa informático de análisis de imágenes diseñado por Vicomtech. En cada ROI se incluyó únicamente el tejido cervical, trazando la línea por dentro del tejido conectivo que lo delimita.

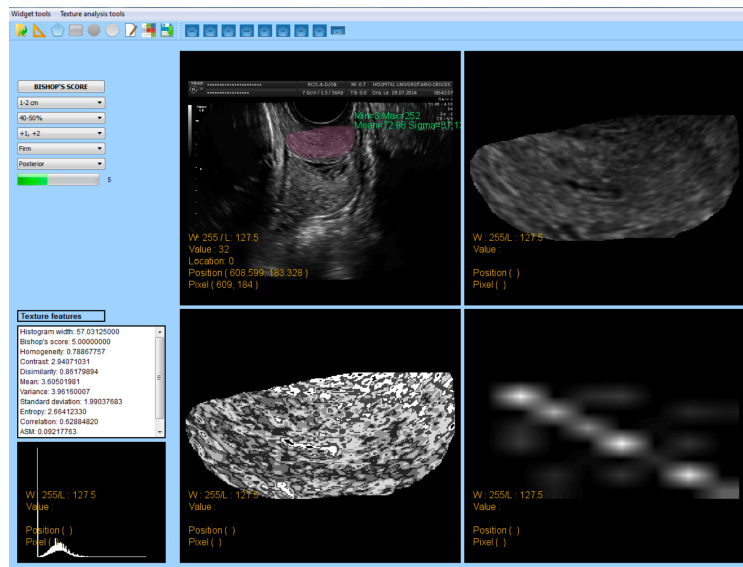
El centro de investigación Vicomtech diseñó un software específico, siguiendo el doble proceso de normalización de Rubin (293), para poder determinar el FMBV, expresado en forma de porcentaje, a partir del ROI trazado.

4.1.5.6.- Análisis de texturas

Para poder analizar las texturas fue necesaria únicamente la adquisición de la imagen del cérvix en el plano medio sagital por vía transvaginal. En ella, se delimitó el ROI que comprende todo el área cervical.

El centro de investigación Vicomtech diseñó una herramienta informática, denominada TATOO (*Texture Analysis Toolkit*), con una interfaz sencilla para el usuario (figura 4.13), que permite segmentar los ROI manualmente con el ratón, y calcular de forma automática los atributos de las texturas, basándose en los atributos publicados por Haralick (331). Los datos numéricos correspondientes a estos atributos de texturas extraídos de la imagen fueron incorporados como variables numéricas en el análisis estadístico.

Figura 4.13.- Interfaz del programa informático TATOO (Texture Analysis Toolkit).



4.1.6.- Protocolo clínico de la inducción al parto en el estudio

Al ingreso, cada gestante fue atendida en el Área de Urgencias, realizándole una anamnesis, exploración física (tacto vaginal para determinar el test de Bishop), toma de muestra vaginal para realización de PartoSure® y AmniSure® y ecografía obstétrica (vía transvaginal, transperineal y abdominal).

Tras dicha valoración, la embarazada pasó al Área de Partos, donde se inició el proceso de inducción, según la práctica clínica habitual. El método de maduración cervical empleado en cada paciente vino determinado por el test de Bishop al ingreso, los antecedentes obstétricos y la indicación de la inducción. En el estudio, los métodos de inducción empleados fueron las prostaglandinas vaginales (dinoprostona vaginal 10 mg; Propess®, Ferring Pharmaceuticals, Germany), el doble balón intracervical (Cook® *cervical ripening balloon*, Cook Medical, USA), y la amniorrexis con perfusión con oxitocina (Syntocinon®, Novartis, Switzerland).

Primeramente, durante el proceso de maduración cervical, el estado del cérvix fue evaluado cada 4-6 horas mediante tacto vaginal (test de Bishop), excepto en los casos en los que se empleó un balón intracervical de Cook®, el cual se mantuvo durante 12 horas sin precisar exploraciones, salvo que la gestante iniciase dinámica de parto. Durante todo el proceso hasta el parto se realizó un registro cardiotocográfico, bien con monitorización externa o bien interna en los casos en los que la externa no fuera satisfactoria y la bolsa amniótica estuviera rota.

Una vez alcanzada la maduración cervical (Bishop>6) o finalizado el tiempo máximo de uso del método de maduración empleado sin conseguir la maduración cervical (24 horas para la dinoprostona vaginal, 12 horas para el balón intracervical), los tactos vaginales se realizaron aproximadamente cada 2 horas. Si no se había conseguido la maduración cervical, se practicó amniorrexis y se inició perfusión con oxitocina para la estimulación de la dinámica uterina, modificando la dosis administrada a criterio del clínico hasta conseguir una dinámica uterina regular, de 3-4 contracciones cada 10 minutos. En las gestantes con una maduración cervical exitosa, se empleó también oxitocina durante la fase de dilatación, a criterio del clínico, en caso de no existir una dinámica uterina eficaz.

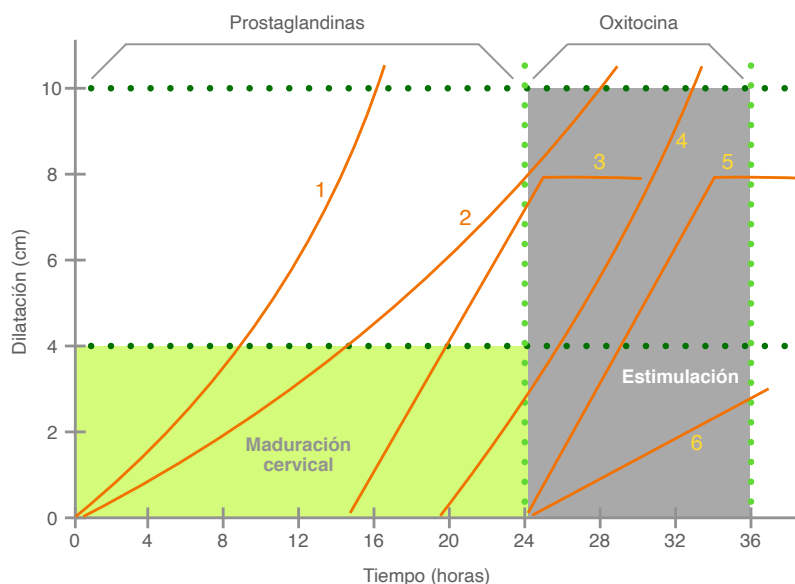
Se recogieron los datos referentes a la dosis de oxitocina, la necesidad de monitorización bioquímica fetal (pH de calota) en casos de registro cardiotocográfico no tranquilizador o patológico, así como los intervalos de tiempo desde el inicio de la inducción hasta el parto: tiempo de maduración, tiempo de estimulación, tiempo completo de inducción (maduración más estimulación), tiempo global desde el inicio de la maduración hasta el parto (intervalo inducción-parto).

Respecto a los datos referentes al parto, se registró la vía de parto (vaginal o cesárea), la indicación de la cesárea, y toda la información referente al recién nacido. Se practicó una cesárea, en relación con la inducción, siguiendo las siguientes indicaciones:

- Cesárea por fracaso de inducción: si no se consiguió alcanzar una fase activa de parto tras el tiempo máximo de uso del método escogido para la maduración cervical, y la estimulación de la dinámica uterina con perfusión de oxitocina (3-4 contracciones cada 10 minutos) durante 12-18 horas desde la rotura de la bolsa amniótica.
- Cesárea por detención de la dilatación: en las gestantes con maduración cervical exitosa, si no se produjeron modificaciones en el cuello uterino durante 4 horas, con bolsa rota y dinámica uterina regular (3-4 contracciones cada 10 minutos).
- Cesárea por indicaciones tanto maternas como fetales, que tienen una menor asociación con el proceso de maduración y dilatación cervical: riesgo de pérdida de bienestar fetal, no descenso de la presentación, sospecha de desprendimiento de placenta, etc.

La figura 4.14 resume de forma visual los distintos resultados que se pueden obtener en el transcurso clínico de la inducción.

Figura 4.14.- Fases clínicas de la inducción de parto (24 horas de maduración cervical, seguidas de 12 horas de estimulación con oxitocina).



- Línea 1: maduración cervical exitosa, no necesidad de estimulación durante la dilatación, parto vaginal.
- Línea 2: maduración cervical exitosa, necesidad de estimulación durante la dilatación, parto vaginal.
- Línea 3: maduración cervical exitosa, necesidad de estimulación durante la dilatación, cesárea por detención de la dilatación.
- Línea 4: fracaso de maduración con éxito de estimulación (inducción exitosa), parto vaginal.
- Línea 5: fracaso de maduración con éxito de estimulación (inducción exitosa), cesárea por detención de la dilatación.
- Línea 6: fracaso de maduración y estimulación (fracaso de inducción), cesárea por fracaso de inducción.

En el contexto del estudio, la valoración de los recién nacidos fue llevada a cabo siguiendo los mismos protocolos que en la práctica clínica habitual. Durante el parto estuvieron presentes para hacerse cargo del recién nacido una enfermera especializada en cuidados neonatales, así como un pediatra en los casos en los que su presencia en el paritorio fuera requerida (registro cardiotocográfico anómalo, líquido amniótico meconial, parto instrumental, cesárea, etc.).

En sus primeras horas de vida, el recién nacido fue evaluado por el pediatra, para constatar la buena adaptación del mismo al ambiente extrauterino, y realizó los estudios que considerase oportunos en caso de que encontrase en el recién nacido algún síntoma o signo de alarma. En caso de que el recién nacido requiriese ser ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), fueron los Neonatólogos que forman parte de dicha unidad quienes manejaron la patología que presentase.

4.1.7.- Medios disponibles

El servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces dispuso de todos los medios necesarios para realizar este estudio. El número de pacientes atendidas anualmente es suficiente para contar con la muestra necesaria para completar el estudio. El circuito de ejecución del proyecto fue diseñado con el objetivo de optimizar los recursos técnicos disponibles en el hospital sin afectar la actividad asistencial.

En el Área de Urgencias-Partos del hospital estuvo disponible para su uso en el estudio, un ecógrafo dotado de sonda vaginal y abdominal, ambas volumétricas. Los ecógrafos empleados fueron los Voluson E6 y E8 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), dotados con una sonda volumétrica vaginal (4-9 MHz) y una sonda convexa volumétrica abdominal (2-8 MHz).

4.1.8.- Personal que participa en el estudio

El equipo investigador a cargo de este estudio estuvo compuesto por 3 médicos adjuntos y 3 médicos residentes pertenecientes al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces, con experiencia tanto en ecografía obstétrica como en la asistencia a la inducción y al parto. El equipo que formó parte del proyecto cuenta con la formación y experiencia en investigación necesaria para poder desarrollar este estudio.

La medición de las variables ecográficas clásicas fue efectuada fundamentalmente por los médicos residentes que formaron parte del equipo investigador.

El manejo de la inducción y el parto fue llevado a cabo por médicos adjuntos, médicos residentes y matronas del equipo asistencial, con experiencia en el manejo clínico de la fase latente y la fase activa del parto. En los cuidados del recién nacido, intervino tanto el personal de enfermería como los médicos de la Unidad Neonatal del Servicio de Pediatría.

4.1.9.- Variables a estudio

4.1.9.1.- Variables clínicas recogidas antes de la inducción

Las variables registradas se obtuvieron de la exploración que se realiza a las gestantes cuando ingresan en el hospital para llevar a cabo la inducción de parto (tabla 4.3).

Tabla 4.3.- Variables clínicas a estudio	
Variables epidemiológicas	
	Edad materna
	Altura materna
	Peso materno (antes de la gestación y en el momento de la inducción)
	Índice de masa corporal (antes de la gestación y en el momento de la inducción)
	Ganancia ponderal
	Raza materna
	Gestación por técnica de reproducción asistida
Variables obstétricas	
	Semanas de gestación
	Antecedente de parto vaginal
	Antecedente de cesárea
	Indicación de la inducción
Variables físicas	
	Test de Bishop antes de la inducción
Variables bioquímicas	
	Test PartoSure®
	Test AmniSure®

4.1.9.2.- Variables ecográficas

Todas las variables ecográficas estudiadas fueron medidas tras el parto, exceptuando el peso fetal estimado, que se calculó durante la ecografía, aunque su resultado fue ocultado al personal a cargo del manejo clínico de las gestantes. Fueron almacenadas en el programa ViewPoint las capturas ecográficas necesarias para la medición de todas las variables, que se recogen en la tabla 4.4.

Tabla 4.4.- Variables ecográficas a estudio	
Ecografía transabdominal	
Peso fetal estimado (PFE)	
Ecografía transperineal	
Distancia cabeza-periné	
Ecografía transvaginal	
Longitud cervical (basal y compresión)	
Diámetros antero-posterior y transversal (basal y compresión)	
Índice de consistencia cervical (CCI) e índice de consistencia de longitud cervical (CLCI)	
Ángulo cervical anterior y posterior	
Segmento uterino	
Vascularización cervical (Fractional Moving Blood Volume)	
Atributos derivados del análisis de texturas	

4.1.9.3.- Variables sobre el proceso de inducción y parto

Se recogieron diversas variables asociadas al proceso de la inducción y al parto para cada paciente, entre las que destacan las recogidas en la tabla 4.5.

Tabla 4.5.- Variables sobre el proceso de inducción y parto

Método de maduración cervical
Éxito o fracaso de la maduración cervical
Vía de parto (vaginal o cesárea)
Indicación de la cesárea
Tiempo entre el inicio de la maduración y el parto (intervalo o tiempo inducción-parto)
Parto vaginal en las primeras 24 horas tras el inicio de la maduración cervical
Parto vaginal en las primeras 36 horas tras el inicio de la maduración cervical

4.1.9.4.- Variables resultado

Entre las variables descritas asociadas al proceso de inducción y parto, las variables resultado que se han considerado más relevantes según la literatura disponible, y por tanto fueron escogidas como variables resultado del estudio, fueron las siguientes (tabla 4.6):

- Variable resultado principal: parto mediante cesárea tras la inducción de parto. Se han analizado por separado todas las cesáreas (por cualquier indicación), las cesáreas por fracaso de inducción o por detención de la dilatación, y las cesáreas solo por fracaso de inducción, diseñándose los modelos de predicción para cada subgrupo.
- Variables resultado secundarias:
 - Fracaso de la maduración cervical. Considerando el éxito de la maduración cervical como la consecución de un Bishop >6 tras el tiempo máximo de uso del método de maduración o el inicio de la fase activa de parto, se estudió la variable fracaso de maduración cervical desde dos puntos de vista. Por un lado, el fracaso de maduración cervical en global, por no haber conseguido alcanzar la fase activa bien por Bishop desfavorable o bien porque la maduración cervical se detuvo por otros motivos, como la taquisistolia o el riesgo de pérdida de bienestar fetal. Por otro lado, se analizaron solo las mujeres con fracaso de la maduración cervical únicamente por causas cervicales (Bishop).

- Parto vaginal en las primeras 24 horas y en las primeras 36 horas tras el inicio de la maduración cervical. Para el estudio de estas dos variables, aquellas mujeres con parto vaginal en ≥ 24 o ≥ 36 horas respectivamente, así como aquellas con parto mediante cesárea, fueron tratadas como censuradas. Así pues, para el análisis de estas dos variables, se realizó tanto un análisis comparativo, considerándolas variables dicotómicas, así como una aproximación mediante análisis de supervivencia, empleando la variable tiempo inducción-parto.

Tabla 4.6.- Variables resultado	
Parto mediante cesárea tras inducción de parto	Cesárea por cualquier indicación
	Cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación
	Cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación
Fracaso de la maduración cervical	Fracaso de maduración por cualquier causa
	Fracaso de maduración por causa cervical
Parto vaginal en las primeras 24 horas tras el inicio de la maduración cervical	
Parto vaginal en las primeras 36 horas tras el inicio de la maduración cervical	

4.1.9.5.- Variables neonatales

Los datos referentes a los recién nacidos fueron obtenidos de los cuidados habituales que reciben en sus primeras horas de vida, recogándose las siguientes variables (tabla 4.7):

Tabla 4.7.- Variables neonatales
Peso neonatal
Sexo neonatal
Apgar al minuto y a los 5 minutos
Equilibrio ácido-base en arteria umbilical
Ingreso en Unidad Neonatal (indicación, diagnóstico al alta, morbilidad, mortalidad)

4.2.- Gestión de datos

Se diseñó una base de datos en formato Microsoft Access (Microsoft, Redmond, WA, USA), protegida con contraseña, en la que se registraron las variables a estudio, las variables resultado y la variable “código caso”. La base de datos fue diseñada de modo que, en su exportación, fuese eliminado cualquier dato de carácter personal de las participantes.

La recogida de datos se ejecutó en 3 fases:

- Tras incluir a la gestante en el estudio, se recogieron todos los datos referentes a la valoración pre-inducción.
- Tras el parto, se completaron los datos sobre la inducción y el parto, así como la valoración posnatal del recién nacido.
- Tras analizar las imágenes y realizar las mediciones de las variables ecográficas a estudio, se completó toda esta información en la base de datos.

Esta base de datos ha seguido las Normas de Buena Práctica (NBP) en bases de datos, quedando registrada en el volumen de seguridad del sistema informático del Hospital Universitario Cruces, de modo que solo pudiera ser gestionada desde equipos informáticos con acceso restringido mediante claves de acceso personalizado.

Se ha garantizado en todo momento el estricto cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, especialmente en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros, por lo que no se utilizó ni hizo público ningún dato que pueda identificar a las pacientes.

4.3.- Diseño estadístico

El enfoque del análisis estadístico del estudio fue establecido al diseñar del proyecto. Para la planificación del análisis estadístico y su ejecución se contó con la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

El análisis estadístico ha sido ejecutado con el programa SPSS (versión 26.0; IBM, Armonk, NY, USA), así como con el software estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Se han considerado con significación estadística los valores con $p < 0,05$.

4.3.1.- Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de las variables en la muestra a estudio. Para las variables categóricas se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión adecuadas en función de las características distribucionales de los datos (media y desviación estándar en variables continuas de distribución normal, mediana y rango intercuartil en variables continuas de distribución no normal). Para evaluar la normalidad en la distribución de los valores de las variables continuas se empleó el test de Shapiro-Wilk.

4.3.2.- Análisis univariable

Las variables categóricas fueron analizadas mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en función el número esperado de eventos por celda.

Para analizar variables continuas con distribución normal se emplearon pruebas paramétricas, como el test T de Student. Las variables continuas con distribución no normal fueron analizadas con pruebas no paramétricas, como U de Mann-Whitney.

La correlación interobservador fue evaluada mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) con modelo aleatorio de dos factores, y mediante análisis de Bland-Altman. Para ello, se escogieron 60 mujeres de forma aleatoria, y se midieron las correspondientes variables ecográficas por dos operadores distintos, cegando los resultados del otro operador.

4.3.3.- Modelos de predicción multivariable

Una vez realizado el análisis estadístico bivariado, se escogieron únicamente las variables que alcanzaron la significación estadística para poder ser incluidas en los modelos de predicción multivariable de cada una de las variables resultado.

Previo al diseño de los modelos de predicción, se ha realizado una matriz de correlaciones para cada una de las variables resultado, identificando así las variables estudiadas con una alta relación entre ellas, de modo que no sean incluidas ambas en el modelo de predicción.

El objetivo de los modelos de regresión es la predicción de la ocurrencia de una variable resultado en función de varias variables predictoras o independientes. Según la distribución de la variable resultado se emplearon distintas aproximaciones estadísticas. El análisis de variables dicotómicas se realizó mediante regresión logística multivariable, mientras que el análisis de las variables continuas que impliquen tiempo fue llevado a cabo mediante análisis de supervivencia (regresión de Cox).

Se han probado distintas combinaciones de variables antes de escoger los modelos, construyéndolos hacia atrás o por eliminación (backward). En los modelos de predicción, todas las variables independientes incluidas fueron estadísticamente significativas. Para cada modelo de predicción, se ha expuesto el grado de significación, coeficiente y error estándar de cada variable incluida, así como el odds ratio con su intervalo de confianza al 95%. Se ha evaluado la calibración de los modelos utilizando el test de Hosmer-Lemeshow y el R^2 de Nagelkerke.

La capacidad de predicción máxima de los modelos de predicción multivariable ha sido evaluada calculando el área bajo la curva (AUC) ROC (Receiver Operating Characteristic), que se muestra con su intervalo de confianza al 95%. Para cada variable resultado, se exponen además las curvas ROC con su área bajo la curva para el test de Bishop, los factores maternos y/o factores ecográficos. En las variables resultado en las que algún atributo de texturas haya formado parte del modelo de predicción final, la curva ROC se expone incluyendo y excluyendo los atributos de texturas.

Se han comparado las distintas AUC ROC mediante el test de DeLong. Las tasas de detección de los modelos predictivos han sido calculadas para una tasa de falsos positivos de un 5% y 10%.

4.4.- Aspectos éticos

A cada participante se le ha entregado y ha firmado un consentimiento informado (CI) de inclusión en estudios observacionales en Obstetricia al inicio del control de la gestación y/o en el momento del parto. En dicho documento se informa a todas las embarazadas de que parte de los datos recogidos durante su asistencia pueden ser empleados para estudios observacionales con el objetivo de mejorar el control de la gestación y del parto.

Además, para la participación en el presente estudio, se ha entregado a todas las gestantes una hoja informativa y han dado su consentimiento mediante la firma de un documento de consentimiento informado específico (anexos 1 y 2). No se inició ningún procedimiento del estudio hasta la obtención del consentimiento informado por escrito por parte de la embarazada.

Siguiendo los procedimientos establecidos, el proyecto fue presentado para su evaluación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Cruces, obteniendo un dictamen favorable (Código CEIC E14/04) (anexo 3). El proyecto se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004).

Todos las participantes fueron debidamente informadas por los investigadores, quienes obtuvieron su consentimiento informado por escrito de manera previa a su inclusión en el estudio, garantizándose el cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente, la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal, y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

4.5.- Fuentes de financiación del proyecto

Para la ejecución de este proyecto de investigación se obtuvo financiación de las siguientes entidades:

- Beca Fundación Gangoiti. Año 2014-2015. Nombre del proyecto: Análisis cuantitativo de la vascularización del cérvix uterino. Cuantía: 10.000 €.
- Programa de red guipuzcoana de Ciencia, Tecnología e innovación. Convocatoria del año 2015. Nombre del proyecto: Modelos predictivos basados en análisis de texturas aplicada a imágenes biomédicas. Aplicación a obstétrica y cirugía vascular. ALTAIR. (CEIC E14/04). Cuantía: 77.000€.

5. RESULTADOS



Capítulo sujeto a confidencialidad por la autora

6. DISCUSIÓN



6.1.- Justificación del estudio

La tasa de inducción de parto ha aumentado considerablemente en los últimos años, con el consiguiente riesgo teórico de aumento en la tasa de cesárea. Por ejemplo, basándonos en el registro de partos de nuestro hospital, la tasa de inducción de parto se ha incrementado de un 19% a un 29% entre los años 2000 y 2019.

Por ello, el manejo de la inducción de parto y la predicción de su resultado se ha convertido en uno de los retos de la Obstetricia moderna. El sistema de evaluación cervical mediante tacto vaginal, aspecto clave en el equilibrio riesgo-beneficio clínico de la inducción, es clásico pero con escasa capacidad de predicción. Si bien varios grupos de investigación han estudiado otras variables que han demostrado una mejor capacidad de predicción que el test de Bishop, no existe a día de hoy acuerdo entre la comunidad científica sobre cual es el mejor sistema que pueda sustituir al actual (114, 126, 153, 228, 246, 249, 326, 373).

Nuestro proyecto se basa en la hipótesis de que, mediante el análisis de las imágenes ecográficas adquiridas previamente a la inducción de parto, podremos estudiar variables que, sumadas a las variables clínicas habituales, permitan diseñar modelos predictivos más precisos que el método de evaluación cervical actual (test de Bishop).

Para ello, nuestro proyecto se ha llevado a cabo en varias fases de trabajo. Inicialmente, basándonos en una cohorte prospectiva, se analizaron diversas variables asociadas a la inducción de parto, incorporando además nuevas tecnologías para el estudio de la imagen médica. En base a estas variables, posteriormente se han diseñado modelos de predicción del resultado de la inducción de parto, que podrían facilitar la toma de decisiones clínicas y la individualización en el manejo de la inducción.

6.2.- Diseño del estudio

El presente estudio sobre la predicción del resultado de la inducción de parto ha sido llevado a cabo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces, entre julio de 2014 y febrero de 2017. Se planteó el estudio con un diseño de cohortes prospectivo. De este modo, al ingresar las gestantes en nuestro hospital para la inducción de parto, se pudieron recoger diversas variables previamente a la inducción, así como todas las variables resultado tras concluir el proceso de inducción-parto. Al tratarse de un estudio observacional, el manejo obstétrico de la inducción del parto de estas gestantes no se vio modificado respecto a la práctica clínica habitual, ceñida a los protocolos de nuestro servicio. Para evitar sesgos, toda la información recogida en la valoración pre-inducción, exceptuando la puntuación en el test de Bishop, fue ocultada a los profesionales encargados del manejo clínico de la inducción y el parto, asegurando así una actitud obstétrica homogénea en todas las embarazadas de nuestra muestra y que no se viera influenciada por los datos recogidos en la valoración previa a la inducción.

Las variables recogidas antes de la inducción, fundamentalmente las ecográficas, si bien no están dentro de la práctica clínica habitual en la valoración pre-inducción, son de fácil obtención para los obstetras, y su tiempo de adquisición no condiciona un incremento sustancial en el tiempo de atención a cada gestante.

Entre el personal que ha formado parte del equipo investigador se encuentran tanto médicos adjuntos como médicos residentes, lo cual hace que el estudio sea un fiel reflejo de la actividad asistencial habitual de un hospital universitario con personal en formación como es el nuestro. Por otro lado, para el desarrollo de las herramientas informáticas necesarias para el análisis de la imagen médica, se ha establecido una colaboración con el Centro Tecnológico Vicomtech-IK4.

Todas las gestantes que participaron en el estudio fueron debidamente informadas y firmaron el consentimiento informado para poder ser incluidas en el mismo. Se creó una base de datos específica para el estudio, garantizándose la anonimización de los datos personales de las embarazadas, de acuerdo con la legislación vigente respecto a la protección de datos. En cuanto al análisis estadístico de todos los datos recogidos, el estudio ha contado con el apoyo de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

6.3.- Definición del éxito de la inducción de parto

La primera cuestión que debemos tener en consideración al hablar de la inducción de parto es la definición del concepto de éxito o fracaso de la misma. La gran heterogeneidad de variables resultado descritas en la bibliografía supone una dificultad a la hora de comparar los resultados. De este modo, por ejemplo, una misma variable ecográfica puede tener relación significativa con un determinado resultado pero no con otro.

Desde un punto de vista conceptual, el objetivo de la inducción de parto es conseguir que una gestante entre en fase activa de parto cuando previamente se encontraba en fase latente. Dicho esto, parece lógico pensar que una inducción de parto exitosa es aquella en la que la embarazada entra en fase activa de parto, y diversos autores se han referido a esta variable resultado (alcanzar la fase activa de parto) en sus estudios (195-197).

Sin embargo, el fin último de la inducción de parto es conseguir finalizar la gestación por vía vaginal, pues si no creyésemos que esto fuese a ser factible, realizaríamos una cesárea electiva de entrada. Esta variable resultado (vía de parto) es quizás la más útil tanto para los profesionales como para las embarazadas, habiendo sido empleada como variable resultado principal en numerosos trabajos (112, 152, 154, 198, 199).

Respecto a la vía de parto tras inducción (vaginal vs cesárea), un factor a considerar sería la indicación de las cesáreas que se realizan. Si el objetivo es valorar el éxito o fracaso de una inducción de parto, quizás no debiéramos tener en cuenta las cesáreas que se hayan practicado por otros motivos que no estén tan asociados al proceso de inducción, como por ejemplo las cesáreas por no descenso de la presentación. De este modo, algunos grupos de trabajo han tenido en cuenta en sus resultados únicamente las cesáreas realizadas por fracaso de inducción o por detención de la dilatación (370) o bien han realizado un subanálisis de sus datos analizando solamente estas (126, 326). Esta restricción en las indicaciones de las cesáreas condiciona la necesidad de un mayor tamaño muestral en los estudios, pues una proporción nada desdeñable de gestantes con cesáreas por otras causas van a ser excluidas del análisis.

Además de estas dos variables resultado (alcanzar la fase activa de parto y la vía de parto), en numerosos trabajos la variable resultado que se ha tenido en consideración es la variable tiempo: intervalo inducción-parto, parto vaginal en menos de 24 horas, parto vaginal en menos de 36 horas, etc. (113, 114, 126, 153, 207, 208). Sin embargo, este

enfoque temporal puede que no tenga especial relevancia clínica, salvo quizás una posible mejora en el circuito de asistencia de las gestantes con inducción de parto. Siendo capaces de identificar aquellas gestantes cuya inducción de parto va a tener una mayor duración, se podría plantear un distinto manejo de la misma. Por ejemplo, se podría comenzar la inducción en otra zona hospitalaria que no sea el área de partos, como la planta de hospitalización, o bien, como algunos grupos de trabajo ya sugieren, iniciar la inducción de parto en el domicilio en lugar de ingresadas (181, 374).

En nuestro estudio hemos analizado todas estas variables resultado (vía de parto, éxito o fracaso de maduración, parto vaginal en menos de 24 y 36 horas), para que los resultados de nuestros modelos de predicción puedan ser comparados con los resultados de la bibliografía disponible. Por un lado, la variable resultado principal que hemos analizado es la vía de parto (vaginal frente a cesárea), subdividiendo las cesáreas en tres grupos en función de su indicación: todas las cesáreas, cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación, y cesáreas únicamente por fracaso de inducción.

Por otro lado, se ha analizado el éxito frente al fracaso de maduración cervical, considerándose una maduración cervical exitosa aquella en la que se obtiene un test de Bishop >6 tras el tiempo máximo de uso del método de maduración o se alcanza la fase activa de parto. Hemos analizado el fracaso de maduración cervical en global (incluye las gestantes con test de Bishop desfavorable y aquellas en las que la maduración cervical se detuvo por motivos como la taquisistolia o el riesgo de pérdida de bienestar fetal) y el fracaso de la maduración únicamente por causas cervicales (test de Bishop desfavorable). Se ha dividido la variable fracaso de maduración en estos dos subgrupos para diferenciar a aquellas gestantes con un fracaso de maduración debido al cérvix, pues a priori es en ellas en las que las variables estudiadas asociadas al cuello podrían tener una mayor relación.

Por último, se han estudiado las variables parto vaginal en menos de 24 horas y en menos de 36 horas, tanto como variables dicotómicas como mediante análisis de supervivencia teniendo en cuenta el tiempo inducción-parto. Para el análisis de supervivencia se han tratado como censurados los datos de las gestantes con parto vaginal en más de 24 y 36 horas respectivamente, así como las que finalizan en cesárea, siendo éste un enfoque similar al propuesto por otros autores previamente (126, 207).

6.4.- Variables relacionadas con el resultado de la inducción

Son numerosos los factores descritos en la bibliografía como potencialmente relacionadas con el resultado de la inducción de parto. En nuestro trabajo hemos llevado a cabo una revisión de esta bibliografía publicada a este respecto, intentando así incluir en nuestro estudio una gran mayoría de estas variables. De nuevo debemos recalcar que la única variable que se emplea en la práctica clínica habitual para la valoración de las gestantes previamente a la inducción es el test de Bishop.

La puntuación en este test de Bishop suele condicionar el uso de uno u otro método para la maduración cervical: con cérvix inmaduro suelen emplearse prostaglandinas o balón intracervical, mientras que con un cérvix maduro suele practicarse amniorrexis y administración de oxitocina. La valoración del estado del cérvix a través del test de Bishop es una herramienta sencilla, aunque tiene inconvenientes, como su subjetividad y su baja capacidad de predicción del resultado de la inducción (146, 147).

En los resultados de nuestro estudio, la puntuación en el test de Bishop se relaciona de forma estadísticamente significativa con varias de nuestras variables resultado (cesárea por cualquier indicación, fracaso de maduración por cualquier causa o por causa cervical, parto vaginal en menos de 24 y 36 horas), sin embargo, no mantiene la significación estadística al ser incluida en los modelos de predicción, por lo que fue excluida de todos los modelos finales excepto del modelo de predicción del parto vaginal en menos de 24 horas.

Respecto a esta variable resultado (parto vaginal en menos de 24 horas), el test de Bishop forma parte del modelo de predicción mediante regresión logística (OR=1.836) y mediante análisis de supervivencia con regresión de Cox (HR=1.246), siendo estos valores similares a los publicados por Pandis (HR=1.14) o por Rane (HR=1.289) (153, 207).

El área bajo la curva ROC en la predicción de las variables resultado mediante el test de Bishop es de 0.55-0.65, valores similares a los publicado en la bibliografía (252, 370), y que muestran una pobre capacidad de predicción de este test. De modo paralelo, las tasas de detección del test de Bishop, para una tasa de falsos positivos de un 5%, no superan el 15% para ninguna de las variables resultado.

Diversas características maternas se han asociado también con el resultado de la inducción de parto. Aunque una menor edad materna ha sido asociada con mejores resultados tras la

inducción (115, 119), en nuestra muestra no hemos encontrado diferencias significativas entre ésta y las variables resultado. Respecto a las características antropométricas de la embarazada, tanto la altura como el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la ganancia ponderal durante la gestación han sido también asociados con el resultado de la inducción (119, 125, 126, 128-130). En la muestra de embarazadas de nuestro trabajo, no hemos encontrado asociación entre la ganancia ponderal y las variables resultado, mientras que el peso (antes de la gestación y en la inducción), IMC (antes de la gestación y en la inducción) y la altura si que se asocian con algunas de ellas. Cabe destacar el IMC en la inducción, que se asocia prácticamente con todas las variables resultado, y esta asociación se mantiene en el análisis de regresión logística, por lo que permanece en los modelos finales de predicción de los tres subgrupos de cesáreas (OR=1.130, OR=1.098 y OR=1.260), el parto vaginal en menos de 36 horas (OR=0.903), y el modelo de análisis de supervivencia para el parto vaginal en menos de 24 horas (HR=0.954) y 36 horas (HR=0.959).

En cuanto a la raza materna, no hemos encontrado diferencias entre ella y las variables resultado, así como tampoco con el modo de concepción (excepto en el parto vaginal en menos de 24 horas, $p=0.002$). Debemos tener en cuenta que la raza caucásica es la mayoritaria en nuestra muestra (86%), por lo que no se podría descartar que exista relación entre la raza y las variables resultado en otras poblaciones con distinta proporción étnica.

Entre las características obstétricas asociadas con el resultado de la inducción, la paridad es una de las variables más estudiadas, y que para algunos autores tiene un papel fundamental en el éxito de la inducción (111, 113-115). Por ello, la paridad es una de las variables que más se repite entre los modelos de predicción publicados (126, 199, 248, 252, 364, 366, 368, 370, 371). En nuestra muestra, solo el 27.5% de las gestantes fueron múltiparas. Solo se encontró una relación estadísticamente significativa entre la paridad y el parto vaginal en menos de 24 y 36 horas, manteniéndose además esta relación en los modelos de predicción mediante regresión logística (OR=3.452 y OR=5.430 respectivamente) y en la regresión de Cox (HR=4.761 y HR=5.293 respectivamente). Estos resultados son similares a los obtenidos por Chandra (OR=7.10 para parto vaginal en menos de 24 horas) (112).

Respecto al antecedente de cesárea anterior, se asocia a una mayor probabilidad de finalización mediante cesárea tras inducción de parto (116, 118), aunque los trabajos en los

que se ha estudiado este factor son escasos. En nuestra muestra, el antecedente de cesárea previa se asocia de forma estadísticamente significativa con la cesárea por cualquier indicación y la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación, así como con el parto vaginal en menos de 36 horas. Además, el antecedente de cesárea previa es una de las variables incluidas en el modelo de predicción de la cesárea por fracaso de inducción o por detención de la dilatación (OR=5.462).

Sobre la edad gestacional en el momento de la inducción y su relación con el éxito o fracaso de la misma, los resultados publicados en la literatura son contradictorios (124), si bien, en general, una mayor edad gestacional se ha asociado a una mayor tasa de cesárea, habiendo sido incluida esta variable en diversos modelos de predicción (116, 365, 367, 368). En nuestra muestra, hemos encontrado asociación entre las semanas de gestación en el momento de la inducción y el parto vaginal en menos de 36 horas, así como también con la cesárea por cualquier indicación, permaneciendo como variable independiente en el modelo de predicción de esta última (OR=1.807). Este valor de odds ratio es similar a los publicados por Tolcher (OR=1.141) (365).

En el 72.5% de las gestantes de nuestra muestra, el motivo de la inducción de parto fue el embarazo prolongado ($\geq 41+5$ semanas de gestación según el protocolo de nuestro centro). Según nuestros datos, existe una relación estadísticamente significativa entre la inducción por embarazo prolongado y la cesárea por cualquier indicación, así como con el parto vaginal en menos de 36 horas. En la bibliografía disponible se ha descrito la asociación entre la causa de la inducción y los resultados de la misma, aunque la evidencia científica es escasa. Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Parkes (132).

Respecto al método de inducción empleado, el uso de dinoprostona vaginal se ha asociado en nuestra muestra con una menor tasa de cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación, y con una menor tasa de fracaso de maduración cervical por causas cervicales. Esta significación no se mantuvo al ejecutar los modelos de predicción.

Si hacemos referencia a los factores bioquímicos, no hemos encontrado relación significativa entre el test PartoSure® y el test AmniSure® con las variables resultado. Ambos test son los empleados en práctica habitual en nuestro centro como prueba bioquímica complementaria ante la sospecha de amenaza de parto prematuro y rotura prematura de bolsa amniótica, y ambos detectan en vagina la presencia de la proteína alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1). Aunque su uso está cada vez más generalizado en

la amenaza de parto prematuro, en lugar del test de fibronectina fetal o el IGFBP-1 (*insulin-like growth factor binding protein 1*), no hemos encontrado bibliografía sobre su posible aplicación en la predicción del resultado de la inducción de parto.

En nuestro trabajo, las variables ecográficas han sido las más ampliamente estudiadas. En los últimos años numerosos artículos han descrito una mayor capacidad de predicción de estas variables frente a los factores maternos, el test de Bishop o los factores bioquímicos.

La principal variable ecográfica, citada en múltiples artículos sobre predicción del resultado de la inducción de parto, es la longitud cervical. La adquisición de esta medida, por vía transvaginal, está muy generalizada en la asistencia diaria en obstetricia, fundamentalmente en la valoración de la amenaza de parto prematuro y en la predicción del mismo. En nuestro estudio, hemos comprobado mediante un análisis interobservador, que la correlación en las mediciones entre dos observadores es excelente, tanto para la medición en situación basal como en compresión (coeficiente de correlación interobservador 0.98 y 0.91 respectivamente), tal y como mostraron en su trabajo el grupo de García-Simón (375), aunque en el análisis de Bland-Altman sí que se encontraron errores sistemáticos en la medición en compresión. En la bibliografía publicada, una menor longitud cervical se asocia con mejores resultados tras la inducción de parto, como una mayor tasa de parto vaginal, mayor tasa de parto vaginal en las primeras 24 horas y menor tiempo hasta el parto (111, 126, 153, 154, 207, 229, 376).

En nuestros datos, hemos obtenido resultados similares a estos, observando que la longitud cervical, tanto en basal como en compresión, se correlaciona con todas las variables resultado de nuestro trabajo. Una mayor longitud cervical se asocia, en el análisis univariable, a una mayor tasa de cesárea (por cualquier indicación, por fracaso de inducción o detención de la dilatación, y por fracaso de inducción), mayor tasa de fracaso en la maduración cervical (por cualquier causa o por causas cervicales), y a una menor tasa de parto vaginal en las primeras 24 y 36 horas. Además, la longitud cervical ha mantenido su significación estadística en el análisis multivariable. La longitud cervical basal está incluida como variable independiente en el modelo de predicción de la cesárea por cualquier indicación (OR=1.086), cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación (OR=1.083), fracaso de maduración cervical por cualquier causa (OR=1.060) y parto vaginal en las primeras 36 horas (OR=0.934). Estos datos concuerdan con los odds ratio publicados por Peregrine (199) para la predicción del parto por cesárea (OR=1.07) y

por Migliorelli (370) para la predicción del parto por cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación (OR=1.065). Por otro lado, la longitud cervical medida en compresión forma parte de los modelos de predicción de la cesárea por fracaso de inducción (OR=1.242) y del fracaso de maduración por causa cervical (OR=1.110), así como es una de las variables incluidas en el análisis de regresión de Cox para el parto vaginal en menos de 24 horas (HR=0.935) y menos de 36 horas (HR=0.931).

Con los valores de la longitud cervical basal y en compresión, calculamos el índice de consistencia de longitud cervical (CLCI), a partir de la fórmula publicada por Hyodo en 2013 (236). El CLCI se asocia en el análisis univariable, con la cesárea por cualquier causa, la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación, y con el parto vaginal en menos de 24 y 36 horas, aunque finalmente no fue incluido en ninguno de los modelos de predicción, al perder la significación estadística en el análisis multivariable. No hemos encontrado ningún trabajo en el que se estudie la relación entre este índice y la inducción de parto, el único artículo publicado es el de Hyodo, en el que describe por primera vez el índice y lo enfoca a la posible predicción del parto prematuro (236).

El diámetro antero-posterior cervical ha sido empleado para el cálculo del índice de consistencia cervical (155, 233), si bien no hemos encontrado ninguna publicación en la que se estudien ni el diámetro antero-posterior ni el diámetro transversal de forma individual como posibles variables relacionadas con el pronóstico de la inducción de parto. Según nuestro análisis, ambos diámetros, medidos tanto en posición basal como en compresión, tienen buena correlación interobservador, con coeficientes de correlación intraclase entre 0.77 y 0.91 para las cuatro variables, y sin haberse detectado errores sistemáticos en su medición en el análisis de Bland-Altman. Por otro lado, tanto el diámetro antero-posterior como el transversal, medidos en posición basal o en compresión, se asocian de forma significativa prácticamente con todas las variables resultado en el análisis univariable, y en el análisis multivariable, al menos uno de estos diámetros forma parte de cada uno de los modelos de predicción. La ventaja del diámetro antero-posterior es su adquisición en la misma imagen ecográfica en la que se mide la longitud cervical (corte medio sagital del cérvix uterino). Aunque para la medición del diámetro transversal es preciso un nuevo corte ecográfico, en nuestra experiencia el tiempo de adquisición del mismo no demora sustancialmente el tiempo de exploración.

Con los valores del diámetro antero-posterior basal y en compresión hemos calculado el índice de consistencia cervical (CCI), tal y como describió Parra-Saavedra en 2011 (233). En nuestro análisis, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el índice de consistencia cervical y las variables resultado. Estos resultados concuerdan con los publicados por Migliorelli en 2019, en los que no observaron asociación entre el CCI y la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación (155).

Respecto a los ángulos cervicales anterior y posterior, ambos han sido relacionados con el resultado tras las inducción de parto. La bibliografía publicada sobre el ángulo cervical anterior es escasa, aunque en los artículos disponibles los resultados arrojan resultados favorables (245, 246). Existe una mayor evidencia sobre el ángulo cervical posterior, aunque los resultados publicados son contradictorios, con la mayoría de los trabajos mostrando resultados a favor (114, 198, 247, 248) y algunos otros en contra de su relación con el resultado de la inducción (254, 377). En nuestro análisis, hemos encontrado una buena correlación interobservador para ambos ángulos (coeficiente de correlación intraclase 0.84 para el ángulo cervical anterior y 0.86 para el posterior), aunque en el análisis de Bland-Altman se encontraron errores sistemáticos en su medición. No se han encontrado diferencias significativas entre estos dos ángulos y ninguna de las variables a estudio, resultados similares a los obtenidos por otros autores previamente (254, 377).

El grosor del segmento uterino ha sido estudiado en los últimos años como marcador del riesgo de rotura uterina en las mujeres con una cesárea previa, así como posible factor ecográfico asociado al parto prematuro (259, 266). En cuanto a la asociación entre el segmento uterino y el resultado de la inducción de parto, solo hemos encontrado un artículo publicado recientemente, en el que no encontraron asociación entre ambos (270). Sin embargo, según nuestros datos, el segmento uterino podría ser una variable prometedora en este campo. La correlación interobservador en su medición por vía transvaginal es excelente (coeficiente de correlación intraclase 0.96), sin haberse encontrado errores sistemáticos en dicha medición. En el análisis univariable, hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el grosor del segmento uterino y prácticamente todas las variables resultado (excepto el fracaso de maduración por cualquier causa), y esta asociación se mantiene en los modelos de predicción del parto vaginal en menos de 24 y 36 horas (OR=0.809 y OR=0.858 respectivamente) y en el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox para el parto vaginal en menos de 24 y 36 horas (HR=0.860 y HR=0.893 respectivamente). Dado que el grosor del segmento uterino disminuye de forma

fisiológica a medida que una gestante inicia el trabajo de parto espontáneo, parece lógico pensar que esta variable pueda tener asociación con el pronóstico de la inducción, y nuestros datos así lo muestran.

Mediante un abordaje transperineal es posible cuantificar la distancia cabeza-periné. Este factor, que podría ser comparable con la altura de la presentación dentro del test de Bishop, fue asociado con el éxito de la inducción por Eggebo en el año 2008 (157). Sin embargo, en nuestros resultados, no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la distancia cabeza-periné y ninguna de las variables resultado estudiadas.

Entre las variables ecográficas que hacen referencia a características fetales, en este trabajo hemos estudiado el peso fetal estimado como posible factor asociado con el pronóstico de la inducción. Respecto a la correlación entre el peso fetal estimado antes de la inducción de parto y el peso al nacimiento, los resultados publicados en la literatura son contradictorios (288, 289). Según nuestro análisis, existe una buena concordancia entre ambas variables (coeficiente de correlación intraclase 0.88), razón por la cual decidimos incluirla en los subsiguientes análisis. Diversos artículos han investigado la asociación entre el peso fetal estimado y el resultado de la inducción, con resultados opuestos (117, 199, 277, 278, 378, 379). En nuestros datos, existe una asociación estadísticamente significativa entre el peso fetal estimado y la cesárea por cualquier indicación, la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación y el parto vaginal en menos de 24 y 36 horas. Así mismo, el peso fetal estimado (en kg) es una de las variables independientes en el modelo de predicción de la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación (OR=5.272), del parto vaginal en menos de 24 horas (OR=0.202 y HR=0.415) y del parto vaginal en menos de 36 horas (OR=0.239 y HR=0.388). Entre los principales modelos de predicción del resultado de la inducción descritos en la literatura, únicamente el modelo propuesto por Migliorelli (370) incluye esta variable, con un odds ratio de 3.965 para la predicción de la cesárea por fracaso de inducción o detención de la dilatación.

Como parte de la descripción de las características del cérvix uterino, hemos estimado su grado de vascularización a partir del parámetro Fractional Moving Blood Volume (FMBV). Esta variable, descrita por Rubin (293, 294), permite cuantificar la vascularización de un tejido a partir de la imagen ecográfica obtenida mediante Power Doppler. El FMBV ha sido empleado en múltiples trabajos para la estimación de la vascularización en diversos tejidos, como el pulmón o el cerebro fetal (297-303, 305, 306, 308, 309). El único trabajo en el que

se ha aplicado el FMBV en el cérvix uterino es el publicado por Ierullo en 2011, en el que se describe su factibilidad técnica así como su posible aplicación en el parto prematuro (159).

Basándonos en la hipótesis de que los cuellos con características más favorables, presentarán un mayor grado de vascularización, hemos investigado la posible asociación entre el FMBV del cérvix uterino previo a la inducción, obtenido mediante ecografía transvaginal en 2D, y el resultado tras la inducción de parto. Desafortunadamente, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el parámetro FMBV (ni en sístole ni diástole, así como modificando el PRF) y ninguna de las variables resultado.

La estimación de la vascularización del cérvix mediante ecografía 3D, en lugar de 2D, no fue incluida en el protocolo de estudio por diversos motivos. En primer lugar, la dificultad técnica para medir el volumen cervical mediante tecnología VOCAL™, que implica determinar la región de interés en varios cortes ecográficos, lo cual conlleva un mayor tiempo de procesamiento de la imagen. Este exceso de tiempo nos hace pensar en una difícil aplicación en la práctica clínica. En segundo lugar, no está claro que los parámetros de vascularización cervical derivados de la ecografía 3D sean reproducibles (311). Por último, en los dos trabajos publicados sobre la vascularización cervical en 3D y el resultado de la inducción de parto, los resultados no han sido muy prometedores (313, 314), aunque sería necesaria más evidencia para descartar su utilidad.

En los últimos años se han producido grandes avances en el estudio de la imagen médica. El análisis de texturas tiene por objetivo describir pequeños cambios, no perceptibles para el ojo humano, en la distribución de los píxeles dentro de una región de interés. Para ejecutar este análisis de texturas en las imágenes del cérvix uterino obtenidas mediante ecografía transvaginal en 2D, se ha empleado una aproximación a través de métodos estadísticos basada en matrices de co-ocurrencia, de modo que, de cada región de interés, se han obtenido las principales características descritas por Haralick (331). Para la extracción de estos atributos en cada imagen, hemos dispuesto de un software informático específico para este proyecto. De este modo, los atributos de mayor relevancia han sido incorporados a nuestro análisis estadístico como parte de las variables ecográficas. Se ha encontrado asociación entre algún atributo de texturas y todas las variables resultado, formando parte de los modelos de predicción de la cesárea por fracaso de inducción (*cluster prominence* OR=1.062), del fracaso de maduración por cualquier causa (*cluster prominence* OR=1.011; *run entropy* OR=0.976; *dependence variance* OR=1.005), del

fracaso de maduración por causa cervical (*dependence variance* OR=1.007) y del parto vaginal en menos de 24 horas (*sum-squares* OR=0.991; *difference entropy* OR=0.988). En vista a los resultados obtenidos en nuestros datos, podríamos concluir que el análisis de texturas, si bien no modifica el área bajo la curva ROC de forma estadísticamente significativa en nuestros modelos, sí que contribuye al incremento de las tasas de detección de los modelos, por lo que podrían tener utilidad en la práctica.

Existe poca evidencia sobre la aplicación de las texturas en el cérvix uterino enfocado a la inducción de parto, pero con los resultados obtenidos creemos que esta línea de investigación podría tener un papel relevante en el análisis de la imagen ecográfica obtenida previamente a la inducción de parto.

Dentro de las diversas variables ecográficas descritas en la literatura que han sido asociadas con el pronóstico de la inducción de parto, algunas de ellas no han sido incluidas en este estudio, por diversos motivos. En cuanto a las variables adquiridas por vía transperineal, únicamente se ha incluido la distancia cabeza-periné. Respecto a la distancia cabeza-sínfisis y al ángulo de progresión, la bibliografía disponible sobre su utilidad en inducción de parto es escasa, pues estas variables han sido estudiadas más ampliamente como parte de la ecografía intraparto. Se decidió incluir la distancia cabeza-periné debido a que es la correspondencia de la altura de la presentación valorada mediante tacto vaginal.

Se descartó la posición de la cabeza fetal valorada por vía abdominal puesto que la mayoría de los artículos publicados sobre ella exponen una escasa utilidad de esta variable en la predicción del resultado de la inducción (156, 249, 285, 286), debido quizás a que ésta puede modificarse sustancialmente a lo largo del proceso del parto.

Para la obtención del volumen cervical, es precisa una captura en modo 3D, y posteriormente un procesado de la imagen, en el que se delimite el área del cérvix en imágenes seriadas. Este procesamiento de la imagen es muy laborioso, motivo por el cual se decidió no incluirla dentro del estudio.

Respecto a la elastografía, es necesaria la adquisición de instrumentos específicos para su obtención, por lo que fue descartada. Por último, en cuanto a los histogramas, estos constituyen un análisis de texturas mediante métodos estadísticos de primer orden, y que a priori podría aportar menos información que la aproximación más compleja que finalmente se ha ejecutado.

6.5.- Modelos de predicción del resultado de la inducción

El resultado de la inducción de parto ha sido asociado a numerosos factores, sin embargo, la capacidad de predicción de cada una de estas variables de forma aislada es baja. Por ello, múltiples autores han propuesto el uso de modelos de predicción multivariable, mediante los cuales, se incrementan tanto el área bajo la curva ROC como las tasas de detección de los modelos de predicción.

En este trabajo se ha diseñado un modelo de predicción para cada una de las variables resultado, combinando los diversos factores incluidos en el estudio. Dentro del proceso de selección de las variables que fuesen a formar parte de cada modelo, han prevalecido las variables medidas en el momento de la inducción frente a aquellas más alejadas de la misma (por ejemplo: IMC al inicio de la gestación vs IMC en la inducción), en caso de que ambas fueran válidas para ser incluidas en el modelo. Además, al presentar los modelos de predicción, se han presentado las curvas ROC de los modelos tanto incluyendo como excluyendo los atributos de las texturas, pues para su obtención son necesarias herramientas informáticas específicas, cuyo uso en la práctica clínica es aún lejano.

El diseño prospectivo del estudio ha asegurado una correcta recogida de los datos de la exploración de cada gestante, facilitando la incorporación de los datos obtenidos mediante ecografía. En contraposición, en los modelos predictivos publicados basados en estudios de diseño retrospectivo, a pesar de contener un mayor número de gestantes, los datos son obtenidos generalmente a partir de registros de partos, con la pérdida de fiabilidad en la información que esto podría conllevar (365-369, 371). Por otro lado, dado que en estos estudios retrospectivos los datos se extraen de las variables medidas en práctica habitual, los factores ecográficos no están incluidos como variables independientes en el modelo de predicción, con la posible reducción en las tasas de detección de los modelos que ello supone. A pesar del inconveniente del diseño retrospectivo, estos modelos de predicción del parto mediante cesárea tras inducción alcanzan unas áreas bajo la curva ROC de 0.71 en el trabajo de Tolcher (365) hasta 0.81 en el estudio de Alavifard (369), que son comparables a las obtenidas en trabajos de diseño prospectivo (126, 199, 248, 251, 252, 364, 370).

En nuestro modelo de predicción para el parto por cesárea (por cualquier indicación) tras inducción de parto, se incluyeron finalmente como variables independientes el índice de masa corporal (IMC) en la inducción, las semanas de gestación, la longitud cervical basal y el diámetro antero-posterior basal. Excluyendo esta última, el resto de variables forman también parte del modelo de predicción propuesto por Rane en 2005 (126), si bien en el suyo, junto con la paridad y la edad materna, se obtuvo un AUC ROC de 0.82, ligeramente superior a la de nuestro modelo (AUC ROC 0.798), aunque con una menor tasa de detección (sensibilidad 21% frente a 35.8% en nuestro modelo, fijando la tasa de falsos positivos en un 5%).

En el trabajo de Migliorelli la variable resultado a predecir es la cesárea por fracaso de inducción o por detención de la dilatación, excluyendo de su análisis el resto de cesáreas indicadas por otras causas (370). El modelo que proponemos en este trabajo comparte con el de Migliorelli el IMC, la longitud cervical y el peso fetal estimado, a los que se añade al antecedente de cesárea y el diámetro antero-posterior cervical, obteniéndose un AUC ROC de 0.868, ligeramente superior a la del modelo de Migliorelli (0.82), aunque con similares tasas de detección entre ambos modelos (44.1% versus 44.8% en nuestro modelo, para una tasa de falsos positivos de un 5%).

Respecto a la cesárea únicamente por fracaso de inducción, en ninguno de los artículos previamente comentados se valoró específicamente esta variable resultado, aunque en nuestro trabajo los resultados obtenidos son muy satisfactorios. En este modelo de regresión logística multivariable, basado únicamente en tres variables (IMC, longitud cervical en compresión y diámetro transversal en compresión) se alcanzó un área bajo la curva ROC de 0.948, con una buena tasa de detección (77.8%, para una tasa de falsos positivos 5%). De todos los modelos de predicción diseñados en nuestro trabajo, este es con diferencia el que alcanza una mayor AUC ROC y mejor tasa de detección, con cifras cercanas a las que serían necesarias para ser empleado en práctica clínica.

A tenor de los resultados en las áreas bajo la curva ROC y las tasas de detección de los modelos de predicción de los tres grupos de cesáreas, se puede deducir que, a medida que acotamos las indicaciones de las cesáreas e intentamos predecir aquellas que son por motivos más asociados al cérvix, la capacidad de predicción de los modelos mejora. Cuando el objetivo a predecir es amplio (cesárea por cualquier indicación), la capacidad de predicción es menor que si el objetivo es más concreto (cesárea por fracaso de inducción).

En cuanto al fracaso de maduración, son menos numerosos los autores que han enfocado sus trabajos en el análisis de esta variable resultado (195-197). Sus artículos están enfocados fundamentalmente a la comparación entre la longitud cervical y el test de Bishop como factores asociados con el fracaso de inducción, siendo Park el único que propone un modelo multivariable basado en la longitud cervical y las semanas de gestación (197). En los modelos que proponemos en este trabajo para la predicción del fracaso de maduración, por cualquier causa o únicamente por motivos cervicales (test de Bishop desfavorable), las mejores tasas de detección y áreas bajo la curva ROC se obtienen combinando factores ecográficos (longitud cervical y diámetro transversal) con atributos de texturas. En el fracaso de maduración por cualquier causa, el AUC ROC asciende de 0.707 a 0.766 añadiendo los atributos extraídos del análisis de texturas, mientras que en el fracaso de maduración por causa cervical el AUC es incluso algo mayor (0.809 y 0.838 incluyendo las texturas).

Los dos últimos modelos son aquellos diseñados para la predicción del parto vaginal en menos de 24 y 36 horas, enfocados mediante regresión logística y mediante análisis de supervivencia. Diversos autores han escogido esta variable resultado en sus trabajos (113, 114, 126, 153, 207, 208). Comparando nuestros modelos con los propuestos por Pandis (153) y por Rane (207), en todos ellos la paridad, el valor en el test de Bishop y la longitud cervical son factores asociados al parto vaginal en menos de 24 horas en el análisis mediante regresión de Cox, añadiéndose en nuestro modelo además otros factores (IMC, diámetro antero-posterior y transversal, segmento uterino y peso fetal estimado).

6.6.- Aplicación clínica de los modelos de predicción

El proceso de inducción-parto es sumamente complejo, siendo múltiples los condicionantes que pueden tener lugar a lo largo del mismo y que modifiquen su curso. Como se ha expuesto previamente, la predicción del resultado de la inducción basada en variables individuales es baja, y empleando modelos multivariable, si bien la predicción mejora, sigue siendo moderada, y lejana aún de una tasa de detección razonable para emplear estos modelos en la práctica asistencial.

El único modelo de predicción de los expuestos en este trabajo que alcanza un área bajo la curva ROC y una tasa de detección lo suficientemente buenas como para poder ser implementados en la práctica sería el modelo de predicción de la cesárea por fracaso de inducción (AUC ROC 0.948, tasa de detección 77.8%).

En la aplicación en práctica clínica de cualquier modelo de predicción se debe tener en cuenta la repercusión de los falsos positivos y falsos negativos del modelo. La tasa de falsos positivos de un modelo de predicción se incrementa a medida que aumenta la tasa de detección. Basándonos en la cesárea tras inducción de parto como variable resultado, los falsos positivos implican una incorrecta clasificación de un cierto número de embarazadas, a las que se les ofrecerá una cesárea programada en lugar de una inducción de parto, cuando con esta segunda opción habrían conseguido un parto vaginal. Dados los riesgos que conlleva la cesárea respecto al parto vaginal (mayor morbimortalidad materna y neonatal, mayor tiempo de ingreso, mayor coste económico), la repercusión de la tasa de falsos positivos sería muy negativa, y aunque no está claro cuál sería el punto de corte máximo para poder implementar el modelo, parece razonable que sea menor de un 5%.

En cuanto a los falsos negativos, suponen proponer una inducción de parto a un cierto número de mujeres cuando finalmente su inducción fracasará y se les acabará realizando una cesárea. Estos falsos negativos tampoco son deseables, pues incrementan el tiempo de ingreso y el uso de recursos, aunque quizás su repercusión es menor que la de los falsos positivos.

Otro factor a considerar previamente a la implementación de un modelo de predicción es su validación. Mediante el proceso de validación interna se prueba la fiabilidad del modelo en un subgrupo de pacientes de la muestra sobre la que fue diseñado, para así comprobar que no sea un posible sobredimensionamiento la justificación de las buenas tasas de

detección y áreas bajo la curva ROC obtenidas. Con la validación externa, se prueba el algoritmo en una muestra de pacientes distinta, lo que permitiría la generalización de sus resultados. No en todos los modelos publicados en la bibliografía se ha llevado a cabo este protocolo de validación. Entre los modelos de predicción de cesárea tras inducción que hemos mencionado hasta ahora, consta la validación interna en el de Kawakita, Alavifard, Migliorelli, Levine y Rossi, y únicamente estos dos últimos ejecutaron tras la validación interna una validación externa (en 8466 mujeres y 940383 mujeres respectivamente) (367-371). En nuestro estudio, los resultados de los modelos de predicción aun están lejos de tener la suficiente precisión como para ser aplicados en práctica clínica, por lo que sería necesario perfeccionar los modelos antes de pasar a una fase de validación.

Recientemente, han sido publicadas en formato web de libre acceso dos calculadoras que facilitan el cálculo de riesgo de finalización en cesárea tras la inducción de parto, basadas en los trabajos del grupo de Levine y Rossi (Levine; <http://www.uphs.upenn.edu/labor-induction-calculator/>; Rossi: <https://ob.tools/iol-calc>). Con estas calculadoras se obtiene la probabilidad de cesárea para cada paciente en concreto. Sin embargo, aun no existe suficiente evidencia para escoger una de las calculadoras para la práctica habitual, ni tampoco para establecer un punto de corte de probabilidad a partir del cual el riesgo de cesárea es lo suficientemente alto como para recomendar una cesárea electiva de entrada.

6.7.- Fortalezas y limitaciones del estudio

En nuestro estudio existen diversos aspectos a destacar. El hecho de que haya sido llevado a cabo en un hospital público con un alto volumen asistencial y que además hayan participado en él tanto médicos adjuntos como médicos residentes, hace que los resultados se asemejen a los de la práctica clínica habitual. Por otro lado, los profesionales que participan en el estudio son distintos que los que manejan el proceso de inducción y parto de las gestantes según los protocolos del hospital. Al ocultar la información adquirida previamente a la inducción se asegura una reducción en los sesgos.

Su diseño prospectivo garantiza un mayor rigor en la recogida de los datos respecto a los estudios retrospectivos, y facilita asimismo la adquisición de ciertas variables que no forman parte de la práctica clínica habitual, como las variables ecográficas, que aportan una mayor tasa de detección a los modelos de predicción.

Se cumplió el objetivo de tamaño muestral previsto, incluyéndose inicialmente 299 gestantes, si bien en el análisis final 34 de ellas fueron finalmente excluidas por diversos motivos. Este tamaño muestral es comparable al de otros trabajos publicados sobre la predicción del resultado de la inducción de parto (152, 153, 199, 208, 248, 251, 364, 376).

Ciertas limitaciones en nuestro estudio deben ser tenidas en cuenta. El hecho de que haya sido llevado a cabo en un único hospital dificulta la generalización o extrapolación de los resultados a otras poblaciones y a otros centros, en los cuales los protocolos de manejo de la inducción de parto sean distintos, así como las características de la población. Tampoco fueron contemplados en el diseño inicial los procesos de validación.

Otra limitación del trabajo es la inclusión de gestantes con inducción de parto programada, en horario de mañana, para facilitar la adquisición de las variables ecográficas por parte del personal investigador. Este hecho supone una reducción en el número de mujeres incluidas, así como una posible modificación en las indicaciones de las inducciones. La mayoría de las gestantes que ingresan para inducción programada lo hacen por embarazo prolongado (en nuestra muestra suponen el 72.5% de las inducciones), mientras que la mayoría de las que ingresan durante el resto del día son por rotura prematura de membranas (según el registro de partos de nuestro centro, más del 50% de las inducciones en global son por este motivo).

Por otro lado, se han incluido tanto nulíparas como multíparas, distintas indicaciones de la inducción y distintos métodos de maduración cervical empleados. Aunque esta inclusión más generalizada de pacientes se asemeja más a la práctica habitual, también puede conllevar una menor precisión y fiabilidad de los modelos de predicción.

Respecto a las variables estudiadas en nuestro trabajo, ciertas variables ecográficas no son adquiridas en las exploraciones rutinarias, como serían las variables medidas en compresión, los ángulos cervicales, el segmento uterino o la distancia cabeza-periné. En todas ellas, se ha llevado a cabo un análisis de correlación interobservador, que muestra buenos resultados en la mayoría de ellas. Por tanto podríamos decir que todas estas variables ecográficas incluidas en el estudio son reproducibles, si bien harían falta más estudios previos a su implementación.

6.8.- Futuras líneas de investigación

El enfoque de la medicina en los últimos años ha cambiado radicalmente, desde la medicina del “tratamiento”, en la que se resuelven los problemas, a la medicina de la “predicción y la prevención”, en la que se intenta evitar ciertas patologías y sus posibles complicaciones. Idealmente el futuro de la medicina debería dirigirse hacia una medicina individualizada, en la que se pueda detectar, mediante algoritmos específicos y en el mismo momento en el que se atiende a la paciente, los riesgos que presenta para su proceso en concreto, y modificar nuestra actitud terapéutica en función de esta predicción.

La hipótesis de nuestro trabajo se fundamenta en la posible utilidad de los modelos de predicción multivariable para el pronóstico del resultado de la inducción de parto. Con los datos obtenidos, y dado que cada variable estudiada, individualmente, no alcanza la suficiente capacidad de predicción, creemos que este enfoque combinando variables sería la mejor opción para intentar resolver este problema clínico. Aun con esto, las tasas de detección de los modelos obtenidos no alcanzan la suficiente potencia, para una tasa de falsos positivos realista, como para ser implementados en la práctica clínica.

Como se ha expuesto previamente, aproximadamente una de cada cuatro gestantes finaliza su embarazo mediante una inducción de parto, que, en nuestro centro, es manejada de un modo homogéneo, siguiendo los protocolos implementados en el servicio. Sin embargo, existen distintos métodos de maduración cervical, y a día de hoy se escoge uno u otro en función de las características clínicas de las mujeres y fundamentalmente de la indicación de la inducción. Puede que este enfoque en la elección del método de inducción sea demasiado simplista, y quizás debamos incluir otras variables en nuestro algoritmo de decisión. En definitiva, con nuestros modelos de predicción les estaríamos dando a las embarazadas, y a los clínicos que las atienden, un riesgo de cesárea elevado tras la inducción, pero no estamos aportando ninguna opción terapéutica alternativa que mejore este resultado. Por tanto, dentro de las líneas de investigación futuras sobre inducción de parto se podría abordar la cuestión de la individualización del método de inducción en base, de nuevo, a algoritmos predictivos.

Por otro lado, con el incremento en la cantidad de artículos publicados sobre inducción de parto y la predicción de su resultado, cada vez es más necesaria la homogeneización de las variables resultado que definen el éxito o fracaso de la inducción. Si existiera consenso

a este respecto entre las diversas sociedades científicas, los distintos autores y grupos de trabajo, la comparación entre los resultados de los estudios sería factible y las líneas de investigación podrían dirigirse hacia una misma dirección.

Dado que el proceso de inducción-parto es dinámico, con múltiples eventos que pueden acontecer y modificar su curso, quizás la predicción del resultado final de la inducción en base a la valoración antes de comenzar la misma sea insuficiente. Puede que la modificación de variables intraparto (evaluación cervical, variaciones en el registro cardiotocográfico, ecografía transperineal intraparto, etc.) también contribuya a mejorar la predicción de los algoritmos. En esta línea están trabajando algunos grupos, y puede que a futuro este sea uno de los caminos que nos arrojen cierta evidencia (281).

Respecto a los diversos factores asociados con el pronóstico de la inducción, sobre muchos de ellos aun se está investigando, y puede que la capacidad de predicción de nuestros algoritmos no sea la deseada porque aun no hayamos encontrado las variables, maternas o fetales, que más modifiquen el pronóstico. La evidencia sobre ciertas variables ecográficas, como la longitud cervical, es muy amplia, pero puede que nuevas herramientas, como la elastografía o el análisis de texturas, aporten una información distinta y más precisa sobre la estructura del cuello uterino. Además, en las aplicaciones informáticas de los sistemas sanitarios existe un gran volumen de imágenes médicas almacenadas, y la inteligencia artificial podría tener un papel relevante en su manejo. Por ejemplo, si automáticamente una herramienta informática identificase las imágenes del cérvix uterino de las embarazadas y extrajera datos contenidos en ellas (como los atributos de texturas), la información de la que dispondríamos en la práctica clínica sería inmensa.

En definitiva, existen aun muchas incógnitas a resolver antes de implementar en la práctica habitual cualquier modelo de predicción del resultado de la inducción de parto, a pesar de que la mayoría de los modelos han demostrado ser superiores al test de Bishop. Con la evidencia de la que disponemos, ninguno de los modelos descritos, incluidos los nuestros, presenta la suficiente capacidad de predicción, para una baja tasa de falsos positivos, como para ser escogido aun en la práctica asistencial, por lo que a futuro debemos continuar recabando información que nos permita depurar y mejorar estos modelos.

7. CONCLUSIONES



1. La adquisición de variables ecográficas, la cuantificación de la vascularización cervical y el análisis de texturas previo a la inducción de parto son factibles y reproducibles.
2. Existe relación significativa entre numerosas variables clínicas y ecográficas, incluido el análisis de textura, antes de la inducción de parto y las variables resultado.
3. El grado de vascularización cervical no se asocia significativamente con las variables resultado de la inducción de parto.
4. Los modelos de predicción multivariable, que incluyen variables ecográficas, son los que alcanzan mejor capacidad de predicción de las variables resultado de la inducción de parto.
5. La capacidad de predicción de los modelos multivariable es significativamente mejor que la capacidad de predicción del test de Bishop.

8. BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

1. Cunningham FG, Williams JW. Chapter 6: Parturition. Williams Obstetrics 23rd Edition. 2011:136-72.
2. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):105-13.
3. Csapo A. Progesterone block. *Am J Anat*. 1956;98(2):273-91.
4. Lopez Bernal A, Rivera J, Europe-Finner GN, Phaneuf S, Asboth G. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:435-51.
5. Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):289-96.
6. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1988;10:436-90.
7. Phaneuf S, Europe-Finner GN, Carrasco MP, Hamilton CH, Lopez Bernal A. Oxytocin signalling in human myometrium. *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:453-67.
8. Mitchell BF, Fang X, Wong S. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? *Rev Reprod*. 1998;3(2):113-22.
9. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:46-51.
10. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(6):734-41.
11. Higuchi T, Tadokoro Y, Honda K, Negoro H. Detailed analysis of blood oxytocin levels during suckling and parturition in the rat. *J Endocrinol*. 1986;110(2):251-6.
12. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(6):356-69.
13. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science*. 1982;215(4538):1396-8.
14. Mitchell MD, Romero RJ, Edwin SS, Trautman MS. Prostaglandins and parturition. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):623-32.
15. Green K, Bygdeman M, Topozada M, Wiqvist N. The role of prostaglandin F₂alpha in human parturition. Endogenous plasma levels of 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin F₂alpha during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;120(1):25-31.
16. Romero R, Munoz H, Gomez R, Parra M, Polanco M, Valverde V, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1996;54(3):187-91.

17. Casey ML, MacDonald PC. The initiation of labor in women: regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. *Semin Perinatol.* 1986;10(4):270-5.
18. Giussani DA, Jenkins SL, Mecnas CA, Winter JA, Honnebier BO, Wu W, et al. Daily and hourly temporal association between delta4-androstenedione-induced preterm myometrial contractions and maternal plasma estradiol and oxytocin concentrations in the 0.8 gestation rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):1050-5.
19. Nathanielsz PW. Comparative studies on the initiation of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(2):127-32.
20. Nathanielsz PW, Jenkins SL, Tame JD, Winter JA, Guller S, Giussani DA. Local paracrine effects of estradiol are central to parturition in the rhesus monkey. *Nat Med.* 1998;4(4):456-9.
21. Maiti K, Paul JW, Read M, Chan EC, Riley SC, Nahar P, et al. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium. *Endocrinology.* 2011;152(6):2448-55.
22. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2924-30.
23. Csapo AI, Resch B, Csapo EF, Salau G. Effects of antiprogesterone on pregnancy. I. Midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(2):176-83.
24. Sugimoto Y, Yamasaki A, Segi E, Tsuboi K, Aze Y, Nishimura T, et al. Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. *Science.* 1997;277(5326):681-3.
25. Young IR. The comparative physiology of parturition in mammals. *Front Horm Res.* 2001;27:10-30.
26. Walsh SW, Stanczyk FZ, Novy MJ. Daily hormonal changes in the maternal, fetal, and amniotic fluid compartments before parturition in a primate species. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(4):629-39.
27. Cookson VJ, Chapman NR. NF-kappaB function in the human myometrium during pregnancy and parturition. *Histol Histopathol.* 2010;25(7):945-56.
28. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1156-60.
29. MacLennan AH. The role of relaxin in human reproduction. *Clin Reprod Fertil.* 1983;2(2):77-95.
30. MacLennan AH, Nicolson R, Green RC. Serum relaxin in pregnancy. *Lancet.* 1986;2(8501):241-3.

31. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomaki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):779-85.
32. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide in parturition. *BJOG.* 2000;107(5):581-93.
33. Jones SA, Brooks AN, Challis JR. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(4):825-30.
34. Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc.* 1998;57(1):113-22.
35. Li XQ, Zhu P, Myatt L, Sun K. Roles of glucocorticoids in human parturition: a controversial fact? *Placenta.* 2014;35(5):291-6.
36. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:136-49.
37. Wetzka B, Sehringer B, Schafer WR, Biller S, Hor C, Benedek E, et al. Expression patterns of CRH, CRH receptors, and CRH binding protein in human gestational tissue at term. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111(3):154-61.
38. Potestio FA, Zakar T, Olson DM. Glucocorticoids stimulate prostaglandin synthesis in human amnion cells by a receptor-mediated mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1205-10.
39. Whittle WL, Patel FA, Alfaidy N, Holloway AC, Fraser M, Gyomerey S, et al. Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. *Biol Reprod.* 2001;64(4):1019-32.
40. Terzidou V, Sooranna SR, Kim LU, Thornton S, Bennett PR, Johnson MR. Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):237-46.
41. Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):535-60.
42. Buckingham JC, Selden R, Danforth DN. Connective tissue changes in the cervix during pregnancy and labor. *Ann N Y Acad Sci.* 1962;97:733-42.
43. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26(1):7-13.
44. Read CP, Word RA, Ruscheinsky MA, Timmons BC, Mahendroo MS. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction.* 2007;134(2):327-40.
45. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod.* 2011;84(5):1053-62.

46. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(6):662-6.
47. Granstrom L, Ekman G, Ulmsten U, Malmstrom A. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(10):1198-202.
48. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):300-7.
49. Myers KM, Paskaleva AP, House M, Socrate S. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater.* 2008;4(1):104-16.
50. Anderson J, Brown N, Mahendroo MS, Reese J. Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening. *Endocrinology.* 2006;147(1):130-40.
51. Ruschinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. *Matrix Biol.* 2008;27(5):487-97.
52. Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2002;57(1-2):217-24.
53. Mowa CN, Jesmin S, Sakuma I, Usip S, Togashi H, Yoshioka M, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(12):1665-74.
54. Varayoud J, Ramos JG, Bosquiazzo VL, Munoz-de-Toro M, Luque EH. Mast cells degranulation affects angiogenesis in the rat uterine cervix during pregnancy. *Reproduction.* 2004;127(3):379-87.
55. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(6):353-61.
56. Obstetrics ACoPB-. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-97.
57. Zhang J, Yancey MK, Henderson CE. U.S. national trends in labor induction, 1989-1998. *J Reprod Med.* 2002;47(2):120-4.
58. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(1):1-65.
59. Zhang X, Joseph KS, Kramer MS. Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):124 e1-7.

60. Mealing NM, Roberts CL, Ford JB, Simpson JM, Morris JM. Trends in induction of labour, 1998-2007: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(6):599-605.
61. Patterson JA, Roberts CL, Ford JB, Morris JM. Trends and outcomes of induction of labour among nullipara at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(6):510-7.
62. Ekeus C, Lindgren H. Induced Labor in Sweden, 1999-2012: A Population-Based Cohort Study. *Birth.* 2016;43(2):125-33.
63. Schwarz C, Schafers R, Loytved C, Heusser P, Abou-Dakn M, Konig T, et al. Temporal trends in fetal mortality at and beyond term and induction of labor in Germany 2005-2012: data from German routine perinatal monitoring. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):335-43.
64. Dublin S, Johnson KE, Walker RL, Avalos LA, Andrade SE, Beaton SJ, et al. Trends in elective labor induction for six United States health plans, 2001-2007. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(11):904-11.
65. Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(6):486 e1-9.
66. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):435 e1-6.
67. Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr.* 2013;167(11):1053-9.
68. Parikh L, Singh J, Timofeev J, Zahn CM, Istwan NB, Rhea DJ, et al. Timing and consequences of early term and late term deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(11):1158-62.
69. Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):600-7.
70. Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: A review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):628-33.
71. Little SE, Caughey AB. Induction of Labor and Cesarean: What is the True Relationship? *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(2):269-81.
72. Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):917-22.
73. Levine LD, Hirshberg A, Srinivas SK. Term induction of labor and risk of cesarean delivery by parity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1232-6.
74. Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):287-93.
75. Lightly K, Weeks AD. Induction of labour should be offered to all women at term: FOR: Induction of labour should be offered at term. *BJOG.* 2019;126(13):1598.

76. Saccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):629-36.
77. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513-23.
78. Souter V, Painter I, Sitcov K, Caughey AB. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):273 e1- e11.
79. Dogl M, Romundstad P, Berntzen LD, Fremgaard OC, Kirial K, Kjollesdal AM, et al. Elective induction of labor: A prospective observational study. *PLoS One.* 2018;13(11):e0208098.
80. Grobman WA. Costs of elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(2):363-8.
81. Hersh AR, Skeith AE, Sargent JA, Caughey AB. Induction of labor at 39 weeks of gestation versus expectant management for low-risk nulliparous women: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):590 e1- e10.
82. Walker KF, Dritsaki M, Bugg G, Macpherson M, McCormick C, Grace N, et al. Labour induction near term for women aged 35 or over: an economic evaluation. *BJOG.* 2017;124(6):929-34.
83. Kaimal AJ, Little SE, Odibo AO, Stamilio DM, Grobman WA, Long EF, et al. Cost-effectiveness of elective induction of labor at 41 weeks in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):137 e1-9.
84. Seijmonsbergen-Schermer AE, Scherjon S, de Jonge A. Induction of labour should be offered to all women at term: AGAINST: Induction of labour should not be offered to all women at term: first, do no harm. *BJOG.* 2019;126(13):1599.
85. Boulvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(2):131-8.
86. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour--a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(1):56-61.
87. Hildingsson I, Karlstrom A, Nystedt A. Women's experiences of induction of labour--findings from a Swedish regional study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):151-7.
88. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guideline. Induction of Labour- Clinical Guideline (NICE, NHS); 2008 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>].
89. Bulletins CoP. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-97.
90. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J, Society of O, Gynaecologists of C. Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(9):840-60.
91. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG.* 2009;116(5):626-36.

92. Chauhan SP, Ananth CV. Induction of labor in the United States: a critical appraisal of appropriateness and reducibility. *Semin Perinatol.* 2012;36(5):336-43.
93. Coates D, Makris A, Catling C, Henry A, Scarf V, Watts N, et al. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228196.
94. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(1):61-72.
95. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Clinical Practice Obstetrics C, Special C. Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(9):840-57.
96. Park HS, Romero R, Lee SM, Park CW, Jun JK, Yoon BH. Histologic chorioamnionitis is more common after spontaneous labor than after induced labor at term. *Placenta.* 2010;31(9):792-5.
97. Triebwasser JE, VanArtsdalen J, Kobernik EK, Seiler K, Langen ES. Assessing Maternal and Fetal Risks Associated with Prolonged Induction of Labor. *Am J Perinatol.* 2019;36(5):455-9.
98. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):273 e1-9.
99. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):21-31.
100. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):51 e1-6.
101. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PLoS One.* 2013;8(1):e54858.
102. Brun R, Spoerri E, Schaffer L, Zimmermann R, Haslinger C. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):265.
103. ACOG Practice Bulletin No. 205: Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e110-e27.
104. Dy J, DeMeester S, Lipworth H, Barrett J. No. 382-Trial of Labour After Cesarean. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(7):992-1011.
105. Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, et al. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):262-9.
106. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2581-9.

107. Harper LM, Cahill AG, Boslaugh S, Odibo AO, Stamilio DM, Roehl KA, et al. Association of induction of labor and uterine rupture in women attempting vaginal birth after cesarean: a survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):51 e1-5.
108. Palatnik A, Grobman WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):358 e1-6.
109. Sanchez-Ramos L, Gaudier FL, Kaunitz AM. Cervical ripening and labor induction after previous cesarean delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):513-23.
110. Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):573-84.
111. Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1030-2.
112. Chandra S, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):2-6.
113. Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, et al. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1361-7.
114. Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):538-49.
115. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):261-7.
116. Hernandez-Martinez A, Pascual-Pedreno AI, Bano-Garnes AB, Melero-Jimenez MR, Tenias-Burillo JM, Molina-Alarcon M. Predictive model for risk of cesarean section in pregnant women after induction of labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):529-38.
117. Prado CA, Araujo Junior E, Duarte G, Quintana SM, Tonni G, Cavalli Rde C, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(21):3511-8.
118. Rossi AC, Prefumo F. Pregnancy outcomes of induced labor in women with previous cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(2):273-80.
119. Crane JM, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC. Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15(5):319-23.
120. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):1003-10.
121. Favilli A, Acanfora MM, Bini V, Radicchi R, Di Renzo GC, Gerli S. Single indication of labor induction with prostaglandins: is advanced maternal age a risk factor for cesarean section? A matched retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(7):665-8.

122. Gerli S, Favilli A, Giordano C, Bini V, Di Renzo GC. Single indications of induction of labor with prostaglandins and risk of cesarean delivery: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):926-31.
123. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, et al. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;374(9):813-22.
124. Caughey AB, Nicholson JM, Cheng YW, Lyell DJ, Washington AE. Induction of labor and cesarean delivery by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):700-5.
125. Frederiks F, Lee S, Dekker G. Risk factors for failed induction in nulliparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2479-87.
126. Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Models for the prediction of successful induction of labor based on pre-induction sonographic measurement of cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(5):315-22.
127. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1315-21.
128. Torricelli M, Voltolini C, Conti N, Bocchi C, Severi FM, Petraglia F. Weight gain regardless of pre-pregnancy BMI and influence of fetal gender in response to labor induction in postdate pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):1016-9.
129. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG.* 2011;118(5):578-88.
130. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):128 e1-7.
131. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, Desale S, Driggers RW. Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):53 e1-5.
132. Parkes I, Kabiri D, Hants Y, Ezra Y. The indication for induction of labor impacts the risk of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(2):224-8.
133. Gabbay-Benziv R, Hadar E, Ashwal E, Chen R, Wiznitzer A, Hirsch L. Induction of labor: does indication matter? *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(6):1195-201.
134. Torricelli M, Voltolini C, Vellucci FL, Conti N, Bocchi C, Severi FM, et al. Fetal gender effects on induction of labor in postdate pregnancies. *Reprod Sci.* 2013;20(6):670-4.
135. Ashwal E, Hadar E, Chen R, Aviram A, Hirsch L, Gabbay-Benziv R. Effect of fetal gender on induction of labor failure rates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(24):3009-13.
136. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD006843.

137. Ahner R, Egarter C, Kiss H, Heinzl K, Zeillinger R, Schatten C, et al. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(5):1513-7.
138. Blanch G, Oláh KS, Walkinshaw S. The presence of fetal fibronectin in the cervicovaginal secretions of women at term--its role in the assessment of women before labor induction and in the investigation of the physiologic mechanisms of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):262-6.
139. Droulez A, Girard R, Dumas AM, Mathian B, Berland M. Prediction of successful induction of labor: a comparison between fetal fibronectin assay and the Bishop score. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37(7):691-6.
140. Sciscione A, Hoffman MK, DeLuca S, O'Shea A, Benson J, Pollock M, et al. Fetal fibronectin as a predictor of vaginal birth in nulliparas undergoing preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):980-5.
141. Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):243-9.
142. Dogl M, Skogvoll E, Heimstad R. Cervical insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) to predict spontaneous onset of labor and induction to delivery interval in post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(1):57-62.
143. Vallikkannu N, Lam WK, Omar SZ, Tan PC. Insulin-like growth factor binding protein 1, Bishop score, and sonographic cervical length: tolerability and prediction of vaginal birth and vaginal birth within 24 hours following labour induction in nulliparous women. *BJOG*. 2017;124(8):1274-83.
144. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD010762.
145. Bishop EH. Pelvic Scoring for Elective Induction. *Obstet Gynecol*. 1964;24:266-8.
146. Hendrix NW, Chauhan SP, Morrison JC, Magann EF, Martin JN, Jr., Devoe LD. Bishop score: a poor diagnostic test to predict failed induction versus vaginal delivery. *South Med J*. 1998;91(3):248-52.
147. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, van der Post JA, Pajkrt E, Opmeer BC, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2013;30(8):625-30.
148. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):564-72.
149. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):805-11.
150. Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):475-82.

151. Ivars J, Garabedian C, Devos P, Therby D, Carlier S, Deruelle P, et al. Simplified Bishop score including parity predicts successful induction of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:309-14.
152. Elghorori MR, Hassan I, Dartey W, Abdel-Aziz E. A way to lend objectivity to Bishop score. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(4):311-6.
153. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaidis KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):623-8.
154. Daskalakis G, Thomakos N, Hatzioannou L, Mesogitis S, Papantoniou N, Antsaklis A. Sonographic cervical length measurement before labor induction in term nulliparous women. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):34-8.
155. Migliorelli F, Rueda C, Angeles MA, Banos N, Posadas DE, Gratacos E, et al. Cervical consistency index and risk of Cesarean delivery after induction of labor at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):798-803.
156. Verhoeven CJ, Mulders LG, Oei SG, Mol BW. Does ultrasonographic foetal head position prior to induction of labour predict the outcome of delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(2):133-7.
157. Eggebo TM, Heien C, Okland I, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Ultrasound assessment of fetal head-perineum distance before induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):199-204.
158. Hoesli IM, Surbek DV, Tercanli S, Holzgreve W. Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 2D-sonography. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;64(2):115-9.
159. Ierullo AM, Fernandez S, Palacio M, Gratacos E, Hernandez-Andrade E. Cervical blood perfusion assessed using power Doppler-derived estimation of fractional moving blood volume: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):57-61.
160. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, Korzeniewski SJ, Yeo L, Chaiworapongsa T, et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):152-61.
161. Jorn H, Kalf K, Schwann R, Rath W. Grey-scale texture analysis of the cervix in pregnancy. *Ultraschall Med.* 2006;27(4):347-54.
162. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD003101.
163. Ulmsten U, Ekman G, Belfrage P, Bygdeman M, Nyberg C. Intracervical versus intravaginal PGE2 for induction of labor at term in patients with an unfavorable cervix. *Arch Gynecol.* 1985;236(4):243-8.

164. Egarter C, Kofler E, Fitz R, Husslein P. Is induction of labor indicated in prolonged pregnancy? Results of a prospective randomised trial. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;27(1):6-9.
165. Justus Hofmeyr G. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(5):777-94.
166. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD001338.
167. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD000941.
168. Koc O, Duran B, Ozdemirci S, Albayrak M, Koc U. Oxytocin versus sustained-release dinoprostone vaginal pessary for labor induction of unfavorable cervix with Bishop score ≥ 4 and ≤ 6 : a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):790-8.
169. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:84.
170. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003246.
171. Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD002865.
172. McColgin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Jr., Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):71-7.
173. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD000451.
174. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD002862.
175. Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(4):306-12.
176. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003250.
177. Lokkegaard E, Lundstrom M, Kjaer MM, Christensen IJ, Pedersen HB, Nyholm H. Prospective multi-centre randomised trial comparing induction of labour with a double-balloon catheter versus dinoprostone. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):797-802.
178. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD001233.
179. Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):418-29.

180. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2017;124(6):891-9.
181. Wise MR, Marriott J, Battin M, Thompson JMD, Stitely M, Sadler L. Outpatient balloon catheter vs inpatient prostaglandin for induction of labour (OBLIGE): a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):190.
182. Kehl S, Ziegler J, Schleussner E, Tuschy B, Berlit S, Kirscht J, et al. Sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term (CRBplus trial): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BJOG*. 2015;122(1):129-36.
183. Kehl S, Weiss C, Wamsler M, Beyer J, Dammer U, Heimrich J, et al. Double-balloon catheter and sequential vaginal prostaglandin E2 versus vaginal prostaglandin E2 alone for induction of labor after previous cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):757-65.
184. Spallicci MD, Chiea MA, Singer JM, Albuquerque PB, Bittar RE, Zugaib M. Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(1):46-50.
185. Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD006901.
186. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Corticosteroids for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003100.
187. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD003103.
188. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD003093.
189. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD003392.
190. Nishi D, Shirakawa MN, Ota E, Hanada N, Mori R. Hypnosis for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD010852.
191. Smith CA. Homoeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD003399.
192. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD002962.
193. Banos N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(3):161-9.

194. Swarnamani K, Smits LS, Palmer K, Mol BW, Davies-Tuck M. Is Cesarean section the right outcome for induction of labor trials? Impact of sample size and primary outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr 10. Epub ahead of print.
195. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L, Degre S, Col JY, Firmin JM, et al. Does ultrasound examination when the cervix is unfavorable improve the prediction of failed labor induction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):357-62.
196. Yang SH, Roh CR, Kim JH. Transvaginal ultrasonography for cervical assessment before induction of labor. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):375-82, quiz 84-5.
197. Park KH. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement in predicting failed labor induction and cesarean delivery for failure to progress in nulliparous women. *J Korean Med Sci.* 2007;22(4):722-7.
198. Paterson-Brown S, Fisk NM, Edmonds DK, Rodeck CH. Preinduction cervical assessment by Bishop's score and transvaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;40(1):17-23.
199. Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):227-33.
200. Friedman EA. Primigravid labor; a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol.* 1955;6(6):567-89.
201. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):824-8.
202. Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, Sundaram R, Beaver J, Fraser W. The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):705-10.
203. Lin MG, Rouse DJ. What is a failed labor induction? *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):585-93.
204. Chelmow D, Kilpatrick SJ, Laros RK, Jr. Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. *Obstet Gynecol.* 1993;81(4):486-91.
205. Bahn SA, Jacobson J, Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. *Obstet Gynecol.* 1998;92(3):403-7.
206. Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):705-9.
207. Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaidis KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):40-4.
208. Rozenberg P, Chevret S, Chastang C, Ville Y. Comparison of digital and ultrasonographic examination of the cervix in predicting time interval from induction to delivery in women with a low Bishop score. *BJOG.* 2005;112(2):192-6.
209. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Defining failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):122 e1- e8.

210. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology B, et al. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):100.
211. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-72.
212. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):312-7.
213. Stamilio D, Carlson LM. Transabdominal ultrasound is appropriate. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):739-43 e1.
214. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Comparison of transabdominal and transvaginal ultrasonography for the assessment of cervical length in the third trimester of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):784-7.
215. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(4):292-6.
216. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1682-9.
217. Khalifeh A, Berghella V. Not transabdominal! *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):739-44 e1.
218. Lewin D, Sadoul G, Sylvain-Leroy BS. Perineal echotomography. A new method of objective measurement of the cervix. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1976;5(5):651-5.
219. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):71-8.
220. Kurtzman JT, Goldsmith LJ, Gall SA, Spinnato JA. Transvaginal versus transperineal ultrasonography: a blinded comparison in the assessment of cervical length at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):852-7.
221. Songserm V, Komwilaisak R, Saksiriwuttho P, Kongwattanakul K. Transperineal versus transvaginal sonographic measurements of cervical length in pregnant women between 16 and 24 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2019;47(7):389-93.
222. Meijer-Hoogeveen M, Stoutenbeek P, Visser GH. Transperineal versus transvaginal sonographic cervical length measurement in second- and third-trimester pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):657-62.
223. Brown JE, Thieme GA, Shah DM, Fleischer AC, Boehm FH. Transabdominal and transvaginal endosonography: evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(4):721-6.

224. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):172-5.
225. Boozarjomehri F, Timor-Tritsch I, Chao CR, Fox HE. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix before labor: presence of cervical wedging is associated with shorter duration of induced labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):1081-7.
226. Bartha JL, Romero-Carmona R, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Bishop score and transvaginal ultrasound for preinduction cervical assessment: a randomized clinical trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):155-9.
227. Gomez Laencina AM, Sanchez FG, Gimenez JH, Martinez MS, Valverde Martinez JA, Vizcaino VM. Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):799-804.
228. Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):568-73.
229. Park KH, Kim SN, Lee SY, Jeong EH, Jung HJ, Oh KJ. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):198-204.
230. 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 labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):500-8.
231. Boelig RC, Suhag A, Guarente J, Orzechowski K, Berghella V. Second-trimester cervical length and outcomes of induction of labor at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(8):1040-4.
232. Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):16-8.
233. Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):44-51.
234. Banos N, Julia C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, et al. Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep.* 2018;8(1):e43-e50.
235. Banos N, Murillo-Bravo C, Julia C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Rios J, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):629-36.
236. M.Hyodo H, Hyodo H, Aisaka K. Introduction of a new index of cervical consistency with transvaginal B-mode ultrasonography. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(7):1320-2.

237. Hosli IM, Tercanli S, Herman A, Kretschmann M, Holzgreve W. In vitro volume measurement by three-dimensional ultrasound: comparison of two different systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):17-22.
238. Farrell T, Cairns M, Leslie J. Reliability and validity of two methods of three-dimensional cervical volume measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):49-52.
239. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, De Smet F, De Moor B, Valentin L. Three-dimensional ultrasound assessment of the cervix for predicting time to spontaneous onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):306-11.
240. Papoutsis D, Daskalakis G, Antonakou A, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Sonographic measurement of cervical volume in nonpregnant women using the geometric formula for a cylinder versus the three-dimensional automated virtual organ computer-aided analysis (vocal). *J Clin Ultrasound.* 2011;39(6):322-8.
241. Sochacki-Wojcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):377-8.
242. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):376 e1-7.
243. Sepulveda-Martinez A, Diaz F, Munoz H, Valdes E, Parra-Cordero M. Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(3):220-5.
244. Farras Llobet A, Regincos Marti L, Higuera T, Calero Fernandez IZ, Gascon Portales A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1881-4.
245. Dagdeviren E, Aslan Cetin B, Aydogan Mathyk B, Koroglu N, Topcu EG, Yuksel MA. Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:87-91.
246. Eser A, Ozkaya E. Uterocervical angle: an ultrasound screening tool to predict satisfactory response to labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(8):1295-301.
247. Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. Pre-induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(5):389-93.
248. Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):145-7.

249. Gokturk U, Cavkaytar S, Danisman N. Can measurement of cervical length, fetal head position and posterior cervical angle be an alternative method to Bishop score in the prediction of successful labor induction? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(11):1360-5.
250. Al-Adwy AM, Sobh SM, Belal DS, Omran EF, Hassan A, Saad AH, et al. Diagnostic accuracy of posterior cervical angle and cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):102-7.
251. Eggebo TM, Okland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):325-31.
252. Cheung CW, Leung TY, Sahota DS, Chan OK, Chan LW, Fung TY, et al. Outcome of induction of labour using maternal characteristics, ultrasound assessment and biochemical state of the cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(12):1406-12.
253. Cromi A, Ghezzi F, Duerig P, Travaglini M, Buttarelli M, Raio L. Sonographic atypical vascular coiling of the umbilical cord. *Prenat Diagn.* 2005;25(1):1-6.
254. Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Pourmousa P, Ghatrehsamani F. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. *Int J Womens Health.* 2011;3:277-80.
255. Uzun I, Sik A, Sevket O, Aygun M, Karahasanoglu A, Yazicioglu HF. Bishop score versus ultrasound of the cervix before induction of labor for prolonged pregnancy: which one is better for prediction of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(14):1450-4.
256. Jastrow N, Vikhareva O, Gauthier RJ, Irion O, Boulvain M, Bujold E. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(4):410-4.
257. Spong CY, Landon MB, Gilbert S, Rouse DJ, Leveno KJ, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):801-7.
258. Sambaziotis H, Conway C, Figueroa R, Elimian A, Garry D. Second-trimester sonographic comparison of the lower uterine segment in pregnant women with and without a previous cesarean delivery. *J Ultrasound Med.* 2004;23(7):907-11; quiz 13-4.
259. Jastrow N, Chaillet N, Roberge S, Morency AM, Lacasse Y, Bujold E. Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(4):321-7.
260. Rozenberg P, Goffinet F, Phillippe HJ, Nisand I. Ultrasonographic measurement of lower uterine segment to assess risk of defects of scarred uterus. *Lancet.* 1996;347(8997):281-4.

261. Gotoh H, Masuzaki H, Yoshida A, Yoshimura S, Miyamura T, Ishimaru T. Predicting incomplete uterine rupture with vaginal sonography during the late second trimester in women with prior cesarean. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):596-600.
262. Bujold E, Jastrow N, Simoneau J, Brunet S, Gauthier RJ. Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):320 e1-6.
263. Rozenberg P, Deruelle P, Senat MV, Desbriere R, Winer N, Simon E, et al. Lower Uterine Segment Trial: A pragmatic open multicenter randomized trial. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(4):427-32.
264. Laflamme SM, Jastrow N, Girard M, Paris G, Berube L, Bujold E. Pitfall in ultrasound evaluation of uterine scar from prior preterm cesarean section. *AJP Rep.* 2011;1(1):65-8.
265. Sananes N, Schuller E, Gaudineau A, Kohler M, Guerra F, Weingertner AS, et al. What is predictive of preterm delivery in the first trimester: isthmus or cervical length? *Prenat Diagn.* 2013;33(9):894-8.
266. Sayed Ahmed WA, Madny EH, Habash YH, Ibrahim ZM, Morsy AG, Said ME. Ultrasonographic wall thickness measurement of the upper and lower uterine segments in the prediction of the progress of preterm labour. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(3):331-5.
267. Gursoy Erzincan S, Sayin NC, Korkmaz S, Sutcu H, Inan C, Uzun Cilingir I, et al. Can myometrial thickness/cervical length ratio predict preterm delivery in singleton pregnancies with threatened preterm labor? A prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5):1275-82.
268. Oi R, Miyasaka N, Yamashita T, Adachi T. Associations of temporal changes in cervical length and lower uterine segment length with spontaneous preterm delivery risk: a prospective study of 727 Japanese women. *J Med Ultrason (2001).* 2019;46(2):201-7.
269. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Bujold E. Ultrasound Assessment of Lower Uterine Segment Thickness During Pregnancy, Labour, and the Postpartum Period. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(2):134-40.
270. Hamza A, Radosa J, Gerlinger C, Solomayer EF, Stroder R, Meyberg-Solomayer G. Cervical and Lower Uterine Parameter Ultrasound and Elastographic Parameters for the Prediction of a Successful Induction of Labor. *Ultraschall Med.* 2020 Mar 20. Epub ahead of print.
271. Tutschek B, Torkildsen EA, Eggebo TM. Comparison between ultrasound parameters and clinical examination to assess fetal head station in labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):425-9.
272. Dietz HP, Lanzarone V. Measuring engagement of the fetal head: validity and reproducibility of a new ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):165-8.

273. Eggebo TM, Gjessing LK, Heien C, Smedvig E, Okland I, Romundstad P, et al. Prediction of labor and delivery by transperineal ultrasound in pregnancies with prelabor rupture of membranes at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):387-91.
274. Barbera AF, Pombar X, Perugino G, Lezotte DC, Hobbins JC. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(3):313-9.
275. Khazardoost S, Ghotbizadeh Vahdani F, Latifi S, Borna S, Tahani M, Rezaei MA, et al. Pre-induction translabial ultrasound measurements in predicting mode of delivery compared to bishop score: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):330.
276. Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaides KH. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):468-75.
277. Gillor M, Vaisbuch E, Zaks S, Barak O, Hagay Z, Levy R. Transperineal sonographic assessment of angle of progression as a predictor of successful vaginal delivery following induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):240-5.
278. Frick A, Kostiv V, Vojtassakova D, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of different methods of measuring angle of progression in prediction of labor outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):391-400.
279. Chan WWY, Chaemsaitong P, Lim WT, Tse AWT, Kwan AHW, Leung TY, et al. Pre-Induction Transperineal Ultrasound Assessment for the Prediction of Labor Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(4):256-67.
280. Chaemsaitong P, Kwan AHW, Tse WT, Lim WT, Chan WWY, Chong KC, et al. Factors that affect ultrasound-determined labor progress in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):592 e1- e15.
281. Tse WT, Chaemsaitong P, Chan WWY, Kwan AHW, Huang J, Appiah K, et al. Labor progress determined by ultrasound is different in women requiring cesarean delivery from those who experience a vaginal delivery following induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(4):335 e1-e18.
282. Akmal S, Tsoi E, Kametas N, Howard R, Nicolaides KH. Intrapartum sonography to determine fetal head position. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(3):172-7.
283. Sherer DM, Miodovnik M, Bradley KS, Langer O. Intrapartum fetal head position I: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the active stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):258-63.
284. Fitzpatrick M, McQuillan K, O'Herlihy C. Influence of persistent occiput posterior position on delivery outcome. *Obstet Gynecol.* 2001;98(6):1027-31.
285. Peregrine E, O'Brien P, Jauniaux E. Impact on delivery outcome of ultrasonographic fetal head position prior to induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):618-25.

286. Kamel R, Youssef A. How reliable is fetal occiput and spine position assessment prior to induction of labor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):535-40.
287. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
288. Ben-Haroush A, Yogev Y, Bar J, Mashiach R, Kaplan B, Hod M, et al. Accuracy of sonographically estimated fetal weight in 840 women with different pregnancy complications prior to induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):172-6.
289. Peregrine E, O'Brien P, Jauniaux E. Clinical and ultrasound estimation of birth weight prior to induction of labor at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):304-9.
290. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis.* 1977;20(1):55-79.
291. Hernandez-Andrade E, Jansson T, Ley D, Bellander M, Persson M, Lingman G, et al. Validation of fractional moving blood volume measurement with power Doppler ultrasound in an experimental sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):363-8.
292. Welsh A. Quantification of power Doppler and the index 'fractional moving blood volume' (FMBV). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):323-6.
293. Rubin JM, Bude RO, Fowlkes JB, Spratt RS, Carson PL, Adler RS. Normalizing fractional moving blood volume estimates with power Doppler US: defining a stable intravascular point with the cumulative power distribution function. *Radiology.* 1997;205(3):757-65.
294. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, et al. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology.* 1995;197(1):183-90.
295. Jansson T, Hernandez-Andrade E, Lingman G, Marsál K. Estimation of fractional moving blood volume in fetal lung using Power Doppler ultrasound, methodological aspects. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(11):1551-9.
296. Welsh AW, Rubin JM, Fowlkes JB, Fisk NM. Standardization of power Doppler quantification of blood flow in the human fetus using the aorta and inferior vena cava. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):33-43.
297. Hernandez-Andrade E, Thuring-Jonsson A, Jansson T, Lingman G, Marsal K. Fractional moving blood volume estimation in the fetal lung using power Doppler ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):369-73.
298. Heck S, Schindler T, Smyth J, Lui K, Meriki N, Welsh A. Evaluation of neonatal regional cerebral perfusion using power Doppler and the index fractional moving blood volume. *Neonatology.* 2012;101(4):254-9.

299. Hernandez-Andrade E, Thuring-Jonsson A, Jansson T, Lingman G, Marsal K. Lung fractional moving blood volume in normally grown and growth restricted fetuses. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24(2):69-74.
300. Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Prat J, Krauel L, Tarrado X, Castanon M, et al. Lung tissue blood perfusion changes induced by in utero tracheal occlusion in a rabbit model of congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther*. 2009;26(3):137-42.
301. Moreno-Alvarez O, Cruz-Martinez R, Hernandez-Andrade E, Done E, Gomez O, Deprest J, et al. Lung tissue perfusion in congenital diaphragmatic hernia and association with the lung-to-head ratio and intrapulmonary artery pulsed Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(5):578-82.
302. Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Castanon M, Martinez JM, Done E, et al. Changes in lung tissue perfusion in the prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoscopic tracheal occlusion. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(1):101-7.
303. Hernandez-Andrade E, Jansson T, Figueroa-Diesel H, Rangel-Nava H, Acosta-Rojas R, Gratacos E. Evaluation of fetal regional cerebral blood perfusion using power Doppler ultrasound and the estimation of fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):556-61.
304. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde A, Gratacos E. Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):196-201.
305. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(1):71-6.
306. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):474 e1-7.
307. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacos E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(1):42 e1-6.
308. Masoller N, Martinez JM, Gomez O, Bennasar M, Crispi F, Sanz-Cortes M, et al. Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):182-7.
309. Masoller N, Sanz-Corte SM, Crispi F, Gomez O, Bennasar M, Egana-Ugrinovic G, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):65-73.

310. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(2):139-43.
311. Welsh AW, Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L. Inapplicability of fractional moving blood volume technique to standardize Virtual Organ Computer-aided Analysis indices for quantified three-dimensional power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):688-92.
312. Stevenson GN, Collins SL, Welsh AW, Impey LW, Noble JA. A technique for the estimation of fractional moving blood volume by using three-dimensional power Doppler US. *Radiology.* 2015;274(1):230-7.
313. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Three-dimensional power Doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005;24(7):933-9.
314. Esin S, Yirci B, Yalvac S, Kandemir O. Use of translabial three-dimensional power Doppler ultrasound for cervical assessment before labor induction. *J Perinat Med.* 2017;45(5):559-64.
315. Feltovich H, Hall TJ, Berghella V. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):345-54.
316. Stygar D, Wang H, Vladic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol Reprod.* 2002;67(3):889-94.
317. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):52-6.
318. Preis K, Swiatkowska-Freund M, Pankrac Z. Elastography in the examination of the uterine cervix before labor induction. *Ginekol Pol.* 2010;81(10):757-61.
319. Molina FS, Gomez LF, Florido J, Padilla MC, Nicolaidis KH. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):685-9.
320. Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging analysis of cervical elastography for prediction of successful induction of labor at term. *J Ultrasound Med.* 2013;32(6):937-46.
321. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, Mastrocola N, Franchi V, Colagrande I, et al. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):57-61.
322. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Paszkowski T. Usefulness of elastography in predicting the outcome of Foley catheter labour induction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):245-50.
323. Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2016;44(2):167-78.

324. Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013;60(4):685-701.
325. Peralta L, Molina FS, Melchor J, Gomez LF, Masso P, Florido J, et al. Transient Elastography to Assess the Cervical Ripening during Pregnancy: A Preliminary Study. *Ultraschall Med*. 2017;38(4):395-402.
326. Lu J, Cheng YKY, Ho SYS, Sahota DS, Hui LL, Poon LC, et al. The predictive value of cervical shear wave elastography in the outcome of labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(1):59-68.
327. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*. 2004;59(12):1061-9.
328. Ito T, Ishihara K, Deura I, Katagiri C, Maeda K. Tissue characterization of uterine myometrium using the ultrasound gray-level histogram width. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2007;34(4):189-92.
329. Maeda K, Utsu M, Kihale PE. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: a clinical tissue characterization. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(2):225-34.
330. Kuwata T, Matsubara S, Taniguchi N, Ohkuchi A, Ohkusa T, Suzuki M. A novel method for evaluating uterine cervical consistency using vaginal ultrasound gray-level histogram. *J Perinat Med*. 2010;38(5):491-4.
331. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973;SMC-3(6):610-21.
332. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015;349(6245):255-60.
333. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017;42:60-88.
334. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017;37(7):2113-31.
335. Weikert T, Cyriac J, Yang S, Nesic I, Parmar V, Stieltjes B. A Practical Guide to Artificial Intelligence-Based Image Analysis in Radiology. *Invest Radiol*. 2020;55(1):1-7.
336. Gao S, Peng Y, Guo H, Liu W, Gao T, Xu Y, et al. Texture analysis and classification of ultrasound liver images. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):1209-16.
337. Singh M, Singh S, Gupta S. An information fusion based method for liver classification using texture analysis of ultrasound images. *Information Fusion*. 2014;19:91-6.
338. Ardakani AA, Gharbali A, Mohammadi A. Classification of Benign and Malignant Thyroid Nodules Using Wavelet Texture Analysis of Sonograms. *J Ultrasound Med*. 2015;34(11):1983-9.

339. Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Salvado O, Dowson N, Ware R, et al. Grey scale texture analysis of endobronchial ultrasound mini probe images for prediction of benign or malignant aetiology. *Respirology*. 2015;20(6):960-6.
340. Colakoglu B, Alis D, Yergin M. Diagnostic Value of Machine Learning-Based Quantitative Texture Analysis in Differentiating Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Oncol*. 2019;2019:6328329.
341. Yang M-C, Moon WK, Wang YC, Bae MS, Huang C-S, Chen J-H, et al. Robust texture analysis using multi-resolution gray-scale invariant features for breast sonographic tumor diagnosis. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*. 2013;32(12):2262-73.
342. Ardakani AA, Gharbali A, Mohammadi A. Classification of breast tumors using sonographic texture analysis. *J Ultrasound Med*. 2015;34(2):225-31.
343. Moon WK, Huang YS, Lo CM, Huang CS, Bae MS, Kim WH, et al. Computer-aided diagnosis for distinguishing between triple-negative breast cancer and fibroadenomas based on ultrasound texture features. *Med Phys*. 2015;42(6):3024-35.
344. Sun W, Tseng TL, Qian W, Zhang J, Saltzstein EC, Zheng B, et al. Using multiscale texture and density features for near-term breast cancer risk analysis. *Med Phys*. 2015;42(6):2853-62.
345. Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, Gubern-Merida A, Sanchez CI, Mann R, et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal*. 2017;35:303-12.
346. Makris GM, Pouliakis A, Siristatidis C, Margari N, Terzakis E, Koureas N, et al. Image analysis and multi-layer perceptron artificial neural networks for the discrimination between benign and malignant endometrial lesions. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(3):202-11.
347. Acharya UR, Sree SV, Kulshreshtha S, Molinari F, En Wei Koh J, Saba L, et al. GyneScan: an improved online paradigm for screening of ovarian cancer via tissue characterization. *Technol Cancer Res Treat*. 2014;13(6):529-39.
348. Tenorio V, Bonet-Carne E, Botet F, Marques F, Amat-Roldan I, Gratacos E. Correlation between a semiautomated method based on ultrasound texture analysis and standard ultrasound diagnosis using white matter damage in preterm neonates as a model. *J Ultrasound Med*. 2011;30(10):1365-77.
349. Tenorio V, Bonet-Carne E, Figueras F, Botet F, Arranz A, Amat-Roldan I, et al. Correlation of quantitative texture analysis of cranial ultrasound with later neurobehavior in preterm infants. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(9):2285-94.
350. Cobo T, Bonet-Carne E, Martinez-Terron M, Perez-Moreno A, Elias N, Luque J, et al. Feasibility and reproducibility of fetal lung texture analysis by Automatic Quantitative Ultrasound Analysis and correlation with gestational age. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(4):230-6.

351. Palacio M, Cobo T, Martinez-Terron M, Ratta GA, Bonet-Carne E, Amat-Roldan I, et al. Performance of an automatic quantitative ultrasound analysis of the fetal lung to predict fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):504 e1-5.
352. Bonet-Carne E, Palacio M, Cobo T, Perez-Moreno A, Lopez M, Piraquive JP, et al. Quantitative ultrasound texture analysis of fetal lungs to predict neonatal respiratory morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):427-33.
353. Palacio M, Bonet-Carne E, Cobo T, Perez-Moreno A, Sabria J, Richter J, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):196 e1- e14.
354. Wischnik A, Stocklein R, Werner T. Evaluating the pregnant cervix uteri by ultrasound with computer-assisted texture analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999;203(3):115-9.
355. Banos N, Perez-Moreno A, Migliorelli F, Triginer L, Cobo T, Bonet-Carne E, et al. Quantitative Analysis of the Cervical Texture by Ultrasound and Correlation with Gestational Age. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(4):265-72.
356. Banos N, Perez-Moreno A, Julia C, Murillo-Bravo C, Coronado D, Gratacos E, et al. Quantitative analysis of cervical texture by ultrasound in mid-pregnancy and association with spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):637-43.
357. Pachtman SL, Ghorayeb SR, Blitz MJ, Harris K, Vohra N, Sison CP, et al. Ultrasonic Assessment of Cervical Heterogeneity for Prediction of Spontaneous Preterm Birth: A Feasibility Study. *Am J Perinatol.* 2018;35(3):292-7.
358. Blitz MJ, Ghorayeb SR, Pachtman SL, Murphy M, Rahman Z, Prasannan L, et al. Quantitative Ultrasound Analysis of Proximal and Distal Cervical Tissue Echogenicity in Premature Cervical Remodeling. *J Ultrasound Med.* 2018;37(12):2873-9.
359. McFarlin BL, Balash J, Kumar V, Bigelow TA, Pombar X, Abramowicz JS, et al. Development of an ultrasonic method to detect cervical remodeling in vivo in full-term pregnant women. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(9):2533-9.
360. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med.* 1985;313(13):793-9.
361. Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders AR, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):826-32.
362. Verhoeven CJ, Oudenaarden A, Hermus MA, Porath MM, Oei SG, Mol BW. Validation of models that predict Cesarean section after induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):316-21.

363. Bertossa P, Novakov Mikic A, Stupar ZT, Milatovic S, Boulvain M, Irion O, et al. Validity of clinical and ultrasound variables to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):53-9.
364. Pitarello Pda R, Tadashi Yoshizaki C, Ruano R, Zugaib M. Prediction of successful labor induction using transvaginal sonographic cervical measurements. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(2):76-83.
365. Tolcher MC, Holbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, et al. Predicting Cesarean Delivery After Induction of Labor Among Nulliparous Women at Term. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1059-68.
366. Papoutsis D, Antonakou A, Gornall A, Tzavara C, Mohajer M. The SaTH risk-assessment tool for the prediction of emergency cesarean section in women having induction of labor for all indications: a large-cohort based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(1):59-66.
367. Kawakita T, Reddy UM, Huang CC, Auguste TC, Bauer D, Overcash RT. Predicting Vaginal Delivery in Nulliparous Women Undergoing Induction of Labor at Term. *Am J Perinatol.* 2018;35(7):660-8.
368. Levine LD, Downes KL, Parry S, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):254 e1- e7.
369. Alavifard S, Meier K, Shulman Y, Tomlinson G, D'Souza R. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):130.
370. Migliorelli F, Banos N, Angeles MA, Rueda C, Salazar L, Gratacos E, et al. Clinical and Sonographic Model to Predict Cesarean Delivery after Induction of Labor at Term. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(2):88-96.
371. Rossi RM, Requarth E, Warshak CR, Dufendach KR, Hall ES, DeFranco EA. Risk Calculator to Predict Cesarean Delivery Among Women Undergoing Induction of Labor. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):559-68.
372. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
373. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Digital and transvaginal ultrasound cervical assessment for prediction of successful labor induction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(1):52-5.
374. Beckmann M, Gibbons K, Flenady V, Kumar S. Induction of labour using prostaglandin E2 as an inpatient versus balloon catheter as an outpatient: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG.* 2020;127(5):571-9.

375. Garcia-Simon R, Oros D, Gracia-Colera D, Moreno E, Paules C, Canizares S, et al. Cervix assessment for the management of labor induction: reliability of cervical length and Bishop score determined by residents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(3):377-82.
376. Gomez-Laencina AM, Garcia CP, Asensio LV, Ponce JA, Martinez MS, Martinez-Vizcaino V. Sonographic cervical length as a predictor of type of delivery after induced labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1523-8.
377. Cromi A, Ghezzi F, Tomera S, Scandroglio S, Colombo G, Bolis P. Cervical ripening with a Foley catheter: the role of pre- and postripening ultrasound examination of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):41 e1-7.
378. Tan PC, Suguna S, Vallikkannu N, Hassan J. Ultrasound and clinical predictors for Caesarean delivery after labour induction at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46(6):505-9.
379. Bahadori F, Ayatollahi H, Naghavi-Behzad M, Khalkhali H, Naseri Z. Predicting factors on cervical ripening and response to induction in women pregnant over 37 weeks. *Med Ultrason.* 2013;15(3):191-8.

9. ANEXOS



Anexo 1.- Hoja informativa del estudio

Inducción de parto

Desarrollo de un nuevo modelo predictivo mediante ecografía

Investigador principal: Dr. Jorge Burgos (Hospital Universitario Cruces)

Por favor, lea atentamente esta hoja de información antes de tomar su decisión

Le invitamos a participar en un estudio que se está realizando en la Unidad de Medicina Perinatal por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces, bajo la supervisión del Dr. Burgos, como investigador principal ya que en su caso se va realizar una inducción del parto. Antes de que usted decida si quiere o no quiere participar, es importante que lea detenidamente la siguiente información y que realice todas las preguntas y aclare todas las dudas que crea conveniente con su médico.

¿Por qué se hace este estudio?

La inducción del parto tiene como finalidad conseguir una maduración adecuada del cuello del útero para que posteriormente permita una dilatación completa y un parto vaginal. La tasa de éxito de la inducción es aproximadamente del 85%, es decir, en una de cada siete mujeres no se logra este objetivo y finaliza el parto mediante cesárea.

Actualmente el sistema de valoración del cervix es subjetiva y se basa en la exploración vaginal mediante los dedos del médico, conocido comúnmente como “tacto vaginal”. Así, se valora la dilatación, el borramiento, la consistencia y la posición del cuello junto a la altura de la cabeza fetal. Si bien la valoración del cuello del útero de cara la inducción del parto es un aspecto muy importante y puede ser crítica para la toma de decisiones médicas, dicho método es poco preciso y poco reproducible.

El objetivo de este estudio es desarrollar un mejor método de valoración cervical basado en la ecografía que permita una valoración más precisa y reproducible del cuello del útero. Dicho método puede mejorar la predicción de la evolución de la inducción y facilitar una mayor personalización de su tratamiento y manejo clínico.

¿Qué exploraciones le vamos a realizar?

Para la evaluación del cuello del útero, necesitamos realizar una ecografía abdominal y vaginal así como un tacto vaginal. Dichas exploraciones se realizan de forma habitual en la práctica clínica durante el embarazo y en pacientes a las que se les induce el parto. Ninguna de estas exploraciones pone en riesgo la salud del feto o la embarazada. Todas las exploraciones necesarias para la realización del estudio se realizan en este momento. Una vez que ingrese para la inducción se realizará según la práctica clínica habitual. Al alta, se recogerán los datos del parto para completar la recogida de datos y saber cuánto tiempo ha tardado en dar a luz, si el parto ha sido vaginal o cesárea y los resultados neonatales inmediatos al parto del recién nacido.

¿Qué ocurre si deseo participar?

Si usted decide participar y tras firmar el consentimiento informado, se le realizarán todas las pruebas que se realizan de forma rutinaria (Anamnesis, antecedentes, exploración, ecografía) en la que mediremos en la ecografía los parámetros cervicales para la realización del estudio. Dichos datos se recogerán en una base de datos específica y exclusiva para el estudio, que cumple los requisitos de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

¿Existe alguna compensación económica o algún gasto derivado del estudio?

Los investigadores del estudio son los responsables de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio los investigadores ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar el estudio.

No se ha previsto compensación económica por su participación en el estudio y los investigadores que colaboran en el estudio tampoco reciben ninguna compensación económica por su trabajo. Por otro lado, su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

¿Qué ocurre si NO deseo participar?

Tanto si participa como si no lo hace debe saber que no va a ser sometida a ningún procedimiento especial por participar en este estudio. Si usted decide NO participar, se le realizarán todas las pruebas que se realizan de forma rutinaria (Anamnesis, antecedentes, exploración, ecografía). Dichos datos NO se recogerán.

Retirada del estudio

Su participación es voluntaria y usted tiene el derecho a retirarse del mismo en cualquier momento, sin dar ninguna explicación y sin que ello afecte a su asistencia médica actual o futura.

Desarrollo del estudio bajo las Normas Buena Práctica Clínica

Este estudio ha sido debidamente autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi que ha evaluado toda la documentación del estudio. Toda la información obtenida y relacionada con el estudio es confidencial. En todos los informes y publicaciones en congresos o revistas científicas no se incluirá ningún dato que pueda identificarle personalmente ya que el estudio se realizará según la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. También es posible que las autoridades sanitarias competentes y el Comité Ético de Investigación Clínica quieran examinar sus datos y al firmar el Consentimiento usted da su permiso para ello.

Confidencialidad

Los datos recogidos, de forma anonimizada o codificada (sin su nombre), se incorporarán a una base de datos informatizada para evaluar la investigación. Los datos recogidos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios o publicaciones (sin revelar su identidad), pudiendo ser cedidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal en relación con la finalidad prevista y la legislación aplicables en vigor.

Dichos datos podrán ser comunicados a investigadores participantes o autoridades para fines directamente relacionados con el desarrollo del estudio. Vd. podrá ejercer previa acreditación de identidad, sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación de los datos ó dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del responsable del fichero.

Muchas gracias por su colaboración

Anexo 2.- Consentimiento informado del estudio

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

TITULO: Inducción de parto: Desarrollo de un nuevo modelo predictivo mediante ecografía.

Investigador Principal: Dr. Jorge Burgos (Hospital Universitario Cruces)

Yo (nombre y apellidos)

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

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin su nombre para evaluar la investigación. Los datos recogidos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios o publicaciones (sin revelar su identidad), pudiendo ser cedidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal en relación con la finalidad prevista y la legislación aplicables en vigor. Dichos datos podrán ser comunicados a investigadores participantes o autoridades para fines directamente relacionados con el desarrollo del estudio. Vd. podrá ejercer previa acreditación de identidad, sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación de los datos ó dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del responsable del fichero.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Acepto voluntariamente participar en este estudio y autorizo el uso de la información relacionada con el estudio y para los fines especificados en la investigación.

FECHA

NOMBRE Y APELLIDOS

FIRMA DEL PARTICIPANTE

Anexo 3.- Documento de dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Cruces para la realización del estudio

 Osakidetza	Guruzetako Unibertsitate Ospitalea Hospital Universitario Cruces
	Hospital de Cruces Teléfono: 94 600 6000 Barakaldo - Bizkaia
<u>COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</u>	
<u>ASISTENTES</u>	<u>ACTA 4/14</u>
<u>PRESIDENTE (en funciones)</u>	En Cruces-Barakaldo, el día 29 de Abril de 2014, a las 15 horas 30 minutos, se reúnen los miembros del Comité señalados al margen. Excusan su asistencia D. José Ignacio Pijoán Zubizarreta y D. Alberto Alonso Ruiz. Se trataron los siguientes temas:
D. Luis Villoldo Ortega	
<u>VOCALES</u>	
D. Francisco Javier Santamaría Sandi D. Mikel Latorre Guisasola D ^a . Rita Sainz de Rozas Aparicio D. Adolfo González Calles D. Manuel Zaballa Iñiguez D. Francisco Javier González Mielgo D. Francisco José Álvarez Díaz D ^a . Marta Álvarez Rincón D ^a María Extremiana Eguía	
<u>SECRETARIA</u>	
D ^a . Amaya Martínez Galarza	
<u>III-LECTURA DE DOCUMENTACIÓN RECIBIDA</u>	
a) Carta del Dr. Burgos/S ^a Obstetricia y Ginecología investigador principal del estudio “Estudio del riesgo individualizado de fracaso de inducción y parto por cesárea. ERIFI Research” (código CEIC E14/04) en la que da respuesta a las consideraciones del Comité según Acta 2/14 y adjunta Protocolo v 1.1 de fecha 26 de Marzo de 2014 y Consentimiento Informado para la Ecografía Obstétrica de fecha 26 de Marzo de 2014. Una vez revisada la documentación, este CEIC decide dar su APROBACIÓN ÉTICA al estudio. Asimismo, se recuerda al investigador que debe informar al CEIC del desarrollo e incidencias del estudio durante su realización, así como de la finalización del mismo con la presentación del Informe Final. Se informa al investigador.	
Sin más temas por tratar, se da por finalizada la reunión a las 16 horas 30 minutos del día señalado al principio.	
 LA SECRETARIA	 Osakidetza GURUZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES IKERKUNTZA KLINIKORAKO BATZORDE ETIKOA COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Anexo 4.- Distribución de los valores de los atributos de texturas

Atributo de texturas	Mediana	Atributo de texturas	Mediana
NGTDM Strength	19620856	GLCM Maximum Probability	277428635
First order 10 Percentile	43	GLCM Sum Average	5215007947
First order 90 Percentile	106	GLCM Sum Entropy	2663931037
First order Energy	146510269	GLCM Sum Squares	949909994
First order Entropy	1926196988	GLRLM Gray Level Non Uniformity	2335271958
First order Interquartile Range	33	GLRLM Gray Level Non Uniformity Normalized	255003016
First order Kurtosis	3552063903	GLRLM Gray Level Variance	1211145746
First order Maximum	201	GLRLM High Gray Level Run Emphasis	2533799006
First order Mean Absolute Deviation	1913962004	GLRLM Long Run Emphasis	2416534482
First order Mean	6170189878	GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis	2119332069
First order Median	72	GLRLM Long Run Low Gray Level Emphasis	2731726494
First order Minimum	30	GLRLM Low Gray Level Run Emphasis	223193178
First order Range	174	GLRLM Run Entropy	4912739589
First order Robust Mean Absolute Deviation	1429606482	GLRLM Run Length Non Uniformity	2494730675
First order Root Mean Squared	6642152226	GLRLM Run Length Non Uniformity Normalized	193737004
First order Skewness	668670206	GLRLM Run Percentage	310674633
First order Total Energy	2746323153	GLRLM Run Variance	2736038041
First order Uniformity	284214058	GLRLM Short Run Emphasis	368862772
First order Variance	5123644018	GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis	3471011956
GLCM Autocorrelation	3703065454	GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis	101509878
GLCM Cluster Prominence	2869548536	GLDM Dependence Entropy	4559478997
GLCM Cluster Shade	2267269455	GLDM Dependence Non Uniformity	3364820847
GLCM Cluster Tendency	3325055801	GLDM Dependence Non Uniformity Normalized	154400796
GLCM Contrast	304983928	GLDM Dependence Variance	3794887223
GLCM Correlation	823094463	GLDM Gray Level Non Uniformity	2760121029
GLCM Difference Average	287182744	GLDM Gray Level Variance	954769834
GLCM Difference Entropy	883505281	GLDM High Gray Level Emphasis	3843067759

Atributo de texturas	Mediana	Atributo de texturas	Mediana
GLCM Difference Variance	213458653	GLDM Large Dependence Emphasis	4404837574
GLCM Id	842980396	GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis	3334715078
GLCM Idm	840332889	GLDM Large Dependence Low Gray Level Emphasis	2689922384
GLCM Idmn	994657883	GLDM Low Gray Level Emphasis	213966436
GLCM Idn	964514534	GLDM Small Dependence Emphasis	39683523
GLCM Imc1	-423656895	GLDM Small Dependence High Gray Level Emphasis	343264847
GLCM Imc2	888102761	GLDM Small Dependence Low Gray Level Emphasis	10317937
GLCM Inverse Variance	271817706	NGTDM Busyness	3652041531
GLCM Joint Average	2613416313	NGTDM Coarseness	551382
GLCM Joint Energy	162553726	NGTDM Complexity	1900794092
GLCM Joint Entropy	2993608123	NGTDM Contrast	9855287
GLCM MCC	834584096		

GLCM: *gray-level co-occurrence matrix* (matriz de co-ocurrencia del nivel de gris)

GLRLM: *gray-level run length matrix* (matriz de largo recorrido del nivel de gris)

GLDM: *gray-level dependence matrix* (matriz de dependencia del nivel de gris)

NGTDM: *neighborhood gray tone difference matrix* (matriz de diferencias de tonos de grises vecinos)