



FACULTAD DE MEDICINA Y
ODONTOLOGÍA

Trabajo de
Fin de
Grado

Revisión sistemática sobre la inducción temprana del parto en mujeres nulíparas de edad avanzada.

Revisión sistemática sobre a inducción temperá do parto en mulleres nulíparas de idade avanzada.

Systematic review on early induction of labor in advanced maternal age nulliparous women.

Autor: Rodríguez González, María del Carmen.

Tutor: Arias Baltar, María Efigenia.

Cotutora: Dueñas Carazo, María Begoña.

Departamento: Ginecología y Obstetricia.

Curso académico: 2023-2024.

Junio de 2024

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

Índice

1. RESUMEN	4
1. RESUMO	5
1. ABSTRACT	6
2. ABREVIATURAS	7
3. INTRODUCCIÓN	8
3.1. EMBARAZOS EN MUJERES DE EDAD AVANZADA	8
3.1.1. Morbimortalidad materna	9
3.1.2. Morbimortalidad fetal (prenatal)	9
3.1.3. Morbimortalidad neonatal	11
3.1.4. Complicaciones obstétricas	11
3.1.5. Comorbilidades de la inducción del parto	11
3.1.6. Insuficiencia placentaria	12
3.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA POSTERGACIÓN DEL EMBARAZO	12
3.3. RELACIÓN ENTRE INDUCCIÓN Y MODALIDAD DEL PARTO	13
3.4. DURACIÓN DE LA INDUCCIÓN	14
3.5. COSTES	14
3.6. MÉTODOS DE INDUCCIÓN	14
3.7. NECESIDAD DE MÁS ESTUDIOS	16
3.8. ESTRATEGIAS ACTUALES DE INDUCCIÓN DEL PARTO PARA REDUCCIÓN MORBIMORTALIDAD EN GESTACIÓN A TÉRMINO	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
6.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	19
6.3. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	20
7. RESULTADOS	21
8. DISCUSIÓN	26
9. LIMITACIONES	28
10. CONCLUSIONES	29
11. BIBLIOGRAFÍA	30

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: La necesidad de inducción temprana en mujeres embarazadas nulíparas de edad avanzada se ha valorado en distintas ocasiones debido a la posibilidad de reducción de comorbilidades asociados a estos embarazos considerados de riesgo. Se realizó una revisión sistemática para evaluar los posibles beneficios (reducción de muertes fetales y comorbilidades maternas) y las posibles desventajas (aumento de cesáreas, de duración de la inducción y costes) de esta práctica con respecto al manejo expectante.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane desde septiembre de 2023 incluyendo artículos que explorasen los efectos de la inducción temprana en embarazadas nulíparas de edad avanzada. Se incluyeron estudios publicados en inglés con \geq de 100 pacientes.

Resultados: Se identificaron 3 977 artículos, 4 (n= 78 935 pacientes) fueron incluidos en esta revisión. De ellos se extrajeron las características muestrales de interés.

Conclusiones: En los estudios analizados, el número de muertes fetales intraútero y muertes perinatales intrahospitalarias en el grupo de mujeres inducidas fueron menores que en el grupo de manejo expectante. En los estudios observacionales se encontraron tras la inducción del parto mayores tasas de: readmisión materna, hemorragias obstétricas, cesáreas y mayor duración del parto, alumbramiento y estancia hospitalaria. Además, a partir de datos indirectos se estima un aumento de los costes hospitalarios tras la aplicación de la inducción. En el ensayo clínico incluido no se observaron diferencias significativas en las tasas de cesáreas ni se observaron muertes fetales intraútero ni muertes perinatales, ya que no estaba diseñado para estudiar estas últimas. Las guías clínicas de distintos países ofrecen recomendaciones diversas debido a la limitada evidencia científica al respecto y es por ello que se manifiesta la necesidad de desarrollar más ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral sobre el tema.

Palabras clave: “edad materna avanzada”, “inducción del parto” y “nulíparas”.

1. RESUMO

Introducción e obxectivos: A necesidade de indución temperá en mulleres embarazadas nulíparas de idade avanzada valorouse en distintas ocasións debido á posibilidade de redución de comorbilidades asociadas a istos embarazos considerados de risco. Realizouse unha revisión sistemática para avaliar os posibles beneficios (redución de mortes fetais e comorbilidades maternas) e as posibles desventaxes (aumento de cesáreas, de duración da indución e costes) desta práctica con respecto ao manexo expectante.

Material e métodos: Realizouse unha búsqueda sistemática en PubMed, Embase e Cochrane dende setembro de 2023 incluíndo artigos que explorasen os efectos da indución temperá en embarazadas nulíparas de idade avanzada. Incluíronse estudos publicados en inglés con \geq de 100 pacientes.

Resultados: Identificáronse 3 977 artigos, 4 (n= 78 935 pacientes) foron incluídos nesta revisión. De eles exportáronse as características mostrais de interese.

Conclusiones: Nos estudos analizados, o número de mortes fetais intraútero e mortes perinatais intrahospitalarias no grupo de mulleres inducidas foron menores que no grupo de manexo expectante. Nos estudos observacionais encontráronse tras a indución do parto maiores taxas de: readmisión materna, hemorraxias obstétricas, cesáreas e maior duración do parto, alumbramento e estancia hospitalaria. Ademais, a partir de datos indirectos estimouse un aumento dos costes hospitalarios tras a aplicación da indución. No ensaio clínico incluído non se observaron diferencias significativas nas taxas de cesáreas nin se observaron mortes fetais intraútero ni mortes perinatais, xa que non estaba deseñado para estudar estas últimas. As guías clínicas de distintos países ofrecen recomendacións diversas debido á limitada evidencia científica ao respecto e é por iso que se manifesta a necesidade de desenvolver máis ensaios clínicos con un maior tamaño mostral sobre o tema.

Palabras chave: “Idade materna avanzada”, “inducción do parto” e “nulíparas”.

1. ABSTRACT

Introduction and objectives: The need for early induction in elderly nulliparous pregnant women has been assessed on different occasions due to the possibility of reducing comorbidities associated with these pregnancies considered at risk. A systematic review is carried out to evaluate the possible benefits (reduction of fetal deaths and maternal comorbidities) and the possible disadvantages (increase in cesarean sections, duration of induction and costs) of this practice with respect to expectant management.

Material and methods: A systematic search was conducted in PubMed, Embase and Cochrane from September 2023 including articles that explored the effects of early induction in elderly nulliparous pregnant women. Studies published in English with ≥ 100 patients were included.

Results: 3 977 articles were identified, 4 (n= 78 935 patients) were included in this review. The sample characteristics of interest were extracted.

Conclusions: In the studies analyzed, the number of stillbirths and in-hospital perinatal deaths in the group of induced women were lower than in the expectant management group. In observational studies, higher rates of: maternal readmission, obstetric hemorrhages, cesarean sections, and longer duration of labor, delivery, and hospital stay were found after labor induction. Furthermore, an increase of hospital costs after the application of induction is estimated based on indirect data. In the included clinical trial, no significant differences in cesarean section rates were observed, nor were there any observed intrauterine fetal deaths or perinatal deaths, since it was not designed to study the latter. Clinical guidelines from different countries offer diverse recommendations due to the limited scientific evidence in this regard and that is why there is a need to develop more clinical trials with a larger sample size on the subject.

Key words: “advanced maternal age”, “labor induction” AND “nulliparous”.

2. ABREVIATURAS

GESO	Grupo español de seguridad obstétrica.
EMA	Edad materna avanzada.
IL-10	Interleukina 10.
IL-1RA	Interleukina 1 receptor antagonista.
IFN- γ	Interferón gamma.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa.
IL- 8	Interleukina 8.
IL-1 α	Interleukina 1 alfa.
EEUU	Estados Unidos

3. INTRODUCCIÓN

3.1. EMBARAZOS EN MUJERES DE EDAD AVANZADA

Globalmente, se ha observado un incremento en la edad materna del primer embarazo en las últimas décadas. En general, se considera edad avanzada >35 años (22). En solo un año se puede observar un incremento de la edad materna en los registros del Grupo Español de Seguridad Obstétrica (GESO). Así en 2022 se registraron un 28,9% de partos en gestantes de entre 35-39 años con respecto a un 28,6% en 2021, un 9,8% de partos en gestantes de entre 40-44 años con respecto a un 9,4% en 2021 y un 1% en mayores de 45 años en 2022 con respecto a un 0,9% en 2021 (26). Estas cifras reflejan la tendencia temporal ascendente.

Se considera > de 35 años una edad materna avanzada para el embarazo debido a que a partir de esta edad se observa un mayor riesgo de patología materna, fetal y de complicaciones obstétricas. Por ello, la edad juega un papel importante a la hora de seleccionar el momento de inducción del parto (22).

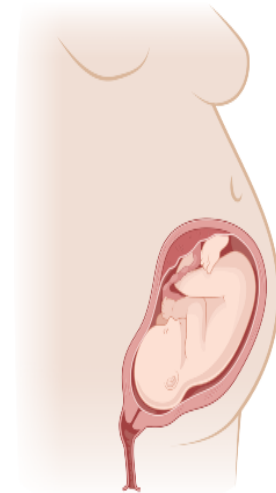
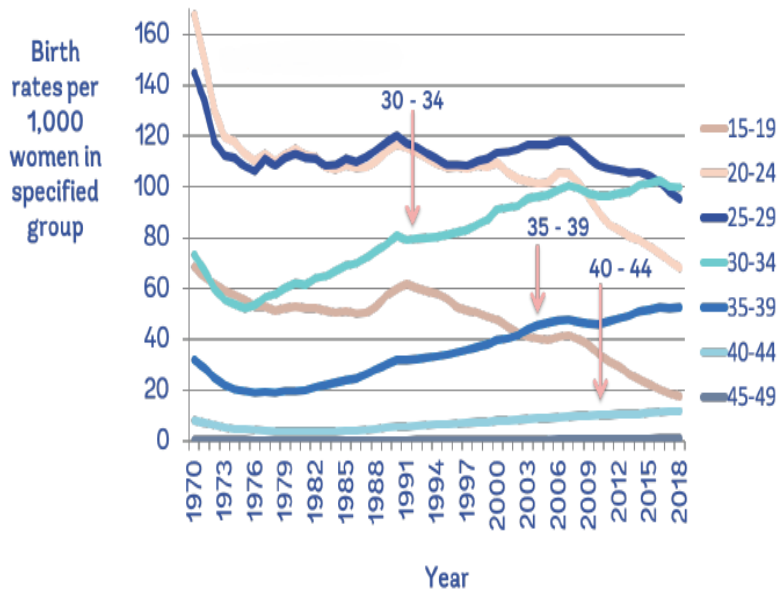


Ilustración 1: evolución histórica de las tasas de natalidad según edad materna. Modificado de Lean et al 2017. Licencia creative commons.

En un estudio realizado sobre la población de EEUU de Lean *et al.*, se observó cómo a lo largo de las décadas, sobre todo a partir del año 1976, aumentaron el número de nacimientos en grupos de mayor edad, como pueden ser 30-34 años, 35-39 años y 40-44 años. Se observó también un ligero aumento en el grupo de 40-44 años. Se vio como la pendiente de la curva fue mayor sobre todo de los 30 a los 39 años. En cambio, el número de nacimientos disminuyó en grupos de edad de entre 15-19 años, 20-24 años y 25-29 años. La tasa de nacimientos entre los

45-49 años se mantuvo constante y esta fue prácticamente inexistente. En el grupo de 35-39 años, en el año 1976 se observó una tasa de aproximadamente 20 nacimientos por 1000 mujeres. Estas tasas fueron incrementando de forma paulatina hasta que en el año 2018 se alcanzaron los 55 nacimientos por 1000 mujeres (aproximadamente). Algo similar ocurre en el grupo de 30-34 años, en el año 1976 se observaron tasas de 55 nacimientos por 1000 mujeres que incrementaron hasta tasas de 100 nacimientos por 1000 mujeres en el año 2018. El incremento de estas tasas también se produjo en el grupo de 40-44 años, pero no de forma tan pronunciada (Ilustración 1) (28).

Los obstetras que tratan a estas mujeres son conscientes de las complicaciones asociadas en esta población de pacientes e intensifican la vigilancia y buscan protocolos de manejo especialmente diseñados en el cuidado de estas mujeres para brindar un tratamiento adecuado, asegurando así resultados maternos y perinatales óptimos (20).

3.1.1. Morbimortalidad materna

En edades maternas avanzadas, hay un mayor riesgo de que la gestante sufra complicaciones en la mayor parte de los sistemas y que estas sean además de mayor intensidad respecto a la población más joven. Entre ellas podemos destacar:

- Vascular: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar.
- Ginecológica: hemorragia y rotura uterina.
- Embarazo: preeclampsia y diabetes gestacional.
- Crónicas: hipertensión, diabetes y alteraciones renales.
- Cardíaco: infarto agudo de miocardio (22).

Por otro lado, las afecciones médicas maternas preexistentes, incluidas la hipertensión, la obesidad y la diabetes, incrementan de incidencia a medida que avanza la edad materna, al igual que las complicaciones maternas relacionadas con el embarazo, como la preeclampsia y la diabetes gestacional. Todas estas comorbilidades médicas pueden influir en la salud fetal y es probable que agraven el efecto de la edad sobre el riesgo de embarazo en una gestante de edad avanzada (19).

3.1.2. Morbimortalidad fetal (prenatal)

La mayor parte de las complicaciones fetales asociadas a la edad materna avanzada se relacionan con la funcionalidad placentaria. La insuficiencia placentaria es más prevalente en mujeres de edad avanzada y esta puede ser una de las causas principales de las siguientes:

- Muerte fetal intraútero: Los mecanismos de las causas de este suceso no están del todo claros (13). Se ha observado un incremento de la mortalidad fetal intraútero en relación tanto a la edad materna como gestacional. Ciertos estudios epidemiológicos muestran que las mujeres de 40 años y mayores tienen un riesgo similar de muerte fetal a la semana 39 de gestación que las mujeres de 25-29 años a la semana 41. Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de muerte fetal comparado con las mujeres múltiparas

en todos los grupos de edad (19). El riesgo se incrementa principalmente a partir de la semana 39, es por ello, que algunos autores proponen valorar la inducción del parto a partir de esta semana (22).

-Restricción del crecimiento fetal: Tiene una relación lineal con la edad materna. La consecuencia sería un bebé pequeño para la edad gestacional (22). Los recién nacidos a término pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan tasas más altas de morbilidad y mortalidad perinatal. Estos eventos están relacionados con el momento, la duración y la gravedad de la restricción del crecimiento. Además, se ha observado un mayor riesgo de sufrir déficits de desarrollo neurológico durante la infancia y una variedad de enfermedades en la vida adulta. El parto es el único tratamiento factible para liberar al feto de su ambiente nutricionalmente inadecuado, pero no hay evidencia de que sea efectivo y seguro (21).

Las tasas de restricción de crecimiento fetal en los bebés nacidos muertos de gestantes de edad avanzada no son mayores que en gestantes jóvenes. Esto sugiere que una insuficiencia útero-placentaria es una causa necesaria, pero no suficiente de incremento de muertes fetales (19).

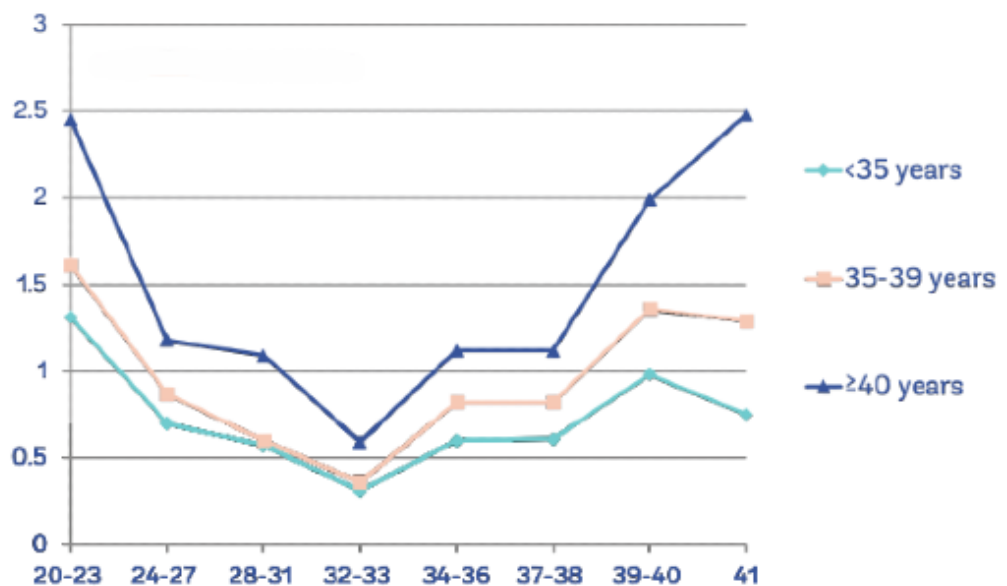


Ilustración 2: Relación entre la edad gestacional (en semanas de gestación) y riesgo relativo de muerte fetal intraútero en US (2001-2002). Modificado de Reddy et al, 2006.

En el estudio de Reddy *et al.* se observó cómo aumentaba el riesgo de muerte fetal intrauterina a medida que aumentaba la edad materna en la población de EEUU. Las tasas de muerte fetal intrauterina fueron mayores en el grupo de 40 años o más. Seguidas del grupo de 35 a 39 años. El grupo en el que se observaron menores tasas de muerte fetal intrauterina es el de menos de 35 años. Además, debemos comentar la relación que se observó de este riesgo con

la edad gestacional, disminuyendo desde la 20-23 semana hasta la semana 32-33, donde se produjo un punto de inflexión a partir del cual el riesgo aumentó hasta la semana 39-40. A partir de esta semana, se observó una continuación del incremento de riesgo en el grupo de ≥ 40 años y una disminución del mismo en el resto de los grupos. En el grupo de ≥ 40 años, se partió de unas tasas de 2,5 muertes por 1000 en la semana 20-23, descendiendo a casi 0,5 por 1000 en la semana 32-33 desde la que incrementó hasta llegar a unas tasas de 2,5 muertes por 1000 otra vez en la semana 41. En el grupo de 35-39 años, se partió de unas tasas de 1,6 (aproximadamente) muertes por 1000 en la semana 20-23, descendiendo hasta 0,4 (aproximadamente) muertes por 1000 en la semana 32-33 desde la que incrementó hasta llegar a unas tasas de 1,4 muertes por 1000 en la semana 41. En el grupo de menos de 35 años se partió de unas tasas de 1,3 muertes por 1000 en la semana 20-23, descendiendo a 0,4 en la semana 32-33, donde se produjo un punto de inflexión a partir del cual incrementaron hasta llegar a unas tasas de entre 0,75-1 en la semana 41. Se produjo una etapa de meseta ente las semanas 34-36 y la 37-38 en los tres grupos (Ilustración 2) (27).

3.1.3. Morbimortalidad neonatal

Los estudios disponibles muestran que la mortalidad neonatal varía con la edad materna, siendo más alta en mujeres menores de 25 años y en mayores de 40 (19).

3.1.4. Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas son mayores cuanto mayor es la edad materna. Así, el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, malpresentación, bajo peso al nacer, partos prematuros, postérmino y hemorragia postparto incrementan su incidencia con la edad materna. Los datos científicos y clínicos también sugieren que el envejecimiento afecta a la función miometrial, incrementando la tasa de partos instrumentales y tasa de cesáreas por parto detenido. Con todo ello, debemos tener en cuenta que algunas de estas consecuencias pueden incrementar la probabilidad de necesitar realizar una cesárea, como pueden ser: la placenta previa, malpresentación o malfunción miometrial durante el parto (19).

Además, a medida que la edad avanza, la fertilidad decae, por lo que se observa un mayor empleo de técnicas de reproducción asistida y, por lo tanto, la probabilidad de embarazos múltiples. Estos pueden, a su vez, incrementar las complicaciones intraparto y las necesidades de realización de cesárea (19).

3.1.5. Comorbilidades de la inducción del parto

La inducción del parto incrementa la tasa de ciertas complicaciones, tanto fetales como maternas. Algunas de ellas son la hiperbilirrubinemia neonatal, complicaciones respiratorias en los primeros días de vida, prolapso de cordón umbilical...en el caso del neonato. En la gestante se ven incrementadas las tasas hiperestimulación uterina y dolor asociado al parto (22). Esta hiperestimulación uterina puede provocar sufrimiento fetal y mayores tasas de partos vaginales operatorios y cesáreas (21).

3.1.6. Insuficiencia placentaria

La insuficiencia placentaria, como ya hemos explicado previamente, es más prevalente en mujeres de edad avanzada y esta puede ser una de las causas principales de muerte y restricción de crecimiento fetal, aunque no se conocen exactamente los mecanismos de su causa (22).

Se ha observado que las placentas procedentes de partos no complicados en mujeres de al menos 35 años presentan un peso incrementado y, sin embargo, estas se asocian a un peso fetal disminuido. Esto puede ser debido a un intento compensador de incrementar la transferencia de nutrientes al feto. A nivel microscópico, la proliferación del trofoblasto se reduce y la presencia de agregados nucleares sincitiales (nudos sincitiales) aumenta (12).

El envejecimiento es un proceso complejo que implica estrés oxidativo e inflamación. Los datos preliminares sugieren que las mujeres de al menos 35 años de edad con resultados normales del embarazo tienen una mayor capacidad antioxidante total, una disminución de las citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-1RA) y un aumento de las citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-8 e IL-1 α) en la sangre en comparación con mujeres de 20 a 30 años. Se ha observado que, aquellas gestantes de al menos 35 años con resultados adversos tienen una mayor evidencia de estrés oxidativo y una mayor reducción de las citocinas antiinflamatorias (12).

Este proceso se ha investigado en dos modelos animales (uno sobre ratón y el otro sobre rata), encontrando algunos cambios en el comportamiento vascular. El modelo de ratón mostró una mayor relajación dependiente del endotelio en edades avanzadas y hubo un aumento de las respuestas miogénicas en las arterias sistemáticas y uterinas en ratas con edades avanzadas. Los ratones con edad avanzada también mostraron una remodelación reducida de la arteria uterina durante el embarazo en comparación con los controles jóvenes. También hubo una reducción del transporte placentario de aminoácidos en el modelo de ratón de edad avanzada en comparación con ratones jóvenes, lo que indica una reducción en la eficiencia placentaria. Estos hallazgos respaldan los datos en humanos, lo que sugiere que la función placentaria anormal es evidente en EMA. Se necesitan más investigaciones para determinar los orígenes de la reducción observada de la función placentaria y si esta es susceptible de intervención terapéutica (12).

3.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA POSTERGACIÓN DEL EMBARAZO

Algunos de los posibles factores que se pueden asociar a que una mujer nulípara se quede embarazada a una mayor edad pueden ser: nivel de educación, duración de la situación laboral, la importancia que le dan al trabajo, importancia de la maternidad, duración de la relación actual, duración de las relaciones anteriores, número de morbilidades en embarazos previos, infertilidad, número de ciclos de reproducción asistida, nivel socioeconómico... Una combinación de estos factores podría explicar la postergación del embarazo, aunque serían necesarios más estudios para poder afirmar que esto sea así (23).

Al mismo tiempo, las mujeres mayores de 35 años tienen más probabilidades de tener niveles más altos de educación, mayores ingresos y más probabilidades de estar empleadas y asistir a clases prenatales, todo lo cual se asocia a una reducción de resultados adversos del embarazo (12).

3.3. RELACIÓN ENTRE INDUCCIÓN Y MODALIDAD DEL PARTO

Algunos estudios han mostrado una asociación lineal entre edad materna, tasas de parto instrumental, tasas de cesárea intraparto y duración de trabajo de parto en mujeres primíparas (19).

Un estudio de casos y controles realizado en Francia de Korb *et al.* observó que el parto por cesárea está asociado con un mayor riesgo de sufrir morbilidad materna aguda que en parto vaginal, especialmente en mujeres de edad de 35 años y más. Y que deben tenerse en cuenta las decisiones clínicas con respecto al modo de parto por este exceso de riesgo en consecuencia (24).

La tasa de parto por cesárea ha aumentado, especialmente en mujeres mayores de 35 años, alrededor del 30%. La edad materna avanzada se ha asociado con más complicaciones obstétricas, lo que resulta en un mayor riesgo de progresión desde una morbilidad materna grave hasta la muerte en el proceso de parto. Además, es posible que las alteraciones preclínicas de la función de los órganos debido al envejecimiento limiten el potencial de algunas mujeres para recuperarse después de un estrés como el de una cirugía y expliquen el efecto de la edad sobre las complicaciones maternas del parto por cesárea (24).

En relación a esto, hay estudios que asocian la inducción a un aumento en el número de cesáreas, lo que entraría en conflicto con la afirmación anterior (7). Algunos de los estudios que apoyan esta afirmación son: un estudio retrospectivo de cohortes desarrollado en el norte de Irán de Sharami *et al.* que expuso que la mayor edad materna se asocia con tasas más altas de cesárea entre mujeres nulíparas con embarazos a término que se sometieron a inducción del parto (5); otro estudio retrospectivo de cohortes desarrollado en el Tripler Army Medical Center de Honolulu de Ligon *et al.* que observó que las mujeres sin un cuello uterino favorable no deben ser inducidas por EMA, ya que pueden tener tasas más altas de cesárea, mayor morbilidad materna y utilizar más recursos hospitalarios en comparación con las mujeres en trabajo de parto espontáneo (7); un estudio transversal español de Casteleiro *et al.* que percibió que tener EMA se asoció con partos instrumentales y con cesáreas tanto en primíparas como en multíparas (en este caso no sería consecuencia directa de la inducción, pero sí de la edad) (10); entre otros estudios.

Sin embargo, hay otros estudios que contemplaron que la inducción no incrementaba las cifras de cesáreas, como pueden ser: un ensayo randomizado inglés de Heazell *et al.* que expuso que, entre las mujeres de edad materna avanzada, la inducción del parto a las 39 semanas de gestación, en comparación con el manejo expectante, no tuvo ningún efecto significativo sobre la tasa de cesáreas ni efectos adversos a corto plazo sobre el resultado materno o neonatal; entre otros (12).

También tenemos que tener en cuenta que se tratan de estudios con distinto nivel de evidencia, teniendo más peso los ensayos randomizados que los transversales o los de cohortes retrospectivos.

A pesar de todas las aportaciones de estos estudios debemos tomar siempre una decisión conjunta con la embarazada (12).

3.4. DURACIÓN DE LA INDUCCIÓN

Un grupo de Dublín encontró que la incidencia de trabajo de parto prolongado (>12 horas) e intervención quirúrgica debido a distocia era aproximadamente un tercio mayor en mujeres nulíparas con trabajo de parto espontáneo de ≥ 35 años de edad en comparación con mujeres más jóvenes (19).

Hay otros estudios que mostraron que la inducción en una edad más avanzada alarga el trabajo de parto. Concretamente según un estudio retrospectivo realizado en EEUU de Teal *et al.*, para las mujeres de 40 años o más, hubo un mayor riesgo de que la inducción del parto durara 60 horas o más (2). Según un estudio retrospectivo de cohortes en Honolulu de Ligon *et al.*, las inducciones indicadas por EMA promediaron una estancia hospitalaria total de 9,6 horas más durante el trabajo de parto (22,1 horas frente a 12,5 horas, $p < 0,05$) y 11,4 horas más de estancia hospitalaria total que las pacientes con trabajo de parto espontáneo (7).

3.5. COSTES

Un estudio observacional realizado en Noruega de Haavaldsen *et al.* percibió que en entornos donde la prevalencia de resultados perinatales adversos es baja, el efecto beneficioso de un mayor uso de la inducción del parto puede no compensar los efectos secundarios ni los costos (1). Otro estudio de cohortes retrospectivo de Ligon *et al.* expuso que las mujeres sin un cuello uterino favorable no deben ser inducidas por EMA, ya que pueden utilizar más recursos hospitalarios en comparación con las mujeres en trabajo de parto espontáneo y por lo tanto conllevar a más costes (7).

Sin embargo, hay otro estudio realizado en Inglaterra de Grobman *et al.* que manifestó que se ahorraría dinero con la inducción a las 39 semanas aún sin prevenir las muertes fetales (11).

3.6. MÉTODOS DE INDUCCIÓN

Los estudios realizados sobre la población de edad materna avanzada no se centran en el método de inducción, como en el caso de un estudio observacional noruego de Haavaldsen *et al.*, donde se utilizaron los siguientes métodos: prostaglandinas, infusión de oxitocina, amniotomía u otros métodos de inducción no especificados (como catéter con balón) indistintamente (1). Aunque hay otros que encontraron que en mujeres de ≥ 35 años de edad se requerían mayores dosis de oxitocina y durante más tiempo para conseguir un parto vaginal exitoso (19).

A pesar de que la mayoría de los estudios no especifiquen el método de inducción utilizado, es importante exponer las posibles opciones que se podrían usar (25):

- Prostaglandinas intravaginales (PGE2 y PGF2a): la PGE2 vaginal aumenta las tasas de parto vaginal en 24 horas. No cambia el riesgo general de cesárea. La PGE2 aumenta la hiperestimulación uterina con cambios en la FHR (25).

- Misoprostol vaginal: Es más probable que el misoprostol vaginal produzca un parto vaginal dentro de las 24 horas que la PGE2 vaginal o cervical o la oxitocina, pero se asocia con una mayor hiperestimulación uterina. En comparación con la oxitocina

intravenosa, el misoprostol vaginal puede reducir la probabilidad de parto por cesárea (25).

-PGE2 intracervical: efectiva para conseguir un parto vaginal en 24 horas (25).

-Oxitocina: La oxitocina como único método inductor es más eficaz que el manejo expectante o el placebo, pero menos eficaz que la PGE2 vaginal y cervical para provocar un parto vaginal en un plazo de 24 horas. La oxitocina provocó más partos por cesárea que la PGE2 cervical (25).

-Amniotomía: Comparada con la PGE2 vaginal, la amniotomía incrementa la necesidad de aumentar los niveles de oxitocina (25).

-Amniotomía con oxitocina: es más eficaz que la amniotomía sola para lograr un parto vaginal en 24 horas. Puede asociarse con más hemorragia posparto y menos satisfacción materna que las prostaglandinas vaginales (25). La hemorragia postparto se trata además de una complicación materna propia de la edad avanzada (22).

-Misoprostol oral: El misoprostol oral redujo las cesáreas en comparación con la PGE2 vaginal y el placebo. En comparación con el misoprostol vaginal, el misoprostol oral se asocia con menos anomalías contráctiles, pero con una mayor necesidad de aumento de oxitocina (25).

-Métodos mecánicos (catéteres de balón): Están relacionados con una menor tasa de hiperestimulación uterina si los comparamos con las prostaglandinas vaginales. No causan efectos secundarios sistémicos, pero podrían estar asociados con una mayor morbilidad infecciosa materna (cervicitis, vaginitis evidentes y rotura de membranas) y neonatal (25).

-Métodos de medicina alternativa (25):

*Aceite de ricino: En comparación con no poner ningún tratamiento, se asocia con un aumento de los efectos secundarios maternos (25).

*Acupuntura: está en investigación, pero no se han descubierto todavía ninguna ventaja (25).

*Estimulación mamaria: Puede reducir la cantidad de mujeres que no están en trabajo de parto dentro de las 72 horas en comparación con no poner ningún tratamiento, pero es menos efectiva que la oxitocina para este resultado. Se necesita más investigación para evaluar su seguridad (25).

*No hay suficiente evidencia sobre: el coito, métodos homeopáticos o la relajación hipnótica (25).

-Métodos en investigación (25):

*Prostaglandinas extraamnióticas: no hay suficiente evidencia (25).

*Prostaglandinas IV: no tienen ventajas y aumentan los efectos secundarios maternos en comparación con otros métodos de inducción. Este método de inducción no ha entrado en uso generalizado y sólo tiene interés histórico (25).

*Prostaglandinas orales (excluyendo el misoprostol): se asocian con un aumento de los vómitos y la diarrea maternos en comparación con la oxitocina intravenosa (25).

*Siguen en investigación: la mifepristona, estrógenos, corticoesteroides, relaxina, hialuronidasa y el mononitrato de isosorbida (25).

Después de haber expuesto todas las opciones disponibles, debemos estudiar cada caso para aplicar un tratamiento personalizado y, por tanto, usar el método más conveniente y que más beneficie a nuestra paciente.

3.7. NECESIDAD DE MÁS ESTUDIOS

Se manifiesta la necesidad de poner en marcha más ensayos clínicos sobre el tema con un mayor tamaño muestral debido a que la información a este respecto puede ser importante para establecer recomendaciones de cuidado general a las gestantes en las guías clínicas (6).

3.8. ESTRATEGIAS ACTUALES DE INDUCCIÓN DEL PARTO PARA REDUCCIÓN MORBIMORTALIDAD EN GESTACIÓN A TÉRMINO

En la actualidad contamos con numerosos estudios sobre el uso de inducción del parto para reducir la morbilidad y mejorar los resultados en diferentes situaciones consideradas de riesgo, como pueden ser: embarazos en mujeres obesas, fetos grandes para la edad gestacional, enfermedad hipertensiva o restricción de crecimiento intrauterino.

Uno de los artículos (Pickens *et al.*) comparó los resultados en inducción de parto y manejo expectante en mujeres obesas. Este se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Observó que, en mujeres obesas, la inducción puede disminuir el riesgo de parto por cesárea sin aumentar los riesgos de otros resultados adversos en comparación con el manejo expectante. En este estudio, la inducción electiva del parto a las 39 y 40 semanas de gestación se asoció con menores probabilidades de parto por cesárea, morbilidad materna grave y morbilidad neonatal, sin cambios en las probabilidades de mortalidad infantil y neonatal. La inducción electiva a las 41 semanas de gestación también se asoció con probabilidades reducidas de algunas complicaciones neonatales. Con la excepción del parto vaginal operatorio a las 39 semanas de gestación en mujeres nulíparas y a las 40 semanas de gestación en mujeres no nulíparas, la inducción electiva no se asoció con un aumento de las complicaciones del embarazo. Además, no hubo diferencias significativas por clase de obesidad (3). Otro estudio realizado sobre mujeres obesas (Lee *et al.*) observó que la inducción electiva a término puede disminuir el riesgo de parto por cesárea, particularmente en múltiparas, sin aumentar los riesgos de otros resultados adversos en comparación con el manejo expectante (16).

En el caso de una sospecha de fetos grandes para la edad gestacional, un ensayo controlado aleatorizado de Boulvain *et al.* observó que la inducción se asocia a una disminución del riesgo de distocia de hombro y de fractura ósea comparado con el manejo expectante, y aumenta la probabilidad de parto vaginal espontáneo (18).

En el ensayo randomizado de Koopmans *et al.*, propusieron recomendar la inducción del parto a mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia leve en una edad gestacional superior a 37 semanas dado que esta reduce el riesgo de progresión a una enfermedad grave, el riesgo de cesárea y de hemorragia posparto importante. Además, esta mejoraría los resultados maternos (15).

En un estudio sobre mujeres con sospecha de restricción del crecimiento intrauterino a término de Boers *et al.*, no se encontraron diferencias importantes en los resultados adversos entre la inducción del trabajo de parto y la monitorización expectante. Este expuso que las pacientes que desearan no inducirse podrían elegir con seguridad un manejo expectante con monitorización materna y fetal intensiva; sin embargo, explicaron que sería racional elegir la inducción para prevenir una posible morbilidad neonatal y muerte fetal (14).

Además, también podemos encontrar estudios que valoraron el uso de la inducción del parto, pero en situaciones de bajo riesgo. De esta forma, un estudio cuasiexperimental de Oros *et al.* observó que una inducción del parto para embarazos prolongados en pacientes de bajo riesgo después de la semana 41, reduce la proporción de pequeños para la edad gestacional, pero incrementa la media de estancia en el hospital al igual que la necesidad de cesárea, incluyendo las que se produjeron por un fallo de inducción (8). Otro ensayo randomizado de Walker *et al.* realizado sobre mujeres nulíparas de bajo riesgo expuso que la inducción a las 39 semanas no muestra una disminución significativa de la frecuencia de efectos adversos en los resultados perinatales, pero si una disminución significativa de la frecuencia de cesáreas (17).

Es por todas estas valoraciones de indicación de la inducción que nos hayamos planteado analizar el uso de esta en otra situación de riesgo como puede ser un embarazo en mujeres de 35 años o mayores en nuestro estudio.

4. JUSTIFICACIÓN

La existencia de numerosos estudios que valoran el uso de inducción precoz en situaciones de riesgo (mujeres obesas, hipertensas, fetos grandes para la edad gestacional...) para intentar prevenir muertes fetales intraútero entre otras comorbilidades, nos hace plantearnos valorar la indicación de inducción precoz en otra situación de riesgo, como es la edad materna avanzada. Esta supone una situación de riesgo para resultados obstétricos adversos. Por ello, sería interesante determinar si la inducción sistemática de todas las mujeres gestantes de 35 años o más que estuviesen cerca del término con el objetivo de reducir el número de muertes fetales intraútero que se producen en nuestro medio, es efectiva, rentable y asumible por parte del sistema sanitario. Sin olvidarnos de las posibles complicaciones maternas que esta medida pudiera suponer y el impacto de costes en consecuencia.

5. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue valorar si la inducción temprana de embarazo en mujeres \geq de 35 años sería una medida aplicable en la práctica clínica diaria como medida preventiva de muertes fetales intraútero, así como determinar su repercusión sobre la tasa de mortalidad y comorbilidades fetales y maternas, la tasa de cesáreas, la duración de la inducción y los costes.

La formulación de la pregunta de esta revisión se ha realizado siguiendo la estructura de PICO:

Tabla 1: estructura PICO.

P (paciente)	I (Intervención)	C (comparación)	O (outcome,resultado)
Embarazada nulípara de \geq 35 años	Inducción	Manejo expectante	Cesáreas Morbi/mortalidad materna Morbi/mortalidad neonatal Costes

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de recoger la evidencia disponible sobre la utilidad de la inducción temprana de parto en mujeres nulíparas \geq de 35 años.

Fueron empleados los criterios PRISMA durante el desarrollo de la revisión (Ilustración 3).

6.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo desde septiembre de 2023 una búsqueda bibliográfica sistemática exhaustiva de la literatura médica publicada para identificar estudios que explorasen los efectos de la inducción precoz del parto en el contexto de mujeres nulíparas de edad avanzada (\geq de 35 años).

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Cochrane y Embase. Los términos clave utilizados para la búsqueda fueron: “advanced maternal age” AND “labor induction” AND “nulliparous”.

Tabla 2: estrategia de búsqueda.

Base de datos	Palabras clave	Artículos obtenidos	Artículos válidos
Pubmed	“advanced maternal age” AND “labor induction” AND “nulliparous”.	82	4
EMBASE	“advanced maternal age” AND “labor induction” AND “nulliparous”.	3 882	
Cochrane	“advanced maternal age” AND “labor induction” AND “nulliparous”.	13	

6.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los estudios fueron considerados relevantes para esta revisión si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios en inglés o español.
2. Estudios de cohortes, casos y controles, ensayos cuasi-experimentales, transversales y ensayos clínicos.
3. Estudios con pacientes mayores de 18 años.

Se consideran los siguientes criterios de exclusión:

1. Estudios que incluyeran menos de 100 pacientes.
2. Revisiones sistemáticas, meta-análisis, series de casos, recomendaciones o guías, conferencias o protocolos, revisiones o comentarios.
3. Aquellos centrados en un objetivo distinto al de analizar la eficacia de la inducción temprana de embarazo en mujeres \geq de 35 años.
4. Estudios publicados en un idioma distinto del español o el inglés.

De los 3 977 artículos encontrados, se excluyeron 3 973 por no cumplir los criterios expuestos anteriormente o ser duplicados.

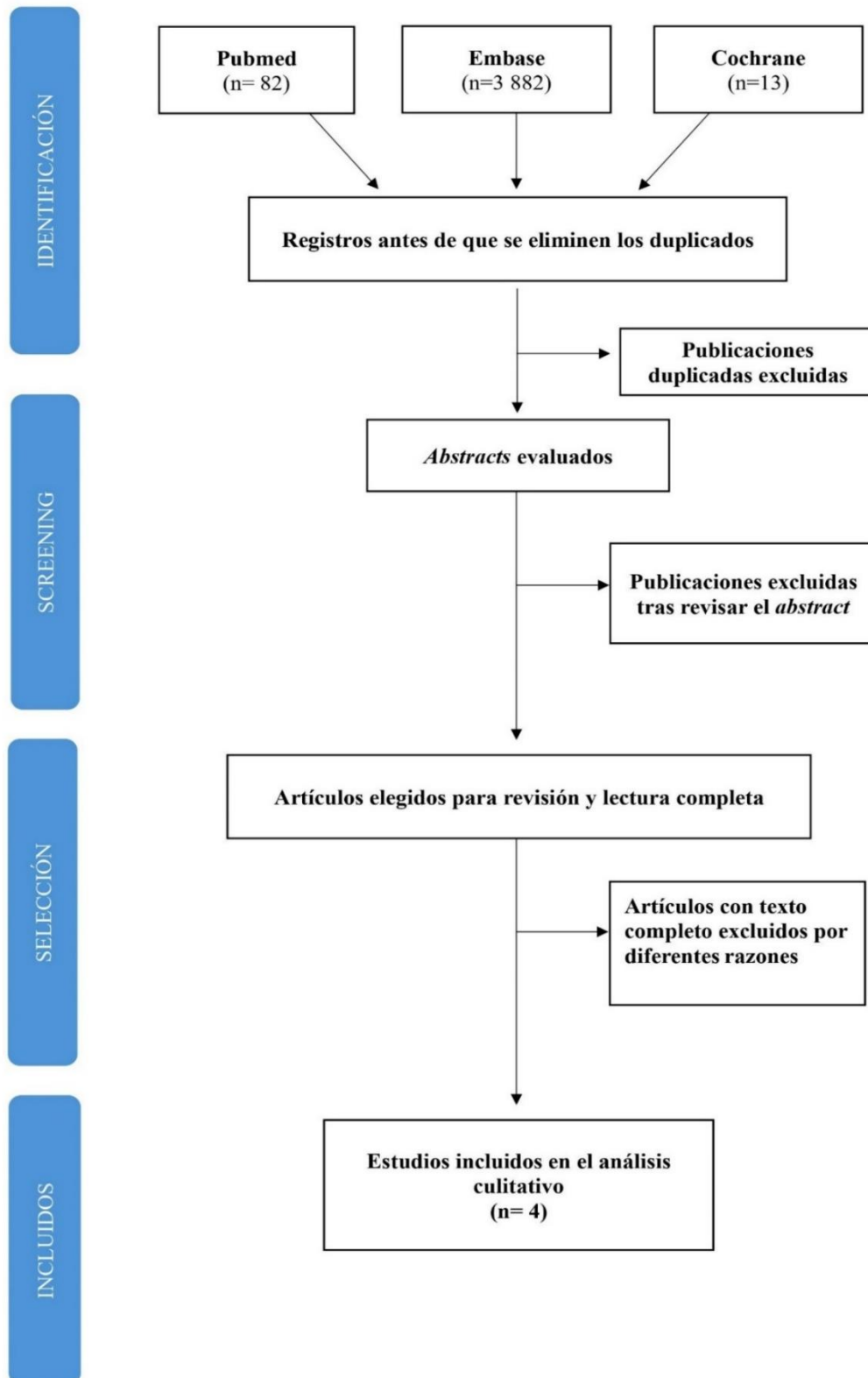
Se realizó la selección de artículos por un revisor. Se revisaron primero los títulos de los artículos y se excluyeron los artículos duplicados. Posteriormente fueron revisados los *abstracts* de los artículos restantes, de los cuales se eliminaron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión o cumplían aquellos de exclusión.

A continuación, se analizó cada artículo de forma completa de los que cumplían los criterios de selección. De ellos fueron excluidos aquellos artículos que no se ajustaban correctamente al contexto del objetivo del estudio.

No se añadió ningún artículo procedente de una búsqueda externa.

6.3. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Ilustración 3: Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.



7. RESULTADOS

Tras el proceso de selección, se escogieron 4 estudios que incluyen un total de 78 935 pacientes. Los estudios fueron publicados desde el 2016 al 2022. Fueron realizados 2 en Europa (Inglaterra), 1 en USA y 1 en Irán. 3 de los estudios incluidos son de cohortes retrospectivos [(4), (5), (7)] y 1 (9) es un ensayo clínico aleatorizado. Solo el ensayo clínico es multicéntrico, los de cohortes no lo son. El que tiene mayor evidencia es el ensayo clínico. Los estudios experimentales aleatorizados (ensayos clínicos) tienen un nivel de evidencia científica de tipo A, los de cohortes y cuasi-experimentales de tipo B y los observacionales (excepto los de cohortes) son de tipo C. Por lo que la mayoría son de nivel de evidencia B. Las principales características de los mismos se describen en la tabla 1. Incluimos: autor principal, año de publicación, tipo de estudio, número de mujeres incluidas, intervenciones que se comparan, resultados neonatales, resultados maternos y tasas de cesárea. Las características de las poblaciones que se analizan en los estudios son numerosas y muy diversas. Sin embargo, algunas de ellas son constantes como puede ser que la población o un grupo de comparación sean mujeres \geq de 35 años, que estas sean nulíparas o primíparas y que a la población o a un grupo de comparación se le realice inducción.

Tabla 3: estudios seleccionados en la revisión.

Nombre artículo	Año	Tipo de estudio	N	Grupos/intervenciones que comparan	Resultados neonatales	Resultados maternos	Tasa de cesárea
Knight et al. (4). England	2017	Retrospectivo de cohortes	77 327	Inducción vs. manejo expectante en mujeres nulíparas de 35 años o más	<u>Muerte perinatal intrahospitalaria</u> -Semana 39: No diferencias significativas. -Semana 40: Diferencias significativas. 5 (0,08%) inducción vs. 74 (0,26%) manejo expectante (RR=0,32; IC 0,13-0,80; p<0,05). -Semana 41: Diferencias significativas. 5 (0,07%) inducción vs. 19 (0,30%) manejo expectante (RR=0,25; IC 0,10-0,62; p<0,01). <u>Muerte fetal intrauterina</u> -Semana 39: No diferencias significativas. -Semana 40: Diferencias significativas. 3 (0,05%) inducción vs. 61 (0,22%) manejo expectante (RR= 0,23; IC 0,07-0,75; p <0,05). -Semana 41: Diferencias significativas. 3 (0,04%) inducción vs. 15 (0,24%) manejo expectante (RR=0,18; IC 0,06-0,58; p<0,01).	<u>Reingreso hospitalario materna a los 28 días de dar a luz:</u> -Semana 39: Diferencias significativas. 114 (3,07%) inducción vs. 1120 (2,01%) manejo expectante (RR=1,52; IC 1,26-1,80; p<0,001). -Semana 40: Diferencias significativas. 146 (2,47%) inducción vs. 543 (1,93%) manejo expectante (RR=1,28; IC 1,07-1,50; p<0,01). -Semana 41: No diferencias significativas. <u>Laceraciones 3º-4º grado:</u> No diferencias significativas.	-Semana 39: Diferencias significativas. 1301 (35,02%) inducción vs. 15992 (28,67%) manejo expectante (RR=1,22; IC 95% 1,17-1,28; p<0,001). -Semana 40: Diferencias significativas. 2312 (38,94%) inducción vs. 9409 (33,38%) manejo expectante (RR=1,17; IC 95% 1,13-1,22; p<0,001). -Semana 41: Diferencias significativas. 2994 (41,27%) inducción vs. 2636 (42,00%) manejo expectante (RR= 1,26; IC 1,23-1,31; p<0,001)
Walker et al. (9). England	2016	Ensayo clínico prospectivo randomizado	618	Inducción semana 39 vs. manejo expectante en mujeres de 35 años o mayores.	<u>Muerte perinatal intrahospitalaria:</u> 0 de 304 (inducción) vs. 0 de 314 (manejo expectante). <u>Muerte fetal intrauterina:</u> 0 en ambos grupos.	<u>Hemorragia postparto:</u> 95 de 304 vs. 90 de 314 (RR=1,09; IC 0,85-1,40; p=0,47) <u>Necesidad de transfusión:</u> 10 de 304 vs. 17 de 314 (RR=0,61; IC 0,30-1,21; p=0,16) No diferencias estadísticamente significativas	98 (32%) inducción vs. 103 (33%) (RR= 0,99; IC 0,87-1,14; p=0,92) No diferencias estadísticamente significativas
Sharami et al. (5). Iran	2022	Retrospectivo de cohortes	313	Compara efecto edad materna (<35 años vs. ≥ 35 años) en resultados tras inducción.	<u>Ingreso en UCI neonatal:</u> 8 de 206 (3,9%) <35 años vs. 8 de 187 (4,3%) ≥ 35 años con p=0,826. No diferencias significativas	<u>Duración del ingreso hospitalario:</u> no diferencias significativas	La inducción del parto en mayores de 35 años se asocia a mayores tasas de cesárea de forma estadísticamente significativa. 93 de 206 (45,1%) <35 años vs. 111 de 187 (59,7%) ≥35 años (p=0,004)
Ligon et al. (7). USA	2021	Retrospectivo de cohortes	677	Resultados maternos y tasas de cesáreas en mujeres de edad avanzada (≥35 años) con inducción ≥ 39 semanas vs. manejo expectante.	No estudiados	Diferencias significativas <u>Pérdida sanguínea:</u> 434 mL en inducción vs. 345 mL en manejo expectante, p<0,01. <u>Hemorragia obstétrica:</u> 9,18% en inducción vs. 1,87% manejo expectante, p<0,01. <u>Parto y alumbramiento prolongados:</u> 22,1 hr en el grupo de inducción vs. 12,5 hr en grupo de manejo expectante, p<0,05. <u>Estancia hospitalaria prolongada:</u> 56, 2 hr en grupo de inducción vs. 44,9 hr en grupo de manejo expectante, p<0,05.	Diferencias estadísticamente significativas Tasa de cesáreas 18,7% en grupo de inducción vs. 11,2% en grupo de manejo expectante, p = 0,02.

p< 0.05: Estadísticamente significativo.

RR: riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza (IC).

Una vez realizada la revisión hemos obtenido los siguientes resultados:

El estudio de cohortes retrospectivo de Knight *et al.* comparó la inducción en las semanas 40 y 41 de gestación, con el manejo expectante en una población de 77 327 mujeres de 35 años o más, observando diferencias significativas en los resultados sobre muerte perinatal intrahospitalaria, muerte fetal intrauterina, readmisión materna a los 28 días de dar a luz y en las tasas de cesáreas. En cuanto a la muerte perinatal intrahospitalaria, se observaron diferencias significativas tanto en la semana 40 como en la 41. En la semana 40, se observa un 0,08% de muertes perinatales intrahospitalarias en el grupo de inducción comparado con un 0,26% en el grupo de manejo expectante con un RR de 0'32, un IC de 0'13-0'80 y $p < 0,05$. Por lo tanto, se produjeron más muertes perinatales intrahospitalarias en el grupo de manejo expectante que en el grupo de inducción en la semana 40. En la semana 41, se observó un 0,07% de muertes perinatales intrahospitalaria en el grupo de inducción comparado con un 0,30% en el grupo de manejo expectante con un RR de 0'25, un IC 0'10-0'62 y una $p < 0,01$. Por lo tanto, se produjeron más muertes en el grupo de manejo expectante que en el grupo de inducción en la semana 41. En el estudio de Knight *et al.*, en cuanto al estudio de la muerte fetal intrauterina, se observaron diferencias significativas tanto en la semana 40 como en la 41. En la semana 40, se observó un 0,05% de muertes en el grupo de inducción comparado con un 0,22% en el grupo de manejo expectante con un RR de 0'23, un IC de 0'07-0'75 y una $p < 0,05$. Por lo tanto, se observaron más muertes fetales intrauterinas en el grupo de manejo expectante que en el de inducción en la semana 40. En la semana 41, se observó un 0,04% de muertes en el grupo de inducción comparado con un 0,24% en el grupo de manejo expectante con un RR de 0'18, un IC de 0'06-0'58 y una $p < 0,01$. Por lo tanto, se observaron más muertes fetales intrauterinas en el grupo de manejo expectante que en el de inducción en la semana 41. Continuando con el estudio de Knight *et al.*, en cuanto a la readmisión materna a los 28 días de dar a luz, se observaron diferencias significativas tanto en la semana 39 como en la 40. En la semana 39, se observó un 3,07% de readmisiones en el grupo de inducción comparado con un 2,01% de readmisiones en el grupo de manejo expectante con un RR de 1'52, un IC 1'26-1'80 y una $p < 0,001$. Por lo tanto, se observaron más readmisiones maternas en el grupo de manejo expectante que en el de inducción en la semana 39. En la semana 40, se observó un 2,47% de readmisiones en el grupo de inducción comparado con un 1,93% en el grupo de manejo expectante con un RR de 1'28, un IC 1'07-1'50 y una $p < 0,01$. Por lo tanto, se observaron más readmisiones maternas a los 28 días de dar a luz en el grupo de manejo expectante en la semana 40. En cuanto a la tasa de cesáreas, se observaron diferencias significativas en la semana 39, 40 y 41. En la semana 39, se observó un 35,02% de cesáreas en el grupo de inducción comparado con un 28,67% de cesáreas en el grupo de manejo expectante con un RR de 1'22, un IC 95% 1'17-1'28 y una $p < 0,001$. Por lo tanto, se observaron mayores tasas de cesáreas en el grupo de inducción que en el grupo de manejo expectante en la semana 39. En la semana 40, se observó un 38,94% de cesáreas en el grupo de inducción comparado con 33,38% en el grupo de manejo expectante con un RR de 1'17, un IC 1'13-1'22 y una $p < 0,001$. Por lo tanto, se observaron mayores tasas de cesáreas en el grupo de inducción que en el grupo de manejo expectante en la semana 40. En la semana 41, se observó un 41,27% de cesáreas en el grupo de inducción comparado con un 42,00% en el grupo de manejo expectante con un RR de 1'26, un IC 1'23-1'32 y una $p < 0,001$. Por lo tanto, se observaron mayores tasas de cesáreas en el grupo de manejo expectante en la semana 41. Debemos destacar que en este caso las tasas de cesáreas son tremendamente elevadas. En resumen, el estudio retrospectivo de Knight *et al.*, observó mayores tasas de resultados desfavorables fetales, neonatales y maternos en el grupo de manejo expectante, excepto las tasas de cesáreas en las semanas 39 y 40 donde fueron mayores las tasas en el grupo de inducción (4). El estudio de cohortes retrospectivo de Sharami *et al.* observó el

efecto de la edad materna (< 35 años vs. \geq de 35 años) en los resultados tras la inducción del parto en una población de 313 mujeres. Los resultados mostraron diferencias significativas únicamente en las tasas de cesáreas. Así, se observaron 93 cesáreas entre 206 pacientes de menos de 35 años (45,1%) comparadas con 111 cesáreas entre 187 pacientes inducidas de ≥ 35 años (59,7%) con una $p=0,04$. Por lo tanto, se observaron mayores tasas de cesáreas en las mujeres inducidas de ≥ 35 años (5). En el estudio de cohortes retrospectivo de Ligon *et al.*, donde se compararon los resultados tras inducción o tras manejo expectante en mujeres \geq de 35 años en una población de 677 mujeres, se observaron diferencias significativas en la pérdida sanguínea, hemorragia obstétrica, parto y alumbramiento alargados, estancia hospitalaria alargada y en las tasas de cesárea. En cuanto a la pérdida sanguínea, se observaron pérdidas de 434 mL en el grupo de inducción comparado con 345 mL en el grupo de manejo expectante con una $p<0,01$. Por lo tanto, se observaron mayores pérdidas sanguíneas en el grupo de inducción. En cuanto a la hemorragia obstétrica, se observó un porcentaje de 9,18 en el grupo de inducción con respecto a un 1,87% en el grupo de manejo expectante con una $p<0,01$. Por lo tanto, se observaron más hemorragias obstétricas en el grupo de inducción. En cuanto a parto y alumbramiento alargados, se observó una duración de 22,1 horas en el grupo de inducción comparado con 12,5 horas en el grupo de manejo expectante con una $p<0,05$. Por lo tanto, se observó una mayor duración en el grupo de inducción. En cuanto a la estancia hospitalaria alargada, se observó una estancia de 56,2 horas de duración en el grupo de inducción comparado con 12,5 horas en el grupo de manejo expectante con una $p<0,05$. Por lo tanto, la estancia hospitalaria se vio aumentada en el grupo de inducción. En cuanto a las tasas de cesárea, se observó un porcentaje de 18,7 en el grupo de inducción comparado con un 11,2% en el grupo de manejo expectante con una $p=0,02$. Por lo tanto, se observaron mayores tasas de cesárea en el grupo de inducción. En resumen, en este estudio se observa mayor porcentaje de las variables estudiadas (en este caso son complicaciones) en el grupo de inducción (7). Todos los artículos que hemos expuesto anteriormente se tratan de estudios de cohortes retrospectivo con un tamaño muestral variable. Sin embargo, el estudio que queda por analizar se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con mayor nivel de evidencia que los demás, lo que puede ayudar a resolver ciertas dudas que surgen tras ciertos resultados contradictorios de los estudios de cohortes. Por lo tanto, en el ensayo aleatorizado multicéntrico de Walker *et al.*, donde se compararon la inducción en la semana 39 con respecto al manejo expectante en mujeres de ≥ 35 años con un tamaño muestral de 618, no se observaron diferencias significativas en relación a resultados maternos, ni neonatales, ni en tasas de cesáreas. Es por ello que se podría decir que este ensayo observó que los resultados sobre la gestante, el bebé o las tasas de cesáreas no cambian se haga inducción en la semana 39 o se haga un manejo expectante (9). Todos los estudios incluidos en la revisión compararon las tasas de cesáreas entre los grupos evaluados. El estudio de cohortes de Knight *et al.* realizado sobre una población de mujeres nulíparas \geq de 35 años, observó diferencias significativas en estas tasas de cesáreas. Dependiendo de la semana de la que estemos hablando, los resultados cambiaron. En la semana 39, se observaron mayores tasas de cesárea en el grupo de inducción (35,02% en el grupo de inducción vs. 28,67%). En la semana 40, se observaron mayores tasas en el grupo de inducción (38,94% en el grupo de inducción vs. 33,38% en el grupo de manejo expectante). Sin embargo, en la semana 41 se observaron mayores tasas en el grupo de manejo expectante (41,27% en el grupo de inducción vs. 42,00% en el grupo de manejo expectante) (4). El ensayo clínico de Walker *et al.* no observó diferencias significativas entre los dos grupos analizados (32% en el grupo de inducción vs. 33% en el grupo de manejo expectante, pero con una $p=0,92$) (9). El estudio de cohortes de Sharami *et al.* observó que la inducción en mayores de 35 años se asocia a mayores tasas de cesárea (45,1% en el grupo de $<$ de 35 años vs. 59,7% en el grupo de ≥ 35 años) (5). El estudio

de cohortes de Ligon *et al.* observó diferencias significativas entre el grupo de inducción y el grupo de manejo expectante, siendo mayor en el grupo de inducción (18,7% en el grupo de inducción vs. 11,2% en el grupo de manejo expectante) (7). En resumen, en la mayoría de los estudios el grupo con mayores tasas de cesáreas fue el de inducción y el de \geq de 35 años. En este apartado se analizan distintos resultados, que dividimos en neonatales y maternos. En cuanto a los neonatales incluimos: muerte perinatal intrahospitalaria, muerte fetal intrauterina, morbilidad compuesta y admisión en UCI neonatal. En cuanto a los maternos incluimos: readmisión materna a los 28 días de dar a luz, laceraciones de 3-4º grado, hemorragia postparto, necesidad de transfusión, duración de la admisión (en días), pérdidas sanguíneas, hemorragias obstétricas, parto y alumbramiento largos y estancia hospitalaria alargada. En cuanto a la muerte perinatal intrahospitalaria, es estudiada por el estudio de Knight *et al.* que observa que tanto en la semana 40 (0,08% en el grupo de inducción vs. 0,26% en el grupo de manejo expectante) como 41 (0,07% en el grupo de inducción vs. 0,30% en el grupo de manejo expectante) hubo mayores tasas en el grupo de manejo expectante. En relación a la muerte fetal intrauterina, estudiada también por Knight *et al.*, se observó tanto en la semana 40 (0,05% en el grupo de inducción vs. 0,22% en el grupo de manejo expectante) como 41 (0,04% en el grupo de inducción vs. 0,24% en el grupo de manejo expectante), mayores tasas en el grupo de manejo expectante. Es decir, en este estudio se observaron de forma significativa mayores tasas de mortalidad fetal y perinatales en el grupo de manejo expectante (4). En el resto de los estudios no se encontraron diferencias significativas con respecto a estas dos variables (9, 5, 7). En cuanto a la readmisión materna a los 28 días de dar a luz, el estudio de Knight *et al.* encontraron diferencias significativas entre el grupo de inducción y el de manejo expectante en las semanas 39 (3,07% en el grupo de inducción vs. 2,01% en el grupo de manejo expectante) y 40 (2,47% en el grupo de inducción vs. 1,93% en el grupo de manejo expectante), siendo mayores las tasas en el grupo de inducción (4). El estudio de Ligon *et al.* observó de forma significativa mayor pérdida sanguínea (434 mL en el grupo de inducción vs. 345 mL en el grupo de manejo expectante), mayores tasas de hemorragia obstétrica (9,18% en el grupo de inducción vs. 1,87% en el grupo de manejo expectante), parto y alumbramiento de mayor duración (22,1 horas en el grupo de inducción vs. 12,5 horas en el grupo de manejo expectante) y estancia hospitalaria más alargada en el grupo de inducción (56,2 horas en el grupo de inducción vs. 44,9 horas en el grupo de manejo expectante) (7). En relación al resto de comorbilidades, como las laceraciones de 3-4º grado, admisión en UCI neonatal, entre otros, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los estudios que los evaluó. Es decir, se observaron mayores comorbilidades en el grupo de inducción, excepto las tasas de muerte perinatal intrahospitalaria y muerte fetal intrauterina que fueron mayores en el grupo de manejo expectante.

8. DISCUSIÓN

La valoración de la indicación sistemática de la inducción del parto a las pacientes embarazadas de 35 años o más se toma en consideración con el objetivo principal de reducir la incidencia de resultados obstétricos adversos. Su finalidad es evitar o reducir las muertes fetales intrauterinas, ya que es una de las complicaciones más graves que se asocia a este tipo de embarazos. Por otra parte, el empleo de los distintos métodos de inducción de parto puede asociarse en sí mismo a un indeseable incremento de la morbilidad materna y fetal, así como a un incremento de la estancia y gastos hospitalarios, por lo que es fundamental conocer y cuantificar el impacto de esta intervención sobre ambos grupos de variables.

En esta revisión sistemática se recopilaron los estudios disponibles hasta el momento en la literatura médica que investigaron sobre: los efectos de la inducción de parto para la prevención de resultados obstétricos desfavorables, el impacto de las técnicas de inducción sobre la morbilidad materno fetal, el gasto y estancia hospitalaria. Todo ello en el contexto de las mujeres de edad avanzada.

Respecto a los estudios sobre el efecto de la inducción sobre la mortalidad fetal intrauterina, hemos encontramos dos trabajos que han estudiado este aspecto. Por una parte, el de Walker *et al.* no encontró diferencias significativas entre el grupo de inducción y el de manejo expectante. Aunque se trata de un estudio randomizado y prospectivo, no fue diseñado para determinar los efectos de la inducción sobre la mortalidad fetal intrútero, sino las tasas de cesárea. Es por ello que solo podemos extraer datos indirectos del mismo a este respecto. Además, se trata de un estudio con un número relativamente bajo de participantes en los que no se observó ningún acontecimiento adverso en ninguno de los grupos del estudio (9).

Por otra parte, el estudio de Knight *et al.*, encontró diferencias sí significativas en la mortalidad intraútero en los distintos grupos de tratamiento. La principal limitación de este estudio es su carácter observacional. Sin embargo, la investigación sobre acontecimientos infrecuentes, como son los que nos ocupan, es compleja en ensayos randomizados, dado que requieren tamaños muestrales muy grandes. El riesgo absoluto de muerte perinatal reportado en estos estudios observacionales es bajo, estimándose la necesidad inducir entorno a 562 mujeres para prevenir una muerte perinatal (4).

Los trabajos referidos se remontan a partos sucedidos hasta 2016. En países desarrollados, la mortalidad perinatal disminuyó en los últimos años asociada a una mejoría en los cuidados perinatales, de esta forma puede que la frecuencia actual de los acontecimientos adversos sea en realidad aún menor a la observada en los referidos estudios. Es por ello que, debemos preguntarnos cuántas inducciones deberíamos hacer para poder evitar una única muerte fetal, ya que al aplicar esta medida aumentarían tanto los gastos por los ingresos como los costes hospitalarios, entre otros.

Si bien el planteamiento de una inducción precoz del parto pretende evitar la morbilidad fetal, existe la preocupación de si estas intervenciones aumentarían la morbimortalidad materna. Existen 4 estudios que valoran esta morbimortalidad. Dentro de la misma estudian la readmisión materna después de 28 días de dar a luz, laceraciones de 3º y 4º grado, hemorragia postparto, necesidad de transfusión, duración de la admisión, pérdidas sanguíneas, parto y alumbramiento alargados... Los estudios de Walker *et al.* y el de Sharami *et al.* no encontraron diferencias significativas en cuanto a las morbilidades mencionadas entre el grupo de inducción y el grupo de manejo expectante (9, 5). Sin embargo, el estudio de Knight *et al.* encontró de forma significativa mayores tasas de readmisión materna después de 28 días de dar a luz en el grupo de inducción en la semana 39 y también en la semana 40 (4). El estudio de Ligon *et al.* observó de forma significativa mayores tasas de morbilidades en el grupo de inducción: mayor pérdida

sanguínea, mayor número de hemorragias obstétricas, parto y alumbramiento más alargados y estancia hospitalaria más alargada (7). Este alargamiento del parto, alumbramiento y estancia hospitalaria ya se observó en otros estudios como el de Teal *et al.*, cuyo objetivo principal fue estudiar la duración del parto en relación a la edad materna. Este estudio encontró que en las mujeres de \geq 40 años hubo un incremento del riesgo de que la inducción del parto durase 60 horas o más (2). Por lo tanto, a pesar de que el objetivo principal de la aplicación de la inducción sea reducir la mortalidad fetal y a pesar de que los estudios incluidos en la revisión se centren en la misma, no debemos pasar por alto estos datos que mostraron que esta implica una mayor morbilidad materna. Es decir, para decidir aplicar esta medida se deberían tener en cuenta tanto las consecuencias que esta podría tener para el feto, pero también para la gestante, porque estas podrían llegar a ser muy graves e incluso aumentar la mortalidad de las embarazadas.

En relación a la morbimortalidad materna, debemos analizar también la posibilidad del aumento de las tasas de cesáreas tras la inducción, dado que los partos por cesárea presentan mayor mortalidad materna que los partos vaginales. Esta cuestión fue analizada por todos los estudios incluidos en nuestra revisión. El estudio de Sharami *et al.* observó que el número de cesáreas tras inducción es mayor si esta se hace en mujeres de ≥ 35 años (5). Y el estudio de Ligon *et al.* observó mayores tasas de cesáreas en el grupo de inducción de una población de mujeres de ≥ 35 años (7). El estudio de Knight *et al.* observó mayores tasas de cesáreas en el grupo de inducción si se inducía en las semanas 39 y 40, sin embargo, observaron mayores tasas en el grupo de manejo expectante si se inducía en la 41. Por lo tanto, según estos datos sólo se evitaría aumentar el número de cesáreas si se induce a las mujeres de >35 años en la semana 41 y no antes. Siendo las tasas de cesáreas tremendamente elevadas en este estudio (4). Todos estos son estudios observacionales de cohortes retrospectivos con un nivel de evidencia medio y tamaño muestral relativamente bajo (excepto el de Knight *et al.*). Para tener datos con mayor nivel de evidencia, debemos hablar de los datos aportados por el ensayo aleatorizado de Walker *et al.* que no encuentra diferencias significativas en las tasas de cesáreas entre el grupo de inducción y el de manejo expectante, lo que nos haría pensar que escojamos una actitud u otra el número de cesáreas no aumentará. Sin embargo, como ya hemos expuesto con anterioridad se trata de un estudio con un tamaño muestral limitado. Es por ello que, tenemos la misma necesidad que hemos expuesto con anterioridad, de más ensayos clínicos con mayor tamaño muestral sobre el tema (9).

En cuanto a los costes, ninguno de los estudios incluidos en la revisión tiene como objetivo principal la valoración de los mismos, sin embargo, sí nos permiten extraer datos indirectos sobre ello. La aplicación de la inducción a todas las mujeres mayores de 35 años ya supondría un gasto importante. Además, el posible aumento comentado de morbilidades maternas, la tasa de cesáreas, aumento de la estancia hospitalaria...tras la inducción aumentaría de forma exponencial los gastos tanto directos como indirectos del hospital. Esto fue observado en estudios como el de Haava *et al.* (1) que expuso que un mayor uso de la inducción no compensa los efectos secundarios ni los costos.

Una de las ideas principales que pudimos extraer de los estudios disponibles, fue la necesidad de la realización de más ensayos con mayor tamaño muestral sobre el tema para tener la suficiente información con un nivel de evidencia adecuado para poder tomar decisiones en base a la misma.

En cuanto a las indicaciones clínicas de las guías asistenciales, una revisión sistemática de las guías clínicas sobre inducción encontró recomendaciones mixtas sobre la inducción para la edad materna, probablemente debido a la evidencia limitada y contradictoria sobre el tema (Coates *et al.* 2019) (6). La mayoría de las pautas establecen que a las personas de 40 años o más se les puede ofrecer una inducción. De las pautas que recomiendan la inducción para la

edad materna avanzada, las recomendaciones varían sobre si debe ocurrir a las 39 semanas, entre las 39 y 40 semanas, o a las 40 semanas. Una directriz (de Australia) establece que la edad materna por sí sola no es una indicación aceptable para la inducción. Basan esta conclusión en los hallazgos del “35/39 Trial” discutido anteriormente (Walker et al.) (9, 29).

Toda esta información sería recomendable ofrecérsela a las gestantes para que puedan tomar una decisión informada sobre el manejo de su embarazo. De este modo el Obstetra colabora en la toma consensuada de decisiones en cuanto al manejo del embarazo y parto.

9. LIMITACIONES

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones: aunque se trata de una revisión sistemática con un número elevado de pacientes, más de la mitad de los estudios son observacionales y retrospectivos. Otra de las limitaciones es la heterogeneidad en el tipo de estudio, las variables estudiadas y las características muestrales. Estos factores dificultan la comparación de los resultados y conclusiones extraídas de los estudios. Y solo 1 de ellos es multicéntrico.

Los estudios de mayor tamaño muestral son observacionales, y de ellos muchos son retrospectivos. Estos se basan en observaciones y escalas no específicas por lo que deben interpretarse con precaución.

Además, debemos ser conscientes de la existencia de otras limitaciones que suelen estar presentes como son los sesgos de selección, confusión, clasificación, atricción... También debemos tener en cuenta la calidad de la evidencia y la validez externa.

10. CONCLUSIONES

1. En los estudios analizados, el número de muertes fetales intraútero y muertes perinatales intrahospitalarias en el grupo de mujeres inducidas fueron menores que en el grupo de manejo expectante.
2. Se estima que sería necesario inducir el parto en torno a 562 mujeres para poder prevenir una muerte perinatal.
3. Algunos estudios observacionales encontraron tras inducción de parto mayores tasas de: readmisión materna, hemorragias obstétricas, cesáreas, partos más alargados, alumbramientos más alargados y estancias hospitalarias más alargadas.
4. El ensayo clínico realizado en mujeres de edad avanzada sometidas a inducción de trabajo de parto vs. manejo expectante no encontró diferencias significativas en las tasas de cesáreas. Tampoco se observaron muertes fetales intraútero ni muertes perinatales en ninguno de los grupos, por lo que no se pudo demostrar la eficacia de la inducción a este respecto ya que no estaba diseñado para este objetivo.
5. A través de datos indirectos de algunos estudios, se estima un aumento de los costes indirectos tras la aplicación de la inducción de trabajo de parto en este grupo de mujeres.
6. Se manifiesta la necesidad de más ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral sobre este problema clínico, aunque los estudios necesarios serían de gran tamaño debido a que se trata de acontecimientos poco frecuentes.
7. Las guías clínicas de distintos países ofrecen recomendaciones diversas debido a la evidencia científica limitada al respecto.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Haavaldsen C, Morken N, Saugstad OD, Eskild A. Is the increasing prevalence of labor induction accompanied by changes in pregnancy outcomes? An observational study of all singleton births at gestational weeks 37–42 in Norway during 1999–2019. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;102(2):158-173.
2. Teal EN, Gaw SL, Has P, Lewkowitz AK. Relationship between maternal age and labor induction duration and outcomes in nulliparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;35(25):6973-6980.
3. Gibbs Pickens CM, Kramer MR, Howards PP, Badell ML, Caughey AB, Hogue CJ. Term Elective Induction of Labor and Pregnancy Outcomes Among Obese Women and Their Offspring. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):12-22.
4. Knight HE, Cromwell DA, Gurol-Urganci I, Harron K, Van Der Meulen JH, Smith GCS. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med.* 2009;14(11): e1002425.
5. Sharami SH, Kabodmehri R, Hosseinzadeh F, Montazeri S, Ghalandari M, Dalil Heirati SF, et al. Effects of maternal age on the mode of delivery following induction of labor in nulliparous term pregnancies: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep.* 2022;5(3): e651.
6. Coates D, Homer C, Wilson A, Deady L, Mason E, Foureur M, et al. Induction of labour indications and timing: A systematic analysis of clinical guidelines. *Women Birth.* 2020;33(3):219-230.
7. Ligon S, Erol L, Valenzuela H, Pierce B. 314 39 Week elective induction of labor for advanced maternal age women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(2).
8. Oros D, Bejarano MP, Romero Cardiel M, Oros-Espinosa D, Gonzalez De Agüero R, Fabre E. Low-risk pregnancy at 41 weeks: when should we induce labor? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;25(6):728-3.
9. 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.
10. Casteleiro A, Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Ruiz-Azcona L, Santibañez M. Association between advanced maternal age and maternal and neonatal morbidity: A cross-sectional study on a Spanish population. *PLoS ONE.* 2019;14(11).
11. 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):513-523.
12. Heazell AEP, Newman L, Lean SC, Jones RL. Pregnancy outcome in mothers over the age of 35. *Curr Opin in Obstet Gynecol.* 2018;30(6):337-343.
13. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, Van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *Can Med Assoc J.* 2008;178(2):165-72.

14. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, Van Der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 2010;341:c7087.
15. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-988.
16. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, Main EK, Gilbert W, Chung J, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG*. 2015;123(2):271-278.
17. 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):929-934.
18. Boulvain M, Senat M, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9987):2600-2605.
19. Induction of Labour at Term in Older Mothers (Scientific Impact Paper No. 34). RCOG [Internet]. RCOG. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/induction-of-labour-at-term-in-older-mothers-scientific-impact-paper-no-34/>
20. Usta IM, Nassar AH. Advanced Maternal Age. Part I: Obstetric Complications. *Am J Perinatol*. 2008;25(08):521-34.
21. Van Den Hove MML, Willekes C, Roumen FJME, Scherjon SA. Intrauterine growth restriction at term: Induction or spontaneous labour? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(1):54-8.
22. Venkatanarayanan N, Walker KF. Evidence around early induction of labor in women of advanced maternal age and those using assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;77:42-52.
23. Guedes M, Canavarro MC, Canavarro C. Characteristics of Primiparous Women of Advanced Age and Their Partners: A Homogenous or Heterogenous Group? *Birth*. 2014;41(1):46-55.
24. Diane Korb, François Goffinet, Aurélien Seco, Sylvie Chevret, Catherine Deneux-Tharoux. Risk of severe maternal morbidity associated with cesarean delivery and the role of maternal age: a population-based propensity score analysis. *CMAJ*. 2019;191(13):352-360.
25. 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).
26. Puertas A, Martínez Ó, Dra P, María L, De La C, Conty. Registro Español de Morbimortalidad Materna y Perinatal [Internet]. GESO; c2023. Disponible en: <https://gesobstetrica.com/component/edocman/informes-reemp?layout=table>

27. Reddy UM, Ko C, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J of Obstet Gynecol.* 2006;195(3):764-70.
28. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(10): e0186287.
29. Walker KF, Bugg G, Macpherson M, McCormick C, Wildsmith C, Smith G, et al. Induction of labour versus expectant management for nulliparous women over 35 years of age: a multi-centre prospective, randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12.