



Colegio Mexicano  
de Especialistas  
en Ginecología  
y Obstetricia

## 12. Parto pretérmino. Guía de práctica clínica

**Última búsqueda de la información:** febrero 2015

**Elaboración:** febrero 2015

**Próxima actualización:** 2017

**Institución responsable:** Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

### COORDINADOR DEL GRUPO

**José Antonio Basilio Ayala Méndez**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, exjefe del servicio de Medicina Materno Fetal, de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

### AUTORES

**Olivia Sánchez Rodríguez**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, y el Consejo de Medicina Materno Fetal de México, adscrita al servicio de Perinatología de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS. Maestría en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, profesora de la especialidad de Medicina Materno-Fetal en la Universidad Panamericana.

**Ariadna Bello de Ita**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrita al servicio de Perinatología de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

### REVISORES INTERNOS

**Irma Viridiana Cruz Rodríguez**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia,

adscrita al servicio de Complicaciones de la Segunda Mitad del Embarazo de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

**Yolitzma Arlet Muciño Manjarrez**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrita al servicio de Complicaciones de la Segunda Mitad del Embarazo de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

### REVISORES EXTERNOS

**Ángel García Alonso**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

**Ismael Aguilar Barajas**

Ginecoobstetra y especialista en Medicina Materno-Fetal certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrito al servicio de Perinatología de la UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

### ASESOR METODOLÓGICO

**Héctor A Baptista González**

Hematólogo certificado por el Consejo Mexicano de Hematología, maestría en Investigación Clínica, doctorado en Ciencias Químico Biológicas, director de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Fundación Clínica Médica Sur.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

## CONTENIDO

Resumen	251
Resumen de las recomendaciones	252
Introducción	255
Objetivos de la guía	261
Alcance de la guía	262
Material y métodos	262
Resultados	264
Recomendaciones	265
Referencias	285
Anexos	290

## RESUMEN

## Parto pretérmino. Guía de práctica clínica

**Introducción:** el parto pretérmino es una de las principales causas de mortalidad neonatal en México y Estados Unidos y el trabajo de parto genera 50% de los nacimientos prematuros.

**Objetivo:** responder las preguntas más relevantes acerca de la atención médica correcta y actualizada de pacientes con parto pretérmino, revisar la bibliografía médica y formular recomendaciones con base en la evidencia.

**Material y métodos:** se conformó un grupo de expertos interesados en la atención del parto pretérmino, con reconocimiento entre sus pares y líderes de opinión. Todos los participantes se capacitaron para uniformar la metodología de búsqueda de la información, estratificación, evaluación, estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de evaluación de la evidencia científica, principios de elaboración de guías de práctica clínica para, de esta forma, unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local. Se seleccionaron las palabras clave o MeSH (Medical Subject Headings) en *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Se establecieron las estrategias de búsqueda para las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica,

metanálisis, revisiones sistemáticas) y de información primaria en las bases electrónicas de datos y bibliografía gris accesible. Se obtuvo información en metabuscadores y se continuó la búsqueda en bases de datos electrónicas especializadas.

**Resultados:** se formularon 9 preguntas clínicas estructuradas que condujeron a la emisión de 73 recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

**Conclusiones:** esta *Guía de práctica clínica* plasma el consenso en la atención médica de la paciente con parto pretérmino y formula una serie de recomendaciones dirigidas a disminuir la divergencia en normas de conducta adecuada y con ello, mejorar la calidad de la práctica clínica.

**Palabras clave:** trabajo de parto, parto pretérmino.

## ABSTRACT

## Preterm birth. Clinical practice guideline

**Introduction:** Preterm birth is the leading cause of neonatal mortality in the United States and Mexico and preterm labor precedes approximately 50% of preterm births. In this guide we try to answer the most important questions about the correct management, up-to-date of Preterm birth and according to scientific evidence.

**Objective:** Review the medical literature related to Preterm birth and recommend an evidence-based management.

**Material and methods.** An expert group was integrated into the theme of Preterm birth who chose topics of related interest, formulating relevant clinical questions to integrate this guide. Primary and secondary sources information were reviewed (last search date February 2015). To qualify the recommendations GRADE evaluation was applied.

**Results:** The consensus group formulated 9 structured clinical questions that allowed the construction of 73 recommendations for diagnostic, therapeutic and prognostic interventions in the care of pregnant women with Preterm birth.

**Conclusions:** This Clinical Practice Guideline depict the consensus statements in the management of Preterm birth

and make recommendations to reduce the variability of care and improve the quality of clinical practice.

**Key words:** Preterm birth, preterm labor.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. El factor de riesgo más importante para parto pretérmino es el antecedente de uno o más partos pretérmino previos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

2. Un parto pretérmino previo, seguido de un embarazo de término, disminuye el riesgo de parto pretérmino en el embarazo actual.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

3. La identificación y corrección de factores como: tabaquismo, enfermedades infecciosas, ambiente de violencia y pobre salud mental es una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada con riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

4. Se asocian con parto pretérmino: la anemia, el bajo peso, la obesidad, intervalos intergenésicos cortos (un año o más o menos menores de cinco años), tabaquismo, bajo nivel socioeconómico y la edad materna de riesgo (menor de 18 años y mayor de 35 años). Una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada es la identificación previa de estos factores de riesgo.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

5. Una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada es la identificación y el control de la diabetes mellitus e hipertensión arterial, enfermedades crónicas que se asocian con parto pretérmino y bajo peso al nacer.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

6. La medición de la longitud cervical y de las concentraciones de fibronectina es un factor predictor de riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

7. El tamizaje de la longitud cervical no se recomienda para todas las pacientes con insuficiente evidencia de su utilidad.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

8. La progesterona vaginal reduce el parto pretérmino en mujeres con embarazo único, antecedente de parto pretérmino previo, cérvix corto (menos de 25 mm) identificado desde las 16 a 20 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

9. En pacientes con riesgo de parto pretérmino (cérvix  $\leq$  25 mm) entre las semanas 14-24 de gestación o al momento del diagnóstico se recomienda el inicio de progesterona vaginal y mantenerla hasta las 36.6 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

10. La efectividad más importante de la progesterona en la reducción del parto pretérmino es en el grupo de pacientes con acortamiento cervical de 10-20 mm porque reduce, incluso en 75%, el parto pretérmino antes de la semana 33 de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

11. En pacientes con cérvix menor de 10 mm la utilidad de la progesterona vaginal para reducir la incidencia de parto pretérmino aún requiere mayor evidencia, por su estrecha asociación con la inflamación e infección intramniótica, que representan variables de confusión importantes.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

12. En pacientes con riesgo de parto pretérmino la progesterona reduce esta posibilidad y disminuye la morbilidad y mortalidad perinatal.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

13. En pacientes con cérvix corto (menos de 25 mm) la dosis recomendable de progesterona vaginal es de 90-100 mg al día, administrada de las semanas 20 a la 36.6 de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

14. En mujeres con embarazo único, parto pretérmino previo, cérvix corto (menos de 25 mm) identificado en la semana 16 a 20 de la gestación la progesterona vaginal tiene la misma eficacia que el cerclaje en la reducción de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

15. En la reducción de parto pretérmino la progesterona natural vs la 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona tienen la misma eficacia.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

16. En mujeres con parto pretérmino previo, sin demostración de acortamiento cervical, el caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, pero no la progesterona vaginal, reduce la incidencia de parto pretérmino espontáneo.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

17. En mujeres con cérvix corto, la progesterona vaginal, pero no el caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, reduce la incidencia de parto pretérmino espontáneo.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

18. En mujeres con embarazos múltiples, el papel de la progesterona en la reducción de parto pretérmino sigue siendo motivo de controversia.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

19. En fetos de sexo femenino la progesterona no incrementa los efectos androgénicos, la actividad glucocorticoide en la madre ni los defectos congénitos o la virilización.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

20. En pacientes con antecedente de cérvix corto secundario a la exposición in utero de dietilestilbestrol, conización cervical, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, infección o inflamación intrauterina las ventajas de la progesterona están limitadas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

21. En pacientes con antecedente de tres o más abortos del segundo trimestre o partos prematuros, la aplicación de cerclaje profiláctico reduce la probabilidad de nacimiento antes de la semana 33 de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

22. En pacientes con tres o más abortos del segundo trimestre, el cerclaje con fines profilácticos no mejora los resultados neonatales en forma significativa comparado con pacientes a quienes no se aplica este procedimiento.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

23. Las pacientes con antecedente de parto pretérmino (menos de 34 semanas de gestación) y acortamiento cervical documentado entre las semanas 16 a 22 de la gestación no se benefician con la aplicación de un cerclaje para retardar el nacimiento antes de la semana 35.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

24. Para seleccionar adecuadamente a las pacientes que sí se beneficiarán con el cerclaje y no caer en un sobretreatmento, con sus potenciales complicaciones, se recomienda utilizar como criterio la evaluación ultrasonográfica endovaginal, en lugar de la historia clásica de pérdidas gestacionales previas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

25. En pacientes con embarazo único, antecedente de parto pretérmino y acortamiento cervical (menos de 25 mm corroborado por ultrasonido endovaginal) identificado durante el segundo trimestre, la aplicación de cerclaje vs progesterona no tiene diferencias significativas en términos de eficacia para reducir el riesgo de parto prematuro y los resultados perinatales adversos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

26. La selección del tratamiento (progesterona o cerclaje) dependerá de la situación individual, infraestructura y personal capacitado disponible y la preferencia del médico tratante.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

27. En pacientes con riesgo de parto pretérmino existe suficiente evidencia para recomendar un esquema único de esteroides para maduración pulmonar.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

28. A pesar de que en algunos estudios no se han encontrado factores adversos a corto plazo, posteriores a la aplicación de múltiples esquemas de esteroides, el esquema múltiple no se recomienda de forma rutinaria debido a la falta de evidencia.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación débil**

29. En pacientes con parto pretérmino o alto riesgo de éste y que previamente recibieron un esquema de esteroides 7 días antes o más debe considerarse la aplicación de un esquema de rescate.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

30. En fetos con menos de 34 semanas de gestación y riesgo de parto pretérmino se recomienda la indicación de tocolíticos.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

31. La prescripción de tocolíticos a pacientes con riesgo de parto pretérmino tiene como objetivo ganar el tiempo suficiente para administrar un esquema de esteroides que favorezca la madurez pulmonar y permita trasladar a la paciente a un hospital de tercer nivel en donde exista la infraestructura suficiente para atender al neonato.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

32. Es una opinión unánime que no existe el tocolítico ideal.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

33. La combinación de tocolíticos no se recomienda.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

34. La combinación de un agonista beta-adrenérgico con sulfato de magnesio o bloqueadores de calcio se considera peligrosa.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

35. El tratamiento tocolítico no debe rebasar las 48 horas.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

36. La tocólisis prolongada, no recurrente, se recomienda después de alcanzar los objetivos planteados a la hora de su indicación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

37. El retraso del nacimiento de un feto pretérmino con un tocolítico puede ser de 48 horas a 7 días.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

38. La indometacina (inhibidor de prostaglandina) y la nifedipina (bloqueador de los canales de calcio) se consideran tocolíticos de primera elección en pacientes con riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

39. El tratamiento con indometacina con fines tocolíticos no debe rebasar el tiempo y dosis recomendada por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y oligohidramnios.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

40. En términos de retrasar el nacimiento de 48 a 7 días, la indometacina es un tocolítico más eficiente que los beta-miméticos y el atosiban.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

41. Para evitar los efectos adversos maternos y neonatales del tratamiento con nifedipino no deben rebasarse las 48 horas ni la dosis máxima recomendada.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

42. Los agonistas beta-adrenérgicos son tocolíticos eficientes pero su indicación está limitada por los efectos adversos maternos y fetales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

43. Como tocolítico, el sulfato de magnesio no se considera efectivo aunque su indicación es relevante en fetos pretérmino, por su utilidad como neuroprotector.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

44. El atosiban es un tocolítico igual de efectivo que los beta-adrenérgicos, con escasos efectos maternos y fetales pero con las desventajas de la administración por vía intravenosa y costo elevado.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

45. En la actualidad, la nitroglicerina no se considera un fármaco útil para fines tocolíticos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

46. La selección del tocolítico debe individualizarse con base en: la edad gestacional, morbilidad materna y fetal, factibilidad y efectos adversos maternos y fetales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

47. Los tocolíticos no deben indicarse si el estado materno o fetal no es alentador o si la dilatación cervical es mayor de 5 cm.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

48. Los tocolíticos no disminuyen, directamente, la morbilidad y mortalidad neonatal.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

49. El sulfato de magnesio es un neuroprotector útil en pacientes con riesgo de parto pretérmino menor de 32 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

50. El sulfato de magnesio debe considerarse desde la viabilidad hasta la semana 31.6 de la gestación.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

51. En fetos menores de 32-34 semanas de gestación el sulfato de magnesio disminuye el riesgo de parálisis cerebral moderada a severa sin incrementar el riesgo de muerte perinatal.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

52. No existe evidencia suficiente que apoye la indicación del sulfato de magnesio a fetos de término como neuroprotector.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

53. La indicación de sulfato de magnesio debe ser en protocolos estrictos, con vigilancia de los datos de toxicidad. La dosis recomendada es de 4 g de impregnación en 30 minutos, seguidos de 1 g por hora durante máximo 24 horas o suspender si ocurre el nacimiento.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

54. El parto pretérmino previsto por indicación materna o fetal, idealmente debe iniciarse en las 4 horas previas al nacimiento con el esquema de impregnación y mantenimiento referido.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

55. El sulfato de magnesio debe suspenderse si el parto pretérmino ya no es inminente, o si se ha administrado por un máximo de 24 horas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

56. El tratamiento con sulfato de magnesio no debe exceder más de 48 h.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

57. Si existe una indicación materna o fetal de interrupción urgente del embarazo, el parto no debe retrasarse para administrar el sulfato de magnesio con fines de neuroprotección.

**Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil**

58. Se carece de pruebas suficientes que sustenten la necesidad de repetir un ciclo de sulfato de magnesio como neuroprotección previa al nacimiento.

**Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil**

59. Cuando se indique sulfato de magnesio para neuroprotección es recomendable suspender la tocolisis.

**Nivel de evidencia baja baja. Recomendación débil**

60. En pacientes a quienes se administra sulfato de magnesio como neuroprotección deben seguirse las recomendaciones habituales del consenso de monitorización fetal (III-A).

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

61. El personal médico al cuidado del recién nacido debe saber que el sulfato de magnesio puede alterar su evaluación neurológica y causarle hipotonía o apnea.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

62. La prescripción de sulfato de magnesio a pacientes con miastenia gravis o insuficiencia renal no está recomendada.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

63. Durante la administración del sulfato de magnesio deben vigilarse: los reflejos rotulianos (siempre presentes,

aunque pueden estar disminuidos), frecuencia respiratoria (más de 12 respiraciones por minuto), diuresis (más de 100 mL en 4 horas), saturación de oxígeno (si hay daño cardiorespiratorio), monitorización fetal y la comunicación con el personal de los servicios de Neonatología y Anestesia acerca del tratamiento indicado.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

64. En las pacientes con riesgo de parto pretérmino y sospecha de infección intrauterina se recomienda la determinación de marcadores inflamatorios en líquido amniótico.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

65. La interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa son los marcadores de inflamación más importantes en pacientes con riesgo de parto pretérmino e infección intrauterina.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

66. El mecanismo más frecuente de infección intrauterina es el ascenso de microorganismos de la vagina y el cérvix.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

67. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* y bacteroides son los microorganismos más importantes asociados con la infección intrauterina.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

68. En pacientes con riesgo de parto pretérmino no se recomienda el tratamiento rutinario con antibiótico en forma única o combinada con fines profilácticos.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

69. El tratamiento de la vaginosis bacteriana sintomática reduce el riesgo de infección materna, pero no ofrece ventajas en términos de reducir el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

70. En pacientes con vaginosis bacteriana sintomática se recomienda el tratamiento antibiótico con clindamicina o metronidazol.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

71. En pacientes asintomáticas con infección por *Gardnerella vaginalis* o tricomonas el tratamiento antibiótico no reduce el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

72. El tratamiento antibiótico profiláctico en pacientes con positividad a la prueba de cuantificación de fibronectina no reduce el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

73. Para prevención del parto pretérmino no se recomiendan ni la hidratación materna ni el reposo en cama porque existe poca evidencia de su eficacia.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al parto pretérmino, o prematuro, al nacimiento que sucede antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días a partir del primer día de la última menstruación.<sup>1</sup>

En inglés, la expresión *Labor Preterm* se traduce al español como trabajo de parto pretérmino. El diagnóstico de éste, en general, se basa en criterios clínicos: contracciones uterinas regulares demostradas clínicamente o, si es posible, en registros tococardiográficos (por lo menos 3 en 30 minutos), acompañados de dilatación cervical ( $\geq 2$  cm), borramiento del cérvix ( $\geq 80\%$ ) o ambos. Menos de 10% de las mujeres con diagnóstico clínico de trabajo de parto pretérmino tendrá el nacimiento en los siguientes 7 días.<sup>2</sup>

La expresión “amenaza de parto pretérmino” no existe como tal en inglés; se define clásicamente como la actividad uterina regular, asociada o no, con modificaciones cervicales progresivas antes de las 37 semanas de gestación. No obstante, estos parámetros tienen baja sensibilidad y especificidad para predecir parto pretérmino. En la mayoría de los casos en los que la paciente ingresa con el diagnóstico clásico de amenaza de parto pretérmino el riesgo real de desencadenarse es muy bajo (20- 30%).<sup>3</sup> Esta definición ofrece dificultades prácticas. La mayor parte de los síntomas que refieren las embarazadas con amenaza de parto pretérmino, como: molestias en el hipogastrio de tipo menstrual, dolor lumbar sordo, sensación de peso en la pelvis, aumento de la secreción vaginal, sangrado transvaginal discreto con mucosidad o percepción de contracciones uterinas, son inespecíficos y difíciles de diferenciar de los síntomas habituales del embarazo. Las contracciones uterinas antes del término del embarazo no siempre indican el comienzo del parto.

Cabero y su grupo, en España, clasifican la amenaza de parto pretérmino en: a) Fase prodrómica, que se define por: cuello uterino borrado en menos de 70%, dilatación cervical inferior a 2 cm y contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20-30 minutos o superior. b) Fase activa, que se caracteriza por cuello uterino borrado en más de 80%, dilatación cervical igual o superior a 2 cm e inferior a 5 cm, cambios cervicales progresivos y contracciones uterinas clínicamente identificables con una frecuen-

cia superior a 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos. Cuando el cuello uterino está borrado con una dilatación de 5 cm, descenso de la presentación en el interior del canal del parto y la actividad uterina rítmica y persistente (3 contracciones cada 10 minutos) se considera trabajo de parto pretérmino en curso y la probabilidad de detener el parto pretérmino es muy pequeña.<sup>4</sup>

Existen métodos más objetivos que evalúan este riesgo con mejor capacidad predictiva y alta especificidad que permite descartar los falsos positivos. Entre estos métodos destaca la medición de la longitud cervical funcional por ecografía transvaginal, la visualización de las modificaciones del orificio interno cervical y los métodos bioquímicos, como la fibronectina fetal expresada en la secreción cervicovaginal.<sup>3</sup>

La medición de la longitud cervical es un buen método para evaluar el riesgo de nacimiento pretérmino en pacientes asintomáticas con amenaza de parto pretérmino de bajo a alto y bajo riesgo.

Se consideran pacientes de alto riesgo cuando coexisten los siguientes criterios sonográficos:

Longitud cervical menor de 25 mm ( $\leq$  28.0 semanas)

Longitud cervical menor de 20 mm (28.0-31.6 semanas)

Longitud cervical menor de 15 mm ( $\geq$  32.0 semanas)<sup>3,5</sup>

En pacientes con longitud cervical larga ( $\geq$  30 mm), la probabilidad de parto pretérmino es baja; por lo tanto, se evita la intervención agresiva que pudiera estar justificada en el escenario de trabajo de parto pretérmino. Por el contrario, las pacientes con cuello uterino corto tienen mayor tasa de parto pretérmino y pueden beneficiarse de intervenciones específicas (administración de esteroides y envío a un centro de tercer nivel con unidad de cuidados intensivos neonatales).<sup>5</sup>

Con estos avances en los métodos para evaluar el riesgo de nacimiento pretérmino, en nuestro medio hemos implementado y reorganizado los conceptos y definiciones con respecto al parto pretérmino, de tal forma que las definiciones operacionales complementarias se encuentran en el Anexo 1.

Del total de partos pretérmino, 40 a 50% son espontáneos, 20 a 30% debidos a ruptura prematura de membranas y el restante 20 a 30% de los nacimientos pretérmino son por indicación médica debido a problemas maternos o fetales (preeclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento fetal, gestación múltiple) (Cuadro 1).<sup>7</sup>

## Epidemiología

El índice de nacimientos pretérmino (antes de las 37 semanas completas de gestación por cada 100 nacimientos en total) se incrementó más de 20% entre 1990 y 2006. La disminución de las tasas de natalidad, para el parto pretérmino temprano (antes de las 34 semanas de gestación) y parto pretérmino tardío (34.0-36.6 semanas de gestación), contribuyó a la disminución de la tasa global de nacimientos pretérmino entre 2008 (12.3%) y 2009 (12.18%).<sup>9</sup>

Pocos países son capaces de proporcionar datos fiables de la prevalencia del nacimiento pretérmino nacional. Se estima que la tasa mundial de nacimientos pretérmino es de alrededor de 11%.<sup>1,10</sup> De estos nacimientos pretérmino, 84% fueron a las 32 a 36 semanas, 10% entre las semanas 28 a 32 y 5% ocurrieron en menos de 28 semanas.

En el 2011 en Estados Unidos 11.73% de los nacimientos fueron pretérmino.<sup>11</sup> Estos se distribuyeron de la siguiente manera: 34 a 36 semanas (8.28%), 32 a 33 semanas (1.52%), menos de 32 semanas (1.93%). El aumento de las gestaciones múltiples debido a la tecnología de reproducción asistida es una de las razones del incremento de la prevalencia de partos pretérmino en algunos países. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tasa de parto pretérmino de México en el 2010 fue de 8.6% del total de nacimientos.<sup>1</sup>

## Repercusión

El parto pretérmino es un grave problema de salud pública con consecuencias económicas, sociales, demográficas y de la salud para la familia, la sociedad, las instituciones y los gobiernos. El parto pretérmino es un factor que favorece la desigualdad entre los individuos al ensanchar la brecha entre los diversos estratos socioeconómicos.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo previos a la concepción asociados con parto pretérmino y efectividad de la intervención

Factor de riesgo	Nivel de evidencia	Fundamentos
Embarazo en adolescente	Moderada	Incremento de la prevalencia de anemia, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, bajo peso, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino.
Intervalo entre uno y otro embarazo <i>Intervalo corto</i> <i>Intervalo largo</i>	Moderada	Parto pretérmino RM 1.45; bajo peso al nacer RM 1.65 Parto pretérmino RM 1.21; bajo peso al nacer RM 1.37
Peso pregestacional <i>Bajo peso</i> <i>Sobrepeso y obesidad</i>	Moderada	Parto pretérmino RM 1.32; bajo peso al nacer RM 1.64 Parto pretérmino RM 1.07 El sobrepeso materno es un factor de riesgo de muchas complicaciones en el embarazo, incluidas las hipertensivas, diabetes gestacional, hemorragia postparto, óbitos y malformaciones congénitas.
Deficiencia de micronutrientes <i>Ácido fólico</i> <i>Hierro</i>	Débil	Se asocia con incremento de defectos del tubo neural. La anemia materna incrementa el riesgo de mortalidad, bajo peso al nacimiento, parto pretérmino y mortalidad infantil.
Enfermedades crónicas <i>Diabetes mellitus</i> <i>Hipertensión</i>  <i>Anemia</i>	Moderada	Los hijos de madres con diabetes pregestacional tienen mayor riesgo de óbito, mortalidad perinatal, defectos congénitos, abortos, parto pretérmino, enfermedad hipertensiva, mayor riesgo de terminación por vía cesárea.
Pobre salud mental Ambiente de violencia	Fuerte	Violencia, parto pretérmino RM 1.37; bajo peso al nacer RM 1.17 Incrementa el riesgo de pérdidas en el embarazo, óbito, problemas ginecológicos incluidas las enfermedades de transmisión sexual y la depresión.
Enfermedades infecciosas <i>Infecciones urinarias</i> <i>Vaginosis bacteriana</i> <i>Sífilis</i> <i>SIDA</i> <i>Rubéola</i>	Fuerte	Las infecciones incrementan el riesgo de pérdida espontánea del embarazo, óbito e infecciones congénitas.
Tabaquismo	Fuerte	Parto pretérmino RM 2.2 El tabaquismo incrementa el riesgo de pérdida espontánea del embarazo, alteraciones vasculares placentarias, defectos congénitos y bajo peso al nacimiento.

El riesgo de resultado adverso del parto generalmente disminuye con la edad gestacional. Aunque los riesgos son mayores para los neonatos nacidos antes de las 34 semanas de gestación, los nacidos después de las 34 semanas, pero antes de las 37 semanas, son aún más propensos a sufrir complicaciones en el parto, deterioro a largo plazo y muerte prematura que los nacidos más tarde.<sup>9</sup>

Los nacidos prematuramente tienen mayor riesgo de mortalidad y morbilidad durante la infancia, sobre todo durante el primer año de vida. A falta de pruebas más integrales del estado fetal y neonatal, la edad gestacional es un sustituto común por presunta madurez funcional. Aunque la edad está relacionada con la madurez, no existe ningún límite fácil-

mente identificable de la edad gestacional entre un neonato pretérmino y uno maduro. Los riesgos de morbilidad y mortalidad perinatal, neonatal e infantil son más bajos para los nacidos entre las 39.0 y 40.6 semanas de gestación. En algunas series estos riesgos aumentan con la edad gestacional como en disminuciones de nacimiento, con morbilidad reportada a las 37 e incluso 38 semanas de gestación.<sup>9</sup>

Según la OMS, 84% de los nacimientos pretérmino que ocurren entre las 32 a 36.6 semanas se asocian con alta tasa de supervivencia si reciben atención adecuada; en contraste, en países desarrollados los menores de 28 semanas de gestación pueden alcanzar, incluso, 90% de posibilidades de supervivencia, aunque con secuelas físicas, neurológicas



y de aprendizaje. En países en vías de desarrollo estas posibilidades sólo alcanzan 10% de supervivencia.<sup>1</sup> En México estas cifras son similares, a pesar de la incorporación de nuevas tecnologías a las unidades de cuidados intensivos neonatales, entre ellas el uso del surfactante.

El nacimiento pretérmino tiene un alto costo económico; según las estimaciones del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos a partir de 2005 el costo total nacional por el cuidado de nacidos pretérmino fue mayor de 26,200 millones de dólares al año. El costo promedio de la atención en los servicios hospitalarios y ambulatorios de un recién nacido pretérmino fue 10 veces mayor que para uno nacido a término (32,325 vs 3,325 dólares). Es sorprendente el incremento del costo del cuidado de los recién nacidos con bajo peso, estimado en 140,000 dólares si el peso al nacer es inferior a 1,000 gramos. Los niños que sufren discapacidad grave implican costos estimados de atención a largo plazo superiores a 100,000 dólares y el costo de vida por el cuidado de custodia es cercano a los 450,000 dólares. Además, la repercusión a largo plazo en la salud del individuo de un parto pretérmino es cada vez más clara, incluso si los neonatos prematuros superan obstáculos inmediatos se disminuye su estado general de salud a largo plazo.<sup>12</sup> Un estudio reciente efectuado en Noruega, por Swamy y su grupo, encontró disminuidas las tasas de supervivencia y reproducción a largo plazo entre los individuos nacidos antes de tiempo entre 1967 y 1988.<sup>13</sup>

En México, en el año 2011, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se registraron 2,586,287 nacidos vivos.<sup>14</sup> De acuerdo con la OMS, la tasa de parto pretérmino en México es de 8.6% de los nacidos vivos.<sup>1</sup> Tomando en cuenta el número de nacimientos y la tasa de parto pretérmino, en el 2011 hubo aproximadamente 222,421 nacidos vivos antes de las 37 semanas.<sup>15</sup>

De acuerdo con estos porcentajes 77,847 nacimientos sucedieron en forma espontánea. Luego de clasificar de acuerdo con la edad al momento del nacimiento, 5% sucede antes de las 28 semanas, 15% entre las 28 y 31 semanas, 20% entre las 32 y 33 y 60% entre las 34 y 37 semanas.<sup>15</sup>

En el año 2012 el costo por día de atención médica en una unidad de cuidados intensivos neonatales, en el segundo y

tercer nivel de atención, fue de 34,528 pesos (*Diario Oficial de la Federación, 2012*). Si todos los recién nacidos antes de las 34 semanas (31,229) ingresaran a la unidad de cuidados intensivos neonatales y su estancia promedio fuera de 5 días, los días-paciente serían 156,145 y el costo 5,391,374,560 pesos.<sup>15</sup>

Si durante la vigilancia del embarazo se aplica una estrategia con un enfoque de intervención temprana para identificar el riesgo de parto pretérmino y establecer medidas oportunas para prevenirlo, la evidencia científica sugiere que podría disminuirse el parto que sobreviene antes de las 34 semanas, incluso en 45%. Podrían evitarse 70,265 días-paciente y el gasto de 2,426,109,920 pesos.<sup>15</sup>

El neonato prematuro es vulnerable a las complicaciones que lo pondrán en desventaja por el resto de su vida respecto de quienes nacen a término. Esas complicaciones pueden ser: alteraciones en el desarrollo neurológico, parálisis cerebral, convulsiones, ceguera, sordera, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro. En México, incluso 40% de los niños menores de 5 años que acuden a una escuela para débiles visuales, por ceguera o deterioro visual severo, su padecimiento es consecuencia de la retinopatía del prematuro no identificada oportunamente y, por ende, sin haber recibido el tratamiento adecuado.<sup>16</sup>

El nacimiento prematuro es la principal causa de muerte neonatal y motivo importante de la pérdida del potencial humano a largo plazo entre los supervivientes de todo el mundo. Las complicaciones del parto prematuro son la principal causa directa de las muertes neonatales, responsables de 35% de los 3.1 millones de muertes en el mundo al año, y la segunda causa más común de muerte en menores de 5 años, después de la neumonía (Figura 2). En casi todos los países con medios y altos ingresos el nacimiento prematuro es la principal causa de muerte infantil.<sup>17</sup> Ser prematuro también aumenta el riesgo de morir por otras causas, sobre todo infecciones neonatales.<sup>18</sup> El parto prematuro es un factor de riesgo en al menos 50% de todas las muertes neonatales.<sup>19</sup>

Algunos supervivientes pueden continuar durante toda la vida con trastornos del funcionamiento del neurodesarrollo con aumento del riesgo de parálisis cerebral, deterioro del aprendizaje, trastornos visuales que afectarán su salud física

a largo plazo.<sup>20</sup> Estos efectos ejercen una pesada carga para las familias, la sociedad y el sistema de salud (Cuadro 2).

## Clasificación

El parto pretérmino se subdivide según la edad gestacional al momento del nacimiento en:

- **Pretérmino extremo:** menos de 28 semanas de gestación (5%)
- **Muy pretérmino:** entre 28 y 32 semanas de gestación (15%)
- **Pretérmino moderado:** de 32.1 a 36.6 semanas que, a su vez, puede dividirse en:
  - **Temprano:** de 32.1 a 33.6 semanas (20%)
  - **Tardío:** de 34 a 36.6 semanas (60-70%)<sup>1</sup>

También se subdivide según el peso al nacimiento en:

- Bajo peso al nacer: menos de 2,500 g
- Muy bajo peso al nacer: menos de 1,500 g
- Extremadamente bajo peso al nacer: menos de 1000 g<sup>9</sup>

La Alianza Global para Prevenir la Prematuridad y Muerte Fetal propuso, en el año 2009, un sistema de clasificación alternativo.<sup>8</sup> El nacimiento pretérmino es un síndrome con múltiples causas y fenotipos. En este sistema la clasificación se basa en fenotipos clínicos que se definen por  $\geq 1$  características de la madre, el feto, la placenta, los signos de trabajo de parto, y la vía del nacimiento. Los factores de riesgo y el tipo de parto no están incluidos. En un fenotipo de parto prematuro hay cinco componentes: 1) condiciones maternas previas al parto, 2) condiciones fetales previas al parto, 3) condiciones patológicas de la placenta, 4) los signos del inicio del parto y 5) vía de nacimiento. Este sistema no obliga a ningún nacimiento pretérmino en un fenotipo predefinido (espontáneo o indicado) y permite que todas las condiciones pertinentes de la placenta, feto y maternas puedan convertirse en parte del fenotipo. El sistema de clasificación está programado para mejorar la comprensión de la causa y la vigilancia en toda la población. Sin embargo, con este sistema de clasificación el parto pretérmino incluye a las mujeres con parto entre 37.0 y 38.6 semanas de embarazo, lo que aumenta la tasa de prematuridad. En Es-

tados Unidos a 28%, que es más del doble de lo que se informa habitualmente (12% de los nacimientos menores de 37 semanas).<sup>8</sup>

## Factores de riesgo

En el parto pretérmino espontáneo se han reportado diferentes factores de riesgo. La asociación causal entre la mayor parte de esos factores y los nacimientos pretérmino ha sido difícil de probar porque: 1) muchos nacimientos pretérmino ocurren en mujeres sin factores de riesgo, 2) algunas complicaciones obstétricas que resultan en nacimientos pretérmino requieren cofactores para ejercer su efecto, por lo que no existe cadena de causalidad difícil de documentar, y 3) un modelo animal adecuado para el estudio del parto pretérmino.

Uno de los factores de riesgo clínico más fuerte para el parto pretérmino es un parto pretérmino previo.<sup>22</sup> El antecedente materno de parto pretérmino previo se relaciona con 1.5 a 2 veces de incremento del riesgo de volverlo a experimentar en un embarazo posterior. Es importante destacar que el número de nacimientos pretérmino previos y la edad gestacional al momento del parto anterior afectan significativamente el riesgo de recurrencia de parto pretérmino.<sup>23</sup> Un parto pretérmino seguido de un nacimiento al término confiere un riesgo menor que la secuencia opuesta.<sup>23,24</sup> Para las mujeres con un parto pretérmino gemelar previo, el riesgo de parto pretérmino en una gestación subsecuente con feto único, varía según la edad gestacional al momento del parto del embarazo gemelar, con riesgo de recurrencia tan alto como 40%, cuando el nacimiento de los gemelos es antes de las 30 semanas de gestación.<sup>25,26</sup>

La longitud funcional del cuello uterino corto, medido por ecografía transvaginal, también se ha asociado con mayor riesgo de parto pretérmino.<sup>27-29</sup> Se considera longitud corta del cuello uterino a la menor de 25 mm, por lo general antes de las 24 semanas de gestación, pero incluso hasta las 28 semanas en algunas series. Se trata de un punto de corte que se ha asociado con mayor riesgo de parto pretérmino en las poblaciones examinadas.<sup>30-32</sup> Desde el punto de vista clínico, entre más corta es la longitud cervical funcional, mayor es el riesgo de nacimiento pretérmino.

Otros factores de riesgo propuestos para parto pretérmino incluyen: aspectos de la historia obstétrica y ginecológica,

características demográficas, complicaciones del embarazo actual y factores de comportamiento. Sin embargo, los datos son inconsistentes de si estos factores son realmente causales de parto pretérmino. Los cuidados previos a la concepción son una oportunidad para evaluar los factores de riesgo y proporcionar asesoramiento a las mujeres con factores de riesgo que pueden modificarse, como: el tabaquismo y el control óptimo de las enfermedades crónicas subyacentes.<sup>31</sup>

Los antecedentes de cirugía cervical, incluida la biopsia de conización cervical o los procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa, secundarios a trastornos cervicales premalignos, también pueden ser un factor de riesgo de parto pretérmino espontáneo debido a una lesión cervical asociada.<sup>32,33</sup> La instrumentación uterina (por ejemplo, la dilatación y legrado) también se ha asociado con mayor riesgo de parto pretérmino; sin embargo, no todos los estudios lo apoyan; el mecanismo no está claro, pero se han sugerido: colonización microbiana intrauterina, lesión del endometrio, o ambos, junto con el huésped y factores ambientales.<sup>34</sup>

Otros factores durante el embarazo actual asociados con incremento del riesgo de parto pretérmino incluyen: sangrado vaginal, infecciones de las vías urinarias, del aparato genital, y la enfermedad periodontal. Los tratamientos para cualquiera de estos factores de riesgo no han demostrado disminuir el riesgo de parto pretérmino. Los primeros estudios del papel de las infecciones urinarias en los nacimientos pretérmino demostraron una asociación entre bacteriuria asintomática sin tratamiento en el embarazo temprano e incremento de las tasas de parto pretérmino.<sup>35,36</sup> Los metaanálisis posteriores reportaron resultados contradictorios. Un informe temprano mostró que la bacteriuria asintomática no tratada aumentó significativamente las tasas de bajo peso al nacer y parto pretérmino.<sup>37</sup> Otros análisis, incluido un estudio de más de 25,000 nacimientos y una revisión de Cochrane no pudieron confirmar este hallazgo.<sup>38,39</sup> Por lo tanto, la asociación entre el tratamiento de las infecciones urinarias en el embarazo y la prevención de parto pretérmino puede estar relacionada con la prevención de la progresión de infecciones subclínicas a pielonefritis.<sup>38,40</sup>

Las mujeres con enfermedad periodontal tienen mayor riesgo de parto pretérmino que las no afectadas por el cuidado periodontal. Esto sugiere que el aumento del riesgo es causado por rasgos asociados en lugar de una vinculación cau-

sal.<sup>41-44</sup> De hecho, en un estudio reciente se demostró que el tratamiento activo de la periodontitis durante el embarazo no reduce el riesgo de parto pretérmino espontáneo.<sup>43</sup>

Los factores de riesgo de comportamiento para parto pretérmino incluyen: bajo peso materno previo al embarazo, tabaquismo, abuso de sustancias, y el intervalo corto entre embarazos. El bajo índice de masa corporal materna (menos de 19.8; calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado) se ha encontrado con regularidad asociado con mayor riesgo de parto pretérmino.<sup>45,46</sup> El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de parto pretérmino y, a diferencia de la mayor parte de los otros riesgos, es susceptible de intervención durante el embarazo.<sup>47,48</sup>

Una revisión epidemiológica de tres estudios efectuados en Estados Unidos mostró que el riesgo de resultados adversos del nacimiento, incluido el parto pretérmino, fue más bajo cuando el intervalo entre embarazos fue de 18-23 meses y aumentó cuando el intervalo estuvo fuera de ese rango.<sup>49</sup>

Los nacimientos pretérmino se diferencian por grupo étnico. El parto pretérmino espontáneo es más comúnmente causado por el trabajo de parto pretérmino en mujeres blancas, y por ruptura prematura de membranas en mujeres de raza negra.<sup>50</sup>

En Estados Unidos y el Reino Unido las mujeres se clasifican como: negra, afroamericana y afrocaribeña. Constantemente se reportan con mayor riesgo de parto pretérmino quienes tienen índices de nacimiento pretérmino (16-18%) y son de raza negra en comparación con 5-9% de las mujeres blancas. Las mujeres negras también tienen tres a cuatro veces más probabilidades de tener un parto pretérmino en etapas muy tempranas de la gestación que las mujeres de otros grupos raciales o étnicos.<sup>51,52</sup>

Parte de la discrepancia en las tasas de nacimiento pretérmino entre Estados Unidos y otros países podría explicarse por la alta tasa de nacimientos pretérmino en Estados Unidos de la población negra. Las mujeres del Este de Asia y las hispanas, generalmente tienen bajas tasas de nacimientos pretérmino. Otras características demográficas maternas asociadas con el parto pretérmino incluyen: bajo nivel socioeconómico y educativo, edad materna alta y baja y el estado civil de solteras.<sup>53-55</sup> Se desconocen los mecanismos

por los que las características demográficas maternas se relacionan con parto pretérmino.

Los estudios observacionales referentes al trabajo o labor que realiza la mujer embarazada, o la actividad física relacionada con el parto pretérmino, han producido resultados contradictorios.<sup>56,59</sup>

La investigación de los riesgos relacionados con el trabajo se ha dificultado por factores de confusión; incluso teniendo en cuenta las diferencias de población, que trabaja largas horas y realiza un duro trabajo físico en condiciones de estrés, tiene una asociación pobre con el aumento de nacimiento pretérmino. El nivel de actividad física no está consistentemente relacionado con la tasa de parto pretérmino. Las madres que experimentan altos niveles de estrés psicológico o social tienen mayor riesgo de parto pretérmino (por lo general menos de 2 veces), incluso después del ajuste por los efectos de los factores de riesgo sociodemográficos, médicos y de comportamiento. La exposición a condiciones estresantes de manera objetiva, como la inestabilidad de vivienda y las privaciones materiales graves, también se ha asociado con parto pretérmino. Aunque el mecanismo subyacente a la asociación entre el estrés psicológico o social y el mayor riesgo de parto pretérmino se desconoce, se ha propuesto un papel para la hormona liberadora de corticotropina.<sup>60</sup>

Se desconoce si las diferencias en los riesgos demográficos, sociales o económicos, frecuente ausencia de seguro de salud y de una fuerte red de seguridad económica y social de apoyo contribuyen a la disparidad en las tasas de nacimiento pretérmino entre Estados Unidos y otros países desarrollados. Lo que sí está claro es que muchos grupos de inmigrantes a Estados Unidos cuanto más tiempo llevan viviendo en ese país, más alto es el índice de nacimiento pretérmino; la explicación de este hallazgo también se desconoce.<sup>60</sup>

Existe un riesgo elevado de nacimiento pretérmino en embarazos subsecuentes, cuanto más cercano haya sido el parto previo.<sup>61</sup> Un intervalo intergenésico menor de 6 meses se relaciona con mayor riesgo de parto pretérmino, dos veces mayor el riesgo después de ajustar las variables de confusión.<sup>62</sup> Las mujeres que su primer parto fue pretérmino tienen más probabilidades de un periodo intergenésico corto, que las que tuvieron un embarazo de término; sin duda esto agrava el riesgo. Aunque el mecanismo no está claro, una probable

explicación es que el útero necesita tiempo para volver a su estado normal, incluida la resolución de la situación inflamatoria asociada con el embarazo previo. El agotamiento materno puede ser otra de las causas porque el embarazo consume las reservas maternas de vitaminas esenciales, minerales y aminoácidos. Un intervalo corto disminuye la oportunidad de reponer esos nutrientes. Por ejemplo, un bajo IMC antes del embarazo se asocia con alto riesgo de parto pretérmino espontáneo, mientras que el IMC adecuado puede tener un efecto protector.<sup>63</sup> Las mujeres con bajas concentraciones séricas de hierro, ácido fólico, cinc tienen más nacimientos pretérmino que quienes tienen concentraciones normales.<sup>63-65</sup>

Hay muchos posibles mecanismos por los que el estado nutricional materno podría afectar un nacimiento pretérmino. El nacimiento pretérmino espontáneo puede ser causado por el adelgazamiento materno, con índice de masa corporal bajo, asociado con disminución del volumen sanguíneo y la reducción del flujo sanguíneo uterino.<sup>66</sup> Las mujeres delgadas también pueden consumir menos vitaminas y minerales; estas bajas concentraciones se asocian con disminución del flujo sanguíneo y aumento de las infecciones maternas.<sup>66,67</sup> Las mujeres obesas son más propensas a tener hijos con anomalías congénitas, como: defectos del tubo neural, y nacimientos prematuros. Las mujeres obesas también son más propensas a la preeclampsia y diabetes gestacional, circunstancias que favorecen el nacimiento pretérmino.<sup>68</sup>

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

### Objetivo general

Establecer las recomendaciones sustentadas en evidencias de los factores de riesgo, predicción, prevención, tratamiento y complicaciones de la amenaza de parto pretérmino.

### Objetivos específicos

- Presentar las estrategias que permitan prevenir el nacimiento pretérmino tomando en cuenta los factores de riesgo.
- Uniformar los criterios de evaluación clínica, sonográfica y bioquímica para establecer el riesgo de una paciente de tener un parto pretérmino.
- Uniformar los criterios para el diagnóstico y tratamiento de la paciente con trabajo de parto pretérmino.

- Disminuir la morbilidad y mortalidad del feto y recién nacido, hijo de madre con parto pretérmino, al tomar una decisión acertada y oportuna.
- Disminuir las secuelas a mediano y largo plazos del recién nacido prematuro.

### Alcance de la guía

Esta guía es aplicable a mujeres en edad reproductiva o embarazadas, con las siguientes características:

1. Edad reproductiva con antecedentes o factores de riesgo de parto pretérmino
2. Embarazadas con riesgo de parto pretérmino
3. Embarazadas con amenaza de parto pretérmino
4. Embarazadas con trabajo de parto pretérmino

Podrá ser consultada por el personal médico que tenga contacto con pacientes embarazadas de alto riesgo y que requiera apoyo en la toma de decisiones:

1. Médicos generales, médicos familiares o médicos de los servicios de urgencias que tengan contacto con mujeres embarazadas (primer nivel de atención).
2. Médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, Medicina Materno Fetal, pediatras y neonatólogos que participen en el cuidado prenatal de pacientes de alto riesgo (segundo y tercer nivel de atención).

### Limitaciones de la guía

En esta guía no se abordarán los siguientes temas:

- Pacientes embarazadas con trastorno crónico degenerativo que incrementa el riesgo de parto pretérmino (diabetes mellitus, nefropatía, hipertensión, etc.).
- Pacientes embarazadas con pérdida gestacional recurrente de origen inmunológico o por incompetencia istmico cervical.
- Pacientes con embarazo múltiple con riesgo de parto pretérmino.
- Pacientes con riesgo de parto pretérmino asociado con ruptura prematura de membranas.

### Justificación de la necesidad de una guía clínica de parto pretérmino

El parto pretérmino es un gran problema de salud pública con consecuencias económicas y sociales para la familia. Es un factor que contribuye a la desigualdad entre los individuos. Es la principal causa de muerte neonatal y una causa importante de la pérdida del potencial humano a largo plazo entre los supervivientes. Es responsable de 35% de los 3.1 millones de muertes neonatales en el mundo al año. En la actualidad es posible realizar acciones preventivas desde edades gestacionales tempranas mediante la evaluación oportuna del riesgo. Además, promover la estandarización y uniformidad de los criterios de diagnóstico y tratamiento en el trabajo de parto pretérmino. Es muy factible disminuir la prevalencia de esta complicación del embarazo, la morbilidad y mortalidad perinatal y las secuelas a largo plazo neurológicas y pulmonares.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO), como guía rectora en la actualización de *Guías de práctica clínica* de temas referentes a la especialidad, conformó un grupo de expertos en parto pretérmino, con reconocimiento entre sus pares. Los temas a tratar se definieron por su importancia y trascendencias en la especialidad.

Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, y en las jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica para, de esta forma, unificar criterios. Cada grupo de expertos definió su estrategia de búsqueda de la información.

El grupo de expertos formuló un cronograma de trabajo para la elaboración de la guía que consistió en las siguientes etapas:

- Selección de las preguntas (elaboradas como preguntas pico).
- Búsqueda de la información.
- Selección de los resultados de los diferentes artículos.
- Calificación de la calidad entre los estudios, de acuerdo con el programa GRADE-PRO.

- Los parámetros utilizados en la calificación de la evidencia fueron: diseño del estudio, tamaño del efecto, gradiente dosis-respuesta, inconsistencias, imprecisiones, variables confusoras y sesgo de publicación.
- Formulación de recomendaciones.
- Redacción del escrito.
- Revisión del documento por revisores internos y externos.
- Publicación del escrito.

Se inició la búsqueda de la información por vía electrónica, con las siguientes palabras clave: Preterm labor; Labor, Premature Obstetric; Premature Labor; Preterm Labor; Labor, Preterm; Labor, Premature; Premature Obstetric Labor, tal como es referida en los MeSH de PubMed.

Se identificaron, inicialmente, las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica, metanálisis o revisiones sistemáticas) en los sitios electrónicos de SUMSearch, TripDatabase, PubMed, National Guideline Clearinghouse, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Revisiones sistemáticas (UpToDate). En su caso, para actualizar información o para analizar los datos originales, se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos cinco años previos. Para las guías de práctica clínica se aplicó el criterio inicial que cumplieran con 3 requisitos: *a)* recientes o actualizadas (5 años), *b)* que señalaran los grados de recomendación y nivel de evidencia y, *c)* fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas), pero que además aportaran resultados válidos y, una vez elaboradas, hubieran sido sometidas a revisiones externas.

Cuando la información cumplió con los requisitos para ser valorada por los autores se hizo un análisis de la información y, por consenso entre los mismos, se decidió cuál era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta *Guía de práctica clínica*. La estrategia de búsqueda se encuentra en el Anexo 2.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios de tipo: guía de práctica clínica, metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados, donde se incluyeron:

- Mujeres embarazadas con edad gestacional entre 20.0 y 36.6 semanas de gestación
- Antecedentes de parto pretérmino
- Riesgo de parto pretérmino
- Amenaza de parto pretérmino
- Trabajo de parto pretérmino

### Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos con estudios:

- Con bajo nivel de evidencia o reportados hace más de 5 años.
- Donde se incluyeron pacientes con embarazo gemelar.
- Donde se incluyeron pacientes con historia de pérdidas gestacionales previas al primer trimestre.
- Donde se evaluaron pacientes tratadas con progesterona, que se inició desde el primer trimestre, por el riesgo de aborto.
- Donde se usó cerclaje con fines profilácticos y tomando como criterios sólo pérdidas gestacionales previas.
- Donde la paciente tuvo pérdidas gestacionales previas por malformaciones uterinas.

### Criterios de eliminación

- Estudios donde se incluyeron pacientes con riesgo de parto pretérmino por ruptura prematura de membranas.
- Estudios donde se incluyeron pacientes con riesgo de parto pretérmino y sangrado transvaginal asociado.
- Estudios donde se incluyeron pacientes con riesgo de parto pretérmino con enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, nefropatía, cardiopatía).

### Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las *Guías de Práctica Clínica* se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.>

gradeworkinggroup.org/), una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención sanitaria. Su objetivo es desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia para cada resultado importante se determina con base en la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración de si la evidencia es directa o indirecta).

Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía.
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas, metanálisis) o, en su caso, documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de las preguntas clínicas estructuradas.
- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos que contuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento no contenía tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para la paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa contenida en la tabla de síntesis de la evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados, con base en los de calidad más baja para los resultados clase. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, que pueden ser: muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.
- Equilibrio de riesgos y beneficios clasificados como: beneficios netos, beneficios con aceptación de riesgos,

beneficios inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.

- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. De esta manera se identificaron cuatro recomendaciones en este criterio, según el sentido presente en la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuertemente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia. Para fines de lectura y presentación, los autores seleccionaron las intervenciones que debieran ser presentadas en tablas de síntesis de evidencia de los resultados importantes de las intervenciones evaluadas.

La metodología en extenso del protocolo de actualización de las guías de práctica clínica se describe en detalle en el primer capítulo.

## RESULTADOS

### *I. ¿En la paciente con antecedente de parto pretérmino, la identificación de factores de riesgo mejora el control prenatal?*

#### Síntesis de la evidencia

Los factores de riesgo para parto pretérmino son múltiples y algunos se asocian con otras afecciones que se interrelacionan; sin embargo, como primera acción deben delimitarse cuáles son los más importantes para este padecimiento que, por sí sólo, genera un riesgo importante, de aquéllos que en forma conjuntan también representan riesgo. Esto permitirá tomar las medidas y cuidados necesarios para disminuir la incidencia o retardar un parto pretérmino.

Existen factores que pueden identificarse antes de la concepción y otros durante el embarazo.

Los factores de riesgo previos a la concepción más importantes que se recomienda identificar por su asociación elevada con parto pretérmino se señalan en el Cuadro 1.<sup>69</sup>

Los factores de riesgo más importante durante el embarazo que deben tomarse en cuenta se señalan en el Cuadro 2.<sup>70,71</sup>

**Cuadro 2.** Factores de riesgo más importantes durante el embarazo

Factor de riesgo	Riesgo (RM)
Antecedente de parto pretérmino o abortos	RM 3.41 (IC 95% 1.34-8.67)
Bajo nivel socioeconómico	RM 1.75 (IC 95% 1.65-1.86)
Tabaquismo	RM 1.70 (IC 95% 1.30-2.20)
Embarazo múltiple	10% de todos los parto pretérmino
Edad materna extrema (menos de 18 y más de 35 años)	RM 1.70 (IC 95% 1.02-3.08)

## RECOMENDACIONES

1. El factor de riesgo más importante para parto pretérmino es el antecedente de uno o más partos pretérmino previos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

2. Un parto pretérmino previo, seguido de un embarazo de término, disminuye el riesgo de parto pretérmino en el embarazo actual.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

3. La identificación y corrección de factores como: tabaquismo, enfermedades infecciosas, ambiente de violencia y pobre salud mental es una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada con riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

4. Se asocian con parto pretérmino: la anemia, el bajo peso, la obesidad, intervalos intergenésicos cortos (un año o más o menos menores de cinco años), tabaquismo, bajo nivel socioeconómico y la edad materna de riesgo (menor de 18 años y mayor de 35 años). Una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada es la identificación previa de estos factores de riesgo.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

5. Una práctica recomendable para un buen estilo de vida de la mujer embarazada es la identificación y el control de la diabetes mellitus e hipertensión arterial, enfermedades crónicas que se asocian con parto pretérmino y bajo peso al nacer.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**II. ¿En la gestante con alto riesgo de parto pretérmino, cuáles son las intervenciones diagnósticas efectivas de control prenatal?**

## Síntesis de la evidencia

Después de identificar a una paciente con riesgo de parto pretérmino con base en sus antecedentes y en caso de síntomas de presión pélvica, calambres, manchado hemático e incremento de la descarga vaginal se propone medir la longitud cervical de las 18 a 24 semanas. Si la longitud cervical es menor de 25 mm antes de las 24 semanas deberá considerarse la aplicación de cerclaje y continuar con la administración de progesterona. En pacientes sin antecedente de parto pretérmino, pero con signos o síntomas de parto pretérmino y longitud cervical entre 21 y 25 mm se sugiere realizar mediciones cada 7 a 14 días. En caso de ser de 20 mm o menor se sugiere indicar progesterona vaginal a dosis de 200 mg cada 24 horas hasta las 36 semanas de gestación.<sup>72,73</sup>

La medición de la longitud cervical tiene la finalidad de detectar cambios en el cérvix para predecir parto pretérmino. En una revisión sistemática de Cochrane existen múltiples estudios para evaluar su capacidad de predic-



ción en pacientes sintomáticas con signos o síntomas de parto pretérmino. Saber la medición cervical *versus* no saberla no se asoció con alguna disminución significativa de parto pretérmino antes de las 37 semanas (22.3 vs 34.7%; RR promedio 0.59, IC 95% 0.26 a 1.31) o de las 34 semanas (6.9% vs 12.6%, RR 0.55, IC95%, 0.25 a 1.20). Existen metanálisis que apoyan su utilidad predictora. En uno se evaluó la utilidad de la medición de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino. En ese metanálisis se incluyeron pacientes sintomáticas y con membranas íntegras y se encontraron los siguientes resultados: con un valor de corte de 15 mm de longitud cervical se predijeron 71% (IC 95%, 59.5 a 80.9) de los partos pretérmino en menos de 48 h con una especificidad de 86.6% (IC 95%, 84.6 a 88.5). La razón de verosimilitud positiva fue de 5.92 (IC 95%, 4.91 a 7.13) y la razón de verosimilitud negativa de 0.35 (IC 95%, 0.15 a 0.82). Con el mismo valor de corte de longitud cervical se encontró 59.9% (IC 95%, 52.7 a 66.8) de capacidad de predicción de parto pretérmino en 7 días con especificidad de 90.5% (IC 95%, 89.0 a 91.9%). La longitud cervical menor de 20 mm pudo predecir en 75.4% (IC 95%, 66.6 a 82.9%) el parto pretérmino en 7 días con especificidad de 79.6% (IC 95%, 77.1 a 81.9). La razón de verosimilitud positiva fue 3.74 (IC 95%, 2.77 a 5.05) y la razón de verosimilitud negativa 0.33 (IC 95%, 0.15 a 0.73). Al subir el punto de corte de longitud cervical a 25 mm, la sensibilidad fue de 78.3% (IC 95%, 67.9 a 86.6) con especificidad de 70.8% (IC 95%, 67.4 a 74.0). La razón de verosimilitud positiva fue 2.81 (IC 95%, 2.01 a 3.93) y la razón de verosimilitud negativa 0.36 (IC 95%, 0.24 a 0.54).

La longitud cervical menor de 15 mm se detecta en 10% de las pacientes sintomáticas y predice aproximadamente 60% de las mujeres que tendrán un parto pretérmino en una semana. En cambio, el cérvix más largo puede ser tranquilizador porque la mayoría de estas pacientes no tendrá parto pretérmino en una semana, su valor predictivo es de 96% antes de las 34 semanas. El valor predictivo negativo es de 94.8, 96.3 y 95.8% para una longitud cervical de 15 mm, 20 mm y 25 mm, respectivamente. En otro metanálisis se demostró la capacidad de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino en pacientes asintomáticas antes de las 35 semanas y, sobre todo, cuando el punto de corte fue de 20 mm o menor con especificidad de 98.2%.<sup>74,75</sup> Existe insuficiente evidencia para recomendar el tamizaje rutinario de pacientes embarazadas asintomáticas y sintomáticas.

En pacientes con síntomas de parto pretérmino se ha utilizado la medición de la fibronectina fetal para su predicción. En una revisión sistemática de Cochrane solo se encontró una disminución significativa en los partos de menos de 37 semanas al dar tratamiento basado en el resultado de la fibronectina (15.6%) *versus* el grupo control en el que se ignoraba el resultado (28.6%; RR 0.54, IC 95%, 0.34 a 0.87). De acuerdo con estudios clínicos aleatorizados la mayor utilidad es identificar pacientes que no requieran alguna intervención y, por ende, ahorrar recursos.<sup>76,77</sup>

Según una cohorte, la medición de la fibronectina posterior a la de la longitud cervical de 15 a 30 mm en pacientes con amenaza de parto pretérmino mejora la identificación de mujeres con bajo riesgo de tener un parto espontáneo en siete días. En el 2011 se publicó un estudio donde se midió la fibronectina y la longitud cervical a pacientes asintomáticas, con alto riesgo de parto pretérmino y se encontró que la fibronectina positiva y la longitud cervical menor de 25 mm se asocian con 53% de riesgo de parto pretérmino en menos de 37 semanas comparado con 10% de riesgo en el grupo con fibronectina negativa y longitud cervical mayor de 25 mm.<sup>78-84</sup>

## RECOMENDACIONES

- La medición de la longitud cervical y de las concentraciones de fibronectina es un factor predictor de riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

- El tamizaje de la longitud cervical no se recomienda para todas las pacientes con insuficiente evidencia de su utilidad.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

**III. ¿En la embarazada con riesgo de parto pretérmino, la administración de progesterona vaginal vs no progesterona reduce la proporción de parto pretérmino y sus complicaciones perinatales?**

## Síntesis de la evidencia

La etiología del parto pretérmino es multifactorial y se divide en tres grupos básicos: parto pretérmino inducido (iatro-

génico) por patología materna (25%), trabajo de parto pretérmino espontáneo (50%) y parto pretérmino por ruptura prematura de membranas (25%).<sup>85</sup>

En la parte de tratamiento recomendado para pacientes con riesgo de parto pretérmino está la progesterona. Al respecto, se han descrito varios mecanismos por los que esta hormona tiene ventajas. Cuando se inicia el trabajo de parto se activa el eje hipófisis-adrenal-feto, se activa la secreción de cortisol y se genera una cascada donde disminuyen las concentraciones de progesterona y, a la par, se incrementan las de  $17\beta$ -estradiol, lo que favorece la degradación de colágena tipo 1, que participa en la dilatación cervical.<sup>86</sup> La administración de progesterona inhibe la actividad uterina al disminuir el efecto de esa cascada y de las concentraciones de óxido nítrico y ciclooxigenasa-2 que también favorecen la actividad uterina.<sup>87,88</sup>

Otros estudios sustentan el papel de la progesterona en la regulación de la respuesta inmunitaria.<sup>89</sup> La dilatación cervical favorecida por la actividad uterina incrementa la inflamación a expensas de la elevación de las concentraciones de IL-1- $\alpha$ , producidas en el útero, mientras que el uso exógeno de progesterona disminuye su producción.

Hoy en día se conocen dos tipos de progesterona exógena: 1) sintética: denominada caproato de  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona, con vía de administración intramuscular y 2) progesterona natural micronizada para administración oral, vaginal o en gel.<sup>90</sup>

Existen múltiples estudios,<sup>91-96</sup> incluidos metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte que sustentan los beneficios que proporciona la progesterona en la reducción del parto pretérmino y sus ventajas respecto de la morbilidad y mortalidad perinatal.

En el metanálisis de estudios controlados<sup>97</sup> se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados realizados del 2007 al 2011, con una población de 388 mujeres asintomáticas, en la segunda mitad del embarazo, con y sin antecedente de parto pretérmino previo y longitud cervical  $\leq 25$  mm, ésta última documentada por vía endovaginal. En tres estudios utilizaron progesterona en cápsulas de 200 mg al día, por vía vaginal y dos estudios, progesterona en gel, 90 mg al día, por vía vaginal.

El principal resultado se asoció con reducción significativa de parto pretérmino, cuando se indicó progesterona por vía vaginal a mujeres con cérvix corto (menor de 25 mm), antes de la semana 33 de la gestación, comparado con placebo (12.4 vs 22%). RR 0.58, IC 95% 0.42 a 0.82; I<sub>2</sub>=0% 775 mujeres). NNT 11 (IC 95% 8 a 23).

También se encontró un riesgo significativamente bajo de parto pretérmino previo a la semana 35 de gestación, comparado con placebo (20.4 vs 30.5%, respectivamente, RR 0.69, IC 95% 0.55 a 0.88; I<sub>2</sub>=0%; NNT, beneficio 11, IC 95% 7 a 27).

Respecto de la morbilidad se encontró menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), 6.1 vs 12.5% (RR 0.48; IC 95% 0.30 a 0.76; I<sub>2</sub>=0%; NNT 15, IC 95% 11 a 33); morbilidad y mortalidad (9.7 vs 17.3%, RR 0.57, IC 95% 0.40 a 0.81; I<sub>2</sub>=0%; NNT=13, IC 95% 10 a 30); peso bajo menor de 1500 g (8.8 vs 16.5%; RR 0.55, IC 95% 0.38 a 0.80; I<sub>2</sub>=6%; NNT 13, IC 95% 10 a 30), admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (20.7 vs 29.1%; RR 0.75, IC 95% 0.59-0.94; I<sub>2</sub>=0%; NNT 14, IC 95% 8 a 57), ventilación mecánica (8.5 vs 12.3%; RR 0.66, IC 95% 0.44 a 0.98; I<sub>2</sub>=0%; NNT 24, IC 95% 15 a 408) comparada con neonatos que recibieron placebo no se encontraron ventajas en la reducción de: enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, leucomalacia periventricular, Apgar menor a 7 a los 5 minutos, peso menor de 2,500 g.

El subgrupo de pacientes que mayor beneficio tuvo fue con longitud cervical de 10-20 mm, historia previa de parto pretérmino, embarazo único, edad materna entre 20-34 años, caucásicas e IMC mayor de 30.

La indicación de progesterona a pacientes con embarazo múltiple, con menos de 30 semanas de gestación, mostró una reducción de parto pretérmino de 30% (30.4 vs 44.8%; RR 0.70; IC 95% 0.34 a 1.44), resultado no significativo estadísticamente. Sí la hubo con respecto a la morbilidad y mortalidad perinatal en este grupo (23.9 vs 39.7%; RR 0.52; IC 95% 0.29 a 0.93).

Los resultados muestran una reducción de parto pretérmino con la co-intervención no cerclaje vs cerclaje, en embarazos únicos, con longitud cervical menor de 25 mm y riesgo de

parto pretérmino previo, antes de la semana 35 de gestación, en 30% (RR 0.70; IC 95% 0.55 vs 0.89) y morbilidad y mortalidad perinatal en 36% (RR 0.64; IC 95% 0.45 a 0.91).

Hubo la misma efectividad con progesterona a dosis de 90-100 mg al día vs 200 mg al día, con reducción significativa del parto pretérmino en embarazos menores de 33 semanas de gestación y en la morbilidad y mortalidad neonatales.

De acuerdo con este estudio y en concordancia con otros reportados en la bibliografía se concluye que la administración de progesterona a pacientes con antecedente de parto pretérmino previo y longitud cervical  $\leq 25$  mm, reduce el parto pretérmino y la morbilidad y mortalidad perinatal.

Por lo que se refiere a las progestinas, en especial el caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, se ha demostrado su eficacia y seguridad en términos de reducción de la incidencia de parto pretérmino en pacientes con antecedente de parto pretérmino previo. Su dosis recomendada es de 250 mg semanales, iniciada entre las semanas 16-24 de la gestación, pero no así, esa efectividad en pacientes con cérvix corto (menos de 20 mm), donde la progesterona vaginal ha demostrado mejor resultado.

Tampoco se ha encontrado evidencia de efectos androgénicos y glucocorticoides en las pacientes tratadas con progesterona, ni efectos teratogénicos y virilización en fetos de sexo femenino.<sup>98</sup>

## RECOMENDACIONES

8. La progesterona vaginal reduce el parto pretérmino en mujeres con embarazo único, antecedente de parto pretérmino previo, cérvix corto (menos de 25 mm) identificado desde las 16 a 20 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

9. En pacientes con riesgo de parto pretérmino (cérvix  $\leq 25$  mm) entre las semanas 14-24 de gestación o al momento del diagnóstico se recomienda el inicio de progesterona vaginal y mantenerla hasta las 36.6 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

10. La efectividad más importante de la progesterona en la reducción del parto pretérmino es en el gru-

po de pacientes con acortamiento cervical de 10-20 mm porque reduce, incluso en 75%, el parto pretérmino antes de la semana 33 de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

11. En pacientes con cérvix menor de 10 mm la utilidad de la progesterona vaginal para reducir la incidencia de parto pretérmino aún requiere mayor evidencia, por su estrecha asociación con la inflamación e infección intramniótica, que representan variables de confusión importantes.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

12. En pacientes con riesgo de parto pretérmino la progesterona reduce esta posibilidad y disminuye la morbilidad y mortalidad perinatal.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

13. En pacientes con cérvix corto (menos de 25 mm) la dosis recomendable de progesterona vaginal es de 90-100 mg al día, administrada de las semanas 20 a la 36.6 de gestación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

14. En mujeres con embarazo único, parto pretérmino previo, cérvix corto (menos de 25 mm) identificado en la semana 16 a 20 de la gestación la progesterona vaginal tiene la misma eficacia que el cerclaje en la reducción de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

15. En la reducción de parto pretérmino la progesterona natural vs la 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona tienen la misma eficacia.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

16. En mujeres con parto pretérmino previo, sin demostración de acortamiento cervical, el caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, pero no la progesterona vaginal, reduce la incidencia de parto pretérmino espontáneo.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

17. En mujeres con cérvix corto, la progesterona vaginal, pero no el caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, reduce la incidencia de parto pretérmino espontáneo.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

18. En mujeres con embarazos múltiples, el papel de la progesterona en la reducción de parto pretérmino sigue siendo motivo de controversia.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

19. En fetos de sexo femenino la progesterona no incrementa los efectos androgénicos, la actividad glucocorticoide en la madre ni los defectos congénitos o la virilización.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

20. En pacientes con antecedente de cérvix corto secundario a la exposición *in utero* de dietilestilbestrol, conización cervical, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, infección o inflamación intrauterina las ventajas de la progesterona están limitadas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**IV. ¿En la gestante con riesgo de parto pretérmino la aplicación de un cerclaje versus no cerclaje, reduce la proporción de parto pretérmino y sus complicaciones perinatales?**

**Síntesis de la evidencia**

El término de competencia cervical define los defectos anatómicos del cérvix asociados con pérdida recurrente del embarazo en la segunda mitad. En la insuficiencia cervical, donde hay dilatación, en ausencia de trabajo de parto, puede favorecerse por infección subclínica, inflamación local, efectos hormonales o predisposición genética. Si los factores mencionados se asocian con daño en la integridad mecánica se favorecerá el parto prematuro.<sup>99</sup>

También se ha descrito<sup>100,101</sup> al cerclaje como tratamiento alternativo pacientes con pérdidas gestacionales previas, procedimiento quirúrgico que hasta la actualidad ha permanecido vigente y tiene como propósito la corrección anatómica de la alteración del orificio cervical interno, en mujeres con dilatación progresiva y asintomática del cérvix en la segunda mitad del embarazo.

Existen estudios aleatorizados que comparan la indicación de progesterona vs no progesterona y de uso del cerclaje vs no cerclaje. Se carece de estudios aleatorizados que comparen progesterona vs cerclaje, por eso se ha evaluado en forma indirecta y con base en los estudios previos.

En la actualidad el cerclaje ha representado un elemento más en el tratamiento de pacientes con riesgo de parto pretérmino, con embarazo único y antecedente de parto pretérmino previo y longitud cervical menor de 25 mm, aplicado antes de la semana 24 de la gestación.

En un metanálisis<sup>102</sup> donde se incluyeron 1,292 pacientes con antecedentes de insuficiencia cervical, y a quienes se aplicó cerclaje y se agruparon en cinco categorías con base en los siguientes criterios: 1) 554 pacientes, embarazos únicos, con un aborto del segundo trimestre o parto pretérmino y sin antecedente de biopsia o conización cervical, 2) 196 pacientes con embarazos únicos, con dos abortos del segundo trimestre o partos prematuros y sin antecedente de biopsia o conización cervical, 3) 107 pacientes con embarazos únicos, con tres abortos del segundo trimestre o parto prematuro y sin antecedente de biopsia o conización cervical, 4) 138 pacientes con embarazos únicos, con antecedente de cono o biopsia cervical, 5) 269 pacientes con embarazos únicos, con otra indicación de cerclaje y 6) 28 embarazos múltiples. Los resultados mostraron que el nacimiento previo a la semana 33 de gestación fue significativamente bajo, 13% (83 de 647) para el grupo de pacientes tratadas con cerclaje vs 17% (119 de 645) para el grupo de no cerclaje (RR 0.75; IC 95% 0.57 a 0.98).

Otro hallazgo relevante fue en el subgrupo con antecedente de 3 o más abortos del segundo trimestre o, bien, partos prematuros previos, donde el nacimiento pretérmino (menos de 33 semanas de gestación) fue de 15% (8 de 54) con cerclaje, vs 32% (17 de 53) para el grupo control ( $p < 0.02$ ). En el estudio no se encontraron diferencias significativas respecto de los resultados perinatales.

Otros autores<sup>103</sup> publicaron los resultados de su estudio donde incluyeron 138 mujeres con factores de riesgo para parto pretérmino (incluidos los embarazos múltiples) y cérvix corto ( $\leq 25$  mm) y formaron dos grupos al azar para aplicación de cerclaje vs no cerclaje. El porcentaje de parto pretérmino menor a la semana 34 de gestación en el grupo de cerclaje fue de 35 vs 36% en el grupo de no cerclaje ( $p < 0.8$ ).

En otro estudio<sup>104</sup> en el que se incluyeron 318 pacientes con antecedente de parto pretérmino previo (sin incluir embarazos múltiples ni insuficiencias cervicales agudas) se evaluaron por ultrasonido endovaginal de la semana 16 a la 22.6 de gestación para determinar la longitud cervical, con acortamiento cervical ( $\leq 25$  mm) durante ese tiempo. Se aleatorizó para aplicación o no de cerclaje McDonald. El objetivo principal del estudio fue determinar el nacimiento previo a la semana 35 de gestación o más. Los resultados mostraron, en el grupo con cerclaje, 32% de parto pretérmino vs 42% en el grupo de no cerclaje, y RM de 0.67 (IC 95%, 0.42 a 1.07,  $p = 0.09$ )

Se concluye que las mujeres con antecedente de parto pretérmino previo (menor a la semana 34 de gestación) y acortamiento cervical en el embarazo actual ( $\leq 25$  mm, entre 16 a 22 de gestación) no se benefician con la aplicación de cerclaje, en términos de prevención, para reducir nacimientos antes de la semana 35 de gestación a menos que tengan una longitud cervical  $\leq 15$  mm. Otro hallazgo relevante fue la disminución de la mortalidad perinatal en el grupo de fetos previables.

En un metanálisis publicado en el 2013,<sup>105</sup> donde se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados, de los que en cuatro se comparó la indicación de progesterona vs no progesterona (resultados con doble cegamiento) y cinco estudios que compararon cerclaje vs no cerclaje (resultados sin cegamiento). Las características de la población estudiada fueron: embarazo único, antecedente de parto pretérmino previo, longitud cervical  $\leq 25$  mm evaluada con ultrasonido endovaginal entre las semanas 14-25 de la gestación.

De los cuatro estudios donde se indicó progesterona, dos la aplicaron en gel (90 mg al día), uno progesterona en cápsulas (200 mg al día), y otro progesterona en supositorio (100 mg al día). El tiempo de inicio de la progesterona varió entre las semanas 18 a 24 de gestación en los diferentes estudios y fue suspendida entre las semanas 34 a 36.6 de la gestación. En los cinco estudios donde se aplicó cerclaje de urgencia, en cuatro fue tipo McDonald y en el otro la técnica de Shirodkar. Los resultados mostraron una reducción significativa de parto pretérmino menor a las 32 semanas de gestación en ambos grupos (RR 0.47; IC 95% 0.24 a 0.91) para progesterona vaginal (RR 0.66; IC 95% 0.48 a 0.91) y para cerclaje.

Por lo que se refiere a la morbilidad y mortalidad se encontró reducción (RR 0.43; IC 95%, 0.20 a 0.94) con progesterona vaginal (RR 0.64; IC 95%, 0.45 a 0.91) y con cerclaje.

El número de pacientes requeridas para tratar (NNT) con progesterona vaginal vs placebo y prevenir un caso de parto prematuro menor a la semana 32 de gestación o morbilidad y mortalidad fue de 7 (IC 95%, 5 a 38 para parto pretérmino menor 32 semanas de gestación y morbilidad y mortalidad IC 95% 5 a 69). Respecto al uso de cerclaje, el número de pacientes requeridas para tratar fue 10 (IC 95% , 7 a 38) y 11 (IC 95% , 7 a 45) para no cerclaje.

También se comparó el cerclaje vs progesterona (ajustado indirectamente). Entre los resultados más relevantes se encontró reducción de 29% de parto pretérmino antes de la semana 32 de la gestación en el grupo donde se aplicó cerclaje (RR 0.71; IC 95%, 0.34 a 1.49) y 33% en disminución de morbilidad y mortalidad (RR 0.67; IC 95%, 0.29 a 1.57), resultados que no fueron estadísticamente significativos. El estudio concluyó que en pacientes con embarazo único, antecedente de parto pretérmino y acortamiento cervical ( $\leq 25$ mm y corroborado por ultrasonido endovaginal) identificado durante el segundo trimestre, la aplicación de cerclaje vs progesterona no tiene diferencias significativas, en términos de eficacia, para reducir el riesgo de parto prematuro y los resultados perinatales adversos.

## RECOMENDACIONES

21. En pacientes con antecedente de tres o más abortos del segundo trimestre o partos prematuros, la aplicación de cerclaje profiláctico reduce la probabilidad de nacimiento antes de la semana 33 de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

22. En pacientes con tres o más abortos del segundo trimestre, el cerclaje con fines profilácticos no mejora los resultados neonatales en forma significativa comparado con pacientes a quienes no se aplica este procedimiento.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

23. Las pacientes con antecedente de parto pretérmino (menos de 34 semanas de gestación) y acortamiento

to cervical documentado entre las semanas 16 a 22 de la gestación no se benefician con la aplicación de un cerclaje para retardar el nacimiento antes de la semana 35.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

24. Para seleccionar adecuadamente a las pacientes que sí se beneficiarán con el cerclaje y no caer en un sobretratamiento, con sus potenciales complicaciones, se recomienda utilizar como criterio la evaluación ultrasonográfica endovaginal, en lugar de la historia clásica de pérdidas gestacionales previas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

25. En pacientes con embarazo único, antecedente de parto pretérmino y acortamiento cervical (menos de 25 mm corroborado por ultrasonido endovaginal) identificado durante el segundo trimestre, la aplicación de cerclaje vs progesterona no tiene diferencias significativas en términos de eficacia para reducir el riesgo de parto prematuro y los resultados perinatales adversos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

26. La selección del tratamiento (progesterona o cerclaje) dependerá de la situación individual, infraestructura y personal capacitado disponible y la preferencia del médico tratante.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

**V. ¿La administración de un esquema de madurez pulmonar comparada con la no administración tiene una repercusión favorable en el pronóstico perinatal de la gestante con alto riesgo de parto pretérmino?**

**Síntesis de la evidencia**

La administración antenatal de un curso de esteroides a mujeres con alto riesgo de nacimiento pretérmino reduce el riesgo de mortalidad neonatal (31%; IC 95% 19 a 42), dificultad respiratoria (44%; IC 95% 31 a 57), hemorragia intraventricular (46%; IC 95% 31 a 67), enterocolitis necrotizante, soporte respiratorio, admisión en terapia in-

tensiva e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida comparado sin tratamiento o tratamiento *versus* placebo. El esquema debe indicarse a mujeres con riesgo de parto pretérmino o parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación. Sin embargo, las ventajas de un solo esquema disminuyen con el tiempo, pues la disminución del síndrome de dificultad respiratoria se ha observado en los neonatos nacidos en los primeros siete días posteriores a la primera dosis del esquema de madurez pulmonar (RR 0.46, IC 95% 0.35 a 0.60).<sup>106</sup>

Un estudio clínico aleatorizado demostró ventajas con un esquema de rescate en pacientes a quienes se aplicó un esquema de esteroides posterior a dos semanas y con riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación. Se encontró disminución en la morbilidad neonatal (RM 0.45; IC 95% 0.27 a 0.75) y de las complicaciones respiratorias propias de la prematuridad, como la dificultad respiratoria (RM 0.45; IC 95% 0.27 a 0.75).<sup>108</sup>

Se han realizado muchos estudios para evaluar los beneficios de múltiples cursos de esteroides *versus* un solo esquema o *versus* placebo. En la actualidad sigue quedando poco clara la ventaja de los múltiples esquemas de esteroides. En el año 2008 se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado (MACS) que comparó múltiples esquemas de esteroides cada 14 días *versus* placebo en pacientes con riesgo de parto pretérmino hasta las 33 semanas o hasta el nacimiento, lo que sucediera primero. A diferencia de otros estudios no se encontraron ventajas neonatales con los múltiples cursos de esteroides y sí menor crecimiento fetal in útero (menor peso, talla y circunferencia cefálica al nacimiento), por esto se concluyó no recomendar aplicarlos cada 14 días.

En una revisión sistemática se encontró que la indicación de múltiples esquemas de esteroides redujo el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.83; IC 95% 0.75 a 0.91) y los resultados neonatales adversos (RR 0.84; IC 95% 0.75 a 0.94). Al igual que en el estudio MACS la indicación de múltiples esquemas se asoció con reducción del peso promedio al nacimiento (diferencia media a 75.79 g, IC 95% -11.63 a -33.96); sin embargo, no hubo diferencia significativa en los resultados al ajustar el peso con la edad gestacional. En el seguimiento los casos expuestos a múltiples esquemas *versus* no expuestos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados primarios, muertes totales

(RR 0.98, IC 95% 0.72 a 1.33), supervivencia libre de alguna discapacidad mayor (RR 1.00, IC 95% 0.55 a 1.08), discapacidad (RR 0.98; IC 95% 0.87 a 1.12) o en resultados secundarios en la evaluación del crecimiento. Sin embargo, en esa revisión sistemática hay gran diversidad en los criterios de inclusión y exclusión, en los criterios para establecer que las pacientes contaban con riesgo de parto pretérmino (parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, hemorragia anteparto, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, incompetencia ístmico cervical y embarazo múltiple), en la edad gestacional en que se eligieron a las pacientes (24-34 semanas de gestación) y en el momento del tratamiento.

Por lo anterior se planeó una revisión sistemática de metanálisis de datos individuales de pacientes, cuya publicación de resultados continúa pendiente.<sup>109,110</sup> Para determinar los efectos de múltiples esquemas *versus* placebo, como la muerte o trastornos neurológicos, se realizó un estudio donde se dio seguimiento a los casos del estudio MACS hasta los 18 a 24 meses de edad. Los resultados fueron similares en ambos grupos, pues se encontraron rangos similares de muerte y trastornos neurológicos en los expuestos *versus* el grupo placebo (13.8% vs 13.7%, RM 1.001; IC 95% 0.75 a 1.30; p=0.95), parálisis cerebral (2.4 vs 2.5%, RM 0.97; IC 95% 0.52 a 1.66) y retraso cognitivo (8.4 vs 8.5%, RM 1.22; IC 95% 0.82 a 1.77). En cuanto al crecimiento no se encontraron diferencias significativas en la talla (-0.04846; -0.6162 a -0.5271, p>0.87), peso (-0.1934; -0.3812 a -0.0057, p>0.04) y circunferencia cefálica (-0.0723; -0.2589 a -0.1156, p>0.45).

En cuanto al riesgo de sepsis fetal o materna no existe evidencia de que un solo curso de esteroides tenga efectos. En una revisión sistemática no se observaron diferencias significativas para corioamnioitis (RR 0.91; IC 95% 0.70 a 1.18) o sepsis puerperal (RR 1.35; IC 95% 0.93 a 1.95).<sup>111</sup>

## RECOMENDACIONES

27. En pacientes con riesgo de parto pretérmino existe suficiente evidencia para recomendar un esquema único de esteroides para maduración pulmonar.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

28. A pesar de que en algunos estudios no se han encontrado factores adversos a corto plazo, pos-

teriores a la aplicación de múltiples esquemas de esteroides, el esquema múltiple no se recomienda de forma rutinaria debido a la falta de evidencia.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación débil**

29. En pacientes con parto pretérmino o alto riesgo de éste y que previamente recibieron un esquema de esteroides 7 días antes o más debe considerarse la aplicación de un esquema de rescate.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

**VI. ¿En la mujer con alto riesgo de parto pretérmino, los tocolíticos tienen una repercusión perinatal favorable?**

## Síntesis de la evidencia

Los tocolíticos han desempeñado un papel importante en la Obstetricia. Su aplicación primordial ha sido en pacientes con riesgo de parto pretérmino para conseguir la actividad uterina, aunque es importante puntualizar que no han demostrado un beneficio directo, respecto de los resultados perinatales. Sin embargo, su aplicación en la actualidad tiene como objetivo principal ganar el tiempo necesario para la administración materna de esteroides que mejoren las condiciones pulmonares del feto al nacimiento, el traslado de la paciente a un tercer nivel de atención donde exista la infraestructura suficiente para la atención neonatal. Estas acciones permitirán, potencialmente, mejorar los resultados perinatales en forma indirecta.<sup>112</sup>

Cada tocolítico tiene un mecanismo de acción único, la contractilidad del miometrio es compleja, y esto implica una serie de actividades a nivel del miocito, como: receptores hormonales, uniones *gaps*, canales iónicos y proteínas que interaccionan y regulan a la oxitocina, endotelina y angiotensina. Los tocolíticos también tienen efectos colaterales y diferente grado de complejidad en su administración.

Existen muchas clases de tocolíticos que se clasifican según su mecanismo de acción; así, tenemos los siguientes grupos que siguen prescribiéndose:

**a. Agonistas beta-adrenérgicos** como la ritrodrina y el sabutamol que se han indicado desde hace más de 30 años. **Mecanismo acción:** alteran las concentraciones del AMPc intrace-

lular y facilitan la relajación del miometrio. De acuerdo con los ensayos clínicos aleatorizados estos tocolíticos retardan el nacimiento por lo menos dos días, no son tocolíticos de efecto prolongado, sólo pueden retardar el nacimiento mínimo dos días y no se ha encontrado disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal. Sus efectos secundarios más importantes son: taquicardia, disnea, hipocalemia, y dolor torácico. Por lo tanto, los beta-adrenérgicos son tocolíticos eficientes pero sus efectos secundarios son una limitante para su indicación.<sup>113</sup>

**b. Donadores de óxido nítrico.** El fármaco representativo de este grupo es la nitroglicerina, un potente vasodilatador, cuyo mecanismo de acción es catalizar el proceso oxidativo de los amniocidos a través de la sintetasa del óxido nítrico, incrementando las concentraciones de GMP cíclico que, a su vez, favorece la relajación uterina. Su efectividad como tocolítico sólo se ha probado en pequeñas series, no hay hasta el momento estudios aleatorizados, por lo tanto, en la actualidad no se prescribe como tocolítico de rutina.<sup>114</sup>

**c. Sulfato de magnesio.** El sulfato es un antagonista del calcio que disminuye las concentraciones de calcio intracelular e inhibe los procesos de contracción. Aunque atraviesa la barrera placentaria, su prescripción racional es segura siempre que no se rebasan las concentraciones por encima de 9 mg/dL, que resultan tóxicas para la madre y generan alteraciones del sistema neuromuscular, y hacia el feto muerte perinatal y efectos neonatales adversos como alteraciones metabólicas y neurológicas.

Desde 2002 se probó que su administración no es mejor que la de placebo como tocolítico y no se considera de primera elección. A pesar de ello es un excelente fármaco protector neurológico en fetos prematuros, efecto demostrado en ensayos clínicos aleatorizados.<sup>115</sup>

**d. Inhibidores de prostaglandinas.** El fármaco más representativo de este grupo es la indometacina, inhibidor de la ciclooxigenasa no específico, probado en metanálisis recientes en donde se demostró su eficacia como tocolítico comparado con placebo para retrasar el parto prematuro. Se puede administrar por vía oral o rectal, y la prescripción no debe rebasar las 32 semanas de gestación debido al riesgo de cierre prematuro del conducto al feto o disminución de la producción de orina fetal que condiciona oligohidramnios. Hacia la madre los efectos secundarios más impor-

tantes son la gastritis y el asma recurrente. Por último, se considera un eficiente tocolítico con pocos efectos secundarios, recomendado durante el segundo trimestre como uteroinhibidor de tiempo corto de duración de su efecto.<sup>116</sup>

**e. Antagonista de los receptores de oxitocina.** El fármaco representativo de este grupo es el atosiban, que compete con los receptores de oxitocina en el miometrio y la decidua. El primer estudio multicéntrico aleatorizado que comparó atosiban con ritodrina demostró eficacia similar, con pocos efectos adversos.

El atosiban se recomienda como tocolítico por su efectividad y escasos efectos secundarios. Un metanálisis, que incluyó seis estudios aleatorizados y tres de estos con doble cegamiento, demostró la misma efectividad que los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos con baja incidencia de efectos secundarios. Una limitante es su alto costo por la vía de administración y la necesidad de hospitalización de la paciente. En la actualidad, el atosiban es una opción como tocolítico, por su efectividad y bajos efectos adversos maternos y fetales.<sup>117</sup>

**f. Bloqueadores de los canales de calcio.** El fármaco más importante de este grupo es la nifedipina, cuyo mecanismo de acción se basa en la disminución de las concentraciones intracelulares que favorecen la relajación uterina. Sus dosis terapéuticas recomendadas como tocolítico son de 30 a 60 mg al día. Existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestran la misma efectividad de la nifedipina al compararla con los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En el 2003 se publicó un metanálisis que reportó que la nifedipina retrasaba, por lo menos, siete días el nacimiento de fetos con riesgo de parto pretérmino y también reducía la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria.<sup>118</sup> Otra revisión sistémica, basada en 26 estudios, y que incluyó 2,179 pacientes, nuevamente confirmó su alta eficiencia como tocolítico con baja incidencia de efectos adversos al compararlo con los agonistas beta-adrenérgicos. Por lo anterior, se considera hoy en día a la nifedipina un tocolítico eficiente, con pocos efectos adversos y complicaciones neonatales y facilidad de administración oral.<sup>119</sup>

De acuerdo con los grupos mencionados enseguida se resumen las características del fármaco, mecanismo de acción, efectividad en tiempo, efectos colaterales y tipo de estudio donde fue evaluado (Cuadro 3).<sup>120</sup>



**Cuadro 3.** Estudios con diferentes fármacos con propiedades trocolíticas

Fármaco	Mecanismo que favorece la relajación miometrial	Resultado primario (tiempo en retardar el nacimiento)	Efectos colaterales	Dosis recomendada	Estudios realizados
Agonistas beta-adrenérgicos. (terbutalina, ritodrina)	Disminución del AMPc	2-7 días	Metabólicos, cardiovasculares	Ritodrina, vía intravenosa Inicial 0.05 mg/min, incrementar c/10 min, 0.05 mg/min hasta el cese de la actividad uterina sin rebasar 0.35 mg/min Mantenimiento no mayor 12-48 h	Ensayos clínicos aleatorizados, Metanálisis
Donadores de óxido nítrico (nitroglicerina)	Incremento del AMPc	2 días	Cardiovasculares	Parches nitroglicerina en abdomen Vía intravenosa 20 mcg/min	Series pequeñas
Sulfato de magnesio	Disminución de concentraciones intracelulares de calcio	Sin efecto tocolítico Efecto neuroprotector fetal	Neurológicos, Metabólicos, Mortalidad perinatal	Vía intravenosa Impregnación 6 g en 20 minutos Mantenimiento 2 a 4 g/h No exceder 24 h	Ensayos clínicos aleatorizados, Metanálisis
Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina)	Favorecen las uniones GAP miometrial, disminuyen las concentraciones de calcio intracelular	2-7 días	Gastrointestinales, Cierre prematuro del conducto arterioso, Función renal fetal	Vía rectal Dosis inicial 100 mg vía rectal. Mantenimiento 25 mg cada 4-6h sin exceder 48 h	Ensayos clínicos aleatorizados, Metanálisis
Antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban)	Unión con receptores de la oxitocina miometrial y decidual	Eficacia controvertida	Restricción del crecimiento y riesgo de muerte en fetos menores de 25 semanas de gestación	Vía intravenosa Bolo 6.75 mg, IV, Mantenimiento 300 mcg/min en 3h. 100 mcg/min hasta 45 h No rebasar más de 48 h.	Revisiones, ensayos clínicos aleatorizados, Metanálisis
Bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino)	Disminución de las concentraciones de calcio intracelular	7 días Disminución de la morbilidad neonatal	Cardiovasculares	Vía oral Impregnación 20 mg Mantenimiento 10 mg c/6-8h sin exceder 60 mg/día.	Ensayos clínicos aleatorizados con y sin placebo

La edad gestacional para iniciar un tocolítico no está bien definida ni se dispone de estudios en qué basar esta recomendación. A pesar de esto, algunos autores proponen de manera arbitraria iniciarla a partir de las 15 semanas, mientras que otros la recomiendan después de las 22 a 24 semanas porque antes de este tiempo se considera un aborto, en caso de nacimiento (Cuadro 4).

La edad límite superior recomendable respecto de su indicación está mejor definida, la mayor parte del consenso de autores lo refieren hasta las 34 semanas de gestación, porque en este tiempo el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal es lo suficientemente bajo como para administrar un tocolítico con sus potenciales riesgos y costos.<sup>121,122</sup>

**Cuadro 4.** Estudios con diferentes fármacos con propiedades tocolíticas

Fármaco	Nacimiento 48 horas posterior $\infty$	Pre $\pm$	Mortalidad neonatal $\Omega$	PPre	SDR $\Omega$	PPre	Efectos maternos colaterales. $\mu$	PPre
Placebo o control	--	<0.01	--	0.01	--	0.02	--	0.61
Betamiméticos	2.41 (1.27 a 4.55)	0.01	0.62 (0.14 a 2.48)	0.12	0.85 (0.50 a 1.45)	0.14	22.68 (7.51 a 73.67)	< 0.01
Inhibidores de prostaglandinas	5.39 (2.14 a 12.34)	0.83	0.62 (0.04 a 4.63)	0.28	0.87 (0.40 a 1.75)	0.20	1.63 (0.40 a 6.85)	0.21
Bloqueadores de los canales de calcio	2.71 (1.17 a 5.91)	0.06	0.39 (0.09 a 1.49)	0.41	0.71 (0.37 a 1.43)	0.47	3.80 (1.02 a 16.92)	0.01
Otros	0.93 (0.13 a 6.14)	0.04	2.79 (0.28 a 31.75)	0.02	1.54 (0.55 a 4.71)	0.04	---	---
Sulfato de magnesio	2.76 (1.58 a 4.94)	0.02	0.97 (0.29 a 3.29)	0.03	0.99 (0.58 a 1.71)	0.03	8.15 (2.47 a 27.70)	< 0.01
Bloqueadores de los receptores de oxitocina (atosiban)	2.02 (1.10 a 3.80)	0.01	0.62 (0.16 a 2.35)	0.13	0.89 (0.55 a 1.37)	0.10	1.99 (0.61 a 6.94)	0.08
Nitratos	1.91 (0.64 a 5.33)	0.04	--	--	--	--	3.19 (0.41 a 20.84)	0.10

Las contraindicaciones para indicar un tocolítico a fetos con riesgo de parto pretérmino son: óbito, malformación mayor incompatible con la vida, pérdida del bienestar fetal, restricción del crecimiento intrauterino severo, preeclampsia de comportamiento severo o eclampsia, corioamnioitis, hemorragia materna con inestabilidad hemodinámica, patología materna que aconseje finalizar el embarazo, trabajo de parto con dilatación  $\geq 5$  cm.<sup>123</sup>

En una revisión sistémica reciente<sup>124</sup> de 95 estudios que utilizaron diferentes fármacos con propiedades tocolíticas (betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueadores de los canales de calcio, antagonista de los receptores de oxitocina) en fetos con riesgo de parto pretérmino, tomando en cuenta como variable de desenlace principal el nacimiento a las 48 horas a 7 días posteriores.

Los resultados se resumen en el Cuadro 5.

Los resultados más relevantes mostraron que los tocolíticos analizados fueron superiores al placebo, excepto los nitratos.

Los inhibidores de prostaglandinas y bloqueadores de los canales de calcio fueron los mejores tocolíticos basados en estos resultados en cuatro aspectos: a) retardar el

**Cuadro 5.** Resultados con tocolíticos en fetos con riesgo de parto pretérmino

$\infty$  Razón de momios mayor de 1 clase activa a favor

$\pm$  Probabilidad de resultar el mejor fármaco con base en los resultados de 8 fármacos comparados

$\Omega$  Razón de momios menor de 1 clase activa a favor

$\mu$  Razón de momios mayor a favor del placebo

$\infty$  oportunidad relativa (RM) > 1 clase activa a favor.

$\pm$  Probabilidad de resultar el mejor fármaco con base en los resultados de 8 fármacos comparados

$\Omega$  Oportunidad relativa (RM) < 1 clase activa a favor

$\mu$  Oportunidad relativa (RM) > favor a placebo.

nacimiento 48 horas; b) mortalidad neonatal; c) síndrome de distrés respiratorio; d) efectos maternos adversos.

De todos los grupos evaluados, los inhibidores de prostaglandinas fueron los más efectivos en términos de retardar el nacimiento 48 horas y menores efectos adversos maternos; sin embargo, no mejoraron los resultados perinatales.

Los bloqueadores de los canales de calcio se consideraron mejores para retardar el nacimiento a las 48 horas y este

grupo sí mostró resultados perinatales favorables; sin embargo, deben considerarse los efectos adversos maternos.

De acuerdo con este estudio se recomienda la indicación de inhibidores de las prostaglandinas como tocolíticos de primera elección seguidos de los bloqueadores de los canales de calcio.

## RECOMENDACIONES

30. En fetos con menos de 34 semanas de gestación y riesgo de parto pretérmino se recomienda la indicación de tocolíticos.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

31. La prescripción de tocolíticos a pacientes con riesgo de parto pretérmino tiene como objetivo ganar el tiempo suficiente para administrar un esquema de esteroides que favorezca la madurez pulmonar y permita trasladar a la paciente a un hospital de tercer nivel en donde exista la infraestructura suficiente para atender al neonato.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

32. Es una opinión unánime que no existe el tocolítico ideal.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

33. La combinación de tocolíticos no se recomienda.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

34. La combinación de un agonista beta-adrenérgico con sulfato de magnesio o bloqueadores de calcio se considera peligrosa.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

35. El tratamiento tocolítico no debe rebasar las 48 horas.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

36. La tocólisis prolongada, no recurrente, se recomienda después de alcanzar los objetivos planteados a la hora de su indicación.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

37. El retraso del nacimiento de un feto pretérmino con un tocolítico puede ser de 48 horas a 7 días.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

38. La indometacina (inhibidor de prostaglandina) y la nifedipina (bloqueador de los canales de calcio) se consideran tocolíticos de primera elección en

pacientes con riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

39. El tratamiento con indometacina con fines tocolíticos no debe rebasar el tiempo y dosis recomendada por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y oligohidramnios.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

40. En términos de retrasar el nacimiento de 48 a 7 días, la indometacina es un tocolítico más eficiente que los beta-miméticos y el atosiban.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

41. Para evitar los efectos adversos maternos y neonatales del tratamiento con nifedipino no deben rebasarse las 48 horas ni la dosis máxima recomendada.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

42. Los agonistas beta-adrenérgicos son tocolíticos eficientes pero su indicación está limitada por los efectos adversos maternos y fetales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

43. Como tocolítico, el sulfato de magnesio no se considera efectivo aunque su indicación es relevante en fetos pretérmino, por su utilidad como neuroprotector.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

44. El atosiban es un tocolítico igual de efectivo que los beta-adrenérgicos, con escasos efectos maternos y fetales pero con las desventajas de la administración por vía intravenosa y costo elevado.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

45. En la actualidad, la nitroglicerina no se considera un fármaco útil para fines tocolíticos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

46. La selección del tocolítico debe individualizarse con base en: la edad gestacional, morbilidad materna y fetal, factibilidad y efectos adversos maternos y fetales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

47. Los tocolíticos no deben indicarse si el estado materno o fetal no es alentador o si la dilatación cervical es mayor de 5 cm.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

48. Los tocolíticos no disminuyen, directamente, la morbilidad y mortalidad neonatal.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**VII. ¿En la gestante con riesgo de parto pretérmino, la administración de sulfato de magnesio proporciona algún beneficio perinatal comparado con pacientes que no lo reciben?**

**Síntesis de la evidencia**

El parto pretérmino tiene mayor probabilidad de cursar con hipoxia, trombosis, hemorragia intraventricular, infección o traumatismo. Estas situaciones médicas generan mayor riesgo de lesión cerebral, lo que implica secuelas a corto y largo plazo. Su inicio y severidad dependerán de la edad gestacional al nacimiento, peso neonatal, tipo y duración de la agresión.<sup>125</sup>

La parálisis cerebral es la lesión neurológica más frecuente, en la actualidad sigue siendo un reto para disminuir su incidencia. Esta última se estima, en Estados Unidos, en 2 de cada 1000 niños que superviven y con una incidencia de 60/1000 recién nacidos, con peso menor a 1500 g. Esta situación genera, además de discapacidad y gasto a lo largo de la vida por individuo afectado, un gasto de 300 millones de dólares (en el año 2013).<sup>126,127</sup>

Se han descrito medidas preventivas para la neuroprotección, en especial en fetos prematuros menores de 32 a 34 semanas de gestación. Entre las más destacadas está la progesterona vaginal, evitar infecciones perinatales, terapia de hipotermia, retardar el pinzamiento del cordón al nacimiento y el sulfato de magnesio.<sup>128</sup>

Desde hace más de 20 años se ha observado en pacientes expuestas en forma prenatal al sulfato de magnesio, menor frecuencia de hemorragia intraventricular y parálisis cerebral. Con base en estas observaciones se realizaron estudios retrospectivos que evaluaron esta asociación.<sup>129-131</sup>

En un reporte de metanálisis<sup>132</sup> se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados (BEAM, ACTOMgSO<sub>4</sub>, PREMAG, Magpie, MagNET) con riesgo de parto pretérmino (5,235 fetos) y se comparó la exposición al sulfato de magnesio vs placebo con los siguientes grupos gestacionales: a) 30 a 32-34 semanas de gestación, b) menor de 30 semanas de gestación. La variable de desenlace principal que se evaluó fue: muerte o parálisis cerebral a los 18-24 meses de vida extrauterina. Los resultados fueron: reducción de la parálisis cerebral en general (RR 0.70; IC 95%, 0.55 a 0.89) y de la parálisis cerebral de moderada-severa (RR 0.60; IC 95%, 0.43 a 0.84). No se incrementó el riesgo de muerte (RR 1.01; IC 95%, 0.84 a 1.14). Cuando se evaluó la exposición al sulfato de magnesio en el grupo de pacientes con 24 a 31 semanas de gestación, incluidos 2,241 fetos, se redujo el riesgo de parálisis cerebral infantil (RR 0.55; IC 95% 0.32 a 0.95).

Se determinó como número necesario de mujeres a tratar, para prevenir un caso de parálisis cerebral, entre los niños que supervivieron a los 18-24 meses de edad (NNT) 46 niños expuestos antes de la semana 30 de gestación y 56 expuestos después de la semana 30 a 32-34 de gestación (IC 95%, 26 a 187).

Por lo que se refiere a los esquemas de sulfato de magnesio indicados: en cuatro estudios se prescribieron como dosis de impregnación 4 g administrados en un tiempo de 15 a 30 minutos y solo en un estudio fue de 6 g.

Como dosis de mantenimiento en la mayoría se indicó 1g/h, o 2 g/h (con duración de 12 a 24 h o antes, si hubo el nacimiento). Solo en un estudio se indicó la dosis de impregnación.

En otro estudio, como el realizado por Constantine y su grupo,<sup>133</sup> también se concluyó que el sulfato de magnesio reduce la incidencia de parálisis cerebral moderada-severa en forma significativa en partos pretérmino menores de 32 a 34 semanas de gestación (RR 0.60; IC 95% 0.43 a 0.84). En otro estudio realizado por Conde y su grupo<sup>134</sup> concluyeron que el sulfato de magnesio tiene un efecto protector de parálisis cerebral de moderada-severa con un RR 0.64 (IC 95% 0.44 a 0.92), para fetos con nacimiento menor a 34 semanas de gestación.

En una revisión sistemática<sup>134</sup> se apoyaron los datos de la reducción de lesión neurológica con el sulfato de magnesio, sin incremento de la mortalidad (RR 0.85; IC 95% 0.74 a 0.98), concluyeron que el número de mujeres necesarias a tratar con sulfato de magnesio, para prevenir un caso de parálisis cerebral (NNT), es de 63 (IC 95% 43 a 155).

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal recomiendan el sulfato de magnesio como neuroprotector en fetos con riesgo de parto pretérmino menor a 32 semanas de gestación.<sup>135</sup> También recomiendan su indicación en protocolos debidamente establecidos, sin exceder más de 48 horas su administración, debido a las alteraciones maternas en concentraciones de calcio, fosfato y magnesio descritas en estudios previos.<sup>136,137</sup>

Reeves y colaboradores<sup>139</sup> publicaron la prescripción de sulfato de magnesio como neuroprotector en fetos con riesgo inminente de parto pretérmino, puntualizando su indicación con base en los siguientes criterios: *a*) embarazos de 23 a 31.6 semanas de gestación, *b*) probabilidad de parto pretérmino en las siguientes 12 horas, tomando en cuenta para este criterio pacientes con dilatación cervical  $\geq 4$  cm, ruptura prematura de membranas, complicación materno-fetal que implique la interrupción del embarazo de forma inmediata.

También establecieron criterios de exclusión: *a*) óbito, *b*) preeclampsia severa si ya fueron incluidas en el esquema de sulfato de magnesio como prevención de crisis convulsivas *c*) feto con defectos mayores, *d*) contraindicación materna (miastenia gravis, insuficiencia renal, etc).

El protocolo que propusieron estos autores fue: dosis de impregnación de 6 g en 20 a 30 minutos y dosis de mantenimiento de 2 g/hora durante 12 h o antes si sobreviene el nacimiento.

Estos autores también hacen referencia a la indicación concomitante de sulfato de magnesio con un tocolítico, y concluyen que la indometacina o los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino) son aceptables, si la situación clínica beneficia o justifica retardar un poco más (horas ó días) el nacimiento. Sin embargo, esto sigue siendo motivo de controversia en estudios que no apoyan la indicación combinada, y otros como el realizado por Magee y su grupo

en el 2011,<sup>139,140</sup> donde en 30% de las pacientes de su estudio se combinó sulfato de magnesio con un tocolítico, sin reportarse efectos adversos.

## RECOMENDACIONES

49. El sulfato de magnesio es un neuroprotector útil en pacientes con riesgo de parto pretérmino menor de 32 semanas de gestación.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

50. El sulfato de magnesio debe considerarse desde la viabilidad hasta la semana 31.6 de la gestación.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

51. En fetos menores de 32-34 semanas de gestación el sulfato de magnesio disminuye el riesgo de parálisis cerebral moderada a severa sin incrementar el riesgo de muerte perinatal.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

52. No existe evidencia suficiente que apoye la indicación del sulfato de magnesio a fetos de término como neuroprotector.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

53. La indicación de sulfato de magnesio debe ser en protocolos estrictos, con vigilancia de los datos de toxicidad. La dosis recomendada es de 4 g de impregnación en 30 minutos, seguidos de 1 g por hora durante máximo 24 horas o suspender si ocurre el nacimiento.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

54. El parto pretérmino previsto por indicación materna o fetal, idealmente debe iniciarse en las 4 horas previas al nacimiento con el esquema de impregnación y mantenimiento referido.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

55. El sulfato de magnesio debe suspenderse si el parto pretérmino ya no es inminente, o si se ha administrado por un máximo de 24 horas.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

56. El tratamiento con sulfato de magnesio no debe exceder más de 48 h.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

57. Si existe una indicación materna o fetal de interrupción urgente del embarazo, el parto no debe retrasarse para administrar el sulfato de magnesio con fines de neuroprotección.

**Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil**

58. Se carece de pruebas suficientes que sustenten la necesidad de repetir un ciclo de sulfato de magnesio como neuroprotección previa al nacimiento.

**Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil**

59. Cuando se indique sulfato de magnesio para neuroprotección es recomendable suspender la tocolisis.

**Nivel de evidencia baja baja. Recomendación débil**

60. En pacientes a quienes se administra sulfato de magnesio como neuroprotección deben seguirse las recomendaciones habituales del consenso de monitorización fetal (III-A).

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

61. El personal médico al cuidado del recién nacido debe saber que el sulfato de magnesio puede alterar su evaluación neurológica y causarle hipotonía o apnea.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

62. La prescripción de sulfato de magnesio a pacientes con miastenia gravis o insuficiencia renal no está recomendada.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

63. Durante la administración del sulfato de magnesio deben vigilarse: los reflejos rotulianos (siempre presentes, aunque pueden estar disminuidos), frecuencia respiratoria (más de 12 respiraciones por minuto), diuresis (más de 100 mL en 4 horas), saturación de oxígeno (si hay daño cardiorrespiratorio), monitorización fetal y la comunicación con el personal de los servicios de Neonatología y Anestesia acerca del tratamiento indicado.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**VIII. ¿Existe algún efecto benéfico en el pronóstico perinatal del tratamiento con antibióticos a mujeres con alto riesgo de parto pretérmino versus las que no lo reciben?**

**Síntesis de la evidencia**

En la actualidad, a pesar de todos los esfuerzos realizados para disminuir la incidencia de parto pretérmino, éste sigue siendo un problema de salud que preocupa porque es responsable de 75% de la mortalidad neonatal y 50% de las secuelas neurológicas, principalmente en fetos con prematuridad extrema. Los partos pretérmino espontáneos que representan 65-85%, se asocian fuertemente con algún proceso infeccioso.

Por esto el tratamiento antimicrobiano debe considerarse parte de las acciones preventivas, si se toma en cuenta que 25 a 40% de los fetos con riesgo de parto pretérmino, en especial con prematuridad extrema, reportan un cultivo positivo de líquido amniótico.

Entre los diferentes tipos de infección que involucran la interfase materno-fetal están: decidualitis, corioamniotitis, vellositis y funitis y, con frecuencia, su presentación es crónica, subclínica y asintomática.

La patogénesis de los mecanismos de infección no está del todo aclarada; sin embargo, se considera que la infección bacteriana materna o fetal causa liberación de endo y exotoxinas. Estas sustancias activan la liberación materna y fetal de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1- $\alpha$ , interleucina 1- $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8, factor estimulante de las colonias de granulocitos y metaloproteasas. Estas sustancias, al igual que el incremento de cortisol fetal, activan la producción y liberación de prostaglandinas, que al final generan contracción uterina.

Los mecanismos más importantes de infección intrauterina son: infección por ascenso desde la vagina y el cérvix, inoculación iatrogénica por algún procedimiento invasivo, hematógena y descendente de la cavidad abdominal y de las trompas uterinas hacia el amnios y corion. Los organismos que con mayor frecuencia se aíslan incluyen: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* y bacteroides.

En la corioamnioitis, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* son los que se aíslan en el tejido placentario y los fluidos.

La vaginosis bacteriana se presenta en 15 a 40% de las mujeres embarazadas y genera 2 a 4 veces más riesgo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas. Su característica principal es la reducción de los lactobacilos e incremento de la producción de bacterias anaerobias como *Gardnerella*, bacteroides y mobiluncus, esta situación, a su vez, condiciona mayor susceptibilidad de ascenso de otras bacterias.

Las infecciones de transmisión sexual más frecuentes son por: *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia tracomatis* y sífilis que se han asociado con parto pretérmino. En especial la infección por tricomonias se asocia con una RM 1.3 (IC 95% 1.1 a 1.4) para parto pretérmino.

Otros microorganismos que deben tomarse en cuenta son: *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli*, e infecciones no ginecológicas que incluyen: neumonías, pielonefritis, infecciones gastrointestinales y periodontales.

De acuerdo con los microorganismos más frecuentes en la cavidad intrauterina durante el embarazo, se han evaluado antibióticos del tipo de los macrólidos (eritromicina y azitromicina), betalactámicos, clindamicina y metronidazol en forma asilada o combinada con fines preventivos. En pacientes con riesgo de parto pretérmino su prescripción proporciona una protección empírica en contra de los microorganismos más comunes (gramnegativos, ureaplasma y anaerobios).<sup>141</sup>

Los resultados reportados al respecto por grupos de antibióticos indicados en forma única o combinada se muestran a continuación:

**Betalactámicos.** Se realizaron tres estudios controlados con asignación al azar en donde solo se indicaron antibióticos de la familia de la penicilina asociados con tocolíticos y esteroides a pacientes con trabajo parto pretérmino. Los resultados se señalan en el Cuadro 6.

La evaluación final demostró que las penicilinas, asociadas con esteroides y tocolíticos, no generan ventajas en pacientes con parto pretérmino.

**Clindamicina.** Se realizaron estudios aleatorizados que compararon clindamicina tópica e intravenosa en un periodo de 3 a 7 días vs placebo en pacientes con parto pretérmino y edad gestacional menor de 34 semanas. Los resultados se señalan en el Cuadro 5.

Los resultados descritos en el Cuadro 5 están divididos, algunos autores, como McGregor y Lamont,<sup>146</sup> refieren a la población que recibió clindamicina, una prolongación de días previos al nacimiento al compararlo con el grupo control (placebo); sus resultados no fueron estadísticamente significativos. Otros autores<sup>147</sup> describen que la indicación de clindamicina en estas condiciones genera riesgo de resistencia y mayor morbilidad neonatal.

**Azitromicina.** Se ha indicado en estudios controlados, como profilaxis en dos momentos del embarazo y se comparó con placebo (Cuadro 7).

Los resultados del Cuadro 7 muestran que no existió diferencia en términos de incidencia de parto pretérmino en ambos grupos. Las combinaciones descritas en los diferentes estudios de antibióticos prescritos con fines profilácticos fueron:

- Betalactámicos y metronidazol
- Betalactámicos y macrólidos
- Macrólidos y metronidazol

Sus resultados se muestran en seguida:

**Betalactámico y metronidazol.** En los estudios aleatorizados donde se indicó a pacientes con riesgo de parto pretérmino menores de 34 semanas de gestación, la combinación de ampicilina y metronidazol reportó como ventajas: prolongación del embarazo, con resultados estadísticamente significativos. La población del estudio fue pequeña. Cuadro 8

**Betalactámicos y macrólidos.** Los resultados con esta combinación fueron con cegamiento y aleatorización, en población con riesgo de parto pretérmino y no mostraron diferencias en términos de tiempo de nacimiento, morbilidad y peso, al compararla con placebo.

**Cuadro 6.** Resultados de los estudios de indicación de antibióticos

Autor (n)	Antibiótico	Tratamiento	Edad gestacional (semanas)	Duración (días)	Resultados primarios	Ventajas
Newton <i>et al</i> (1991) <sup>142</sup> Estudio doble-ciego (n=91)	Ampicilina IV/sulbactam + indometacina VO		< 36	3	Edad gestacional nacimiento Número de partos a término Días ganados	No
Cox <i>et al</i> (1995) <sup>143</sup> (n 78)	Ampicilina IV 2 g/sulbactam, 1g, 2 días + Amoxicilina-ácido clavulánico VO, 250 mg por 5 días		24-34	7	Edad gestacional al nacimiento (34.2 ± 0.7 vs 34.1 ± 0.9) no significativo	No
Gordon <i>et al</i> (1995) <sup>144</sup> (n=117)	Ceftriaxona IV, 2 g por 5 días		24-35	5	Prolongación de la gestación (34.5 ± 21.1 vs 34.6 ± 24.5 días, p=0.99)	No

  

Autor (n)	Régimen	Tratamiento	Edad gestacional (semanas)	Duración (días)	Resultados primarios	Beneficios
Mc Gregor <i>et al</i> (1991) <sup>145</sup> (n 117)	Clindamicina IV, VO		< 34	7	Intervalo de nacimiento	Sí (35 vs 25 días latencia, p=0.02)
Lamont <i>et al</i> (2003) <sup>146</sup> (n=409)	Clindamicina crema 2%		13 -20	3	Incidencia de parto pretérmino	Sí (4 vs 10% de % parto pretérmino) P < 0.03)
Kekki <i>et al</i> <sup>147</sup> (n=5,432)	Clindamicina crema 2% (vaginal)		10-17	7	Porcentaje de parto pretérmino Infección periparto	No

IV: intravenoso; VO: vía oral.

**Cuadro 7.** Resultados

Estudio (n)	Tratamiento Régimen	Edad gestacional (semanas)	Duración (días)	Resultados primarios	Ventajas
Van de Broek <i>et al</i> <sup>148</sup> (n=2,297)	Azitromicina por vía oral 1g	16-24 y 28-32 semanas	2 dosis	Incidencia de parto pretérmino	No

**Macrólido y metronidazol.** Hauth y su grupo<sup>154</sup> realizaron un estudio con asignación al azar y cegado en una población con antecedente de parto pretérmino previo y con vaginosis bacteriana. Indicaron la combinación de un macrólido con metronidazol y la compararon con un grupo placebo; los resultados fueron: ventaja en términos de

prolongación del nacimiento, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Cuadro 9

De acuerdo con estos resultados se concluye que los betalactámicos y el metronidazol proporcionan un beneficio en términos de reducción del riesgo de infección materna



**Cuadro 8.** Estudios aleatorizados con ampicilina y otros

Autor (n)	Régimen	Tratamiento		Duración (días)	Resultados primarios	Ventajas
			Edad gestacional (semanas)			
Norman <i>et al</i> <sup>149</sup> (n=81)	Ampicilina IV, amoxicilina VO, + metronidazol por vía oral		26-34 semanas	5	Días ganados Mortalidad perinatal	Sí (15 vs 2.5 días de latencia, p = 0.04)
					Días para parto Edad gestacional al nacimiento	Sí (47.5 vs 27 días latencia, p < 0.05)
Svare <i>et al</i> (1997) <sup>150</sup> (n=112)	Ampicilina IV, pivampicina + metronidazol por vía oral		26-34 semanas	7	Porcentaje de parto pretérmino Bajo peso al nacimiento, Infección materna, Infección neonatal	Sí (37 vs 34 semanas al nacimiento, p < 0.05) (42 vs 65% parto pretérmino, p < 0.05)
Newton <i>et al</i> (1989) <sup>151</sup> (n=103)	Ampicilina intravenosa Eritromicina oral		24 -35 semanas	7	Porcentaje de parto pretérmino Tiempo de nacimiento Peso al nacimiento Episodios de riesgo de parto pretérmino	No
Romero <i>et al</i> (1993) <sup>152</sup> (n=277)	Ampicilina intravenosa eritromicina + amoxicilina-eritromicina oral		24-34 semanas	7	Tiempo de nacimiento Frecuencia de parto pretérmino Frecuencia de RPM Resultados maternos Episodios de parto pretérmino recurrente	Sí
Oracle II (2001) <sup>153</sup> (n=6,295)	Eritromicina oral o amoxicilina-ácido clavulánico o ambos		>37 semanas	10	Morbilidad y mortalidad neonatal	No

**Cuadro 9.** Tratamiento con macrólido y metronidazol

Estudio (n)	Régimen	Tratamiento		Duración (días)	Resultados primarios	Ventajas
			Edad gestacional (semanas)			
Hauth <i>et al</i> (1995) <sup>154</sup> (n=624)	Metronidazol 250g c/8 por vía oral + eritromicina 333 mg c/78 h por vía oral		22-24	7/14	Edad gestacional al nacimiento	Sí 26 vs 36% incidencia de parto pretérmino, p=0.01

pero no reducen el riesgo de parto pretérmino. Cuando se recurrió al tratamiento con antibióticos ante infecciones específicas en pacientes con riesgo de parto pretérmino se encontraron los siguientes resultados:

**Vaginosis bacteriana.** Diferentes estudios con asignación al azar efectuados por distintos autores que indicaron metronidazol o clindamicina a pacientes con riesgo de parto pretérmino y demostración de vaginosis bacte-

riana, reportaron como ventaja: reducción del riesgo de parto pretérmino. No todos los estudios fueron consistentes con este hallazgo porque reportaron mejor resultado en pacientes con *Gardnerella vaginalis* sintomática al compararlas con las de vaginosis bacteriana asintomáticas. (Cuadro 10)

De acuerdo con los resultados mostrados se recomienda no prescribir clindamicina o metronidazol en forma rutinaria porque si bien estos antibióticos son efectivos para erradicar la vaginosis bacteriana durante el embarazo y con esto disminuir la probabilidad de infección, no son efectivos para reducir el riesgo de parto pretérmino antes de las 37 semanas y algunos estudios reportan potenciales riesgos de morbilidad y mortalidad neonatal.

**Tricomoniasis.** Se realizaron estudios en pacientes con tricomoniasis sintomática y asintomática, sin demostrar ventajas en términos de reducir el riesgo de parto pretérmino. (Cuadro 11)

Otro grupo que se ha estudiado con respecto al tratamiento con antibiótico son las pacientes con riesgo de parto pretérmino y fibronectina positiva. Los resultados de estudios aleatorizados muestran que no existe diferencia en términos de reducción del parto pretérmino espontáneo antes de las 37 semanas, al administrar metronidazol vs placebo<sup>160</sup> (RM 1.17; IC 95% 0.8 a 1.70).

La indicación de antibióticos a pacientes con riesgo de parto pretérmino no ha sido del todo consistente en términos de beneficio absoluto, por eso se recomienda no indicar tratamiento antibiótico en forma rutinaria, incluso ni en pacientes con vaginosis bacteriana o tricomoniasis asintomáticas documentadas, excepto en las que tienen síntomas, para disminuir el riesgo de infección materna o fetal.

## RECOMENDACIONES

64. En las pacientes con riesgo de parto pretérmino y sospecha de infección intrauterina se recomienda

**Cuadro 10.** Tratamiento con metronidazol, clindamicina y eritromicina

Autor (n)	Régimen	Tratamiento Edad gestacional (semanas)	Duración (días)	Resultados primarios	Beneficios
Mc Donald <i>et al</i> (1997) <sup>155</sup> (n=897)	Metronidazol 400 mg c/12 h, VO	24- 29	2 dosis	Reducción de parto espontáneo < 37 semanas	Si 9.1 vs 41.7% RM 0.14, IC 95% 0.01-0.84
Carey <i>et al</i> (2000) <sup>156</sup> (n=1,953)	Metronidazol por vía oral	16-24 24 -30	2 dosis	Porcentaje de nacimiento < 37 semanas	No
Ugwumadu <i>et al</i> (2003) <sup>157</sup> (n=6,210)	Clindamicina 300 mg c/12 h por vía oral	12-22	5 días	Parto pretérmino espontáneo y aborto en el segundo trimestre	Si 10.4% reducción de abortos, p=0.0003

**Cuadro 11.** Tratamiento con metronidazol y azitromicina a pacientes con tricomoniasis

Klebanoff <i>et al</i> (2001) <sup>158</sup> (n=617)	Metronidazol 2g c/12 h por vía oral	16-23 24-29	2 dosis	Porcentaje de partos <37 semanas	No
Kigozi <i>et al</i> (2003) <sup>159</sup> (n=206)	Azitromicina por vía oral Cefotaxima, metronidazol	Cualquier momento	1 dosis	Peso al nacimiento Porcentaje de parto pretérmino Porcentaje de mortalidad a los 2 años	No

la determinación de marcadores inflamatorios en líquido amniótico.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

65. La interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa son los marcadores de inflamación más importantes en pacientes con riesgo de parto pretérmino e infección intrauterina.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

66. El mecanismo más frecuente de infección intrauterina es el ascenso de microorganismos de la vagina y el cérvix.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

67. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* y bacteroides son los microorganismos más importantes asociados con la infección intrauterina.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

68. En pacientes con riesgo de parto pretérmino no se recomienda el tratamiento rutinario con antibiótico en forma única o combinada con fines profilácticos.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

69. El tratamiento de la vaginosis bacteriana sintomática reduce el riesgo de infección materna, pero no ofrece ventajas en términos de reducir el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

70. En pacientes con vaginosis bacteriana sintomática se recomienda el tratamiento antibiótico con clindamicina o metronidazol.

**Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte**

71. En pacientes asintomáticas con infección por *Gardnerella vaginalis* o tricomonas el tratamiento antibiótico no reduce el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

72. El tratamiento antibiótico profiláctico en pacientes con positividad a la prueba de cuantificación de fibronectina no reduce el riesgo de parto pretérmino.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**IX. ¿En la gestante con amenaza de parto pretérmino, las intervenciones con hidratación y reposo mejoran la repercusión perinatal?**

**Síntesis de la evidencia**

La hidratación materna oral, intravenosa y el reposo son medidas iniciales comunes en las pacientes con amenaza de parto pretérmino. La hidratación se fundamenta en múltiples teorías y evidencias que relacionan la hipovolemia con incremento de la actividad uterina. Se cree que la hidratación puede reducir la contractilidad uterina al incrementar el flujo sanguíneo uterino y disminuir la secreción en la hipófisis de la hormona antidiurética y oxitocina. Los estudios prospectivos no han demostrado ventaja alguna de la hidratación a mujeres con contracciones tempranas. Incluso, existen estudios que han evaluado la efectividad de la hidratación materna comparada con el reposo o el uso de tocolíticos. Sin embargo, no existe evidencia de que la hidratación materna, como factor independiente, sea una medida efectiva para prevención del parto pretérmino o para diferenciar una falsa amenaza de parto pretérmino de una verdadera. Por lo tanto, no se sugiere su indicación rutinaria y debe tomarse en cuenta que la hidratación intravenosa es una medida que puede incrementar el riesgo de edema pulmonar, sobre todo cuando se asocia con la administración de tocolíticos.<sup>161-164</sup>

El reposo es una medida que se indica para prevención o tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. A pesar de que no existe evidencia de su efectividad para disminuir el riesgo de parto pretérmino, 71% de los médicos materno-fetales lo recomiendan. Diversas revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados no apoyan su indicación en la prevención de aborto, parto pretérmino, preeclampsia, entre otros. Cochrane analizó un estudio donde compararon el reposo en cama *versus* placebo y encontraron riesgo de parto pretérmino antes de las 37 semanas de 7.9 *vs* 8.5%, respectivamente (RR de 0.92; IC 95% 0.62-1.37).<sup>165,166</sup>

Existen dos estudios analizados en una revisión de Cochrane donde se comparó la hidratación con el reposo en cama y el riesgo fue similar en ambos grupos de parto pretérmino e ingreso a terapia intensiva neonatal. El riesgo relativo de parto pretérmino antes de las 37 semanas fue de 1.09 (IC 95% 0.71-1.68), antes de las 34 semanas fue de 0.72 (IC

95%, 0.20 a 2.56) y antes de las 32 semanas de 0.76 (IC 95%, 0.29 a 1.97). El ingreso a la terapia intensiva neonatal tuvo un riesgo relativo de 0.99 (IC 95%, 0.46 a 2.16). El costo del tratamiento fue mayor en el grupo de hidratación.<sup>2</sup>

## RECOMENDACIÓN

73. Para prevención del parto pretérmino no se recomiendan ni la hidratación rutinaria materna ni el reposo en cama porque existe poca evidencia de su eficacia.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

## REFERENCIAS

1. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/) (Accessed on May 04, 2012).
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308.
3. Palacio M, Cobo T, Ros C. Guies Cliniques Medicina Fetal I Perinatal Servei de Medicina Materno Fetal – ICGON – Hospital Clinic Barcelona. Actualización 2007.
4. Fabre E. Manejo clínico del parto prematuro. Ponencia presentada al XXVII Congreso Nacional de la SEGO. Santander; 2003.
5. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, May 2011; 24(5): 659–667.
6. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns. [www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html](http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html) (Accessed on April 16, 2012).
7. Lockwood CJ, Ramin SM, Barss VA. Overview of preterm labor and birth: UpToDate. Literature review current through: Aug 2014. This topic last updated: Sep 18, 2014.
8. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:119.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120:964.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162.
11. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 62:1.
12. Ransom CE, Murtha AP. Progesterone for Preterm Birth Prevention. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 1–16.
13. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;299(12): 1429–36.
14. México en Cifras. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) 2013. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx#N>
15. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Manejo del parto pretérmino. México: Instituto Mexicano de Seguro social; 2013.
16. Zepeda-Romero LC, Barrera de Leon JC, Camacho-Choza C, González-Bernal C, Camarena-García E, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara City, Mexico. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1502-5.
17. Liu, L., Johnson, H.L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., et al. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2010: an updated systematic analysis. *The Lancet*, in press.
18. Lawn, J.E., Cousens, S. & Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*, 365(9462), 891-900.
19. Lawn, J.E., Kerber, K., Enweronu-Laryea, C., & Cousens, S. (2010). 3.6 million neonatal deaths—what is progressing and what is not? *Seminars in Perinatology*, 34(6), 371-386.
20. Rogers, L.K., & Velten, M. (2011). Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sciences*, 89(13-14), 417-421.
21. Institute of Medicine. (2007). *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, D.C.: National Academy Press.
22. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:405–15. (Level III)
23. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576. e1–6; discussion 576.e6–7. (Level II-3)
24. Bakketeig LS, Hoffman HJ. Epidemiology of preterm birth: results from a longitudinal study of births in Norway. In: Elder MG, Hendricks CH, editors. *Preterm labor*. Boston (MA): Butterworths; 1981. p. 17–46. (Level III)
25. Menard MK, Newman RB, Keenan A, Ebeling M. Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1429–32. (Level II-3)
26. Facco FL, Nash K, Grobman WA. Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:253. e1–3. (Level II-3)
27. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33:317–24. (Level III)
28. 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;334:567–72. (Level II-3)

29. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khan-delwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of pre-term birth in women with a sonographic short cervix: a mul-ticenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. PREGNANT Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18–31. (Level I)
30. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic mea- surement of cervical length to predict preterm birth in asymptom- atic women at increased risk: a system- atic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:579–87. (Meta-analysis)
31. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted repro- duction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte col- lection. *Hum Reprod* 2008; 23:1644–53. (Level II-3)
32. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Pre- term delivery after surgical treatment for cervi- cal intraepithe- lial neoplasia [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2008;112:945]. *Obstet Gynecol* 2007; 109:309–13. (Level II-3)
33. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neopla- sia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;291:2100–6. (Level II-3)
34. Shah PS, Zao J. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta- analyses. Knowledge Synthesis Group of Determinants of Pre- term/LBW Births. *BJOG* 2009;116:1425–42. (Meta- analysis)
35. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with mater- nal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 1994;84:405–10. (Level II-3)
36. Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:397–410. (Level III)
37. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Brack- en M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gyne- col* 1989;73:576–82. (Meta-analysis)
38. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic uri- nary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Sys- tematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD002256. DOI: 10.1002/14651858.CD002256.pub2. (Meta-analysis)
39. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The preterm prediction study: sig- nificance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1231–5. (Level II-2)
40. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symp- tomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38(suppl 2):50–7. (Level III)
41. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. OPT Study. *N Engl J Med* 2006;355:1885–94. (Level I)
42. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, et al. Effects of periodontal ther- apy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. Maternal Oral Therapy to Reduce Obstetric Risk (MOTRM) Investigators. *Ob- stet Gynecol* 2009;114:551–9. (Level I)
43. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, et al. Treatment of localized periodontal dis- ease in preg- nancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:147.e1–8. (Level I)
44. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:1239–48. (Level I)
45. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for pre- term birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1997;89:206–12. (Level II-3)
46. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The as- sociation between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol* 2010; 27:293–8. (Level II-3)
47. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessa- tion during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001055. DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub3. (Meta-analysis)
48. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessa- tion and the risk of delivering preterm and small-for-gestational- age newborns. *Obstet Gynecol* 2009;114:318–25. (Level II-3)
49. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth out- comes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(suppl 1):S25–33. (Level III)
50. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 773–82.
51. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, et al. Medical, psycho- social, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gy- necol* 1996;175: 1317–24.
52. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 60–66.
53. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. So- cioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F11–14.
54. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health* 1997; 87: 199–204.
55. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for pre- term birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 182–87.
56. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Breart G, for the Europop Group. Employment, working con- ditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 395–401.
57. Launer LJ, Villar J, Kestler E, de Onis M. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 62–70.
58. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, Rogers B, McMahon M. Phys- ical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for- gestational-age birth. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1279–88.
59. Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. *Am J Ob- stet Gynecol* 2001; 184: 438–46.

60. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
61. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a metaanalysis. *JAMA* 2006; 295: 1809-23.
62. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 313.
63. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 882-86.
64. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 365-70.
65. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218S-22S.
66. Neggess Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003; 133: 1737S-40S.
67. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003; 133: 1645S-48S.
68. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996; 275: 1127-28.
69. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environmental Health* 2013; 12:6. 2012;2012:157159. doi: 10.1155/2012/157159. Epub 2012 Feb 25. Review.
70. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. *Seminars Fetal Neonat Med* 2012; 17: 58e63.
71. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, Cousens S, Dewey K et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet* 2008; 37(9610): 417-440.
72. Iams J. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med*. 2014; 370:254-61.
73. Prediction and Prevention of Preterm Birth. Practice Bulletin No. 130. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 120:964-73.
74. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 54-64.
75. Domin C, Smith E, Terplan M. Transvaginal Ultrasonographic Measurement of Cervical Length as Predictor of Preterm Birth. *Ultrasound Quarterly* 2010; 26:241-248).
76. Berghella V, Hayes E, Vistine J, Baxter JK. Fetal Fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008.
77. Deshpande SN, van Asselt ADI, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labor: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Asses* 2013; 17 (40).
78. Baaren G, Vis J, Wilms F, Oudijk M, Kwee A, Porath M, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 0: 1-8.
79. Bolt LA, Chandiramani M, De Greef A, Speed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24 (7): 928-32.
80. Rosa M, Simoes P, Medeiros L, Edelweiss M, Mesa J. Periodontal disease treatment and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Cad. Saúde Pública*. 2012; 28(10):1823-1833.
81. Barros F, Ahmed Z, Batra M, Hansen T, Victoria C, Rubens C, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence effectiveness interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010,10 (1): S3.
82. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:164-175.
83. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:50-57.
84. Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS. Diagnosis of subclinical fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (2):116-22.
85. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 (Suppl 20): 30-2.
86. Bernal A. Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7 (Suppl 1) : S2.
87. Rababi MR, Dodge GR, Solomon S, et al. Immunohistochemical and immunohistochemical evidence of estrogen-mediated collagenolysis as a mechanism of cervical dilatation in guinea pig at parturition. *Endocrinology* 1991; 128 (1): 314, 1-8.
88. Ito A, Imada K, Sato T, et al. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994; 301 (Pt 1) 183-6.
89. Suarez VR, Park ES, Hankins GD, et al. Expression of regulator of G protein signaling-2 in a rat myometrium during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4):973-7.
90. Ransom CE, Murtha AP. Progesterone for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012 ; 39: 1-16.
91. Society for Maternal-Fetal Medicine Publication Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clonical trial data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376-86. Erratum in *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 86.
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No 130. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964-73.
93. Latorra C, Susacasa S, Di Marco Ingrid, Valenti E. Guía de práctica clínica. Amenaza de parto pretérmino 2011. *Rev Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2012; 31:1
94. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, European association of perinatal medicine-study group on "Preterm Birth": Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov

- A, Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson S, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *Journal Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011; 24 (5): 659-667.
95. Iams DJ. *Clinical expert series*. Identification of candidates for progesterone, *Why, who, how, and when?* *Obstet Gynecol* 2014; 0: 1-10.
  96. Hall R N. What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone?. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 38: 235-246.
  97. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien M J, Cetingoz E, Fonseca E, Creasy G, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan S. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systemic review and metanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2): 124.e 1-124.19 doi : 10:1016/ ajog.2011.12.003.
  98. Hall R N. What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011 ;38:235.246.
  99. Ayers JWS, DeGroot RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy; diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71:939-944. [PubMed:3285274].
  100. McDonald IA Suture of cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynecol Br Empire* 1957; 64: 346-53.
  101. Mancuso S M, Owen J. Prevention of preterm birth based on a short cervix: cerclage. *Semin Perinatol* 2009; 33(5): 325-333.
  102. Rust OA , Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detect by transvaginal ultrasound in the second trimester. Why cerclage may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098-1105. [Pub Med : 11717641]
  103. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer D, Sibai BM, McNellis D. for the National Institute for Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-1348. [PubMed:11560539]
  104. Blickman MJC, Le T, Bruineses HW, Geert JM, van der Heijden MG. Ultrasound-predicted versus history-predicted cerclage in woman at risk of cervical insufficiency: A systematic Review. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 803-812. [ PubMed : 19017416].
  105. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapogsa T, O'Brien J, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy G, Somapillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan S. Vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, singleton gestation, and previous preterm birth: A systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (1): 42.e 1-42.e 18. Doi: 10.1016/ j.ajog.2012.10.877.
  106. Antenatal Corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. RCOG Green-top Guideline No. 7 2010.
  107. Murphy K, Hannah M, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2143-51.
  108. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a "rescue course" of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.e1-248.e9.
  109. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal health outcomes. *Cochrane Database Sys Rev* 2011, 6:CD003935.
  110. Crowther et al. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) – study protocol. *Systematic Reviews* 2012, 1:12
  111. Asztalos E, Murphy K, Hannah M, Willan A, Matthews S, Ohlsson A. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2 year outcomes. *Pediatrics* 2010; 126; e1045.
  112. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585-94.
  113. Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritrodine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. II Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 1980; 56:7-12.
  114. Haas DM, Kirkpatrick PR, McIntosh JJ, Caldwell DM. Assessing the quality of the evidence for preterm labor tocolysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1646-52.
  115. Cox SM, Sherman ML, Leveno KL. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 767- 72.
  116. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med* 1984; 12: 25-9.
  117. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochne- Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritrodine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1191- 9.
  118. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No1, article CD002255, 2003.
  119. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 134.e1 – 134.e20.
  120. Hubinont C, Debieve F. Review article Prevention of preterm labour: 2011 Update on tocolysis. *Journal of Pregnancy* 2011, Article ID 941057, 5 pages doi: 10.1155/2011/941057.
  121. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No 1b February 2011.
  122. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
  123. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004452.

124. Haas DM, CAaldwell DM, Kirkpaqtrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systetic review and network meta-analysis. *BLM* 2012; 345: e6226 doi: 10.1136/bmj.e6226.
125. Oliveros M, Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008; 54: 7-10.
126. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004; 329: 675-8.
127. Rouse DJ, Hirtz D, Thorm E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trialñ of Magnesium Sulfate for prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359:895-905.
128. Salmeen K E, Jelin A C, Thiet M P. Perinatal Neuroprotection. *F1000Prime Reports* 2014, 6; 6 ( doi: 10.2703/ P 6-6)
129. Kuban K C, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff : Materna toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* 1992, 7:70-6.
130. O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weighth infants. *Am J Epidemiol* 1998, 147: 362-9.
131. Nelson KB, Grether JK. Can Magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweighth infants?. *Pediatrics* 1995, 95: 263-9.
132. Maged M C, Steven J W. Effects of antenatal exposure to Magnesium Sulfate on neoroprotection and mortality in preterm infants: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2Pt 1): 354 – 364, doi: 10.1097/ AOG. 0b013e3181ae98c2.
133. Contantine MM, Weiner sj. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009, 114: 354- 64.
134. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 595-609.
135. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, RouseD. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neoroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004661.
136. Committee Opinion No 573. Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2013, 122: 727-8.
137. Yokomaya K, Takahashi N, Yada Y, Koile Y, Kawamata R, Uehara R, Kono Y, Honma Y, Momoi MY. Prolonged maternal magnesium administration ans bone metabolism in neonates. *Early Hum Dev* 2010, 86: 187-91.
138. Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, Whitsett JA. Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol* 2006, 26: 371 – 4
139. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 202.e 1-4.
140. Magee L, Sawchuck d, Synnes A, Von Dadelszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynecol Can* 2011; 33: 516-29.
141. Subramaniam A, Abramovici A, Andrews W, Tita A. Antlmicrobials for preterm birth prevention: An overview. *Infec Dis Obstet Gynecol* 2012;2012: 157159. doi: 10.1155/2012/157159. PMID:22505797
142. Newton ER, Shields LE, Ridgway MD, Berkus MD, ElliottBD. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor: a randomized double-blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (6): 1753-1759.
143. Cox SM, Bohman VR, Sherman L, Leveno KJ. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obtet Gynecol* 1996; 174(1): 206-210.
144. Gordon M, Samuels P, Shubert P et al. A randomized prospective study of adjunctive ceftizosime in preterm labor. *AmJ Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1546-1552.
145. Mc Gregor JA, French JI, Seo K. Adjuntive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1):259.
146. Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with anormal genitaltract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 516- 522.
147. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen- Raty, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asyntomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 643-648.
148. Van den Broek NR, White SA, Goodall M, et al. The APPLE study: a randomized , community- based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Medicine* 2009; 6 (12): e1000191.
149. Norman K, Pattinson RC, De Souza J, De Long P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicenter, randomized controlled trial. *British Journal Of Obstetrics and Gynaecology* 1994; 101( 5): 404 – 408.
150. Svare I, Langhoff-Roos J, Andersen LF, et al. Ampicillin- metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomized multicenter trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997; 104 ( 8): 892- 897.
151. Newton ER, Dinsmoor MJ, Gibbs RS. A randomized , blinded placebo- controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1989; 74 (4): 562- 566.
152. Romero R, Sibai B, Caritis S,et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 764- 774.
153. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the RMACLE II randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9261): 991-996.
154. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, Dubard MB, Cooper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333( 26): 1732-1736.
155. Mc Donald M, O'Loughlin JA, Vigneswaran R et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora/*Garnerella vaginalis*): a randomized, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gyneacol* 1997; 104(12): 1391- 1397.
156. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asyntomatic bacterial vaginosis . National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342( 8): 534- 540.



157. Ugwumadu A, Manyoda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic woman with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361( 9362): 983-988.
158. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345( 7): 487-493.
159. Kigozi GG, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Treatment of trichomonas in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189( 5): 1398- 1400.
160. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101( 5): 847-855.
161. Hearne A, Nagey A. Therapeutic Agents in Preterm Labor: Tocolytic Agents. *Clin Obstet and Gynecol*. 2000; 43: 787-801.
162. Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 11
163. Freda MC, De Vore N. Should hydration be the first line of defense with threatened preterm labor? A clinical review of the literature. *J Perinatol*. 1996; 16:385-389.
164. Goldenberg R. The Management of Preterm Labor. *ACOG*. 2001; 100: 1020-1037.
165. McCall C, Grimes D, Drapkin A. "Therapeutic" Bed Rest in Pregnancy. *Obstet & Gynecol*. 2013; 121: 1305-1308.
166. Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; 1.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Definiciones operacionales

**Amenaza de parto pretérmino:** pacientes con actividad uterina regular demostrada clínicamente o con registro tococardiográfico, asociada o no con modificaciones cervicales progresivas (menos de 2 cm de dilatación; menos de 80% de borramiento) entre las 22.0 y 36.6 semanas de gestación.

**Riesgo de parto pretérmino:** pacientes entre las semanas 22.0 y 36.6 de gestación, con actividad uterina regular o sin ella (sintomáticas o asintomáticas), con acortamiento cervical para su edad gestacional mediante evaluación sonográfica transvaginal, con fibronectina fetal positiva o no en la secreción cervicovaginal y con antecedente o sin éste de nacimiento pretérmino previo.

**Trabajo de parto prematuro:** pacientes con contracciones uterinas regulares demostradas clínicamente o en registro tococardiográfico (por lo menos 3 en 30 minutos) acompañadas de dilatación cervical (más de 2 cm) y borramiento del cérvix ( $\geq 80\%$ ) o ambos.

### Anexo 2

El grupo de expertos preparó un cronograma de trabajo para la elaboración de la guía que consistió en las siguientes etapas:

- Seleccionar las preguntas (elaboradas como preguntas pico)
- Búsqueda de la información:

Palabras clave: Preterm labor; Labor, Premature Obstetric; Premature Labor; Preterm Labor; Labor, Preterm; Labor, Premature; Premature Obstetric Labor, tal como es referida en los MeSH de PubMed

Estrategias para guías de práctica clínica, metanálisis y revisiones sistemáticas.

“Preterm labor”[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] RM Consensus Development Conference, NIH[ptyp] RM Practice Guideline[ptyp] RM systematic[sb] RM Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms])

Estrategias para estudios clínicos controlados:

“Preterm labor”[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND “humans”[MeSH Terms]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT])

Las fuentes de información (guías de práctica clínica, metaanálisis o revisiones sistemáticas) se obtuvieron en los sitios electrónicos de SUMSearch, TripDatabase, PubMed, National Guideline Clearinghouse, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Revisiones Sistemáticas (UpToDate). En su caso, para actualizar información o para analizar los datos originales se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

- Seleccionar los resultados de los diferentes artículos
- Calificar la calidad entre los estudios, de acuerdo con el programa GRADE-PRO.

- Los parámetros utilizados en la calificación de la evidencia fueron:
  - Diseño del estudio. Tamaño del efecto. Gradiente dosis-respuesta. Inconsistencias. Imprecisiones. Variables confusoras. Sesgo de publicación.
- Formular recomendaciones.
- Redacción del escrito.
- Revisión del documento por revisores internos y externos
- Publicación del escrito.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos 5 años previos. Para las guías de práctica clínica se aplicó el criterio inicial que cumplieran con 3 requisitos: a) recientes o actualizadas (5 años), b) que señalaran los grados de recomendación y el nivel de evidencia y, c) fuentes de información identificadas, relacionadas (citas bibliográficas), que aportaran resultados válidos y, una vez elaboradas, hubieran sido objeto de revisiones externas.

Estrategia para guías de práctica clínica.