

GUÍA DE PRÁCTICAS CLÍNICAS. AMENAZA DE PARTO PREMATURO

Dras. Cristina Lateralra, Elsa Andina e Ingrid Di Marco

División Obstetricia. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Introducción

El nacimiento pretérmino afecta aproximadamente del 10 al 15% de todos los nacimientos, presentando diferencias según el nivel de desarrollo de cada país. A pesar de los avances tecnológicos y del cuidado neonatal, su prevalencia no ha variado en las últimas décadas. La prematuridad continúa siendo la mayor causa de morbilidad neonatal y la responsable del 70% de las muertes neonatales y del 50% de las secuelas neurológicas del recién nacido.

El *parto prematuro espontáneo* y la *rotura prematura de membranas* son los responsables de aproximadamente el 80% de los nacimientos pretérminos; el 20% restante se debe a causas maternas o fetales.

Las complicaciones neonatales tales como la enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular severa y enterocolitis necrotizante, entre otras, suelen ser graves y en muchos casos invalidantes, con repercusiones tanto a nivel individual como familiar.

Existen numerosas controversias con respecto a su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Las estrategias para prevenirlo, y el diagnóstico precoz han fracasado aun en los países más evolucionados.

Por otro lado existe un alto número de diagnósticos falsos positivos, que llevan a tratamientos innecesarios.¹

Se describen tres entidades clínicas bien definidas relacionadas con el parto prematuro:

- *Amenaza de parto pretérmino con membranas íntegras.*
- Rotura prematura de membranas.
- Complicaciones propias del embarazo/iatrogénicas.

Esta guía se refiere a la primera de ellas, siendo las restantes motivo de otras publicaciones.

Estrategia de búsqueda

Buscador: Google

Bases de datos consultadas: Cochrane Library, Medline y LiLacs.

Palabras claves: preterm labor, diagnosis, ultrasonography, cervical length, prevention, treatment, antibiotics, tocolytics agents, corticosteroids, glucocorticoids, steroids, risk factors, education.

Niveles de evidencia (NE)

- Ia. Evidencia obtenida de revisiones sistemática de metanálisis de investigaciones controladas y aleatorizadas.
- Ib. Evidencia obtenida de al menos una investigación controlada aleatorizada.
- IIa. Evidencia obtenida por al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización.
- IIb. Evidencia obtenida por al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental.
- III. Evidencia obtenida de estudios descriptivos.
- IV. Evidencia obtenida de informes u opiniones de comité de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas.

Criterios de recomendación

- A: evidencia Ia y Ib
B: evidencia IIa, IIb, y III.
C: evidencia IV

Objetivos

1. Valorar métodos de prevención y de diagnóstico precoz.
2. Evaluar la efectividad de los distintos agentes tocolíticos.
3. Analizar el uso de los corticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal.
4. Analizar la utilidad del uso de los antibióticos para el tratamiento y la prevención.

Definiciones

Amenaza de parto pretérmino

Presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 1 cada 10 minutos, de 30 segundos de duración palpatoria, que se mantienen durante un lapso de 60 minutos con borramiento del cervix uterino del 50% o menos y una dilatación igual o menor a 3 cm, entre las 22 y 36,6 semanas de gestación.²

Trabajo de parto pretérmino

Dinámica uterina igual o mayor a la descripta para la definición de amenaza de parto prematuro, pero con modificaciones cervicales tales como borramiento del cervix mayor al 50% y una dilatación de 4 cm. o más.^{3,6}

Prevención

Factores de riesgo asociados con parto pretérmino

- Bajo nivel socioeconómico.
- Edad materna ≤ 18 o ≥ 40 años.
- Estrés.
- Abuso doméstico.
- Violencia familiar.
- Alcoholismo.
- Abuso de sustancias tóxicas.
- Bajo índice de masa corporal pregestacional.
- Baja ganancia de peso durante el embarazo.
- Tabaquismo.
- Antecedentes de fetos muertos y/o partos pretérminos anteriores.
- Embarazo múltiple.
- Antecedente de aborto tardío.
- Factores uterinos (anomalías).
- Colonización cervical por gérmenes.
- Traumatismos.
- Intervenciones quirúrgicas abdominales durante el embarazo.
- Infecciones:⁷ Vaginosis bacteriana.
Infecciones urinarias, pielonefritis.
Enfermedades de transmisión sexual.

Escores de riesgo

Existe evidencia insuficiente acerca de la efectividad del uso de escores de riesgo poblacionales para reducir la incidencia de parto pretérmino. Los mismos no discriminan adecuadamente entre las mujeres que se verían beneficiadas con programas de prevención y las que no.⁸ Sin embargo aquellas pacientes que presentaron un *parto pretérmino previamente*, tienen alta posibilidad de recurrencia estimada entre 17 y 37%.⁹

Programas de educación

Se evaluó el efecto de programas de educación para prevenir el parto pretérmino.

Cuando los datos fueron combinados usando técnicas de metanálisis, no se encontraron beneficios de los programas de educación sobre las tasas de nacimiento pretérmino (RR 1,08; IC 95% 0,92-1,27). Los sistemas de puntuación de riesgo presentaron baja sensibilidad (alrededor del 50%) y valores predictivos positivos pobres (entre 17 y 34%).¹⁰ El único efecto estadísticamente significativo de los programas de educación para la prevención del

parto pretérmino fue en el incremento en la frecuencia del diagnóstico de trabajo de parto pretérmino (RR 1,71; IC 95% 1,41-2,08).¹¹

- Detectar factores individuales de riesgo.
- Identificar factores modificables de riesgo e intervenir en consecuencia.
- Considerar métodos de educación relacionados con factores de riesgo.
- Enseñar a reconocer signos de alarma.
- Implementar intervenciones pertinentes.

Examen digital

Los hallazgos actuales sugieren que el examen digital no es efectivo como predictor de parto pretérmino en mujeres que no presentan factores de riesgo.¹² En un trabajo colaborativo que abarcó siete países europeos (Italia, España, Portugal, Irlanda Hungría, Dinamarca y Bélgica) se evaluó el beneficio del tacto en cada control prenatal en pacientes sin riesgo para parto pretérmino. Se tomaron como variables resultantes el bajo peso, la edad gestacional menor a 37 semanas y la rotura prematura de membranas.

Se compararon dos grupos de embarazadas sin riesgo para parto pretérmino.

A un grupo se le realizó examen digital en todas las consultas y al otro se le realizó examen sólo si el médico lo creía conveniente. El grupo control recibió un examen como promedio durante todo su embarazo; el otro recibió seis exámenes como promedio. El análisis estadístico no halló diferencias significativas entre ambos grupos.

El examen digital rutinario en pacientes con alto riesgo es controvertido; sin embargo no parece aumentar el riesgo de rotura de membranas o ascenso de gérmenes.¹³ (NE Ib)

No hay evidencia de beneficio con el tacto digital rutinario.^{14,15}

Examen ultrasónico transvaginal

Los estudios donde se compararon la relación entre el examen digital y la medición ultrasonográfica del cuello uterino encontraron pobre correlación entre ambos.^{16,17}

Tabla 1: Examen digital y predicción del parto prematuro¹²

Resultado	Examen rutinario	Examen esporádico
Pretérminos	6,7%	6,4%
Bajo peso	6,6%	7,7%
RPM	27,1%	26,5%

Onderoglu¹⁸ comparó la capacidad diagnóstica de la medición de la longitud del cervix determinada por ultrasonografía transvaginal y por evaluación digital en la predicción del nacimiento pretérmino en embarazos con membranas íntegras. El resultado final fue el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación. La curva ROC reveló que *la longitud del canal cervical <28 mm medido por sonografía transperineal* tenía mayor capacidad predictiva, sensibilidad del 78,1% y especificidad de 82,7%. La sensibilidad y especificidad del examen digital fue de 65,5 y 72,4% respectivamente para la dilatación cervical >20 mm. Concluyó que la longitud cervical por ultrasonografía transperineal es más exacta que el examen digital para predicción de nacimiento pretérmino. Gómez y col.¹⁹ encontraron que la curva ROC y el análisis por regresión logística mostraban una relación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de nacimiento pretérmino y parámetros cervicales a través de la ultrasonografía transvaginal ($p < 0.005$) pero no con los resultados del examen digital.

La medición de la longitud del cervix a través de la ultrasonografía transvaginal es más apropiado que el examen digital para la evaluación del riesgo de nacimiento pretérmino en pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas intactas.

Numerosas publicaciones han demostrado relación inversa entre longitud del cervix y riesgo de parto pretérmino.^{20,21} El valor predictivo es menor en la población general y aumenta en población de riesgo.²² Owen y col.²³ estudiaron si los signos ultrasonográficos cervicales entre las 16 y las 18,6 semanas predecían el nacimiento pretérmino espontáneo y si las evaluaciones seriadas por encima de las 23,6 semanas de gestación mejoraban la predicción de embarazos de alto riesgo en un estudio observacional ciego. Encontraron que una longitud cervical menor a 25 mm en el examen inicial estaba asociada con nacimiento pretérmino (RR 3; IC 95% 2,1-5). Usando la medida más corta de longitud cervical en evaluaciones seriadas, una longitud cervical <25mm después de un acortamiento dinámico aumentó cuatro veces el riesgo de parto pretérmino (RR 4,5; IC 95% 2,7-7,6).

La evaluación de la longitud cervical por ultrasonografía endovaginal entre las 16 y 18,6 semanas de gestación, que aumenta en evaluaciones seriadas, predice el parto pretérmino espontáneo antes de las 35 semanas de gestación en mujeres de alto riesgo. Nivel II de evidencia.

Se considera una longitud sin modificaciones en el tercer trimestre entre 3,5 a 4,8 cm.²⁴ En un estudio de cohorte de 469 gestaciones de alto riesgo, Guzmán y Vintzileos²⁵ estudiaron la habilidad predictiva de la longitud cervical evaluada por ultrasonografía transvaginal. El análisis de la curva ROC mostró que una longitud cervical <25 mm entre las 15 y 24 semanas de gestación predecía el nacimiento pretérmino antes de las 34 semanas con una sensibilidad del 94%, 91%, 83% y 76% para <28,<30,<32 y <34 semanas de gestación respectivamente, mientras que el valor predictivo negativo fue de 99%, 99%, 98% y 96% respectivamente. El cerclaje no afecta el valor predictivo positivo ni negativo. Cuando el punto de corte para longitud cervical se fijó en 15 mm, la sensibilidad para el nacimiento a <28, <30, <32 y <34 semanas fue del 100%, 100%, 92% y 81%, respectivamente.

Son necesarios más trabajos para evaluar el rol del ultrasonido en pacientes de alto riesgo candidatas a un posible cerclaje.⁶

Fibronectina fetal

Durante la implantación del saco la fibronectina normalmente aparece en las secreciones cérvico vaginales. Su presencia es frecuente hasta la semana 20 y hasta el 10% en la semana 24. Luego su presencia puede indicar despegamiento de las membranas fetales desde la decidua.²⁶⁻²⁷

Numerosos estudios sugieren que la fibronectina es un marcador bioquímico del parto y en este sentido, los últimos hallazgos demuestran que es el mejor predictor de parto pretérmino en los siguientes siete días.²⁸ Sin embargo no existe evidencia de que el uso de fibronectina resulte en una reducción del parto pretérmino.²⁹

El test para fibronectina posee alta especificidad y baja sensibilidad para un punto de corte de 50 ng/ml. Chien en un meta-análisis publicado en Cochrane Library³⁰ analizó 27 estudios prospectivos dosando fibronectina a las 24/26/28/30 semanas en pacientes sintomáticas y tomó como variables resultantes el parto antes de las 34 semanas. Se halló una sensibilidad del 61% y especificidad del 84%. Como predictor de parto antes de los siete días presentó sensibilidad 89% y especificidad 86%, likelihood ratio (razón de probabilidad) 5,0.²⁴ El uso de este test está justificado especialmente en términos de identificar aquellas pacientes que presentarán bajas posibilidades de parto pretérmino Su utilidad radica fundamentalmente en que evitaría tratamientos innecesarios.³¹⁻³²

La presencia de fibronectina (<50 ng/ml) en la secreción cérvicovaginal representa un riesgo incrementado para nacimiento

to pretérmino, mientras que su excelente valor predictivo negativo es tranquilizador, especialmente dentro de un período de 15 días por lo que es clínicamente útil para descartar nacimiento pretérmino en pacientes sintomáticas.^{33,34} Nivel Ia de evidencia.

La fibronectina fetal y la ultrasonografía endovaginal fueron moderadamente exitosas para predecir parto pretérmino pero resultaron sumamente útiles para identificar a aquellas pacientes que no presentaron riesgo inmediato de parto pretérmino evitando así intervenciones innecesarias.³²

Estriol en saliva

El nivel de estriol en suero materno es un marcador específico de la actividad adrenal fetal. Estos niveles aumentan progresivamente a lo largo del embarazo, observándose un aumento importante que precede en 3 o 4 semanas al momento del nacimiento tanto en partos de término como en pretérminos. Los niveles de estriol en saliva se correlacionan directamente con los niveles de estriol séricos.³⁵

McGregor JA y col.³⁶ encontraron que valores de E3 <2.1 ng/mL predijeron nacimientos antes de las 37 semanas de gestación (p <0.0003; OR 3,4; IC 95% 1,7-6,8). Si la repetición del test a la semana era también >2,1 ng/mL, el RR de nacimiento pretérmino se incrementa a 6,86 (3,2-14,5; p <0,0001). El tener dos test positivos consecutivos fue asociado con un intervalo al nacimiento de 2,3 semanas (valor predictivo negativo 97%).

Diversos investigadores han encontrado que un dosaje >2 ng/ml de estriol en saliva predice el riesgo de parto pretérmino y afirman que podría integrarse a la rutina del embarazo para identificar pacientes de riesgo y evitar intervenciones innecesarias.³⁷⁻⁴⁰

La determinación de estriol en saliva es un test no invasivo, simple y ventajoso para la predicción de parto pretérmino.

Citoquinas cérvicovaginales

El trabajo de parto pretérmino ha sido asociado con concentraciones elevadas en líquido amniótico de interleukina-1 (beta), interleukina-6, interleukina-8, interleukina-10 y factor de necrosis tumoral (FNT). La concentración elevada de interleukina-6, en particular, parece ser un fuerte marcador de infección relacionado con nacimiento pretérmino.^{41,42} Sin embargo, el uso rutinario de amniocentesis en pacien-

tes en alto riesgo para parto pretérmino es demasiado invasivo. Los niveles de interleukina-6 cervical son más altos en las mujeres que tienen su parto dentro de las 4 semanas siguientes de efectuado el test, con valores que disminuyen a medida que aumenta el intervalo al nacimiento. Se halla fuertemente asociada con el factor de necrosis tumoral pero no con vaginosis bacteriana o cervix acortado. En un estudio que comparó citocinas cérvico-vaginales y dilatación cervical, sólo la interleukina-6 demostró habilidad para predecir nacimiento inminente equivalente a una dilatación cervical mayor de 1 cm y FNT positivo.⁴³

Los niveles de interleukina-6 cervical y en líquido amniótico son más altos en las mujeres que van a presentar parto pretérmino.

Test rápido: Detección cervical de pHIGFBP

Lembet, Eroglu y col. realizaron un estudio prospectivo para evaluar si la detección de factor de crecimiento tipo insulina fosforilada unida a proteína 1 (pHIGFBP), por inmunocromatografía en secreciones cervicales, predecían el nacimiento pretérmino en pacientes con contracciones regulares. pHIGFBP-1 es segregada por las células deciduales y se filtra en la secreción cervical cuando las membranas fetales se despegan de la decidua. De 36 pacientes con contracciones regulares, 18 tuvieron un test positivo y 18 negativo. De las 18 mujeres con test negativo solo dos tuvieron nacimiento pretérmino y 17/18 con test positivo finalizaron en parto pretérmino (p <0,05). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del test fue de 89,5%, 94,1%, 94,4% y 88,9% respectivamente.

Concluyeron que la presencia de pHIGFBP-1 es predictiva de parto pretérmino (<37 semanas de gestación). Los resultados son prometedores, dado que es un test rápido y de fácil aplicación.⁴⁴

Monitoreo de las contracciones en el hogar

El monitoreo de la frecuencia de las contracciones uterinas fue propuesto como un método diagnóstico para reducir la incidencia de parto pretérmino. Se postuló que en las pacientes que presentarán un parto pretérmino se observará aumento de las contracciones por lo menos 24 horas antes del mismo. Dado que el aumento de la frecuencia de las contracciones uterinas se ha considerado que puede conducir a un parto pretérmino, las estrategias para detectar y suprimir las contracciones en forma temprana han sido consideradas necesarias para reducir la incidencia del parto pretérmino. Sin embargo, la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados indica que estas estrategias no reducen la

tasa de prematuridad

La frecuencia de contracciones está significativamente relacionada con el parto pretérmino, pero esta medida tiene baja sensibilidad y valor predictivo positivo como para ser usada como prueba de tamizaje para el parto pretérmino inminente en las mujeres asintomáticas. Esto sucede aun en las mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino. La frecuencia de contracciones aumenta en la tarde y noche y a medida que aumenta la duración de la gestación; el incremento en la frecuencia de contracciones en cualquier mujer es más probable que refleje gestación avanzada o una variación diurna que un trabajo de parto pretérmino oculto.⁴⁵

No se ha encontrado evidencia hasta el momento de que el uso de este método pueda afectar la incidencia de parto pretérmino y el American College of Obstetrician and Gynecologist ha concluido que no debe ser recomendado en forma rutinaria.⁴⁶ Las controversias subsisten y solo se debe usar en pacientes con historia de parto pretérminos anteriores.⁴⁷⁻⁴⁹

El monitoreo ambulatorio de las contracciones uterinas no identifica a las mujeres destinadas a tener parto pretérmino.⁴⁹ (NE Ib)

Diagnóstico

La identificación de los *síntomas* de parto pretérmino podría ayudar a detectar aquellas pacientes candidatas a realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Los *signos y síntomas* incluyen: contracciones frecuentes (más de 4 por hora), calambres, presión pelviana, excesivo flujo vaginal, dolor de espalda y dolor abdominal bajo.⁶ Los síntomas suelen ser inespecíficos.⁵⁰

El diagnóstico deberá realizarse en pacientes entre 20 y 36 semanas y seis días de gestación si las contracciones uterinas ocurren con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, y están acompañadas de cualquiera de los siguientes hallazgos: RPM, dilatación cervical >2 cm, borramiento cervical del 50%, o cambios cervicales detectados en exámenes seriados.⁵¹

Criterios de internación

Pacientes que cumplan los requisitos enunciados en la *definición* de amenaza de parto pretérmino o parto pretérmino. Si el caso clínico no pareciera justificar la internación, se reevaluará la dinámica uterina y el estado cervical en un plazo de 120 minutos.

Ante el cese de la sintomatología que motivó la consulta y ausencia de modificaciones cervicales, la paciente podrá retornar a su domicilio, con la recomendación de limitar la actividad física⁵² y de con-

sultar ante el reinicio de la sintomatología. Se citará por escrito en 7 días para control ambulatorio. Si por el contrario el cuadro persiste, se procederá a su internación en el sector de Urgencias.

Manejo de la amenaza de parto pretérmino durante la internación

Realizar un completo interrogatorio de la paciente (antecedentes familiares, personales y obstétricos).

- Examen genital completo: colocar espéculo para visualizar cuello y observar la presencia o no de líquido amniótico a fin de descartar rotura prematura de membranas (RPM).
- Reposo en decúbito lateral en ambiente aislado y tranquilo.
- Colocación de solución salina endovenosa a razón de 100 ml/hora.

La rápida expansión intravascular puede disminuir las contracciones en un útero irritable y ayudar a diferenciar esta condición de un verdadero parto pretérmino.⁶

Uteroinhibición endovenosa

Si la paciente no tiene evaluación cardiológica previa, deberá realizarse la misma antes de la utilización de agentes betamiméticos.

Condiciones para la uteroinhibición del parto pretérmino

- a. Diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.
- b. Edad gestacional entre 22 y 36 semanas.
- c. Ausencia de contraindicaciones médicas u obstétricas para uteroinhibir el trabajo de parto.
- d. Ausencia de contraindicaciones para el uso de los agentes tocolíticos.

Metas de la úteroinhibición endovenosa

Las metas de la úteroinhibición del parto pretérmino han cambiado con el advenimiento de los *glucocorticoides* antenatales, los avances en el *cuidado intensivo neonatal* y el uso del *surfactante* para prevenir el síndrome de distress respiratorio.

La principales metas a corto plazo de la terapia de inhibición del trabajo de parto pretérmino son:

- Retrasar el nacimiento 24-48 hs para administrar glucocorticoides ("maduración pulmonar").
- Transferir a la embarazada a un centro de atención terciaria neonatológica de alta complejidad.⁵³

Uso de agentes tocolíticos

Los síntomas de amenaza de parto pretérmino no son específicos,⁵⁰ por lo que las pacientes pueden reportar síntomas que pueden presentarse en un embarazo normal.

La dificultad en el diagnóstico certero de amenaza de parto prematuro, es la mayor limitación en la evaluación y comparación de la eficacia de los agentes tocolíticos. Sin embargo, la evaluación de su eficacia puede ser juzgada acertadamente en comparación con placebo.⁵⁴

La uteroinhibición endovenosa debe acompañarse de control estricto de la frecuencia cardíaca materna (no superar los 120 latidos/min).

Tabla 2: Contraindicaciones para la inhibición de la amenaza de parto prematuro⁵⁵

ABSOLUTAS	RELATIVAS (se tomará conducta de acuerdo a la clínica)
Infección ovular	Metrorragia
Muerte fetal	Sufrimiento fetal
Malformación fetal incompatible con la vida (por ejemplo: anencefalia)	Retardo del crecimiento intrauterino (RCIU)
	Madurez pulmonar fetal comprobada. HTA severa

Ritodrine

La indicación del uso de Ritodrine (u otro beta-mimético) está limitada al manejo de un parto pretérmino sin otras complicaciones entre 24 y 33 semanas. La bibliografía sugiere que se reduce el número de partos en las primeras 48 horas desde el comienzo del tratamiento pero no se observó reducción en la mortalidad perinatal. Sin embargo, es el tiempo suficiente para administrar corticoides o derivar a un centro de mayor complejidad. Se deben seguir las estrictas normas de administración y dosis para evitar efectos adversos, incluidos edema pulmonar e isquemia de miocardio.⁵⁹ La dosis recomendada es de 50 µg/min en solución de dextrosa al 5% incrementando cada 20 minutos (se sus-

Los síntomas de amenaza de parto pretérmino no son específicos, por lo que las pacientes pueden reportar síntomas que pueden presentarse en un embarazo normal.

pende ante la aparición de efectos secundarios no aceptables) hasta que se obtiene la quiescencia uterina, con una infusión máxima de 350 µg/min. Una vez que las contracciones han sido inhibidas, la infusión es mantenida por 60 minutos y luego comienza la disminución a razón de 50 µg cada 30 minutos hasta que se obtiene el nivel más bajo (50 µg/min). La infusión es mantenida por 12 hs repitiéndose el proceso si reaparecieran las contracciones.⁶⁰ (Tabla 3)

Terbutalina

No está aprobada por la FDA para su uso específico en amenaza de parto pretérmino, pero existe significativa evidencia de su seguridad y eficacia. La infusión IV comienza generalmente con 2,5 a 5 µg/min y se incrementa 5 µg cada 20 minutos hasta un máximo de 25 µg/min. Una vez que las contracciones han sido inhibidas, el goteo se mantiene 60 minutos y luego se comienza la reducción de la dosis en 2,5 µg/min cada 30 minutos hasta que se establezca la menor dosis efectiva. Esta dosis es mantenida por 12 horas.⁶¹ (Tabla 3)

Nifedipina

Es el bloqueante de los canales de calcio más comúnmente utilizado en tocolisis. Actúa por disminución del calcio intracelular. Se administra por vía oral y rápidamente es absorbido por la mucosa gastrointestinal. La concentración plasmática máxima ocurre entre los 15 y 90 minutos después de su administración. La vida media de la nifedipina es de 81 minutos y la duración de su acción es de alrededor de 6 horas. Un régimen recomendado para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es administrar oralmente 10 mg cada 20 minutos 4 dosis, seguida de 20 mg vía oral cada 4-8 hs.⁶² En un meta-análisis que comparó el efecto tocolítico de la nifedipina vs. agonistas beta adrenérgicos, Tsatsaris y col. concluyeron que la nifedipina era más efectiva que los beta-agonistas en retrasar el nacimiento pretérmino más allá de las 48 hs (OR 1,52; IC 95% 1,03-2,23). El tratamiento debió ser interrumpido menos frecuentemente a causa de efectos secundarios (OR 0,12; IC 95% 0,05-0,29), observándose menor tasa de SDR en el RN (OR 0,57, IC 95% 0,37-0,89) y menor internación en unidades de cuidado intensivo neonatal (OR 0,65; IC 95% 0,43-0,97).⁶³ (Tabla 3)

Atosiban

Es un antagonista de receptores de ocitocina. La ventaja de Atosiban es que tiene efecto altamente órgano-específico, por lo que sus efectos colaterales son mínimos.

Se administra en forma de bolo IV de 6.75 mg seguido inmediatamente por 300 µg/min en infusión IV por 3 horas y luego 100 µg/min por más de 45 hs.⁶⁴ (Tabla 3)

Donante de oxido nítrico

La nitroglicerina activa el monofosfato de guanosi-na cíclico que resulta en una disminución del calcio libre intracelular con la consecuente disminución de la contractilidad miometral. El régimen transdérmico consiste en un patch de 10 mg de trinitrato de glicerol aplicado sobre la piel del abdomen. Si después de 1 hora no se observa reducción en la frecuencia de la contracción, se aplica un patch adicional. Se remueve a las 24 hs.⁶⁵ (Tabla 3)

Sulfato de magnesio

Actuaría por inhibición competitiva de calcio. Administración vía IV, IM y oral.

La recomendación consiste en una dosis inicial de 6 g IV en 20 minutos seguido por infusión continua de 3 a 4 g/ hora. La toxicidad materna puede ser evaluada por medios clínicos (hiporreflexia, disminución de la frecuencia respiratoria, disminución de la diuresis) y por evaluación de concentraciones séricas de magnesio. En caso de intoxicación debe utilizarse gluconato de calcio (1 g IV). (Tabla 3)

Indometacina

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Puede ser administrada por vía oral o rectal, 50 a 100 mg seguida por 25 mg cada 4 a 6 hs, durante un lapso no mayor a 48 hs. Se usa en pacientes con refractariedad al tratamiento β-mimético, cuya ecografía actualizada haya demostrado un volumen normal de liquido amniótico y en amenorreas menores a las 32 semanas. Se deberá realizar ecocardiograma fetal. Solo la indometacina mostró disminución de la tasa de prematuros.^{66,67}

Recomendación A. NE Ib^{44,45} (Tabla 3)

Terapia de mantenimiento después de la tocolisis aguda

La terapia tocolítica de mantenimiento después de un tratamiento exitoso del episodio agudo de amenaza de parto pretérmino no reduce la incidencia de recurrencia del cuadro o del parto prematuro y no mejora el resultado perinatal. NE Ia.⁶⁸⁻⁷²

Inducción de la maduración pulmonar fetal

La terapia antenatal con corticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal disminuye la mortalidad, el síndrome de distress respiratorio y la hemorragia intraventricular en niños prematuros. Estos beneficios se extienden a edades gestacionales

Tabla 3: Terapia tocolítica para el manejo del parto pretérmino⁵⁶

MEDICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS
Isoxuprina:	Beta 2 adrenérgico receptor agonista simpático mimético, disminuye el calcio iónico	100 a 400 µg por minuto: 10 ampollas de 10 mg c/u en 500 cm ³ de solución de dextrosa al 5% o solución fisiológica a goteo inicial de 10 gotas/min (equivalentes a 100 µg/min)
Sulfato de magnesio	Antagonista del calcio intracelular	4 a 6 g (dosis de ataque) entre 2 a 4 g IV por hora (mantenimiento)
Atosiban	Antagonista de receptores oxitocina	Bolo IV 6,75 mg; 300 µg/min infusión 3 hs; 100 µg /min >3 horas
Terbutalina	Similar isoxuprina	0,25 a 0,5 mg SC cada tres o cuatro horas
Oxido nítrico	Activa el monofosfato de guanosi-na que reduce el calcio libre	Pach 10 mg trinitrato de glicerol; repetir en una hora
Ritodrine	Similar isoxuprina	50 µg hasta un máx. de 350 µg/min IV
Nifedipina	Bloqueante de los canales de calcio	5 a 10 mg SL cada 15 a 20 min (hasta cuatro veces), luego 10 a 20 mg oral cada cuatro a seis horas
Indometacina	Inhibidor de las prostaglandinas	50 a 100 mg (supositorio) luego 25 mg oral cada seis horas

IV= intravenoso; SC= subcutáneo; SL= sublingual abdominal.

comprendidas entre las 24 y 34 semanas. NE Ia.^{73,74}

Los estudios realizados en animales refieren cierto efecto neurotóxico de la dexametasona. Por otra parte, se observó un mayor efecto protector de la betametasona sobre la leucomalasia periventricular en los recién nacidos de muy bajo peso. Los efectos teóricamente negativos de la dexametasona deberían ser motivo suficiente para evitar su uso antenatal, de ser posible, hasta que esté disponible información definitiva.⁷⁵

Por lo tanto:

La betametasona se empleará como droga de elección para la inducción de la maduración pulmonar fetal.^{76,77} NE Ib

No existen pruebas que refuercen el criterio de aplicar dosis semanales.⁷⁸ Los estudios en humanos para evaluar los riesgos de dosis múltiples son contradictorios y todavía muchos no se han completado.

Tabla 4: Efectos colaterales de los agentes tocolíticos

MEDICACION	MATERNOS	FETALES
<i>Ritodrine</i> <i>Terbutalina</i> ^{48,49}	Acortamiento de la respiración Nauseas y vómitos Cefaleas-ansiedad Hipokalemia-hiperglucemia Hipotensión-taquicardia Arritmias cardíacas Dolor precordial-Palpitaciones Edema pulmonar	Hiperinsulinemia Hipoglucemia Aumento de la frecuencia cardíaca fetal
<i>Nifedipina</i>	Náuseas Cefaleas Sofocos Palpitaciones Mareos Hipotensión	Disminución del flujo umbilical
<i>Atosiban</i>	Efectos secundarios mínimos	¿Mayor tasa de muerte feto-neonatal?
<i>Oxido nítrico</i>	Hipotensión Cefaleas Náuseas y vómitos	No hay datos claros acerca de efectos adversos
<i>Sulfato de Magnesio</i>	Sofocos Náuseas y vómitos Mareos Visión borrosa Nistagmus Letargia Edema pulmonar Efectos tóxicos (hiporreflexia- ↓ diuresis-↓ frecuencia respiratoria)	NST no reactivo Disminución de los movimientos respiratorios Hipotonía-Letargia Desmineralización ósea Aumento de parálisis cerebral/ HIV/ LPV Aumento de la mortalidad perinatal ⁵⁷
<i>Indometacina</i> <i>NE 1b</i>	Náusea-Dispepsia-Vómitos Contraindicado en: Desórdenes de la coagulación Disfunción hepática Úlcera gastrointestinal Disfunción renal Asma en hipersensibilidad a aspirina	Constricción del ductus arterioso Oligoamnios Cierre precoz del ductus Hipertensión pulmonar ⁵⁸

Figura 1: Algoritmo

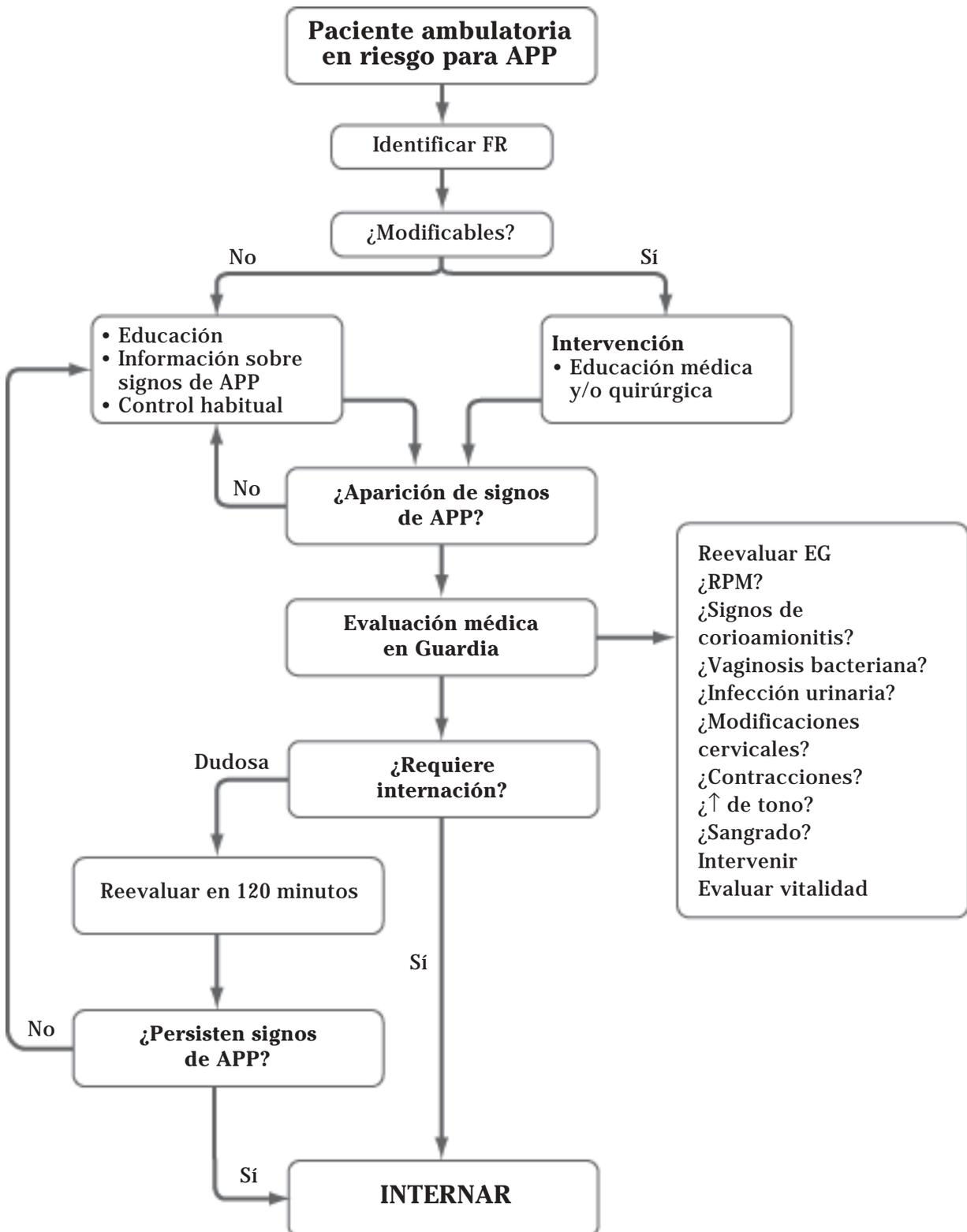
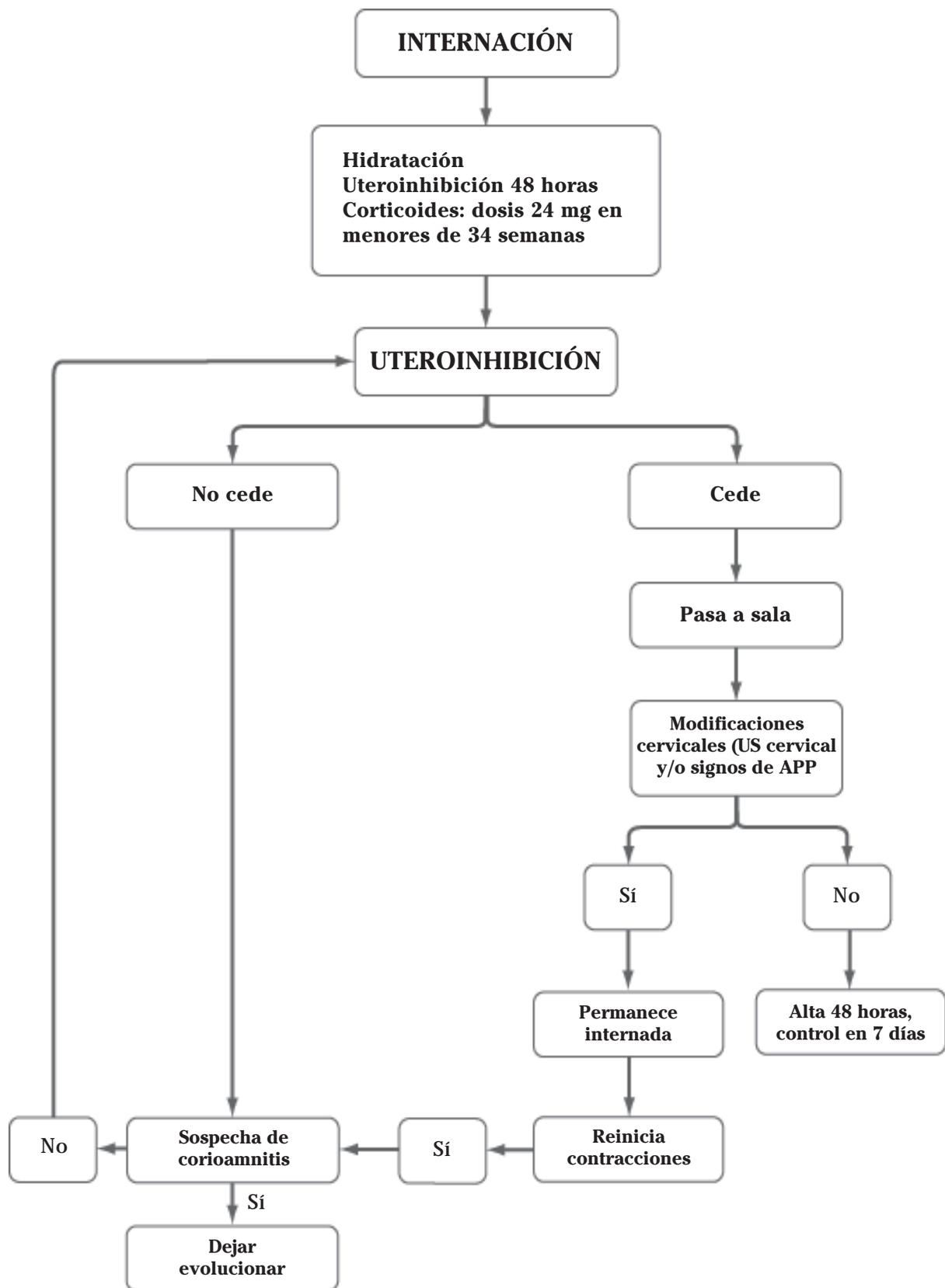


Figura 2: Algoritmo



Algunos sugieren efectos adversos. Estudios recientes han hallado que dosis semanales de corticoides antenatales no reducen la morbilidad neonatal comparado con una sola dosis. NE Ib.⁷⁹

Debido a que existen insuficientes datos científicos sobre la eficacia y la seguridad de la utilización de dosis repetidas de corticoides antenatales que estén sustentados en estudios clínicos aleatorizados, este esquema no debe administrarse en forma rutinaria. NE Ib

Las dosis múltiple de corticosteroides antenatales deben ser reservadas para las pacientes enroladas en estudios randomizados.⁸⁰ Si se prolongara el embarazo más allá de una semana desde la aplicación de la primera dosis, se evaluará la repetición del corticoide si la paciente presenta nuevamente riesgo de nacimiento pretérmino. Recomendación B, NE III.⁸¹

Tabla 4: Dosis recomendadas para la inducción de la maduración pulmonar fetal

Medicación	Dosis
Betametasona	12 mg (6 mg fosfato y 6 mg acetato) IM cada 24 horas por dos dosis.
Dexametasona	6 mg IM cada 12 horas por cuatro dosis IM. ⁸⁰

Tabla 5: Contraindicaciones de los glucocorticoides

Absolutas

Infección clínicamente demostrable (corioamnionitis, TBC, porfiria).

Relativas

Hipertensión arterial severa.

Precauciones

Diabetes severa (se deberá incrementar la frecuencia de los controles glucémicos y se ajustará en base a ellos las dosis de insulina).

Controles que deberán realizarse durante el tratamiento de ataque

- T.A. cada hora.
- Frecuencia cardíaca materna cada 20 minutos.
- Valoración cardiología. Electrocardiograma.
- Frecuencia cardíaca fetal cada 20 minutos.
- Laboratorio de guardia: hemograma, sedimento urinario, urocultivo.

- Se recomienda detectar la presencia de infección urinaria en la primera visita a todas las embarazadas. Las pacientes con pielonefritis aguda presentan numerosas complicaciones, entre ellas, parto pretérmino.⁸²
- Con glucemia normal, reiterar el dosaje en 12 hs. En pacientes diabéticas, cada 2 hs.⁷³ Ecografía obstétrica.
- Monitoreo fetal con amenorreas mayor o igual a 32 semanas.
- Control estricto del ingreso hídrico y fluidos endovenosos administrados. Prevenir sobrecargas. EI.⁵⁴⁻⁵⁹

Tratamiento de sostén (en internación)

Reposo en cama.

Controles de TA. y frecuencia cardíaca materna cada 6 hs.; dinámica uterina.

Frecuencia cardíaca fetal y evaluación cervical digital según sintomatología de la paciente.

Estudios complementarios

Laboratorio, cultivo de orina y cérvico vaginales para la detección de Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Estreptococo beta hemolítico y gérmenes comunes. Bacteriurias sintomáticas, cervicitis gonocócicas y vaginosis bacterianas están asociadas con amenaza de parto pretérmino.⁸³⁻⁸⁸

Ecografía obstétrica y de cérvix transvaginal o transperineal para la medición de la longitud cervical, dilatación del orificio interno y presencia del signo del embudo en gestaciones menores de 28 semanas.⁸⁹⁻⁹³ Recomendación A.

Monitoreo fetal semanal en gestaciones mayores o iguales a 32 semanas sin otra patología que indique aumentar su frecuencia.

Detección de condiciones obstétricas o sistémicas que condicionen un tratamiento o manejos específicos.

Evaluación de estudios complementarios realizados al ingreso de la paciente.

Completar el esquema de maduración pulmonar fetal de ataque. Evaluación cardiológico, clínica y ECG (completar lo iniciado en la guardia).

Luego de realizada con éxito la útero inhibición, la terapia de mantenimiento con beta-agonista vía oral (ritodine o tertutaline) no está indicada ya que no disminuye el riesgo de parto pretérmino (OR 1.09), parto recurrente (OR 1.05) o síndrome de distres respiratorio (OR 0.91). Ello tampoco aumenta el tiempo al parto o el peso del recién nacido. NE Ia.⁶⁸⁻⁷²

Antibioticoterapia

Las evidencias encontradas hasta el momento no mostraron beneficios con el uso de antibioticoterapia para prevenir el parto pretérmino, ni reducción

de la mortalidad o la morbilidad en pacientes con membranas intactas. NE Ia.⁹⁴

En un reciente estudio colaborativo (ORACLE⁹⁵) donde se compararon pacientes con amenaza de parto pretérmino que recibieron antibióticoterapia versus aquéllas que no la recibieron se evaluaron 6.295 pacientes que resultaron divididas en cuatro grupos:

1. 250 mg eritromicina (n=1.611)
2. 325 mg amoxicilina-clavulánico (n=1.550).
3. ambos (n= 1.565).
4. placebo (n= 1.569) cuatro veces al día durante 10 días.

Se fijaron como *resultados principales*:

Muerte neonatal, enfermedad pulmonar crónica y anomalías cerebrales por US. No se encontraron diferencias entre los grupos antibióticos- placebo en ninguno de los subgrupos. NE Ib.

En una amplia revisión del tema, Thorp evaluó la evidencia existente hasta la fecha con relación a la utilidad de los antibióticos en el tratamiento del parto pretérmino y encontró los siguientes resultados: 14 estudios aleatorizados demostraron resultados complejos, pequeño efecto en la prolongación del embarazo, edad gestacional al nacimiento y peso al nacer. Los datos resultaron insuficientes para comprobar beneficios en la reducción de la mortalidad y la morbilidad neonatales. Concluye que el tratamiento con antibióticos puede prolongar la gestación. Los beneficios son pequeños y es incierto el agente óptimo, vía, dosis y duración de la terapia.⁹⁶

Los antibióticos no deben ser indicados en forma rutinaria en pacientes con amenaza de parto pretérmino sin evidencia clínica de infección. NE Ia⁹⁵

No obstante se recomienda su administración en la profilaxis para estreptococo β hemolítico (GBS) en aquellas pacientes cuyo resultado de cultivo es desconocido y presenta los siguientes factores de riesgo:

1. Trabajo de parto pretérmino.
2. Fiebre intraparto.
3. Rotura prematura de membranas igual o mayor a 18 horas.
4. Bacteriuria positiva para estreptococo en el embarazo en curso.
5. Paciente que ha dado a luz un recién nacido con enfermedad invasiva para GBS.

Las pacientes tratadas por amenaza de parto pretérmino deben ser evaluadas durante su internación (cultivo parianal y de introito) y si resultan portadoras deberán recibir tratamiento profiláctico durante el trabajo de parto.

Esquema de tratamiento

Para las pacientes sin alergia a penicilina, se recomienda: penicilina G 5.000.000 (IV) como dosis inicial y luego 2.500.000 (IV) cada 4 horas.

Regimen alternativo: ampicilina 2g IV como dosis inicial y luego 1 g cada 4 horas hasta el nacimiento.

Las mujeres con alto riesgo de anafilaxia, deben tratarse con clindamicina 900 mg IV cada 8 horas hasta el nacimiento o eritromicina 500 mg IV cada 6 horas hasta el nacimiento.

Si la susceptibilidad al germen no es conocida o es resistente a eritromicina o clindamicina, debe utilizarse vancomicina 1 g IV cada 12 horas hasta el nacimiento.⁹⁷⁻⁹⁹

Cerclaje cervical

Existe controversia acerca de los beneficios y efectos adversos del cerclaje cervical en mujeres con riesgo de parto pretérmino causado por incompetencia ístmico-cervical. El cerclaje cervical ha mostrado sólo beneficios en aquellas mujeres con diagnóstico de incompetencia que presentaron antecedentes de *tres o más partos pretérmino*, pero se encontraron complicaciones asociadas con la cirugía y con el riesgo de estimulación de las contracciones uterinas.^{100,101}

Los últimos trabajos han mostrado resultados contradictorios. Un estudio reciente donde se evaluaron embarazadas a las que se les efectuó cerclaje y reposo versus reposo mostró beneficios con el procedimiento. Los autores concluyeron que el cerclaje asociado al reposo reduce los nacimientos anteriores a las 34 semanas en mujeres con factores de riesgo y/o síntomas de incompetencia cervical y con longitud cervical menor a 25 mm antes de las 27 semanas.¹⁰²

Otros investigadores encontraron que el cerclaje en pacientes con diagnóstico de dilatación cervical por ultrasonografía durante el segundo trimestre del embarazo no mejoró los resultados perinatales.¹⁰³⁻¹⁰⁴

El cerclaje cervical ha mostrado sólo beneficios en aquellas mujeres con diagnóstico de incompetencia que presentaron antecedentes de tres o más partos pretérmino. NE IIa¹⁰⁰

Criterios para el alta hospitalaria

Se otorgará el alta sin otra patología asociada que indique su internación si la paciente al cabo de una semana a partir de la internación –previa deambulación en sala durante 24-48 hs– no reinicia contractilidad uterina, no se constatan modificaciones cervicales respecto de evaluaciones anteriores y presenta una dilatación igual o menor a 3 cm.

Indicaciones al alta

- Retorno paulatino a la actividad física.
- Control por consultorio externo.

Control ambulatorio de las pacientes que han tenido amenaza de parto prematuro. Luego del egreso hospitalario las recomendaciones para estas pacientes serán:

- Control prenatal semanal durante los 15 días posteriores al alta y luego cada dos semanas hasta las 36 semanas, y luego, igual a población general.
- Medidas habituales del control prenatal (AU, PESO, TA, FCF, etc.).
- Control de infecciones urinarias recidivantes (urocultivos cada 30 días) y tratamiento según antibiograma.
- Con cultivos cérvico vaginales positivos: tratamiento según germen hallado y posterior repetición de la prueba.
- Con contractilidad normal (Braxton Hicks): citación según corresponda a la edad gestacional.
- Con contractilidad aumentada: evaluación de frecuencia e intensidad de la dinámica uterina y eventual reinternación.
- Con cervix modificado: internación según criterios de internación.

Bibliografía

1. Terzidou, Vasso, Bennet, Philipp. Preterm Labour. Current opinion in Obstetrics and Gynecology 2002; 14: 105-113.
2. Oyarzún E. Parto Prematuro. Clínicas Perinatológicas Argentinas 1996/1997; 1:32-76.
3. IFFY-Kamieszky. Obstetricia y perinatología. Principios y práctica. Primera edición. Reimpresión, 1992; 2:1460.
4. Uranga Imaz F. Obstetricia práctica. Quinta edición, 1981: 400.
5. Swarcz R, Sala, Duverges. Obstetricia. Quinta edición, 1995:218.
6. Von Der Pool B. Preterm Labor: Diagnosis and Treatment. American Academy of Family . May 15 1998. <http://www.aafp.org/afp/980515ap/vonderp.html> 7/12/2000.
7. Heffner L, Sherman C, Speizer F, Weiss S. Clinical and environmental predictors of preterm labor. Obstet Gynecol 1993; 81(Pt 1):750-7.
8. Connon A. An assessment of key aetiological factors associated with preterm birth and perinatal mortality. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1992; 32:200-3.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Committee opinion N° 206. Washington, D.C.: ACOG, 1995.
10. Hueston W, Knox M, Eilers G, Pauwels J, Lonsdorf D. The effectiveness of preterm-birth prevention educational programs for high-risk women: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 86:705-12.
11. Hueston W, Knox M, Eilers G, et al. The effectiveness of preterm birth prevention educational programs for high risk women. Meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 86:705-12.
12. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M and European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. Lancet 1994; 344: 841-844.
13. Holbrook RH, Lirette M, Creasy RK, eds. Weekly examination in patient at high risk for preterm delivery. En: Proceedings of the Society of Perinatal Obstetrics; 1985, Jan 31-Feb 2; New York.
14. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989, Chapter 44, particularmente: 694-695 y 730-745.
15. Enkin M, Keirse M, Renfrew M, Neilson J. A guide to effective care in pregnancy and childbirth. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995: 163, 168-170.
16. Sonek J, Iams J, Blumenfeld M, et al. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. Obstet Gynecol 1990; 76:172.
17. Dupuis O, Thoulon JM, Mellier G. Value of cervical echography in the prediction of premature delivery: literature review. Contraconcept Fertil Sex 1999; 2:177.
18. Onderoglu L. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. Int J Gynaecol Obstet 1997; 59(3):223.
19. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:956-64.
20. Andersen H. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. J Clin Ultrasound 1991; 19:77-83.
21. Andersen H, Nugent C, Wanty S, Hayashi R. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:859-67.
22. Iams J, Goldenberg R, Meis P, Mercer B, Moawad A, Das A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 1996; 334:567-72.
23. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy G, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm

- birth. *JAMA* 2001; 286:1340-8.
24. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, et al. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:305-9.
 25. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. Cervical length and spontaneous prematurity: laying the foundation for future interventional randomized trials for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep; 18(3):195-199.
 26. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991; 138: 537-43.
 27. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-74.
 28. Langer B, Boudier E, Schlaeder G. Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:218-21.
 29. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol* 1996; 87(5, Pt 1):643-8.
 30. Chien P.F.W, Khan K S, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *British Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997; 104(4):436-444. *The Cochrane Library* 1999 (4):1.
 31. Closset E, Dufour P, Coeugnet C, Subtil D, Valat AS, Puech F. Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(11):808-13.
 32. Management of Preterm Labor. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 18. *AHRQ Publication No. 01-E020*, October 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/pretermsum.htm>
 33. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1465-72.
 34. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1169-76.
 35. Goodwin TM. A role for estriol in human labor in term and preterm. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 581-586.
 36. McGregor J, Hastings C, Dullien V. A meta-analysis of salivary estriol (sE[3]) as a means to identify women at risk for preterm birth due to fetal-placental endocrine mechanisms. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998; 5(4):179.
 37. Hayashi RH, Mozurkewich EL. How to diagnose preterm labor: a clinical dilemma. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(4):768-77.
 38. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, Varner MW. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000; 96(4):490-7.
 39. Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1, Pt 3):S214-8.
 40. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for prediction spontaneous preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 55:692-695.
 41. Goepfert AR, Goldenberg RL, et al. The preterm prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:483-488.
 42. Grandi C, Di Marco I, Peregó M, Briozzo G, Botto L, Fuksman R, Mazzitelli N. Valor diagnóstico y pronóstico del cultivo del líquido amniótico, cultivo endocervical, interleucinas y glucosa en líquido amniótico y lesiones placentarias en el parto prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998; 17(1):8-24.
 43. Coleman MA, Keelan, et al. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin-1 beta, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:154-158.
 44. Lembet A, Eroglu D, et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:706-712.
 45. Iams JD, Newman RB, Thom EA et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Eng J Med* 2002; 346: 250-255.
 46. Committee opinion N° 206. Washington, D.C American College of Obstetricians and Gynecologists. *Preterm labor: ACOG*, 1995.
 47. Kempe A, Sachs BP, Ricciotti H, Sobol AM, Wise PH. Home uterine activity monitoring in the prevention of very low birth weight. *Public Health Rep* 1997; 112:433-9.
 48. Donald Dyson. And col. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Eng J Med* 1998; 338 n 1.

49. Colaborative home uterine monitoring Study Group. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1120-7.
50. Jay D, Iams MD, Francee F, Johnson RN, Parker M. A prospective evaluation of signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84:227-30.
51. Creasy RK, Herron MA. Prevention of preterm birth. *Semin Perinatol* 1981; 5:295-302.
52. Papiernik E. Interventions to prevent preterm delivery. *Contemporary Obstetric and Gynecology* 1993; 3:74.
53. The Cochrane Library. DARE-20018289. Ohlsson D. A tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstetric and Gynecology* 1999; 94(5, Part 2):869-877.
54. Jeyabalan et al. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 45(1):99-113.
55. Pryde P, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Seminars in Perinatology* 2001; 25(5): 216-340.
56. Weismiller DG. Preterm Labor. *American Academy of Family Physicians-February 1, 1999.*
57. Mittendorf R, Dambrosia J et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6):1111-1118.
58. Stephen T, Vermillion ND, Charles N, Landen JR. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. *Seminars in Perinatology* 2001; 25:256-262.
59. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline N° 1 A. Beta-agonists for the care of women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, January 1997 (Type I evidence - review including a meta-analysis).
60. Caritis S, Venkataramanan et al. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously. Recommendations for changes in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:429-437.
61. Caritis S, Toig G, et al. A double-blind study comparing ritodrine and terbutaline in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:7-14.
62. Papatsonis DN, Van Geijn, et al. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 230-234.
63. Tsatsaris V, Papatsonis D, et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97:840-7.
64. 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: 1173-1183.
65. Lees CC, et al. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: An international multicenter randomized study. *Obstet Gynecol* 1999; 94:403-408.
66. Thorp JM, Berkman ND. The Cochrane Library. Management of preterm labor V2: 2000:1-54.
67. Bukowski R, Saade GR. New developments in the management of preterm labor. *Seminars in Perinatology* 2001; 25(5):272-294.
68. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):484-90.
69. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(2):313-7.
70. Schmitz T, Cabrol D. Tocolysis. Atosiban, an oxytocin-receptor antagonist. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30(3):238-45.
71. Rozenberg P. Tocolysis, use of beta-sympatomimetics for threatening preterm delivery: a critical review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30(3):221-30.
72. Meiorowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *Journal of Maternal Fetal Medicine* 1999; 8(4):177-183. The Cochrane Library.
73. National Institutes of Health. Consensus Development. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, 1994.
74. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. UK. Guidelines for Good Medical Practice, 2002.
75. Lawson E. Antenatal Corticosteroids. Too much of a good thing? *JAMA* 2001; 286(13):1628-1630 Review.
76. Bloom SL, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4):485-90.
77. Baud O, Foix L. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Eng J Med* 1999, octubre (Recomendación C, nivel de evidencia 4).
78. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. *Cochrane Library Issue 4, September 1997.*
79. Debra A, Guinn MD. Single vs. weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 1581-1587.

80. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses August 17-18, 2000.
81. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline Nº 7. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, April 1996 (Type I evidence - review including one large meta-analysis).
82. Gilstrap LC. Urinary tract infection during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North* 2001; 91: 28(3): 581.
83. Cram LF, Zapata MI. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Physician* 2002; 15;65(2):241 Review.
84. Guise JM, Mahon SM. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20 (3, supl):62-72. Metanalysis.
85. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. The management of bacterial vaginosis in pregnancy (protocol). *The Cochrane Library* 1998(1):1.
86. Katz VL, Mous MK, Cefalo RC, Thorp JM, Bowes WA, Wells S. Group streptococci: Results of protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 521- 6.
87. Bernstein PS. Reduction of early-onset, neonatal group B streptococcal sepsis. The American College of Obstetricians and Gynecologists 48th Annual Clinical Meeting. www.medcape.com/medscape/cno/2000/acog/acog-07.html.
88. Stan CM, Boulvain M, Bovier P, Auckenthaler R, Berner M, Irion O. Choosing a strategy to prevent neonatal early -onset group B streptococcal sepsis: economic evaluation. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 108:840-847.
89. Sullivan CA. Sonographic evaluation of the uterine cervix. *Obst and Gynecol Clinics of North America* 1998; 25(3).
90. Taipale P, Hilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks/gestation and risk of preterm delivery. *Obst Gynecol* 1998; 92:902-7.
91. Hartmann K, Thorp JM and col. Cervical dimensions and risk of preterm birth: A prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1999; 93:504-9.
92. Rozenberg P. L'Écographie endovaginale du col utérin: un espoir dans la lutte contre la prématurité. *J Radiol* 1999; 80:421-9.
93. Zorzzoli A, Soliani A. Cervical changes throughout pregnancy as assessed by tranvaginal sonography. *Obst Gynecol* 1994; 84: 960-4.
94. King J, Flenady V. Antibiotics in preterm labor with intact membranes. En: Nelson JP, Crowther CA, Hodnett ED, Hofmeyer GJ, eds. Pregnancy and childbirth module. The Cochrane database of systematic reviews [Online Database]. Issue 3,2001.Oxford <http://www.hiru.mcmaster.ca/cochrane/cochrane/revabstr/ab000246.htm>
95. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 6:358 (9288):1184-5.
96. Thorp JM Jr, Hartmann KE, Berkman ND. Antibiotic therapy for treatment of preterm labor: a review for the evidence. *Am J Obst Gynecol* 2002; 1863:587-92.
97. Bernstein P. Reduction of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis. The American College of Obstetrician and Gynecologist 48th Annual Clinical Meeting. Conference Summary.
98. Reisner P, Haas M, Zinghelm R, Williams M, Luthy D. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182.
99. Main E, Teri S. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in private hospital setting: The superiority of culture-base protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182.
100. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989 pp. 633-645. (Type I evidence-systematic review. Resumen en: Enkin M, Keirse MJNC, Renfrew M, Neilson J. A guide to effective care in pregnancy and childbirth. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995: 162.
101. Althabe F, Carroli G, Lede R. El parto pretérmino; detección de riesgos y tratamientos preventivos. *Revista Panamericana de Salud Pública* 1999; 5(6).
102. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5):1106-12.
103. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4):830-5.
104. Berghella V, Daly SF, and col. Prediction of preterm delivery with tranvaginal ultrasonography of cervix in patients with high-risk pregnancies: Does cerclage prevent prematurity? *Am J Obst Gynecol* 1999; 181:809-15.