

Guía de práctica clínica: AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO 2011

Cristina M. Lateralera^a, Sandra Susacasa^b, Ingrid Di Marco^c y Eduardo Valentí^d

Índice de contenidos

1. Introducción

- 1.1. Justificación
- 1.2. Objetivos
- 1.3. GPC utilizadas

2. Definición

3. Epidemiología

4. Clasificación

- 4.1. Embarazos menores a 32 semanas
- 4.2. Embarazos mayores a 32 semanas

5. Etiopatología

6. Factores de Riesgo

7. Acciones a desarrollar

7.1. Nivel primario

- 7.1.1. Estilo de vida y conductas
- 7.1.2. Suplementos nutricionales
- 7.1.3. Cuidado odontológico
- 7.1.2. Pesquisa de infecciones urinarias
- 7.1.3. Examen digital
- 7.1.4. Medición de la longitud del cuello uterino

7.2. Nivel secundario

- 7.2.1. Estilo de vida
- 7.2.2. Suplementos nutricionales
- 7.2.3. Antibioticoterapia en vaginosis bacteriana.
- 7.2.4. Uso de Progesterona

- 7.2.5. Ecografía transvaginal para medición de longitud cervical
- 7.2.6. Cerclaje

7.3. Nivel terciario

- 7.3.1. Test de Fibronectina
- 7.3.2. Ecografía transvaginal mujeres sintomáticas

8. Conducta en pacientes sintomáticas

8.1. Diagnóstico de la Amenaza de Parto Pretérmino (APP)

- 8.1.1. Condiciones para la uteroinhibición de la APP
- 8.1.2. Evaluación clínica y obstétrica
- 8.1.3. Controles materno-fetales durante el tratamiento de ataque
- 8.1.4. Reposo en cama

8.2. Terapia tocolítica

- 8.2.1. Atosibán
- 8.2.2. Agentes betamiméticos
- 8.2.3. Bloqueantes cálcicos
- 8.2.4. Sulfato de magnesio
- 8.2.5. Indometacina
- 8.2.6. Progesterona

8.3. Maduración pulmonar fetal (MPF)

8.4. Terapia de mantenimiento luego de la tocólisis aguda

8.5. Tratamiento de sostén en sala

9. Antibioticoterapia en la Amenaza de Parto Pretérmino

10. Trabajo de Parto Pretérmino (TPP)

10.1. Diagnóstico del TPP

10.2. Atención del TPP

11. Recurrencia de la prematuridad

1. Introducción

1.1. Justificación

La prematuridad contribuyó en el año 2008 al 66% de la mortalidad infantil (MI) en la República Argentina. Por esta razón se constituye en un grave problema para la salud de los niños.

a. Jefa de Unidad III de Internación Obstétrica.

b. Secretaria del Comité de Docencia e Investigación.

c. Jefa de División Obstetricia.

d. Jefe de Departamento de Tocoginecología.

Equipo de colaboradoras médicas integrantes de la Unidad III de Internación Obstétrica:

Dra. María Beatriz Barrere, Dra. Lorena K. Flores,

Dra. Silvina Ramírez Almanza, Dra. Erika Swistak.

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Es causante del 50 al 70% de la mortalidad neonatal (MN) y del 50% de las alteraciones neurológicas.¹

Es responsable de complicaciones neonatales a corto plazo tales como depresión al nacer, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV), sepsis, trastornos metabólicos, enterocolitis necrotizante (ECN), ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar, apneas y fibroplasia retrolental. Y a largo plazo de complicaciones como parálisis cerebral, retraso mental, compromiso de visión y pérdida de audición.

1.2. Objetivo

A fin de contribuir a la disminución de este flagelo, nos propusimos elaborar una Guía de Práctica Clínica (GPC).

Esta guía se refiere a los nacimientos pretérminos (NP) con membranas íntegras, siendo las restantes presentaciones motivo de otras publicaciones.

1.3. GPC utilizadas

Esta guía se basó en las siguientes GPC y recomendaciones para la prevención del parto pretérmino (PP):

- Latteredra C, Andina, Di Marco I. Guía de Práctica Clínica. Amenaza de parto prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2003;22(1):28-43.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica. Prevención del parto prematuro. Santiago de Chile. Ministerio de Salud. 2005.
- Ayala Méndez JA, García Alonso López A, Rosales Ortiz S, Jiménez Solís G. Guías de práctica clínica. Diagnóstico y manejo del parto pretérmino. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(5):S129-S154.
- Diagnóstico y Manejo del Parto pretérmino. México: Secretaría de Salud; 2008-2009. <http://cenetec.salud.mex/interior/gpc.html>
- Salazar Quiróz A, Sáenz Campos D y col. Documento 23. Tratamiento del parto pretérmino y su prevención en el primer y segundo nivel de atención. Programa Nacional de Seguridad del Paciente de la Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica. San José de Costa Rica. Agosto 2005. Disponible en: http://www.cochrane.ihcai.org/programa_seguridad_paciente_costa_rica/
- SOGC Clinical Practice Guideline. Nº 211: Yudin MH, Money DM; Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 Aug;30(8):702-16. English, French. PubMed PMID: 18786293. Disponible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui211CPg0808.pdf>
- Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009;13(43).
- Health Care Guideline: Management of Labor. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): Second Edition, March 2007. Disponible en: www.icsi.org

- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Jul;82(1):127-35.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2007 Apr;109(4):1007-19.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.31: Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol* 2001 Oct;98(4):709-16.
- Di Renzo GC, Cabero Roura L and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth". International guidelines. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34:359-366.
- Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. (Coordinators of WAPM Prematurity working group). Recommendations and guidelines for perinatal practice. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-196.
- Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) Oct 2002. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
- Green-top Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) October 2010. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
- Obstetric Guideline A2 Preterm Labor British Columbia Reproductive Care Program, march 2005: 1-18. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rsac/dss/bc2-eng.php>

Bases de datos consultadas

- Cochrane Library-Medline-LiLacs.- Scielo

Buscador

- Google, Pubmed, Science, etc. Palabras claves: preterm labor, diagnosis, ultrasonography, cervical length, prevention, treatment, antibiotics, tocolytics agents, corticosteroids, glucocorticoids, steroids, risk factors, parto prematuro, amenaza de parto prematuro, prevención de parto pretérmino.

2. Definición

El PP es definido por la Organización Mundial de la Salud como el que ocurre entre las semanas 20 y 37 de gestación.^{3,4}

3. Epidemiología

El PP es un problema para la salud pública de todo el mundo. Se calcula que nacen en el mundo anualmente 13.000.000 de niños antes del término. Las cifras de prematuridad varían en los distintos continentes siendo América del norte el que tiene mayor frecuencia (10,6%) y el continente europeo (6,2%) el de menor frecuencia.⁵

En nuestro país las cifras se mantienen alrededor del 8,0% en los últimos tres años habiéndose registrado una MI de 12,1 por mil nacidos vivos en el año 2009.⁶

Debe entenderse al PP como una enfermedad multifactorial. Estos factores se conjugan en forma sucesiva y simultánea para desencadenar el NP y pueden variar no solo entre distintas gestantes sino también en los embarazos sucesivos de la misma embarazada.⁷⁻¹⁰

Se presentan tres entidades clínicas bien definidas relacionadas con el PP:

1. Rotura prematura de membranas (RPM) (30%).
2. Nacimiento pretérmino indicado por causas maternas o fetales (40%).
3. Parto pretérmino con membranas íntegras o idiopático (30%).

4. Clasificación

Según su evolución clínica:¹¹

- Pretérmino < 32 semanas.
- Pretérmino ≥ 32 semanas (32 a 36 sem).

4.1. Embarazos menores a las 32 semanas

Se dividen a su vez en:¹²

- Extremos: 20 a 27 semanas y,
- Moderados: 28 a 32 semanas.

Grados de evidencia y recomendación

(Eccles M, Freemantle N & Mason J, 2001)²

Grados E	Tipos de diseño de investigación
Ia	Evidencia obtenida de revisiones sistemáticas de metaanálisis 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 casi experimental.
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales tales como estudios comparativos estudios de correlación y casos y controles.
IV	Evidencia obtenida de informes u opiniones de comité de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas.

Tienen mayor morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo y se acompañan más frecuentemente de signos clínicos o subclínicos de infección genital y/o urinaria.

Son los que tienden a recaer en embarazos posteriores y clínicamente se acompañan de: enfermedad periodontal, estrés materno o fetal, predominan en ciertas poblaciones como la raza afroamericana e hispana y están asociados a factores genéticos.¹¹

La vía de infección más frecuente es la vaginal ascendente. Estudios realizados en membranas de PP espontáneos que terminaron en cesárea encontraron altos porcentajes de infección ocasionada por los mismos gérmenes que se encuentran en vagina. Los porcentajes de cultivos positivos resultaron en proporción inversa a la edad gestacional (EG): 60% positivos a las 23 y 24 semanas y menos frecuente alrededor de las 34 semanas de EG.¹³⁻¹⁵

También se encontraron gérmenes que acompañan a las vaginosis bacterianas como *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, Bacteroides, Peptoestreptococcus, Tricomonas, *Escherichia Coli* y *Streptococos* del grupo B.

En cuanto a los factores genéticos se encontró una hipersensibilidad para la respuesta a la infección y una mayor presencia de polimorfismo para el alelo del Factor de Necrosis Tumoral alfa 308 (FNT α 308) en mujeres de ascendencia africana e hispana que además presentan mayor frecuencia de vaginosis bacteriana.¹⁶⁻¹⁸

4.2. Embarazos mayores a 32 semanas

Presentan menor morbilidad y menor probabilidad de recaída. Se vinculan frecuentemente a mayor volumen uterino: polihidramnios y gestaciones múltiples.

Se asocian además con metrorragias del primer y segundo trimestre, traumatismos y hábitos de vida perjudiciales como violencia, excesos laborales, consumo de tabaco y drogas.^{11,19,20}

Grado de recomendación	Fortaleza de la recomendación
A extremadamente recomendable	Basada en categoría de evidencia I
B recomendación favorable	Basada en evidencia II
C recomendación favorable pero no concluyente	Basada en evidencia III
D sin evidencia adecuada de investigación	Basada en evidencia IV

5. Etiopatogenia

Mecanismo patogénico implicado en la infección asociada al trabajo de PP²¹. (Algoritmo 1)

6. Factores de riesgo para el nacimiento pretérmino

Antecedentes de partos pretérminos anteriores.
 Antecedente de aborto tardío (posterior a las 17 semanas).²²
 Antecedente de fetos muertos.²²
 Antecedentes de ruptura prematura de membranas.²²
 Factores uterinos (como malformaciones).
 Conización cervical.
 Bajo nivel socioeconómico.
 Edad materna ≤ 18 a ≥ 40 años.
 Stress, abuso doméstico, violencia familiar.
 Índice de masa corporal inicial bajo (<percentil 10).
 Tabaquismo, alcoholismo y abuso de sustancias tóxicas.
 Intervenciones quirúrgicas abdominales durante el embarazo.
 Infecciones urinarias.
 Pielonefritis.

Vaginosis bacteriana.

Infecciones de transmisión sexual.

Embarazo doble o múltiple.

Polihidramnios.

Traumas físicos o emocionales graves.

Metrorragias del primer o segundo trimestre.

7. Acciones a desarrollar

Debemos encarar la prevención del NP desde los tres niveles de atención:

Nivel primario: se refiere a todas aquellas acciones que se realicen a fin de **eliminar o disminuir factores de riesgo en la población general** sin antecedentes de NP. Podemos actuar en etapa preconcepcional o en etapas tempranas del embarazo.

Nivel secundario: se refiere a las acciones de **diagnóstico y prevención tempranos de enfermedades recurrentes en personas con riesgo demostrado**. Es decir aquellas pacientes que ya presentaron un embarazo con un NP o que presentan otros factores de riesgo.

Nivel terciario: Son las acciones destinadas a **reducir**

Algoritmo 1. Mecanismo patogénico

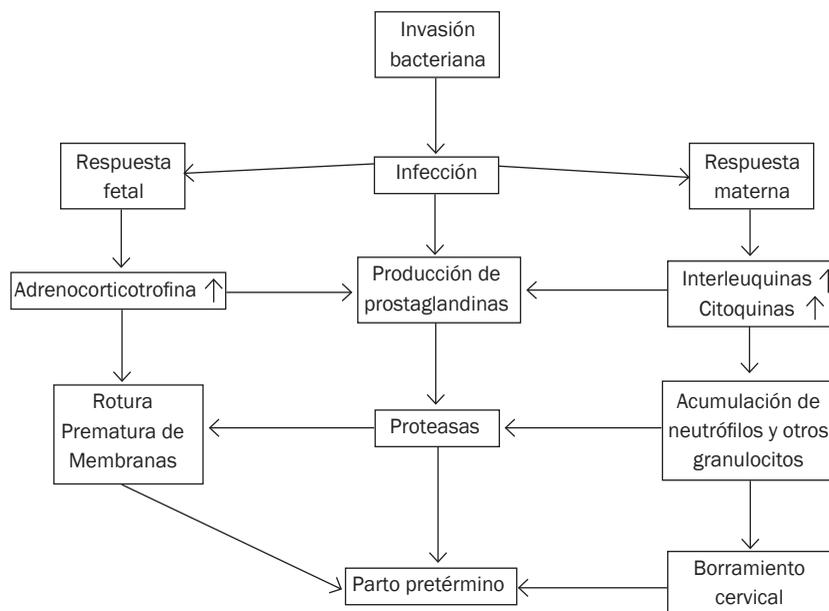


Tabla 1. Posibilidad de recidiva según antecedente obstétrico de PP:¹²

Un hijo anterior o primer hijo	Segundo hijo	Riesgo de prematuridad
No pretérmino	-	4,4%
Pretérmino	-	17,2%
No Pretérmino	no pretérmino	2,6%
Pretérmino	no pretérmino	5,7%
Pretérmino	pretérmino	28,4%

la morbilidad y la mortalidad después que se ha producido el daño. Es decir una vez que se ha desencadenado una amenaza de PP o un trabajo de PP.²²⁻²⁴

7.1. Acciones a Nivel Primario

7.1.1. Estilo de vida y conductas

Evitar adicciones, tabaco, alcohol y drogas. Derivación a consultorio de cesación tabáquica, psicología.

Mejorar condiciones laborales y de vida (stress).²⁵⁻²⁸

7.1.2. Suplementos nutricionales

Se ha observado que en poblaciones con una alimentación rica en ácidos omega 3 el embarazo se prolonga una semana en relación a poblaciones con otra alimentación.^{29,30}

7.1.3. Cuidado odontológico

Si bien las investigaciones no llegan a conclusiones definitivas se aconseja tanto en la etapa preconcepcional como durante las gestación una consulta odontológica para asegurar una correcta salud bucal en la embarazada.³¹

7.1.4. Pesquisa de infecciones urinarias, bacteriurias asintomáticas

Búsqueda de infección del tracto urinario para detectar y tratar las infecciones urinarias en etapas precoces del embarazo. Se ha encontrado fuerte asociación entre infecciones urinarias altas y PP.

Realizar *screening* para detectar la presencia de bacteriuria en la primera visita a todas las embarazadas. Se debe solicitar un urocultivo alrededor de las 12 semanas de EG. Recomendación A.³¹⁻³⁷

Las embarazadas asintomáticas y las embarazadas de bajo riesgo no deben ser sometidas a tamizaje para vaginosis bacteriana.³⁷

7.1.5. Examen digital

Los hallazgos actuales sugieren que el examen digital no es efectivo como predictor de PP en mujeres que no presentan factores de riesgo.³⁸

No hay evidencia de beneficio con el tacto digital rutinario.^{39,40}

7.1.6. Medición de la longitud del cuello uterino

El resultado del análisis de numerosos trabajos de ecografía transvaginal (TV) aplicado a la población general indica que tienden a ser poco satisfactorias en las poblaciones de bajo riesgo, con un valor predictivo positivo bajo.^{41,42}

7.2. Acciones a Nivel Secundario

7.2.1. Estilo de vida

Se aconseja a las embarazadas con factores de riesgo que eviten las jornadas laborales prolongadas, en especial si su actividad se realiza parada durante largos periodos, así como evitar los trabajos que impliquen actividad durante las horas de la noche.^{25,27}

7.2.2. Suplementos nutricionales

Se sugiere una alimentación completa con todos los nutrientes vitaminas y minerales. Últimamente se han encontrado beneficios con la suplementación con ácidos omega 3 en el embarazo en pacientes con antecedentes de PP.⁴³

Actualmente se llevan a cabo investigaciones que puedan establecer mayores niveles de evidencia en este tema.

7.2. Examen digital

El examen digital rutinario en pacientes con alto riesgo es controvertido, sin embargo no parece aumentar el riesgo de RPM o ascenso de gérmenes. No hay evidencia de beneficio con el tacto digital rutinario.⁴⁴ NE1B

7.2.3. Antibioticoterapia en vaginosis bacteriana

Las embarazadas con alto riesgo de experimentar PP pueden resultar beneficiadas con el tamizaje y el tratamiento para vaginosis bacteriana.

Se propone el siguiente esquema de tratamiento:

- Metronidazol 500 mg vía oral dos veces por día (1 gr/día) durante siete días o,
- Clindamicina 300 mg vía oral dos veces por día (600 mg/día) durante siete días.

El test debe repetirse al mes para confirmar la eficacia del mismo.³⁷

7.2.4. Uso de progesterona en prevención secundaria

El uso de progesterona podría ser útil en aquellas pacientes con antecedentes de PP o con cuello uterino acortado. Desde la aparición del primer trabajo en el año 1956 (Csapo A)⁴⁵ se han publicado numerosos estudios al respecto. En los últimos años se halló evidencia suficiente que sustenta el uso de la progesterona en pacientes con antecedentes de PP con el objetivo de prevenir un NP posterior.⁴⁶⁻⁴⁸

No se han encontrado efectos adversos fetales con el uso de la progesterona. No se halló asociación entre exposición a las hormonas sexuales en el primer trimestre y malformaciones genitales externas. Aquellas mujeres expuestas a las hormonas sexuales después de la concepción mediante fertilización asistida no aumentaron el riesgo fetal de malformaciones en primer trimestre.^{49,50}

Las recomendaciones del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) indican que es importante ofrecer el uso de la progesterona para la prolongación del embarazo solamente a mujeres con historia documentada de PP espontáneos < de 37 semanas.

Son necesarios mayores estudios para evaluar la mejor preparación, dosis, vía de administración así como otras indicaciones en su uso para la prevención de esta entidad.⁵¹

En cuanto a los resultados neonatales se ha encontrado disminución de la incidencia de HIV y de peso inferior a los 2500 g.

Finalmente, sobre la base a la evidencia actual:⁵²⁻⁵⁵

- 1) Las mujeres con riesgo de PP deben ser alentadas a participar en estudios para valorar el rol de la progesterona como reductora de los riesgos del mismo.
- 2) Las pacientes deben ser informadas sobre la falta de conocimiento en los resultados neonatales y sobre la dosis y vía de administración. Y aquellas con cuello corto sobre los beneficios encontrados con el uso de progesterona para prevenir el PP.
- 3) Las mujeres y los médicos tratantes deben saber que aquellas con antecedente de PP previo y/o cuello uterino <15 mm a las 22-26 semanas (diagnosticado por ecografía NP) podrían ser candidatas para el uso de progesterona.
- 4) Si se opta por el uso de progesterona las dosis serán las siguientes:
 - a. Para prevención en mujeres con historia de parto pretérmino previo: 17 α hidroxiprogesterona 250 mg IM semanal o progesterona micronizada 100 mg intravaginal al día.
 - b. Para prevención en mujeres con cuello <15mm detectado por ultrasonografía TV a las 22-26 semanas: progesterona micronizada 200 mg intravaginal por día.

7.2.5. Ecografía TV para medición de longitud cervical

La evaluación seriada semanal por ultrasonografía TV entre las 16 y 18,6 semanas de gestación predice el parto pretérmino espontáneo antes de las 35 semanas de gestación en mujeres de alto riesgo^{7,42,56} NE2.

Según las últimas recomendaciones:

- La vía TV es de elección para la valoración ecográfica del cérvix utilizando la medida más corta de la longitud cervical. NE2B
- Su realización está indicada en pacientes con alto riesgo de PP ya que el acortamiento de cuello se asocia con aumento del riesgo de NP. NE2B
- La ecografía TV tiene un alto valor predictivo negativo si la longitud cervical es de 3 cm o más después de las 24 semanas de EG. Esta información debe ser utilizada para evitar internaciones innecesarias. NE2B^{57,58}
- La medición TV es superior a la digital para predecir PP. El examen digital y el ultrasonográfico deben complementarse al considerar posición reblandecimiento y dilatación, sobre todo en embarazos con EG \geq 34 semanas.²³

7.2.6. Cerclaje

Es necesario poder diagnosticar cuales son las pacientes que se beneficiarían con el procedimiento.

La revisión Cochrane⁵⁹ concluye que (NE4 Recomendación C):

- Hasta que no se disponga de mayor información no se debe ofrecer el cerclaje a pacientes de bajo riesgo.
- El cerclaje cervical debe cumplir un rol en las pacien-

tes con muy alto riesgo de aborto durante el segundo trimestre debido a un factor cervical (pérdidas en el segundo trimestre o acortamiento progresivo del cuello uterino diagnosticado por ecografía TV del cuello uterino).

- Es muy difícil determinar cuáles son las mujeres que abortarán debido a un factor cervical. Es posible que se trate a mujeres en forma innecesaria.
- La evidencia disponible hasta el momento no alcanza para adoptar conclusiones firmes.

Estudios recientes han encontrado relación entre éxito del cerclaje y la baja concentración de Interleuquina 8 en las secreciones cervicovaginales. Se considera que el cerclaje estaría indicado solo en ausencia de infección.^{22,59}

7.3 Acciones a Nivel Terciario

Consisten en diagnosticar tempranamente los signos de amenaza de PP e indicar el tratamiento en forma oportuna.

7.3.1. Test de fibronectina

El test para fibronectina posee alta especificidad y baja sensibilidad para un punto de corte de 50 ng/ml. NE1A

La presencia de fibronectina (>50 ng/ml) en la secreción cervicovaginal representa un riesgo incrementado para NP. Su excelente valor predictivo negativo es tranquilizador, especialmente dentro de un período de 15 días posterior a la toma de la muestra. Es clínicamente útil para descartar NP en pacientes sintomáticas, lo que evitaría tratamientos innecesarios.^{12,60}

No contamos aún con la posibilidad de su utilización en nuestra institución.

7.3.2. Ecografía transvaginal en mujeres sintomáticas

La medición de la longitud del cérvix a través de la ultrasonografía transvaginal es más apropiada que el examen digital para la evaluación del riesgo de NP en pacientes con membranas intactas.²³

Se toma como punto de corte para predecir PP las siguientes longitudes cervicales mediante ecografía transvaginal:

En embarazos < 32 semanas: \leq 25 mm.

En embarazos \geq 32 semanas: \leq 15 mm.

La fibronectina fetal y la ultrasonografía transvaginal fueron poco exitosas para predecir PP pero resultaron sumamente útiles para identificar a aquellas pacientes que no presentaron riesgo inmediato de PP evitando así intervenciones innecesarias.⁶¹

8. Conducta en pacientes sintomáticas

8.1. Diagnóstico clínico de la Amenaza de

Parto Pretérmino

Se efectuará el diagnóstico de APP ante:

- Presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 2 en 10 minutos, 4 en 20 minutos u 8 en 60

minutos, acompañadas de cualquiera de los siguientes ítems:

- rotura de membranas
- dilatación cervical ≤ 3 cm
- borramiento $\leq 50\%$ ó cambios cervicales detectados en exámenes seriados entre las 20 y 36,6 semanas de gestación.⁶²

Si es posible, completar el examen de cérvix con ecografía transvaginal sobre todo cuando la contractilidad no es franca o las modificaciones cervicales son dudosas.

Si la ecografía TV muestra una longitud cervical ≥ 3 cm independientemente de la EG, se evitará la internación de la paciente.

Si hay dudas se aconseja reevaluar a la paciente después de una o dos horas en reposo.

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 física y de consultar nuevamente ante el reinicio de la sintomatología. Se citará en 7 días para control por consultorios externos.

Si por el contrario el cuadro persiste, se procederá a la internación en sector de urgencias.

8.1.1. Condiciones para la uteroinhibición de la APP:

- Diagnóstico de APP.
- Edad gestacional entre 20 y 36 semanas.
- Ausencia de contraindicaciones médicas u obstétricas para la uteroinhibición (Tabla 2).
- Ausencia de contraindicaciones para el uso de los agentes tocolíticos (Tabla 4).

Metas de la uteroinhibición de la APP: 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 (SDR) en el neonato.

La principales metas a corto plazo de la terapia de inhibición son:⁶³

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

Tabla 2. Contraindicaciones para la inhibición de la amenaza de PP

Absolutas	Relativas
Infección ovular	Metrorragia
Muerte fetal	RCIU
Malformación fetal incompatible con la vida (ej.: anencefalia)	Madurez pulmonar fetal comprobada
Sufrimiento fetal	Cuadro de HTA severa

8.1.2. Evaluación clínica y obstétrica:

Se realizará una completa anamnesis en la historia clínica de la paciente a los fines de determinar presencia de factores de riesgo para prematuridad, detallar tiempo transcurrido y circunstancias de inicio de la sintomatología, presencia de secreciones vaginales y/o pérdida de líquido amniótico.

Examen clínico general: TA, temperatura, frecuencia cardíaca, Estado general y nutricional, signos y síntomas asociados (disuria, polaquiuria, PPRB, etc.).

Examen obstétrico: tono uterino, contractilidad, presentación fetal, auscultación fetal. Examen genital completo: especuloscopia para visualizar cuello y observar la presencia o no de líquido amniótico a fin de descartar rotura prematura de membranas (RPM). En caso de dudas, se procederá a la toma de material de fondos de saco vaginal o cervical sobre portaobjetos para realizar Prueba de Cristalización y pH. Eventualmente, evaluación ecográfica del volumen de LA.

Se ubicará a la paciente en reposo, preferentemente en decúbito lateral en ambiente aislado y tranquilo.

8.1.3. Controles materno-fetales durante el tratamiento de ataque

TA horario.

Temperatura axilar horaria.

Contractilidad y tono uterinos horarios.

Frecuencia cardíaca materna cada 20 minutos.

Frecuencia cardíaca fetal cada 20 minutos.

Constatar posibles pérdidas por genitales externos: sangre (descartar desprendimiento placentario), líquido amniótico (RPM).

Control estricto del ingreso hídrico y fluidos endovenosos administrados, prevenir sobrecargas.

Laboratorio de guardia: hemograma, glucemia al acecho (aunque no se encuentre en ayunas), sedimento urinario, toma de material para urocultivo (remitir a la brevedad para bacteriología) y 2 tomas simultáneas para hemocultivo en caso de presentar fiebre de $\geq 38^\circ\text{C}$ (1 de cada brazo, según técnica).

Con glucemia normal, reiterar determinación en 12 h. En pacientes diabéticas, c/2 hs.

Ecografía obstétrica: edad gestacional, volumen de LA, ubicación fetal, movimientos corporales y respiratorios, ubicación y grado de madurez placentaria.

Monitoreo fetal electrónico: en embarazos ≥ 32 semanas.

8.1.4. Reposo en cama

No existe evidencia que respalde la indicación del reposo en cama para prevenir o tratar la APP.⁶⁴ No debe recomendarse la hidratación endovenosa y/o la sedación para reducir el PP ni para diferenciar el verdadero del falso trabajo de PP.⁶⁵

8.2. Terapia tocolítica en la APP

Las revisiones sistemáticas acerca de la terapia to-

colítica concluyen que aunque los tocolíticos pueden prolongar el embarazo, no está demostrado que mejoren los resultados perinatales y además pueden tener efectos adversos en las embarazadas.

Sin embargo en algunas mujeres pueden retrasar el parto el tiempo necesario para administrar corticoides, que es una intervención claramente beneficiosa.

Por lo tanto, como regla general, se deben administrar tocolíticos y éstos deben usarse concomitantemente con los corticoides. Está discutido cuál es la EG en que deben comenzarse a usar los tocolíticos. No existe consenso acerca de cuál es la menor edad gestacional límite para su administración.^{66,67}

Es conveniente comenzar la terapia tocolítica con atosiban. De no existir la posibilidad de utilizar esta droga sería adecuado indicar hexoprenalina. En caso de fracaso de la uteroinhibición con atosiban o hexoprenalina y si no presenta contraindicaciones utilizar indometacina como droga de segunda elección (ver sus contraindicaciones). De acuerdo a la disponibilidad de neonatología de la institución se puede considerar prolongar la uteroinhibición más allá de las 34 semanas.

Si comienza con contractilidad después de finalizada la tocólisis, se puede repetir la misma pero convendría cambiar la droga uteroinhibidora utilizada en la primera ocasión a la vez que se descartan otras causas desencadenantes del PP (ej.: desprendimiento placentario, infecciones, etc.). No se aconseja reiterar la tocólisis por tercer vez (excepto falta de sostén neonatólogo en la institución).

8.2.1. Atosiban

Atosiban es un antagonista competitivo del receptor de ocitocina.^{68,69}

Tiene menor cantidad de efectos adversos en la madre y por ello es el de primera elección. Los efectos adversos pueden ser náuseas, mareos y cefaleas. Se considera que atosiban puede prolongar el embarazo entre 48 h. y 7 días.⁷⁰ Múltiples estudios han investigado la utilidad de esta droga, y han demostrado que es eficaz en retrasar el parto en 24, 48 horas y 7 días, comparado con un placebo y con ritodrina.⁶⁸

Debe ser administrado en 3 etapas⁷¹ (Tabla 3)

Ha demostrado seguridad tanto en el perfil materno como en el fetal. Actualmente representa un avance en tocolíticos disponibles y debe ser considerado como de primera elección en el manejo de la APP.^{72,73} tal como ocurre en el Reino Unido de Gran Bretaña y resto de Europa.⁷⁴

8.2.2. Agentes β miméticos: hexoprenalina, ritodrine e isoxuprina

Según las investigaciones más recientes, la indicación del uso de ritodrine (u otro beta-mimético) estaría limitado al manejo de una APP sin otras complicaciones entre las 24 y 34 semanas. Los trabajos sugieren que se reduce el número de partos en las primeras 48 horas desde el co-

mienzo del tratamiento pero no se observó reducción en 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.^{68,75,76}

Atosiban y hexoprenalina fueron igualmente eficaces en detener las contracciones, pero el grupo atosiban presentó muchos menos efectos adversos.⁷⁷

8.2.3. Bloqueantes cálcicos: nifedipina

Es el bloqueante de los canales de calcio más comúnmente utilizado en tocólisis. 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.⁷⁸⁻⁸⁴

8.2.4. Sulfato de magnesio

No se encontraron beneficios con el uso de esta droga, es inefectivo para retrasar el nacimiento prematuro y aumenta la mortalidad fetal.⁸⁵⁻⁸⁷

8.2.5. Indometacina

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Se usa en pacientes con refractariedad a otros tratamientos, cuya ecografía actualizada haya demostrado un volumen normal de LA y con amenorreas <32 semanas. Se deberá realizar ecocardiograma fetal y ecografía obstétrica a fin de valorar LA. Dentro de los efectos adversos se describen oligoamnios y cierre del ductus arterioso fetal (se encontró en un 50% de los embarazos >32 semanas).

En cuanto a los efectos maternos, los mismos son raros y sus contraindicaciones son alergia a la medicación, úlcera péptica, disfunción hepatocelular, alteraciones hematológicas (plaquetopenia) o renales.

La indometacina, utilizada con cuidado (menos de 48 horas de terapia, y <32 semanas de EG) es una droga relativamente segura y un agente tocolítico efectivo.⁸⁸⁻⁹⁰

8.2.6. Progesterona

No existe evidencia suficiente que sustente el uso de progesterona como tratamiento de las pacientes sintomáticas. Los dos trabajos publicados a la fecha que figuran en la revisión Cochrane tienen número muy pequeño para llegar a conclusiones válidas y sus resultados fueron contradictorios.^{91,92}

El beneficio de añadir progesterona intravaginal como tratamiento a las pacientes con APP (grupo de alto riesgo de parto prematuro) todavía no ha sido demostrado.⁹³

8.3. Inducción de la maduración pulmonar fetal (MPF)

La terapia antenatal con corticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal disminuye la mortalidad, el síndrome de SDR y la HIV en niños prematuros.

Estos beneficios se extienden a EG comprendidas entre 24 y 34,6 semanas.^{94,95} (NE1)

La betametasona se empleará como droga de elección para la inducción de la MPF96 NE 4 Recomendación A.

No existen pruebas que refuercen el criterio de aplicar dosis semanales.⁹⁷ (NE 1A)

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 randomizados, este esquema no debe administrarse en forma rutinaria.^{98,99}

Estudios recientes randomizados controlados para

única dosis o dosis múltiples cada 14 días encontraron que las dosis múltiples no mejora los resultados de los recién nacidos pretérminos, en cambio se asociaron a disminución del peso, talla y circunferencia cefálica al nacimiento. Por lo tanto las dosis múltiples no son recomendadas.⁹⁹⁻¹⁰²

Si se prolonga 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 NP especialmente si la dosis fue administrada con anterioridad a las 26 semanas.⁹⁵ (NE 3. Recomendación B)

Tabla 3. Terapia tocolítica para el manejo de la APP

Medicación	Mecanismo de acción	Dosis
Atosiban	Atosiban es un antagonista competitivo del receptor de ocitocina	3 etapas: <i>Paso 1:</i> inyección inicial EV de una ampolla de 0,9 ml (solución para inyección EV) a pasar en no menos de un minuto. <i>Paso 2:</i> dosis de carga y de mantenimiento hasta 19 hs (4 ampollas de 5 ml diluidas en 180 ml) Durante 3 h: velocidad de infusión a 24 microgotas/minuto. Luego hasta terminar a 8 microgotas/minuto <i>Paso 3:</i> dosis infusión de mantenimiento hasta completar 48 hs (5 ampollas de 5 ml diluidas en 225 ml) Velocidad de infusión 8 microgotas/minuto.
Hexoprenalina	β 2 adrenérgico receptor agonista simpático mimético Disminuye el calcio iónico	Comenzar con una infusión de 4 ampollas de 25 mcg de hexoprenalina cada una diluidos en 500 ml de solución de dextrosa al 5% o solución fisiológica (100 mcgr/500 ml) a una dosis de 0,075 mcg/min (es decir a 7 gotas por minuto). Esta dosis puede aumentar según la respuesta uteroinhibidora considerando el pulso de la paciente en un máximo de 120 latidos por minuto hasta 0,3 mcgr/min (30 gotas por minuto). Esta infusión se prolongará un máximo de 12 h.
Isoxuprina	β 2 adrenérgico receptor agonista simpático mimético Disminuye el calcio iónico	100 a 400 microgramos por minuto: 10 ampollas de 10 MG c/u en 500 CC de solución de dextrosa al 5%, a goteo inicial de 10 gotas/minuto equivalentes a 100 microgr.
Sulfato de magnesio	Antagonista del calcio Intracelular	4 a 6 g dosis de ataque; entre 2 a 4 g IV por h
Terbutalina	Similar isoxuprina	0,25 a 0,5 mg SC cada tres o cuatro h
Ritodrine	Similar isoxuprina	50 μ hasta un máx. de 350 μ /min IV
Nifedipina	Bloqueante de los canales de calcio	5 a 10 MG SL cada 15 a 20 minutos (hasta cuatro veces), luego 10 a 20 MG oral cada cuatro a seis h
Indometacina	Inhibidor de las 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.

IV= intravenoso; SC= subcutaneo; SL= sublinguals.

Se realizará en todo embarazo con Amenaza de Parto Pretérmino entre las 24 y 34,6 semanas de gestación y en aquellos mayores a 34 semanas que presenten un análisis de líquido amniótico por amniocentesis compatible con inmadurez pulmonar fetal.

Recientemente se estableció la recomendación de utilizar corticoides en aquellas pacientes que serán sometidas a una cesárea electiva antes de las 38,6 semanas. Recomendación A

Indicaciones de los glucocorticoides:

Se realizará en todo embarazo con Amenaza de Parto Pretérmino entre las 24 y 34 semanas EG o ante un resultado de análisis de líquido amniótico por amniocentesis que informe inmadurez pulmonar en embarazos mayores a 34 semanas.

Dosis y vía de administración de los glucocorticoides:¹⁰³

Betametasona: 12 mg (6 mg fosfato y 6 mg acetato) IM c/24 h dos dosis (total: 24 mg)

Dexametasona: 6 mg IM c/ 12 h por cuatro dosis (total: 24 mg)

Contraindicaciones de los glucocorticoides:

Absolutas: ITBC en actividad, porfiria, descompensación diabética.

Precauciones: diabetes (se deberá incrementar la fre-

cuencia de los controles glucémicos y se ajustará en base a ellos las dosis de insulina SC o IV).100-102

8.4. Terapia de mantenimiento después de la tocólisis aguda

La terapia tocolítica de mantenimiento después de un tratamiento exitoso del episodio agudo de amenaza de PP no reduce la incidencia de recurrencia del cuadro ni la del parto prematuro y no mejora el resultado perinatal.^{94,104-107}

Recomendaciones del ACOG para el uso de tocolíticos son:¹⁰¹

- El 80% de las pacientes que impresionan comenzar con un trabajo de PP, no tienen PP.
- Se debe uteroinhibir a la que tenga DU regular con modificaciones cervicales.
- La EG máxima para uteroinhibir debe ser definida por la complejidad neonatal de cada lugar.
- El beneficio de los uteroinhibidores es postergar el parto 24-48 h para facilitar el corticoide y el traslado.
- El uteroinhibidor debe elegirse en base a la EG, condiciones maternas y los potenciales efectos adversos.
- Prolongar la uteroinhibición puede no ser beneficioso para madre ni feto, al igual que repetir cursos de corticoides.

Tabla 4. Efectos colaterales de los agentes tocolíticos

	Maternos	Fetales
Isoxuprina - Hexoprenalina ^{48,49}	Acortamiento de la respiración Nauseas y vómitos Cefaleas-ansiedad Hipokalemia - hipoglucemia hipotensión - taquicardia Arritmias cardíacas Dolor precordial - palpitaciones Edema pulmonar	Hiperinsulinemia Hipoglucemia Aumento de la frecuencia cardíaca fetal
Nifedipina	Náuseas Cefaleas Sofocos Palpitaciones Mareos Hipotensión	
Atosiban	Efectos secundarios mínimos	
Indometacina NE 1b	Nausea - dispepsia - vómitos Contraindicado en: Desórdenes de la coagulación Disfunción hepática Úlcera gastrointestinal Disfunción renal Asma En hipersensibilidad aspirina	Constricción del ductus arterioso Oligoamnios Cierre precoz del ductus Hipertensión pulmonar ⁵⁸

8.5. Tratamiento de sostén en sala de internación

- Reposo en cama.
- Controles de TA, temperatura, FC materna, dinámica uterina, FCF y evaluación cervical digital según sintomatología de la paciente.
- Estudios complementarios: laboratorio, cultivo de orina y cérvico vaginales.
- Búsqueda de vaginosis bacteriana: Se tomará muestra cervicovaginal para análisis con medición de pH, reacción con KOH y visualización directa en busca de flujo vaginal sugerente de infección y, según resultado, se dará tratamiento. El tratamiento de elección es: Metronidazol 2 g única dosis o 500 mg c/8 h por 5 días, VO o Clindamicina VO o vaginal.
- Ecografía obstétrica y de cérvix transvaginal para medición de longitud cervical, dilatación del orificio interno y presencia del signo del embudo en gestaciones <32 semanas.
- Monitoreo fetal semanal en gestaciones ≥32 semanas sin otra patología.
- Detección de condiciones obstétricas o enfermedades sistémicas que condicionen un tratamiento o manejos específicos.
- Evaluación de estudios complementarios realizados al ingreso de la paciente.
- Completar esquema de maduración pulmonar fetal.
- Evaluación cardiológica, clínica y ECG.

Finalizada la uteroinhibición parenteral, la terapia de mantenimiento vía oral no está indicada ya que no disminuye el riesgo de PP, parto recurrente o SDR. Tampoco aumenta el intervalo de tiempo al parto o el peso del recién nacido.

9. Antibioticoterapia en la amenaza de parto pretérmino

Las evidencias publicadas hasta el momento no encontraron beneficios con el uso de antibioticoterapia para prevenir el PP, ni reducción de la mortalidad o la morbilidad en pacientes con membranas intactas.

Los antibióticos no deben ser indicados en forma rutinaria en pacientes con APP sin evidencia clínica de infección.¹⁰⁸

Se recomienda la profilaxis para estreptococo β-hemolítico Grupo B en aquellas pacientes cuyo resultado de cultivo es desconocido y presenta los siguientes factores de riesgo:

- Trabajo de parto pretérmino.
- Fiebre intraparto.
- Rotura prematura de membranas de igual o mayor a 12 h.
- Bacteriuria positiva para estreptococo en el embarazo en curso.

- Paciente con antecedentes de RN con sepsis neonatal por estreptococo β-hemolítico Grupo B en partos anteriores.

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

Para las pacientes sin alergia a la penicilina se recomienda:

Penicilina G 5.000.000 UI IV inicial y luego 2.500.000 UI IV c/4 h hasta nacimiento.

Régimen alternativo:

Ampicilina 2 g IV como dosis inicial y luego 1 g IV c/4 h hasta nacimiento.

Las mujeres con alto riesgo de anafilaxia, deben tratarse con:

Clindamicina 900 mg IV c/8 h hasta nacimiento o Eritromicina 500 mg IV c/6 h hasta nacimiento.

Si la susceptibilidad al germen no es conocida, o es resistente a eritromicina o clindamicina debe utilizarse vancomicina 1 g IV cada 12 h hasta el nacimiento.^{109,110}

10. Trabajo de parto pretérmino

10.1 Diagnóstico clínico

- Dinámica uterina igual o mayor a la descrita para la definición de amenaza de parto prematuro, pero con modificaciones cervicales tales como:
- Borramiento del cérvix mayor al 50% y una
- Dilatación ≥ 4 cm.

Se indica internación inmediata y comunicación con Neonatología.

10.2 Atención del trabajo de parto prematuro

Condiciones obstétricas: En los partos prematuros se eleva significativamente el porcentaje de presentaciones distócicas.

Cualquier presentación que no sea cefálica/vértice debe ser indicación de operación cesárea, al igual que cualquier otra contraindicación obstétrica para parto vaginal.

Peso fetal: No existen evidencias claras que la cesárea tenga ventajas respecto al parto vaginal en fetos de bajo o muy bajo peso.

Atención del parto: Se recomienda control estricto de la FCF con monitoreo fetal electrónico intermitente. No existen evidencias que el uso de episiotomía amplia o rutinaria tenga beneficios en la APP.³⁵ Se recomienda el manejo activo del 3^{er} estadio con ocitocina para prevención de la hemorragia posparto.

11. Recurrencia de parto pretérmino

Se define como la ocurrencia de dos o más nacimientos antes de las 37 semanas completas. La evaluación de

una paciente con un NP previo comienza con un análisis de las circunstancias obstétricas responsables de esa complicación.

Es necesario realizar una exhaustiva historia clínica y determinar si fue espontáneo, con membranas intactas o con RPM o indicado por causas maternas y/o fetales (ej.: preeclampsia, RCIU) y será muy importante lograr establecer la EG en que ocurrió, ya que cuanto menor sea ésta, mayor será el riesgo de recurrencia.^{111,112}

El riesgo será particularmente alto con un pretérmino previo <28 semanas; RR 10,6 (95% CI 2,9-38,3).

Toda mujer con un antecedente de nacimiento entre las 16 y 36 semanas, hayan nacido vivos o muertos, deberá ser considerada como posible recurrencia de prematuridad.^{113,114}

El riesgo será mayor, si la mujer cuenta en sus antecedentes con más de un PP. Si se ha tenido dos prematuros <30 semanas, el riesgo de recurrencia se ha estimado en 57%, si fueron entre las 33 y 36,6 semanas podrá estimar un 38% de recurrencia.

Bibliografía

1. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe OH. El parto Pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. *Pan Am J Public Health* 1999;5(6):373-385.
2. The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE Working Group) has developed a system for grading the quality of evidence (GRADE Working Group 2004, Schünemann 2006b, Guyatt 2008a, Guyatt 2008b). The BMJ encourages authors of clinical guidelines to use the GRADE system (www.bmj.com/advice/sections.shtml). The Cochrane Collaboration has adopted the principles of the GRADE system for evaluating the quality of evidence for outcomes reported in systematic reviews **ver!!!!!!**
3. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339:313-20.
4. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris Requejo J, Rubens C, Menon R y Van Look PFA. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull 31 World Health Organ* 2010;88:31-38.
6. Fuente DEIS Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Estadísticas Vitales. Información Básica-Año 2009. Serie 5-Número 53. Buenos Aires, República Argentina. Noviembre de 2010. <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro53.pdf>
7. Owen J MD. Cap 5: Valoración ecográfica del cuello uterino como método de predicción del parto pretérmino. En Iams JD: Parto pretérmino. *Clínicas de Perinatología* 2003;4:725-746.
8. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113(Suppl 3):17-42.
9. Valenti EA, Casasco G., Dericco M, et al. Resultados obstétricos de los diferentes tipos de nacimientos pretérmino” presentado en XXVI Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia-FASGO 2009 y publicado en el libro del Congreso con el N° 132.
10. Laterra C, Susacasa S, Frailuna MA, Ramírez Almanza S, Flores L, Barrere MB, Araujo MJ, Di Marco I, Valenti E. Amenaza de Parto Prematuro: Prevalencia de Factores de Riesgo. *Revista Sardá. Resúmenes de las Jornadas 75 Aniversario de la Maternidad Sardá. 1ra. parte.* p 27. Disponible en: redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/912/91218702006.pdf
11. Huddleston KW, Sánchez-Ramos L, Huddleston JF. Tratamiento del parto pretérmino. *Clínicas de Perinatología* 2003;(4):795-816.
12. Obstetric Guideline A2 Preterm Labor British Columbia Reproductive Care Program, march 2005: 1-18. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rscac/dss/bc2-eng.php>
13. Romero R, Sirtori M, Oyarzum E, et al. Infection and labor: V. Prevalence, Microbiology, and Clinical Significance or Intraamniotic Infection in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;16:817.
14. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:86-90.
15. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth: Maternal Systemic Inflammatory Response in Normal Pregnancy and Preterm Labor and Delivery. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/557080_13
16. Gómez LM, Sammel MD, Appleby DH, Elovitz MA, Baldwin DA, Jeffcoat MK, Macones GA, Parry S. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):386.e1-6.
17. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1504-8; discussion 3A.
18. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(Suppl 2):57-62.
19. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality of Twins and Singletons by Gestational Age: A Varyng-Coefficient Approach. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1107-1116.
20. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Parametric modelling of neonatal mortality in relation to size at birth. *Statistics in Medicine* August 2001;20(16):2455-2466. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.858/abstract>
21. Pararas, M., Skevaki, C., Kafetzis, D. Preterm birth due to maternal infection causative pathogens and

- modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:562-569.
22. 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(9607):164-175.
 23. Gómez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, Espinoza J, Chaiworapongsa T, González R, Iams JD, Rojas I. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2007;20(2):167-73.
 24. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
 25. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Breart G, Employment, Working Conditions, and Preterm Birth: Results From the EUROPOP Case-Control Survey EUROPOP Group. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:395-401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1732750/>
 26. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b1081 dot10.1136/bmj.b1081. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1081.abstract>
 27. Launer LJ, Villar J, Kestler E, DeOnis M. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospectie study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:62-70.
 28. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, et al. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol* 2005;106:1279-88.
 29. Olsen SF Is Supplementation with Marine Omega-3 Fatty Acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clinical Obstetrics and Gynecology* December 2004;47(4):768-774.
 30. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-479.
 31. Casini S, Lucero GA, Hertz M, Andina E Guía de control prenatal. Embarazo normal. *Rev Hosp Mat Infant Ramón Sardá* 2002;2151-62. Disponible en: www.sarda.org.ar/content/download/795/5719/file/51-62.pdf
 32. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B 3rd. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* Jan 2002;65(2):241. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2002/0115/p241.html>
 33. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:581-91.
 34. Jones LA, Woodman PJ, Ruiz HE. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Updated: Dec 9, 2009. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>
 35. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Prevención del parto prematuro. Santiago de Chile. Ministerio de Salud. 2005.
 36. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.
 37. SOGC Clinical Practice Guideline. Nº 211: Yudin MH, Money DM; Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Aug;30(8):702-16. English, French. PubMed PMID: 18786293. Disponible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui211CPg0808.pdf>
 38. 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. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7916399.
 39. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989. Chapter 44:pp.694-695.
 40. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989. Chapter 44:pp.730-745.
 41. 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 risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
 42. Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:586-96.
 43. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Glud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG*. 2000;107(3):382-95. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10740336.
 44. Holbrook RH, Lirette M, Creasy RK eds. Weekly examination in patient at high risk of preterm delivery. En: *Proceedings of the Society of Perinatal Obstetrics*; 1985, Jan 31- Feb 2; New York: Thieme, 1985.
 45. Csapo A. Progesterone "block". *American Journal of Anatomy* 1956;98:273-291. doi: 10.1002/aja.1000980206
 46. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348(24):2379-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802023>
 47. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by

- vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):419-24.
48. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-469. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067815>
 49. Christian MS, Brent RL, Calda P. Embryo-fetal toxicity signals for 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in high-risk pregnancies: a review of the non-clinical literature for embryo-fetal toxicity with progestins. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(2):89-112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437208>.
 50. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):141-9.
 51. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;112(4):963-5.
 52. Farine D, Mundle WR, Dodd JM, Basso M, Delisle MF, Grabowska K, Hudon L, Menticoglou SM, Murphy-Kaulbeck LC, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Gagnon R. Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(1):67-71.
 53. Tita ATN, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):219-24.
 54. Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Wing DA, Guzman ER; Vaginal Ultrasound Trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):351.e1-6.
 55. 1American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG District II. Preventing preterm birth: the role of 17- α Hydroxyprogesterone Caproate. Jan 2009. Disponible en: <http://mail.ny.acog.org/website/17PResourceGuide.pdf>.
 56. 1Owen J, for de National Institute of Child Health and Human Development maternal Fetal Medicine Unit Network. Can Shortened mid-trimester cervical length predict early spontaneous preterm birth? (abstract 118) *Soc Gynecol Investig* 2002;9:103A.
 57. SOGC Clinical Practice Guidelines n°102. Van den Hof M, Crane J. Ultrasound cervical assessment in predicting preterm birth. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001;23(5):418-21.
 58. SOGC Commettee opinion N°103. Van den Hof M, Demianczuk NN. Content of a complete obstetrical ultrasound report. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001;23(5):427-28.
 59. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Sutura cervical (cerclaje) para prevenir la pérdida de embarazo en mujeres (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 60. Lockwood CJ. Overview of preterm labor and delivery. Up to Date. Última revisión sep 2010. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-preterm-labor-and-delivery?source=search_result&selectedTitle=8%7E150
 61. 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://text.nlm.nih.gov/ftsr/directBrowse.pl?collect=epc&dbName=ptermsum>
 62. Creasy RK, Herron MA. Prevention of preterm birth. *Semin Perinatol*. 1981 Jul;5(3):295-302. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7025219>.
 63. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):869-77.
 64. Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Reposo en cama en los embarazos con feto único para la prevención de nacimientos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
 65. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hidratación para el tratamiento del parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 66. Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolíticos para la sospecha de distrés fetal intraparto (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
 67. Anotayanonth S, Subhedhar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub2.
 68. Warwick Giles W, Bisits A The presente and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(5):857-868. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.03.011. Disponible en <<http://www.sciencedirect.com>>
 69. Meloni A, Melis M, Alba E, Deiana S, Atzei A, Paoletti AM, Capobianco G, Dessole S, Benedetto Melis G. Medical therapy in the management of preterm birth. *J Mater-Fet Neonat Med* 2009;22(3):72-76.
 70. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En:

- 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
71. Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J* 2006;47(5):361-6. Disponible en PubMed PMID: 16645683.
 72. Bittar RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31(8):415-22. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0100-72032009000800008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>
 73. Romero R, Sibai BM, Sánchez Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, 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.
 74. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37.
 75. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2002 Oct. Disponible en: <<http://www.rcog.org.uk/guidelines>>
 76. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 1A. Beta-agonists for the care of women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, January 1997.
 77. Afschar P, Schöll W, Bader A, Bauer M, Winter R. A prospective randomized trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. *BJOG*. 2004;111(4):316-8. Disponible en: PubMed PMID: 15008765
 78. Papatsonis D, Van Geijn H, Adèr H, Lange F, Bleker O, Dekker G. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234.
 79. Papatsonis D, van Geijn H, Bleker O, Adèr H, Dekker G. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:5-10.
 80. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840-847.
 81. Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, Mueller RC, Cefalo RC. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol* 1993;10(6):450-2.
 82. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brölmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(9):783-8. PubMed PMID: 10535341.
 83. Lamont R, van Eyck J. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):518-9; author reply 519-20.
 84. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110(12):1045-9.
 85. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.pub2. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab000940.html>.
 86. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060. Disponible en <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001060.html>
 87. Gaunekar NN, Crowther CA. Tratamiento de mantenimiento con bloqueantes de los canales de calcio para la prevención del parto prematuro después de una amenaza de trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 88. Berkman, ND, Thorp, JM Jr, Hartmann, KE, et al. Management of preterm labor. Evidence Report/Technology Assessment No. 18 (Prepared by Research Triangle Institute under Contract No. 290-97-0011). AHRQ Publication No. 01-E021. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality. December 2000.
 89. Berkman N, Thorp JM, Lohr KN, Carey TS, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1648-59.
 90. Bukowski R, Saade GR. New Developments in the management of preterm labor. *Seminars in Perinatology* 2001;25(5):272-294. Disponible en: [http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005\(01\)80034-3/abstract](http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005(01)80034-3/abstract)
 91. Borna S, Sahabi N, Borna Sedigheh, et al. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomized controlled trial. *Australian and New Zealand J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.
 92. Facchinetti F, Paganelli S, Comitinit G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:453e1-453e4.
 93. Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY, Arulkumaran S, Khan RN. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):458-63.
 94. Meiorowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *J Matern Fetal Med* 1999;8(4):177-83.
 95. Green-top Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2010 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
 96. Lawson EE. Antenatal Corticosteroids - Too Much of a Good Thing? *JAMA*. 2001;286(13):1628-1630. doi: 10.1001/jama.286.13.1628

97. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. In: Neilson SP, Crowther CA, Hodnett ED, Hofmeyr GJ (eds.) *Pregnancy and childbirth Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Disponible en: The Cochrane Library. The Cochrane Collaboration; Issue 4, September 1997.
98. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs Weekly Courses of Antenatal Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Delivery. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;286(13):1581-1587. doi: 10.1001/jama.286.13.1581
99. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98(1):144-50. También disponible en: <<http://consensus.nih.gov/2000/2000AntenatalCorticosteroidsRevisited112html.htm>>
100. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):717-26.
101. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E, (Coordinators of WAPM Prematurity working group). Recommendations and guidelines for perinatal practice. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation *J Perinat Med* 2008;36:191-196.
102. Sayres WG Jr. Preterm labor. *Am Fam Physician*. 2010 Feb 15;81(4):477-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148502>.
103. Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2002 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>.
104. 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.
105. 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.
106. Schmitz T, Cabrol D. Tocolysis. Atosiban, an oxytocin-receptor antagonist. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001;30(3):238-45. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397999>>
107. 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. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397997>>
108. 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.
109. Reisner DP, Haas MJ, Zingheim RW, Williams MA, Luthy DA. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1335-43.
110. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1344-54.
111. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, Mittal P, Than NG, Espinoza J, Hassan SS. Recurrent preterm birth. *Semin Perinatol* 2007;31(3):142-58.
112. Moore LE. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(3):459-71.
113. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
114. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):89-100.