

Amenaza de parto pretérmino

(Actualizado junio 2012)

Nota: reemplaza al documento previo sobre Amenaza de parto pretérmino (2004).

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es una de las principales causas de morbilidad neonatal y es responsable de un alto porcentaje de secuelas infantiles, sobre todo en edades de gestación muy precoces⁽¹⁾. En España, la tasa de prematuridad es del 9,5% del total de nacimientos⁽²⁾.

El parto pretérmino se define como aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación. Su etiología es compleja y multifactorial, en la que pueden intervenir de forma simultánea factores inflamatorios, isquémicos, inmunológicos, mecánicos y hormonales⁽³⁾.

La amenaza de parto pretérmino (APP) es el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando éste fracasa, puede conducir a un parto pretérmino. La hospitalización por APP supone gran parte de los costes asociados al cuidado prenatal⁽⁴⁾ y es uno de los principales motivos de ingreso de una gestante antes del parto. Por tanto, la APP sería el último escalón en la prevención de la prematuridad.

CLÍNICA DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

La sintomatología de la APP suele ser imprecisa, pudiendo la gestante referir molestias abdominales de tipo menstrual, dolor lumbar continuo, contracciones uterinas o hemorragia escasa.

No existe ningún patrón de dinámica uterina específico de la APP, pero las contracciones han de ser persistentes en el tiempo y regulares, para diferenciarlas de las contracciones que de forma habitual aparecen en el transcurso de la gestación.

DIAGNÓSTICO DEL VERDADERO TRABAJO PREMATURO DE PARTO

La APP es una de las principales causas de hospitalización prenatal, aunque sólo un porcentaje pequeño de las mujeres con una APP tienen un parto pretérmino. Por ello es necesario distinguir entre aquellas gestantes que presentan dinámica uterina asociada a modificaciones cervicales y que tienen, por tanto, un alto riesgo de terminar en un parto pretérmino, de las que presentan un falso trabajo prematuro de parto⁽⁵⁾.

Tradicionalmente el diagnóstico de la APP se basa en la presencia de contracciones uterinas y modificaciones cervicales. Definimos contracciones uterinas como aquellas que son persistentes (al menos 4 en 20-30 minutos u 8 en una hora) y se consideran modificaciones cervicales, la presencia de un borramiento $\geq 80\%$ o una dilatación cervical ≥ 2 cm.

El problema del examen digital para valorar los cambios cervicales es que tiene una gran variabilidad interobservador y un bajo poder predictivo, lo que conlleva un sobrediagnóstico de las APP y el inicio de tratamientos en gestantes que en realidad tienen pocas probabilidades de tener un parto pretérmino, con el consiguiente riesgo por la medicación empleada, por el incremento de hospitalizaciones innecesarias e incluso por la restricción de la actividad física que conllevan estas actuaciones.

Como complemento a la valoración del cérvix mediante tacto vaginal y para aumentar su sensibilidad diagnóstica, disponemos de marcadores del parto pretérmino como son la longitud cervical medida por ecografía transvaginal y el test de la fibronectina (fFN). Aunque es conocido el alto valor predictivo negativo de la combinación del test de fFN negativo y una longitud cervical >25 mm, en la actualidad no está clara la rentabilidad (coste/efectividad) del uso de una sola, o de las dos en combinación⁽⁶⁾.

Tras una amplia revisión de la literatura efectuada por *NIHR Health Technology Assessment* sobre la precisión y eficacia de diferentes medidas diagnósticas y terapéuticas empleadas en la predicción y prevención del parto pretérmino espontáneo, consideran que todas las “áreas de partos” deben disponer de ecógrafos de calidad para realizar la medición del cervix, dado que es una medida más económica que la administración indiscriminada de tocolíticos⁽⁷⁾.

UTILIDAD DE LA LONGITUD CERVICAL POR ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

La longitud cervical medida por ecografía transvaginal es un marcador diagnóstico de la verdadera APP que ha tenido una amplia difusión en los últimos años. Se ha podido observar la relación entre la longitud cervical y el riesgo de parto pretérmino⁽⁸⁾, así como entre éste y la edad gestacional a la que se observa este acortamiento cervical⁽⁹⁾.

En la actualidad se considera que la medición transvaginal del cervix en una gestante con sospecha clínica de APP es una prueba que debe formar parte de la exploración básica de la misma. Tiene una capacidad pronóstica que permite definir qué mujeres son de alto riesgo y además va a ser de ayuda para evitar intervenciones innecesarias (NE: IIb-B). Es una prueba que proporciona datos objetivos sobre la longitud del cérvix y nos permite, además, seguir la evolución del cuello a lo largo del tiempo. Un cérvix con una longitud >30 mm es un “cérvix largo” que descarta la posibilidad de parto pretérmino (alto valor predictivo negativo, salvo que las contracciones uterinas se deban a otras causas como un posible desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta), mientras que el parto pretérmino es más probable que ocurra cuando la longitud cervical es inferior a 15 ó 20 mm^(10, 11, 12, 13, 14).

Habitualmente, la longitud cervical se comporta como un marcador independiente del riesgo de parto pretérmino y en la actualidad se considera que la longitud funcional del cérvix es la prueba individual que mejor predice el riesgo de parto pretérmino y que todos los demás test añaden poco al valor predictivo de esta prueba⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en la revisión bibliográfica se puede observar que no existe un punto de corte único y universal, existiendo referencias a valores <15 mm, <20 mm, <25 mm y <30 mm, según la sensibilidad y especificidad que se desee alcanzar.

En 2010, Sotiriadis⁽¹⁴⁾ publicó un metaanálisis sobre el valor de la medición del cérvix en pacientes con APP. Incluye estudios prospectivos de cohorte y estudios de casos-controles en gestaciones únicas y membranas intactas (aunque incluye series con <20% de rotura prematura de membranas y embarazos múltiples). También se incluyeron estudios que emplearon tocolíticos y corticoides profilácticos. En la tabla 1 se detallan los valores pronósticos para los diferentes puntos de corte.

Tabla 1. Valor pronóstico de diferentes puntos de corte de la longitud cervical⁽¹⁴⁾.

CERVIX		Parto <48 h.	Parto <7 días	Parto <32 sem.	Parto <34 sem.
<15 mm	S	71,1 (59,5-80,9)	59,9 (52,7-66,8)	63,0 (44,2-78,5)	46,2 (34,8-57,8)
	E	86,6 (84,6-88,5)	90,5 (89,0-91,9)	91,7 (86,4-95,1)	93,7 (90,7-96,0)
	LR +		5,71 (3,77-8,65)		4,31 (2,73-6,82)
	LR -		0,51 (0,33-0,88)		0,63 (0,38-1,04)
<20 mm	S	86,8 (71,9-95,6)	75,4 (66,6-82,9)		49,4 (37,9-60,9)
	E	72,2 (69,1-75,2)	79,6 (77,1-81,9)		93,1 (89,7-95,7)
	LR +		3,74 (2,77-5,05)		6,04 (0,85-43,1)
	LR -		0,33 (0,15-0,73)		0,63 (0,31-1,28)
<25 mm	S	88,0 (68,8-97,5)	78,3 (67,9-86,6)		64,3 (53,1-74,4)
	E	58,9 (54,1-63,6)	70,8 (67,4-74,0)		68,4 (64,6-71,9)
	LR +		2,77 (2,15-3,59)		2,22 (1,43-3,44)
	LR -		0,33 (0,22-0,50)		0,54 (0,41-0,72)
<30 mm	S	88,2 (65,7-96,7)	93,8 (79,9-98,3)		
	E	40,0 (35,1-45,0)	41,9 (36,9-47,0)		
	LR +				
	LR -				

Los números entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%.

S: sensibilidad, E: especificidad, LR+: cociente de probabilidad positivo (likelihood ratio),

LR-: cociente de probabilidad negativo (likelihood ratio).

Los datos de este metaanálisis⁽¹⁴⁾ sugieren que la longitud cervical medida por ecografía transvaginal en mujeres sintomáticas puede ser empleada para discriminar entre aquellas gestantes con alto y con bajo riesgo de parto pretérmino, lo que puede ayudar a racionalizar el tratamiento. Sobre la base de sus datos y estimando una prevalencia del 11,1% de partos en la primera semana tras el diagnóstico, Sotiriadis⁽¹⁴⁾ calcula que el valor predictivo negativo de un cérvix de 15 mm, 20 mm y 25 mm es del 94,8%, 96,3% y 95,8% respectivamente (NE: IIb-B).

Aunque los distintos puntos de corte tienen valores predictivos similares, debido a la mayor tasa de falsos positivos de los 25 mm a partir de la 32 semanas⁽¹⁶⁾ y siguiendo

las curvas de normalidad del cérvix⁽¹⁷⁾, se pueden utilizar dos puntos de corte según la edad gestacional: 25 mm hasta las 32 semanas y 15 mm a partir de las 32 semanas de gestación (figura 1). En cualquier caso, cada centro debe de tomar como referencia aquél valor o valores con una sensibilidad y especificidad óptimas para sus condiciones y que evite tratamientos innecesarios.

En gestantes con APP, se recomienda realizar la medición transvaginal del cérvix para determinar las que son de alto riesgo de parto pretérmino y evitar intervenciones innecesarias. (B)

La longitud cervical tiene una capacidad pronóstica más limitada cuando el cérvix tiene una dilatación igual o superior a 2 cm.

Para garantizar un buen valor predictivo de la longitud cervical, su medida debe realizarse de forma adecuada. Se recomienda realizarla de la siguiente manera:

- Vaciamiento previo de la vejiga urinaria.
- Introducir la sonda vaginal hasta el fondo de saco vaginal anterior, evitando una excesiva presión. La ecogenicidad de ambos labios cervicales debe ser similar.
- Obtener una imagen medio-sagital del cérvix, identificándose el canal cervical y la mucosa endocervical, el área triangular del orificio cervical externo y la muesca con forma de V del orificio cervical interno.
- Aumentar la imagen para que el cérvix ocupe al menos el 75% de la imagen.
- Medir la distancia del canal sin incluir el embudo. La presión fúndica puede ser de utilidad para revelar el orificio cervical interno o provocar tunelización.
- Obtener tres medidas y registrar la menor de ellas.

En casos de APP con rotura prematura de membranas, la medición transvaginal del cuello también ha demostrado ser de utilidad para predecir el tiempo de latencia hasta el parto⁽¹⁸⁾. Su utilización se considera segura, aunque su valor predictivo en este contexto, es incierto⁽¹⁹⁾ (NE: IIb-B).

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Aunque existen diferentes marcadores bioquímicos que mejoran la predicción del parto pretérmino basado en la clínica, la fibronectina fetal (fFN) es el más estudiado. La muestra se toma del fondo de saco vaginal, evitando manipulaciones previas o el empleo de sustancias intravaginales que puedan alterar el resultado de la prueba. También la sangre o el semen pueden alterar el resultado. Si se emplea la fibronectina en mujeres con cérvix acortados, la toma de la muestra debe realizarse siempre antes de realizar la ecografía transvaginal.

La fFN es eficaz como marcador de parto pretérmino a corto plazo (7 días)⁽²⁰⁾ y en mujeres con clínica de APP, presenta una sensibilidad y especificidad del 76,1% y 81,9%, y un cociente de probabilidad (LR) positivo y negativo de 4,20 y 0,29 respectivamente⁽²¹⁾. La principal utilidad del test de la fibronectina, al igual que la de la

medición cervical, radica en su alto valor predictivo negativo; su capacidad pronóstica aumenta en poblaciones con alta prevalencia de prematuridad. Por este motivo se viene empleando en poblaciones seleccionadas como las que presentan un cérvix acortado y puede ser de utilidad para la toma de decisiones clínicas como el uso de tocolíticos, el empleo de corticoides o el seguimiento de estas pacientes^(22, 23, 24, 25) (NE: IIb-B).

También es de utilidad en los embarazos múltiples donde presenta una sensibilidad y especificidad del 85% y 78%, y un cociente de probabilidad (LR) positivo y negativo de 3,9 y 0,20 respectivamente⁽²⁶⁾.

En definitiva, tanto la fFN como la valoración ecográfica del cérvix son pruebas adicionales de gran utilidad sobre todo para descartar el diagnóstico de APP, dado su alto valor predictivo negativo.

En caso de duda diagnóstica se recomienda valorar la longitud cervical por ecografía y/o realizar el test de la fibronectina para determinar qué pacientes no precisan tocolisis. (B)

EVALUACIÓN DE LA GESTANTE QUE ACUDE A URGENCIAS POR SIGNOS Y SÍNTOMAS DE APP

La evaluación clínica de la gestante con sospecha de APP debe de incluir:

- Revisión de la historia médica y obstétrica.
- La datación de la gestación se hará, siempre que sea posible, por la ecografía del primer trimestre.
- Examen físico que incluya la altura uterina, así como la presentación del feto.
- Eventual especuloscopia que nos va a permitir examinar el cervix y la vagina, así como realizar la toma de muestras (cultivos, pruebas diagnósticas, etc.).
- Si se toma una muestra para realizar un test de fibronectina, se deberá efectuar antes de la exploración vaginal (tacto o ecografía) para evitar que se reduzca su valor predictivo.
- Medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal.
- Tacto vaginal (en caso de rotura prematura de las membranas amnióticas ver protocolo específico).
- Una valoración ecográfica básica para comprobar: número de fetos, edad gestacional, presentación fetal, cantidad de líquido amniótico y localización placentaria. Si se prevé un parto inminente y no disponemos de biometrías fetales previas, es conveniente realizar una estimación del peso fetal.
- Cardiotocografía externa para valorar la dinámica uterina y el bienestar fetal.
- Test de laboratorio. Más del 90% de las pacientes que consultan de urgencia por un cuadro de amenaza de parto pretérmino no precisan ingresar⁽²⁷⁾. Por ello las pruebas analíticas a realizar se pueden efectuar una vez que se ha decidido la hospitalización de la gestante y vendrán determinadas por la sospecha clínica (corioamnionitis, infección del tracto urinario, etc, ...), certeza

diagnóstica del cuadro clínico de APP, hospitalización o no de la paciente, inicio del tratamiento tocolítico, etc. Entre estas pruebas estarían:

- Estudio básico de orina/urocultivo, al asociarse frecuentemente las APP con infecciones del tracto urinario.
- Toma de exudado vagino-rectal para despistaje del estreptococo grupo B.
- Opcionalmente se podrán realizar de cara al diagnóstico, otros frotis vaginales/cervicales.

PAPEL DE LA AMNIOCENTESIS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN/INFLAMACIÓN INTRAAMNIÓTICA EN LAS GESTANTES CON APP

La posibilidad de encontrar que una infección⁽²⁸⁾ o una inflamación⁽²⁹⁾ intraamniótica sea la causa de la APP, es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional en el momento del inicio del cuadro clínico y más corto sea el cérvix.

En un intento de estimar la probabilidad de infección intraamniótica en función de la edad gestacional y longitud cervical en casos de APP con bolsa íntegra, en el año 2005 se publicó un estudio en el que se calculaba el riesgo de invasión microbiana de la cavidad amniótica para cada una de las semanas de gestación. Así, para una longitud cervical de 15 mm el riesgo estimado de invasión intraamniótica en una gestante con APP y 24 semanas es del 26%; a las 28 semanas del 17%; a las 32 semanas del 11% y a las 34 semanas del 9%⁽²⁸⁾. Por tanto, cuanto menor es la longitud cervical y menor la edad gestacional, mayor es la probabilidad de que exista una invasión microbiana de la cavidad amniótica⁽²⁸⁾. También el hallazgo de inflamación (niveles IL-6 elevados) es más frecuente por debajo de las 28 semanas⁽²⁹⁾.

En la actualidad, la realización de una amniocentesis para el diagnóstico de la infección/inflamación no es una práctica generalizada, dado que no ha demostrado aún su utilidad clínica. La mayor parte de las publicaciones sobre este tema son trabajos de investigación que intentan conocer el mecanismo y la etiopatogenia del proceso. Sus hallazgos aún no se pueden trasladar a la clínica diaria aunque señalan que: 1) hay infecciones/inflamaciones subclínicas que explicarían algunos cuadros de APP, 2) la infección/inflamación es más prevalente cuanto más precoz es el cuadro de APP y 3) todavía no sabemos si el conocer que esta infección/inflamación existe, va a modificar los resultados perinatales.

Los grupos que defienden la amniocentesis diagnóstica sugieren que se realice si la paciente presenta factores de riesgo, tales como una edad gestacional <28 semanas y una longitud cervical medida por ecografía <15 mm. Por encima de la 32ª semana de gestación, el hallazgo de infección o inflamación intraamniótica es poco frecuente y por lo tanto, en este grupo de pacientes no estaría justificada la realización de una amniocentesis sistemática.

En la actualidad no hay evidencia suficiente que avale el empleo de la amniocentesis rutinaria dentro de un protocolo asistencial, dado que además se desconoce si el

tratamiento específico de esta condición (infección o inflamación) puede mejorar los resultados perinatales.

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de la amniocentesis en el diagnóstico de la infección intrauterina en gestantes con APP. (B)

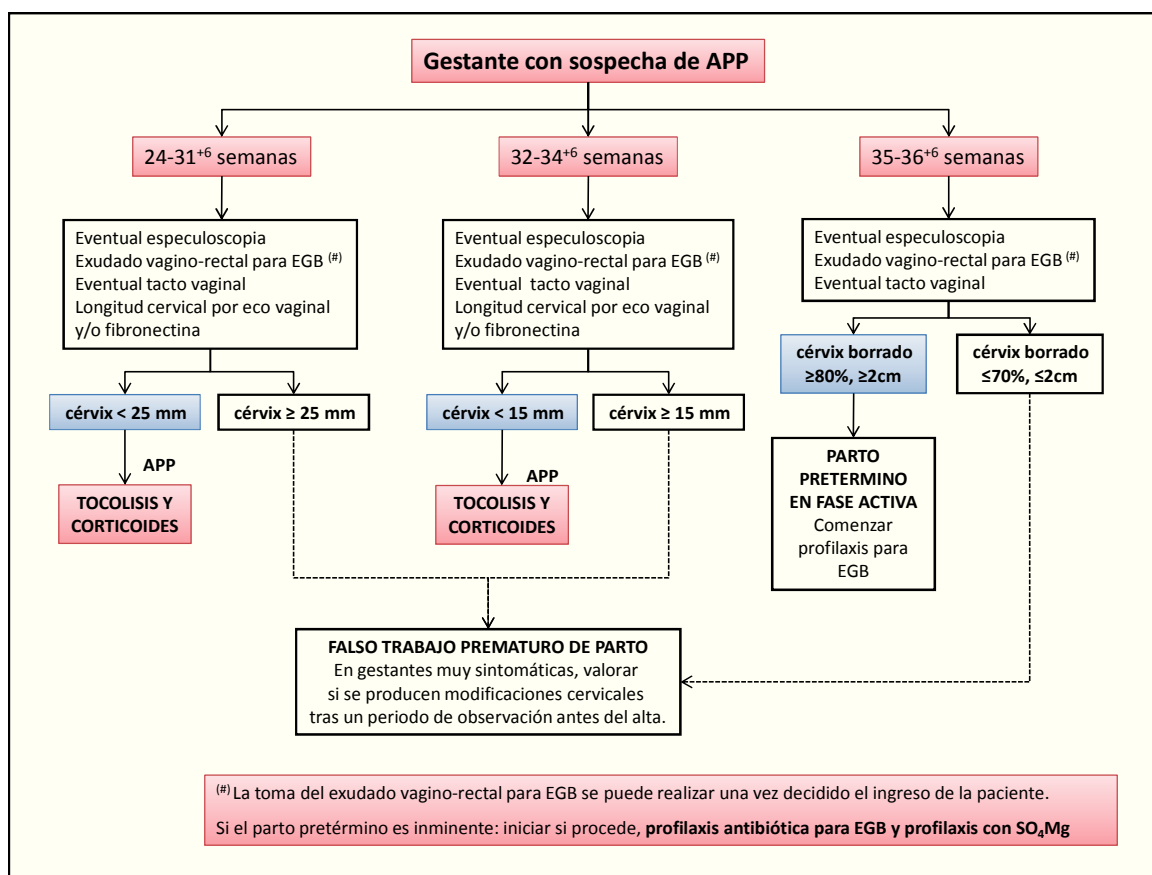
CRITERIOS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO DE LA APP

Los criterios para iniciar el tratamiento en caso de APP pueden variar en cada centro, dependiendo de los recursos y de los cuidados neonatales disponibles, pero en general pueden aceptarse los siguientes:

- **Diagnóstico de verdadera APP.** Para ello, es necesaria la presencia de dinámica uterina y la evidencia de modificaciones cervicales. En ocasiones, algunas pacientes que presentan dinámica uterina sintomática pero con escasas modificaciones cervicales, pueden requerir un periodo de observación y nueva evaluación posterior para valorar si progresa la dilatación o el acortamiento cervical. En caso de duda diagnóstica, tanto la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal, como la realización del test de la fibronectina nos pueden ayudar para determinar qué pacientes precisan o no tocolisis. Como hemos visto, tanto una longitud cervical >25 mm como un test de fibronectina negativo tienen un alto valor predictivo negativo, con lo que podemos evitar la realización de tratamientos innecesarios.
- **Edad gestacional^a.** Dado que el principal objetivo de la tocolisis es prolongar la gestación lo necesario para completar una tanda de maduración con corticoides o el traslado a un centro con adecuados cuidados neonatales, los tocolíticos deben ser usados desde la semana 24⁺⁰ a la 34⁺⁶ de gestación. En casos muy seleccionados puede considerarse su uso en la semana 23^a.
- **Ausencia de complicaciones maternas y/o fetales que desaconsejen prolongar la gestación.**
- **Ausencia de contraindicaciones para el uso de fármacos tocolíticos.**

^a Según la FIGO y la OMS la duración de la gestación se mide desde el primer día del último período menstrual normal. La edad de la gestación se expresa en días completos o en semanas completas. Así, los acontecimientos que ocurren del 280 (40⁺⁰ semanas) al 286 (40⁺⁶ semanas) días completos después del comienzo del último período menstrual normal se considera que ocurren en la 40^a semana de gestación. De la misma forma los acontecimientos que ocurren del 238 (34⁺⁰ semanas) al 244 (34⁺⁶ semanas) días completos después del comienzo del último período menstrual normal se considera que ocurren en la 34^a semana de gestación.

Figura 1. Actuación ante una gestante con sospecha de APP



TRATAMIENTO

La hidratación oral o intravenosa no reduce la incidencia de parto pretérmino y no se recomienda su uso rutinario⁽³⁰⁾.

TOCOLISIS

El uso de los tocolíticos se asocia con una prolongación del embarazo de hasta 7 días, pero sin un efecto claro en la reducción de las tasas de prematuridad^(6, 31, 32, 33) (NE: Ib-A).

Se recomienda la administración de tocolíticos para el tratamiento de la APP. (A)

La tocolisis se recomienda para completar un ciclo de corticoides o permitir el traslado de la paciente al centro de referencia. (A)

El uso de los tocolíticos no se asocia con una clara reducción en la morbilidad perinatal^(6, 31, 32) (NE: Ib-A). Las pacientes que se benefician en mayor medida de los tocolíticos son aquellas con un trabajo de parto muy prematuro, las que necesitan ser

trasladadas a un centro de referencia con adecuados cuidados neonatales y aquellas que aún no han completado una tanda de corticoides^(6, 34) (NE: Ib-A).

La tocolisis no debe emplearse si existe alguna contraindicación para prolongar la gestación. (C)

En la Tabla 2 se describen los tocolíticos más habitualmente empleados en el tratamiento de la APP, su mecanismo de acción, dosis y efectos secundarios. De todos los tocolíticos, los que menos efectos secundarios tienen son los antagonistas de la oxitocina (atosiban) y los antagonistas del calcio (nifedipino). El nifedipino y el atosiban tienen una eficacia comparable para prolongar la gestación durante las primeras 48 horas y hasta los 7 días^(35, 36, 37), si bien en el único estudio *randomizado* publicado en que se comparan ambos tocolíticos, la tasa de efectos secundarios fue mayor con el nifedipino que con el atosiban⁽³⁷⁾ (NE: Ib-A). Comparado con los betamiméticos, el nifedipino se asocia con una reducción en el riesgo de parto en los siguientes 7 días al inicio del tratamiento y antes de las 34 semanas, así como con un mejor resultado neonatal con menor riesgo de complicaciones asociadas a la prematuridad⁽³⁸⁾ (NE: Ib-A). No hay estudios que comparen el nifedipino con placebo para el tratamiento de la APP⁽³⁵⁾.

Los únicos tocolíticos que están autorizados en España para el tratamiento de la APP son el atosiban y el ritodrine. Ni el nifedipino ni la indometacina tienen aprobado su uso como tocolíticos en nuestro país. Un reciente metaanálisis de los trabajos en que se comparaban el atosiban y los betamiméticos señala que ambos son igualmente eficaces en retrasar el parto 48 horas. Sin embargo, probablemente debido a su mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, la tasa de prolongación de la gestación durante al menos 7 días era significativamente mayor con atosiban que con betamiméticos. Las complicaciones fueron mucho más frecuentes con los betamiméticos que con el atosiban⁽³⁹⁾.

La indometacina es un inhibidor de la ciclo-oxigenasa que ha demostrado ser eficaz como tocolítico, aunque su empleo en el tercer trimestre se asocia con oligoamnios y cierre precoz del ductus⁽⁴⁰⁾ (NE: Ib-A).

No hay evidencia de que el sulfato de magnesio reduzca el riesgo de parto pretérmino⁽⁴¹⁾ (NE: Ib-A), por lo que no debe ser considerado como un fármaco tocolítico.

El tocolítico de elección ha de ser siempre el más efectivo disponible y con el menor índice de efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo⁽⁶⁾. Los betamiméticos son los que tienen mayor frecuencia de efectos secundarios. El atosiban, el nifedipino y la indometacina presentan menos efectos secundarios que los betamiméticos. Cuando se combinan varios tocolíticos aumenta el riesgo de efectos indeseables⁽⁴²⁾ (NE: IIb-B).

Para el tratamiento de una APP es recomendable elegir el tocolítico más efectivo de los que se tenga disponible y que presente el menor índice de efectos secundarios. (C)

No existe evidencia sobre el beneficio de la tocolisis en gestaciones gemelares con trabajo prematuro de parto⁽⁶⁾. En este contexto los fármacos más empleados han sido el nifedipino y el atosiban. Una serie de casos publicados señalan una asociación entre el uso del nifedipino en embarazos múltiples con edema agudo de pulmón⁽⁴³⁾, lo que sugiere que el atosiban puede ser preferible al nifedipino en esta situación clínica⁽⁶⁾.

Tabla 2. Fármacos tocolíticos

Fármaco	Pauta sugerida	Efectos secundarios y riesgos potenciales	Contraindicaciones	Vigilar	Comentarios
Atosiban Antagonista de la oxitocina útero específica	Paso 1: 0,9 mL x 1 min (bolo iv) Paso 2: perfusión continua de 24 mL/h x 3 h (iv) Paso 3: 8 mL/h x 45 h (iv) Se pueden repetir varios ciclos.	Dolor torácico, taquicardia, cefalea, náuseas y vómitos.	Hipersensibilidad al producto.	No precisa	Eficacia comparable al ritodrine con mínimos efectos secundarios. Escaso impacto sobre los resultados perinatales. Aprobado en España para el tratamiento de la APP.
Ritodrine Simpaticomimético agonista de los receptores β -2	Inicial: 50-100 μ g/min Aumento: 50 μ g/min/10 min Máxima: 350 μ g/min (iv)	Taquicardia, palpitaciones, arritmia, temblor, náuseas, vómitos, cefalea, dolor torácico, disnea, hipotensión, hiperglucemia, hipopotasemia, isquemia miocárdica. Riesgo de edema pulmonar. Muerte maternas descritas.	Gestaciones múltiples, diabetes mellitus mal controlada, enfermedad cardíaca materna, enfermedad tiroidea mal controlada, anemia severa.	Balance hídrico, pulso (<130 lpm), tensión arterial, frecuencia respiratoria, electrolitos (K), glucosa	Su uso como tocolítico de elección ha disminuido a favor de otros fármacos. Retirado en algunos países y contraindicado en gemelares. No es eficaz vía oral. Aprobado en España para el tratamiento de la APP.
Nifedipino Bloqueante de los canales de calcio	Dosis inicial de 10 mg oral, seguido de otra dosis si persiste la dinámica cada 15-20', con un máximo de 40 mg en la primera hora. Posteriormente 20 mg/6-8 h x 2-3 días (dosis máxima 160 mg/día, >60 mg/día, aumentan los efectos secundarios) ⁽³⁸⁾	Palpitaciones, sofocos, cefalea, náuseas y vómitos, vértigos, hipotensión transitoria, enrojecimiento facial Prudencia si se emplea junto con SO_4Mg .	Enfermedad cardíaca materna, hipotensión, disfunción hepática Mayor riesgo de edema pulmonar si se emplea en diabetes o gemelares.	Tensión arterial	Superior a los β -miméticos en meta-análisis. No hay estudios <i>randomizados</i> comparándolo con placebo o sin tratamiento. No está aprobado en España su uso como tocolítico.
Indometacina Inhibidor de la COX	Inicial: 50-100 mg oral o rectal, seguido de 25-50 mg cada 6 horas oral o 100 mg/12 h rectal	Náuseas, pirosis. Fetales: oligoamnios, cierre precoz del ductus arterioso, hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante.	Disfunción hepática o renal, úlcus gástrico, asma inducida por fármacos, alteraciones de la coagulación o trombopenia.	ILA diario si tratamiento de >48 horas de duración (suspender si ILA<5) IP del ductus (suspender si <2cm/seg)	Eficacia demostrada en estudios control, <i>randomizados</i> y prospectivos. No usar en ≥ 32 semanas No está aprobado en España su uso como tocolítico.

CORTICOIDES

Los corticoides antenatales se asocian con una reducción de la mortalidad neonatal, síndrome de distrés respiratorio y hemorragia intraventricular^(44, 45) (NE: 1a-A).

En pacientes con riesgo de tener un parto pretérmino, se deben administrar corticoides a las gestantes con una edad gestacional comprendida entre las 24⁺⁰ y 34⁺⁶ semanas, tanto en gestaciones únicas como múltiples⁽⁴⁴⁾ (NE: 1a-A).

Se recomienda la administración de corticoides antenatales a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24⁺⁰ y 34⁺⁶ semanas de gestación, tanto en gestaciones únicas como múltiples. (A)

Las pautas recomendadas de corticoides son: betametasona: 12 mg IM, cada 24 horas, 2 dosis o dexametasona: 6 mg IM, cada 12 horas, 4 dosis. (A)

El uso de corticoides puede considerarse incluso en gestaciones de 23⁺⁰-23⁺⁶ semanas con riesgo de prematuridad, siempre teniendo en cuenta el caso clínico concreto y la tasa de supervivencia del propio centro en este periodo de gestación. La decisión debe ser tomada por especialistas con experiencia e informando adecuadamente a los padres (NE: III-B)⁽⁴⁶⁾.

La máxima eficacia de los corticoides para reducir la dificultad respiratoria se da cuando el parto ocurre entre las 24 horas y los 7 días de la segunda dosis de corticoides⁽⁴⁴⁾ (NE: 1a-A). No obstante, los corticoides reducen la mortalidad neonatal ya en las primeras 24 horas tras la administración de la primera dosis y el efecto beneficioso se mantiene incluso más allá de los 7 días. Por tanto, deben administrarse salvo que se prevea un parto inminente en menos de una hora⁽⁴⁴⁾ (NE: 1a-A).

La diabetes, los trastornos hipertensivos del embarazo, la rotura prematura de membranas amnióticas o el crecimiento intrauterino restringido no son una contraindicación para el empleo de corticoides antenatales⁽⁴⁶⁾.

En el año 2011 se ha publicado una revisión sistemática en la base de datos Cochrane^(45, 47) con diez ensayos (4730 mujeres y 5650 recién nacidos) que comparan las dosis repetidas de corticoides frente a la dosis única. Sus resultados indican que las dosis repetidas reducen el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (cociente de riesgos [CR] 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,75-0,91; ocho ensayos, 3206 lactantes, número necesario a tratar [NNT] 17; IC 95%: 11-32) y de resultado neonatal grave (CR 0,84; IC 95%: 0,75-0,94; siete ensayos, 5094 lactantes, NNT 30; IC 95%: 19-79)^(45, 47).

Las dosis repetidas de corticosteroides se asocian con una reducción en la media del peso al nacer (diferencia de medias [DM] -75,79; IC 95%: -117,63 a -33,96; nueve ensayos, 5626 lactantes). Sin embargo, los resultados ajustados del peso al nacer para la edad gestacional (puntuaciones Z del peso al nacer, múltiplos de la mediana del

peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional) no difieren entre los dos grupos de tratamiento^(45, 47).

En el seguimiento hasta la infancia no existen diferencias significativas en los lactantes expuestos a dosis repetidas de corticosteroides prenatales en comparación con los no expuestos en cuanto a los resultados primarios (muertes totales, supervivencia sin cualquier discapacidad o discapacidad grave, discapacidad o resultado grave), ni en cuanto al resultado secundario (evaluación del crecimiento)^(45, 47).

Los autores de la revisión concluyen que los resultados del metaanálisis apoyan el uso de dosis repetida/s de corticoides prenatales en las mujeres que han recibido un ciclo inicial de corticoides prenatales siete o más días antes y todavía presentan riesgo de parto pretérmino, dado que esta conducta tiene un beneficio clínicamente relevante a corto plazo, en forma de disminución del SDR y de problemas de salud graves en las primeras semanas después del nacimiento^(45, 47). Quedan pendientes de conocer los efectos beneficiosos y los riesgos a largo plazo para la mujer y el recién nacido. El metaanálisis de los datos de pacientes individuales (que está actualmente en proceso) puede aclarar cómo se pueden maximizar los efectos beneficiosos y reducir los efectos perjudiciales^(45, 47).

Tras un ciclo inicial, se recomienda el uso de corticoides de repetición mientras persista o reaparezca el diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino. (A)

Los criterios para el empleo de ciclos múltiples de corticoides antenatales son:

- Usarse tan sólo en aquellos casos en que estén indicados. Es decir, sólo si existe riesgo objetivo de parto pretérmino en los próximos 7 días. No se deben usar de forma profiláctica sin que exista un riesgo objetivo de parto pretérmino. Hay que ser rigurosos en la valoración del riesgo y no pautarlos “por si acaso”.
- Empleo del menor número de dosis posible. Parece prudente no sobrepasar las 6 dosis en total.
- Ser conscientes que el mayor efecto se obtiene cuando la dosis se ha puesto en los siete días previos al parto.

NEUROPROTECCIÓN FETAL

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo aumentado de sufrir daño neurológico como parálisis cerebral o discapacidades físicas y sensoriales. Son varios los metaanálisis y revisiones sistemáticas que han demostrado que el sulfato de magnesio administrado antes del parto puede reducir el daño cerebral en los grandes pretérminos que sobreviven^(48, 49, 50). El número necesario de casos a tratar para evitar una parálisis cerebral es de 63 (IC 95%: 43-155)⁽⁴⁸⁾ (NE: Ia-A).

Para reducir el riesgo de parálisis cerebral, ante la sospecha de parto pretérmino inminente, se recomienda administrar sulfato de magnesio hasta el parto o durante 12-24 horas (lo que antes ocurra). (A)

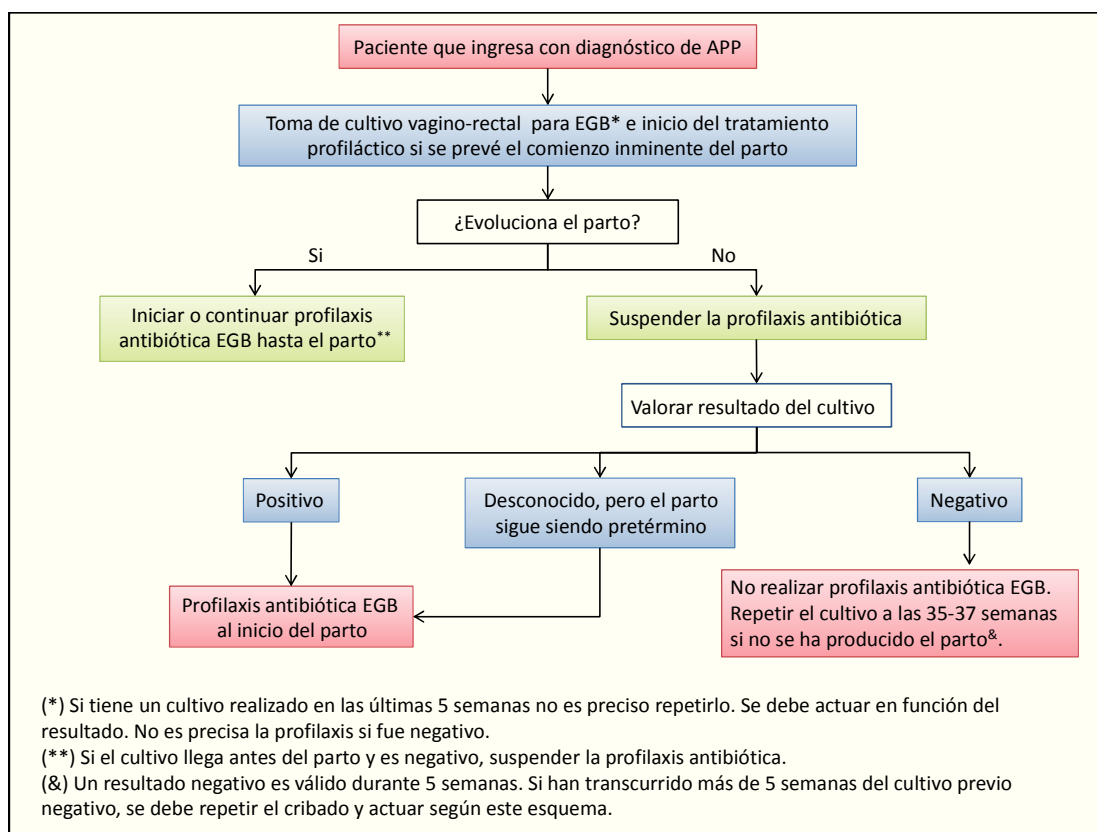
Para una información más completa se aconseja la revisión del protocolo sobre la neuroprotección fetal con sulfato de magnesio⁽⁵¹⁾.

ANTIBIÓTICOS. PROFILAXIS EGB

El tratamiento sistemático con antibióticos en pacientes con APP y bolsa íntegra no es eficaz para prolongar la gestación. Por ello, los antibióticos no deben emplearse de forma rutinaria, salvo que la APP se acompañe de una rotura prematura de membranas (NE: Ia-A)⁽⁵²⁾ o exista una patología asociada que requiera tratamiento específico. Sin embargo, sí que debe realizarse profilaxis del estreptococo grupo B (EGB) en los casos indicados (figura 2)^(53, 54, 55). Para más información se recomienda la lectura de las recomendaciones españolas revisadas en 2012 acerca de la prevención de la infección perinatal por EGB.

En casos de APP sin rotura prematura de membranas, no se recomienda la administración de antibióticos de forma rutinaria con el fin de prolongar la gestación. (A)

Figura 2. Cribado del EGB y profilaxis intraparto en gestantes con APP.



Modificado de: Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease- revised guidelines from CDC,2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1-36.

Se debe de tomar una muestra de exudado vagino-rectal para la detección del EGB a todas aquellas gestantes que ingresen por APP, salvo que se haya realizado en las 5 semanas previas⁽⁵³⁾ (NE: IIb-B).

Se recomienda realizar un cultivo vagino-rectal para la detección del EGB en todas las gestantes que ingresen con una amenaza de parto pretérmino, salvo que se haya realizado en las cinco semanas previas. (B)

En los casos de APP con bolsa íntegra, el tratamiento profiláctico se iniciará cuando se prevea que el parto es inminente (NE: IV-C), mientras que en los casos de rotura prematura de membranas, la profilaxis se iniciará ya desde el momento del ingreso⁽⁵³⁾ (NE: IIb-B). La antibioterapia profiláctica del EGB debe suspenderse si se determina que la paciente no presenta un verdadero trabajo de parto o si el resultado del cultivo es negativo. Si el resultado del cultivo fuera positivo, se instaurará de nuevo la profilaxis cuando el parto se reinicie⁽⁵³⁾ (NE: IIb-B).

En casos de APP con bolsa íntegra, se recomienda iniciar la profilaxis antibiótica del EGB desde el momento en que se prevea que el parto es inminente. (C)

En casos de APP con rotura prematura de membranas, se recomienda iniciar la profilaxis antibiótica del EGB ya desde el momento del ingreso. (B)

Las gestantes con APP y tocolisis exitosa a las que se les ha realizado un cultivo y éste es negativo, si son readmitidas por trabajo de parto pretérmino se les debe volver a practicar el cultivo en el caso de que hayan pasado más de 5 semanas⁽⁵³⁾ (NE: IV-C).

El cultivo negativo no excluye el uso de antibióticos si existiera otra indicación para su empleo⁽⁵³⁾ (NE: IV-C).

CONDUCTA DESPUÉS DE UN EPISODIO DE APP. OTRAS EVIDENCIAS

El manejo de aquellas gestantes que han tenido una APP que no ha finalizado en un parto pretérmino presenta muchos aspectos controvertidos.

- **Control hospitalario vs ambulatorio.** No existe evidencia que apoye que el mantenimiento del ingreso hospitalario aumente las semanas de gestación con respecto a las gestantes que, una vez que han recibido la maduración pulmonar completa, son dadas de altas con control ambulatorio⁽⁵⁶⁾.
- **Monitorización de la dinámica uterina domiciliaria.** Los diferentes estudios publicados señalan que no proporciona ningún beneficio, por lo que no se recomienda su uso⁽⁵⁷⁾.

- **Reposo en cama.** No existe evidencia de que el reposo en cama sea efectivo en la prevención del parto pretérmino. Debido a los efectos del reposo absoluto en cuanto a la pérdida de masa ósea y muscular y el riesgo de trombosis venosa profunda, sin claro beneficio sobre la prevención de la prematuridad, el reposo en cama no está indicado⁽⁵⁸⁾.
- **Ejercicio.** Debido a una modesta asociación encontrada entre el trabajo que requiere actividad física y el parto pretérmino, se aconseja que las pacientes que han presentado un episodio de APP modifiquen su actividad física, evitando el trabajo físicamente extenuante o la bipedestación prolongada⁽⁵⁹⁾.
- **Actividad sexual.** Debido al aumento de la actividad miometrial producida por el coito, parece razonable aconsejar evitar las relaciones sexuales tras un episodio de APP⁽⁶⁰⁾.
- **Tratamiento de mantenimiento con tocolíticos.** No existen evidencias de que el tratamiento de mantenimiento con ninguno de los tocolíticos de uso habitual sea de utilidad para prolongar la gestación. Por lo tanto, no se recomienda su uso^(61, 62, 63, 64, 65) (NE: Ib-A).

No se recomienda la tocolisis de mantenimiento una vez controlada la APP. (A)

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, Foix-L'Hélias L, Thiriez G, Fresson J, Alberge C, Rozé JC, Matis J, Bréart G, Kaminski M; Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2007 Jul;110(1):72-80.
- ² González-González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, et al. Base de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49:645-55.
- ³ Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3:17-42. Review. Erratum in: *BJOG.* 2008 Apr;115(5):674-5.
- ⁴ Nicholson WK, Frick KD, Powe NR. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. *Obstet Gynecol.* 2000 Jul;96(1):95-101.
- ⁵ Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jun;21(6):552-5.
- ⁶ RCOG Green-top Guideline No.1b. Tocolysis for women in preterm labour. 2011.
- ⁷ Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2009 Sep;13(43):1-627.
- ⁸ Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous

premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):567-72.

⁹ Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7.

¹⁰ Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):402-12.

¹¹ Wulff CB, Ekelund CK, Hedegaard M, Tabor A. Can a 15-mm cervical length cutoff discriminate between low and high risk of preterm delivery in women with threatened preterm labor? *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):216-23..

¹² Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jan;23(1):42-5.

¹³ Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Apr;25(4):353-6.

¹⁴ Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):54-64.

¹⁵ To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Sep;18(3):200-3

¹⁶ Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, Coll O, Cararach V, Gratacós E. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Apr;29(4):421-6.

¹⁷ Crispi F, Llurba E, Pedrero C, Carreras E, Higuera T, Hermosilla E, et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:264-71.

¹⁸ Tsoi E, Fuchs I, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Oct;24(5):550-3.

¹⁹ Lim K, Butt K, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 May;33(5):486-99..

²⁰ Ramírez M, Dueñas JL, Bedoya C, Polo J. Utilidad de la prueba de la fibronectina fetal y de la longitud del cérvix para la predicción del parto prematuro en gestantes sintomáticas. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52:199-205.

²¹ Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Sep;114(3):631-40.

²² Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, González R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):350-9. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):308-9.

- ²³ Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jan;194(1):138-43.
- ²⁴ Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Jan;81(1):58-63.
- ²⁵ Audibert F, Fortin S, Delvin E, Djemli A, Brunet S, Dubé J, Fraser WD. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Apr;32(4):307-12.
- ²⁶ Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;23(12):1365-76.
- ²⁷ McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, Thorp JM. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1325-9; discussion 1329-30.
- ²⁸ Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, Yoon BH, Carstens M, Espinoza J, Iams JD, Gonzalez R. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Mar;192(3):678-89.
- ²⁹ Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, Gratacós E. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Oct;34(4):441-7.
- ³⁰ Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, (2): CD003096.
- ³¹ Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
- ³² Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. 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 May;182(5):1173-83.
- ³³ Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):585-94.
- ³⁴ Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet.* 2000 Aug 26;356(9231):699-700.
- ³⁵ King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
- ³⁶ Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004452.
- ³⁷ Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Oct;91(1):10-4.

- ³⁸ Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):134.e1-20.
- ³⁹ Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour - a systematic review. *Med Sci Monit*. 2002 Nov;8(11):RA268-73.
- ⁴⁰ Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006 May;40(5):824-9.
- ⁴¹ Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001060.
- ⁴² de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Härmak L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FF, Wolf H, Visser GH. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Mar 5;338:b744.
- ⁴³ Oei S. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:137-45.
- ⁴⁴ Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD004454.
- ⁴⁵ Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD003935.
- ⁴⁶ RCOG Green-top Guideline No7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. 2010.
- ⁴⁷ McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):187-94.
- ⁴⁸ Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661.
- ⁴⁹ Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):354-64.
- ⁵⁰ Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;200(6):595-609.
- ⁵¹ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo sobre Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. Diciembre 2011. Accesible en: <http://bit.ly/Kq2YII>.
- ⁵² King J, Flenady V. Antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Cohrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford Update Software, 2003.
- ⁵³ Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention

(CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.

⁵⁴ American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol. 2011 Apr;117(4):1019-27.

⁵⁵ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012. Protocolo SEGO. Madrid 2012. Accesible en: <http://bit.ly/I04nBB>.

⁵⁶ Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005 Jul;106(1):14-8.

⁵⁷ Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. Obstet Gynecol. 2008 Aug;112(2 Pt 1):325-7.

⁵⁸ Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003581.

⁵⁹ Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2000 Apr;95(4):623-35.

⁶⁰ Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD003093.

⁶¹ Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):595-609.

⁶² Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1999 Aug;181(2):484-90.

⁶³ Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD003927.

⁶⁴ Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004071.

⁶⁵ Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD005938.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.