



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PARTO PRETÉRMINO, DE LA PREDICCIÓN A LA PREVENCIÓN.

AUTORA: BENARRIVATO, BERNARDA.

TUTOR: GALINDEZ, ABEL.

CO-TUTORA: CÓRDOBA, ARIADNA.

AÑO: 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor y cotutora, Abel Galindez y Ariadna Córdoba por el acompañamiento no solo en este trabajo, sino en estos 4 años de formación.

A Nicolás Rocchetti, mi docente en el “Taller de acompañamiento en Trabajos Finales para carreras de especialización”, quién me guió desde el comienzo de este manuscrito.

A mi familia, mi novio y amigas, que me apoyan siempre.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	
2 INTRODUCCIÓN	
3	
OBJETIVOS	5
MATERIALES Y MÉTODOS	
6	
CAPÍTULO 1: PARTO PRETÉRMINO	
7	
1.1 DEFINICIÓN.....	
7	
1.2 CLASIFICACIÓN.....	
7	
1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.4 IMPACTO.....	9
1.5 PATOGENIA.....	
10	
CAPÍTULO 2: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA	13
CAPÍTULO 3: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA	18
3.1 ACTIVIDAD UTERINA.....	18
3.2 TEST DE FIBRONECTINA FETAL.....	
18	
3.3 CERVICOMETRÍA.....	18
3.4 OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS.....	22
3.5 CERCLAJE.....	26
3.6	
PROGESTERONA.....	27
3.7	
PESARIO.....	28
CAPÍTULO 4: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN TERCIARIA	29

4.1				CORTICOIDES
PRENATALES.....				29
4.2				NEUROPROTECCIÓN
PERINATAL.....				32
4.3	TRATAMIENTO	CON		FÁRMACOS
TOCOLÍTICOS.....				34
CAPÍTULO 5: ESTADÍSTICA DE PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE LA CIUDAD DE ROSARIO.....39				
CAPÍTULO 6: VALOR DE LA MEDICIÓN ECOGRÁFICA DE LA LONGITUD CERVICAL PARA PREDECIR EL PARTO PRETÉRMINO EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO ASISTIDAS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE LA CIUDAD DE ROSARIO.....44				
CONCLUSIÓN.....50				
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....52				

RESUMEN

El parto pretérmino es aquel parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. En todo el mundo se estima que, aproximadamente 15 millones de niños nacen prematuros cada año, representando una incidencia del 10%.

La prematuridad es la principal causa directa de muerte en los recién nacidos y la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años, además de ser una importante causa de morbilidad a corto y largo plazo en aquellos que sobreviven.

El diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino es primordial para poder brindarle a la paciente un tratamiento efectivo para prevenir el nacimiento prematuro.

La reducción de este tipo de nacimientos influye positivamente en la supervivencia infantil, aunque esto se ha convertido en una tarea difícil y un reto para los sistemas de salud. En los países de bajos ingresos, existen múltiples obstáculos que han contribuido a mantener tasas elevadas de esta patología. Entre ellos, se destacan la

disponibilidad limitada de servicios de atención médica, una cantidad insuficiente de controles prenatales, y la falta de acceso a exámenes complementarios como las ecografías.

El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura disponible sobre parto pretérmino con especial enfoque en su predicción y prevención. Además, se llevó a cabo una revisión de esta problemática en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario y un estudio prospectivo, para valorar la medición ecográfica de la longitud cervical como predictor del parto pretérmino, en gestantes con embarazo único internadas por amenaza de parto pretérmino en la maternidad del mismo hospital.

Se concluye que la identificación precisa de pacientes con amenaza de parto pretérmino permite la aplicación apropiada de intervenciones que pueden mejorar el resultado neonatal y que igual de importante es la identificación de las pacientes que no se encuentran en esta situación para evitar intervenciones innecesarias y costosas para el sistema de salud.

PALABRAS CLAVES: parto pretérmino, amenaza de parto pretérmino, longitud cervical, embarazo.

ABREVIATURAS

APP: Amenaza de parto pretérmino

EG: Edad gestacional

MPF: Maduración pulmonar fetal

LC: Longitud cervical

PP: Parto pretérmino

RN: Recién nacido

RPM: Rotura prematura de membranas

UCA: Ángulo útero-cervical

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino (PP) es aquel parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación.¹ Es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal, representa más de la mitad de las muertes neonatales y, por lo tanto, es un importante problema en salud pública.

La amenaza de parto pretérmino (APP) se define como la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 hasta las 36,6 semanas de gestación con membranas amnióticas íntegras.²

La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente cerca de 15 millones de neonatos nacen antes de las 36,6 semanas de gestación; en 184 países del mundo, la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% al 18%, no obstante, el 60% de RN prematuros corresponden a regiones de África y Asia meridional; en Europa la prevalencia es del 6% y en América del Norte y Latinoamérica se presentan frecuencias similares con un 12,5%.³

En nuestro país, en las estadísticas vitales 2022, publicadas por el Ministerio de Salud de la República Argentina, informaron que del total de nacidos vivos (232.494), 25.422 nacieron pretérmino, lo que representa el 11,5%.⁴

La prematuridad es la principal causa directa de muerte en los recién nacidos (RN) y la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en el mundo, además es una importante causa de morbilidad a corto y largo plazo en los que sobreviven. Es responsable de 1 de 5 casos de retraso mental infantil, 1 de 3 casos de discapacidad visual y de casi la mitad de los casos de parálisis cerebral. A largo plazo, los RN con un peso menor de 2.500 gramos, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. Esto conlleva un impacto significativo y duradero en las familias, los sistemas de salud y la sociedad en general.

La reducción de nacimientos prematuros influye positivamente en la supervivencia infantil, aunque esto se ha convertido en una tarea difícil y un reto para los sistemas de salud.⁵

En la actualidad, se han planteado diversas estrategias para la predicción y prevención del PP, pero aún existen múltiples obstáculos que han contribuido a mantener tasas elevadas de esta patología. Entre ellos, se destacan la disponibilidad limitada de servicios de atención médica, una cantidad insuficiente de controles prenatales, y la falta de acceso a exámenes complementarios como las ecografías, sobre todo en los países de bajos ingresos. En los países desarrollados, en cambio, las causas subyacentes se relacionan con la postergación de la maternidad, el aumento de tratamientos de reproducción asistida y embarazos múltiples, partos por cesárea antes del término e inducciones medicamentosas innecesarias.⁶

Debido a lo antes expuesto, me he planteado el objetivo de revisar y analizar el actual manejo de esta problemática tan relevante, enfocándome en las estrategias para su predicción y prevención.

OBJETIVOS

- Realizar una actualización bibliográfica sobre definición, clasificación, epidemiología, impacto y patogenia del PP.
- Valorar la importancia del acceso a un método de screening confiable.
- Analizar la eficacia y seguridad de las estrategias de prevención del parto pretérmino.
- Aportar datos epidemiológicos de esta patología en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario.
- Valorar la medición ecográfica de la longitud cervical (LC) como predictor del PP, en gestantes con embarazo único internadas por APP en la maternidad del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos Cochrane, PubMed/Medline, UptoDate y de guías de práctica clínica como RCOG, ACOG, NICE, OMS, FIGO, desde febrero de 2023 hasta octubre del mismo año.

Criterios de selección:

Se incluyeron revisiones sistemáticas publicadas y guías de práctica clínica relacionados con el PP, su definición, clasificación, epidemiología, patogenia y estrategias de prevención.

CAPÍTULO 1: PARTO PRETÉRMINO

1.1 DEFINICIÓN:

Según la Organización Mundial de la Salud, es aquel parto ocurrido antes de las 37 semanas de gestación.⁷

1.2 CLASIFICACIÓN:

Tal como lo describe la Organización Mundial de la Salud, el PP se puede clasificar según su edad gestacional (EG) en:

- Prematuro extremo (5%): aquel RN cuyo parto se produce entre las 22 y las 27,6 semanas de gestación.
- Prematuro muy prematuro (15%): el que nace entre las 28 y 31,6 semanas de gestación.

- Prematuro moderado (20%): el que nace entre las 32 y 33,6 semanas de gestación.
- Prematuro leve o tardío (60%): entre las 34 y 36,6 semanas.⁸

1.3 EPIDEMIOLOGÍA:

De acuerdo con la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de la República Argentina, entre el 40 y el 50% de los PP son idiopáticos o espontáneos. El 30% está relacionado con la rotura prematura de membranas (RPM) y el 25-30% son atribuibles a indicaciones médicas por causa materna o fetal.⁹

La Organización Mundial de la Salud estima que, en todo el mundo, nacen aproximadamente 15 millones de niños prematuros cada año, representando una incidencia del 10% (con un rango de 5% en partes de Europa a 18% en partes de África). De estos, el 85% se produce entre las 32 y las 36 semanas de EG, el 10% entre las 28 y 32 semanas de EG y el 5% en EG menores a 28 semanas.¹⁰

Tabla 1. Incidencia de PP a nivel mundial.

PP (% SOBRE EL TOTAL DE NACIMIENTOS)					
AÑO	< 28 SEMANAS	ENTRE 28 Y 31 SEMANAS	ENTRE 32 Y 33 SEMANAS	ENTRE 34 Y 37 SEMANAS	TODAS LAS CATEGORÍAS COMBINADAS (PARTOS MENORES DE 37 SEMANAS)
2021	0.6	1.0	1.2	7.7	10.5
2019	0.7	0.9	1.2	7.5	10.2
2017	0.7	0.9	1.2	7.2	9.9
2015	0.7	0.9	1.2	6.9	9.6
2010	0.7	0.9	1.2	7.2	10.0
2007	0.7	1.0	1.2	7.5	10.4

Fuente: Datos de: Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, et al. Nacimientos: datos finales para 2021. *Natl Vital Stat Rep.* 2023; 72:1.

En los Estados Unidos, nacen aproximadamente 550.000 RN prematuros cada año, el 10% de todos los nacidos vivos nacen antes de las 37 semanas y casi el 3% nacen antes de las 34 semanas de EG (Tabla 1).¹¹

En nuestro país, en las estadísticas vitales 2022 publicadas por el Ministerio de Salud de la República Argentina, se determinó que del total de nacidos vivos (232.492), 25.422 nacieron pretérmino, lo que representa el 11,5% (Tabla 2).¹²

Tabla 2. Estadísticas vitales, Argentina 2022.

TABLA 2. NACIDOS VIVOS REGISTRADOS SEGÚN TIEMPO DE GESTACIÓN, POR JURISDICCIÓN DE RESIDENCIA DE LA MADRE, REPÚBLICA ARGENTINA- AÑO 2022.				
JURISDICCIÓN DE RESIDENCIA DE LA MADRE	TOTAL DE NACIDOS VIVOS	PARTO PRETÉRMINO	MUERTES FETALES	SIN DATOS
	232.494	25.422	1860	13.495

1.4 IMPACTO:

Mortalidad infantil: En general, más de dos tercios de las muertes infantiles ocurren dentro de los primeros 28 días después del nacimiento. El riesgo de morir dentro de este período neonatal aumenta con la disminución de la EG y el bajo peso al nacer.

En los lactantes con muy bajo peso al nacer, aproximadamente el 50% de las muertes se producen en los primeros tres días después del parto. Para los RN extremadamente prematuros, la mortalidad no solo es más alta, sino que la muerte ocurre antes, ya que del 40 al 50% se da dentro de las primeras 12 a 24 horas después del nacimiento.^{13 14}

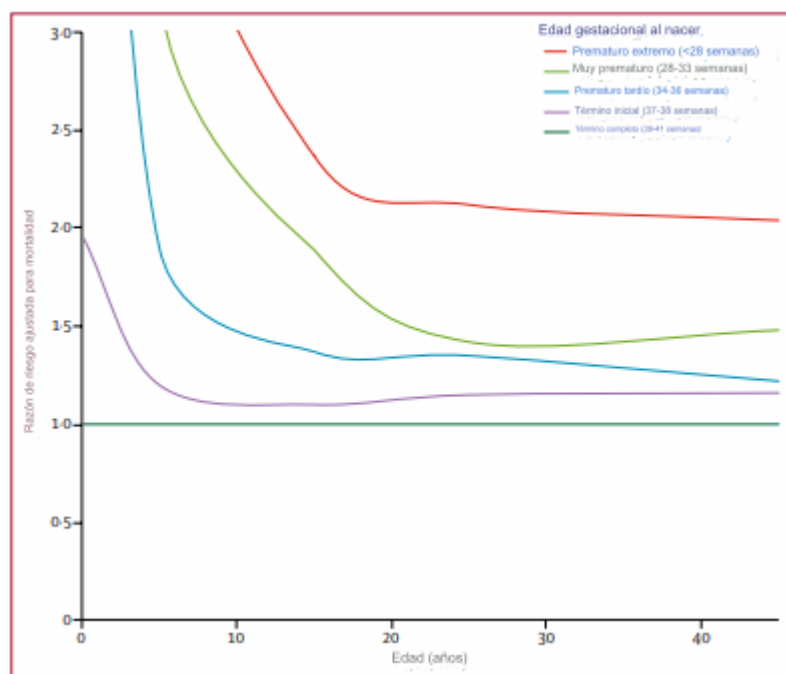
Después del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, los RN prematuros continúan en riesgo de mortalidad. En estudios que realizaron un

seguimiento hasta los 22 a 26 meses de edad corregida, aproximadamente del 1 al 2% de los RN con parto extremadamente prematuro murieron después del alta.^{15 16}

Los RN prematuros supervivientes siguen teniendo un mayor riesgo de mortalidad durante la infancia en relación con la población pediátrica general. Para los sobrevivientes, el riesgo es aproximadamente de cinco a siete veces mayor que el de los RN que nacieron a término.¹⁷

Mortalidad en la edad adulta: El PP debe reconocerse como una condición crónica que requiere un seguimiento a largo plazo para detectar secuelas de salud adversas en la edad adulta. Así lo demuestra el estudio de cohorte realizado en Suecia entre los años 1973 y 2015, donde se evaluó la mortalidad desde la infancia hasta la edad adulta media de 4.296.814 nacidos vivos. Encontró que las personas nacidas prematuramente tenían un riesgo de mortalidad 5 veces mayor y las nacidas a término temprano un riesgo 1,3 veces mayor de mortalidad, en relación con las nacidas a término en todas las edades alcanzadas hasta los 45 años, tanto en hombres como en mujeres.¹⁸ (Figura 1).

Figura 1. Riesgo de mortalidad desde el nacimiento hasta los 45 años por EG al nacer.



Fuente: Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. EG al nacer y mortalidad desde la infancia hasta la adultez media: un estudio de cohorte nacional. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019 Jun; 3 (6):408–17.

1.5 PATOGENIA:

La patogenia no está aún del todo aclarada, pero sabemos que responde a un origen multifactorial y hay una clara asociación con cuatro vías patogénicas principales.

1- Activación prematura del eje Hipotalámico pituitario suprarrenal inducida por el estrés (30%).

El estrés fetal o, con menor frecuencia, materno puede inducir la activación prematura del eje hipotalámico pituitario suprarrenal fetal, lo que resulta en una cascada de cambios hormonales que promueven la abstinencia funcional de progesterona y aumentan la producción de prostaglandinas y proteasas, lo que da como resultado un PP espontáneo después de 32 a 34 semanas.

El estrés fetal es causado por una insuficiencia vascular uteroplacentaria que puede manifestarse clínicamente como preeclampsia o restricción del crecimiento fetal.¹⁹

Cuando se habla de estrés psicosocial materno importante, se hace referencia a cuadros como depresión, trastorno de estrés postraumático y ansiedad.²⁰ Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Kenia, en 2018, evaluó 292 mujeres que asistían a una maternidad en Nairobi, y encontró que las gestantes que presentaban síntomas depresivos durante el embarazo, tenían un riesgo aproximado cuatro veces mayor de tener RN prematuros, en comparación con aquellas que no tenían dichos síntomas.²¹

2- Inflamación/infección/microbiota del tracto genital alterado (40%).

- Esto se puede explicar porque las bacterias producen fosfolipasa A2 (que conduce a la síntesis de prostaglandinas) y endotoxinas, sustancias que estimulan las contracciones uterinas.
- Algunos microorganismos producen proteasas, colagenasas y elastasas que pueden degradar las membranas fetales, lo que lleva a la RPM, PP subsiguiente espontáneo o indicado.
- Inducción bacteriana de respuestas inflamatorias materno-fetales, que conducen a efectos uterotónicos.

En un estudio retrospectivo realizado en Israel entre los años 1988 y 2007 basado en la población de 199.093 partos, se vio que el 2,5% (4.890) de las pacientes tenían bacteriuria asintomática y que éstas tenían casi dos veces más probabilidades de tener un PP.²²

Con respecto a la corioamnionitis tanto clínica como subclínica, son mucho más frecuentes en los PP que en los nacidos a término y pueden representar el 50% de los casos de PP antes de las 30 semanas de gestación.²³

Los Lactobacilos son la flora predominante en el embarazo, y la prevalencia de una flora vaginal pobre en Lactobacilos tipo 4 está inversamente relacionada con la EG al momento del parto.²⁴ Además, el riesgo de PP es más pronunciado para las personas con niveles elevados de Gardnerella o Ureaplasma. Aunque existe cierta controversia de la repercusión del antibiótico en la reducción del PP, se recomienda el uso precoz de antibióticos en la vaginosis bacteriana. No está indicado realizar cultivo tras el tratamiento si la gestante permanece asintomática.²⁵

3- Hemorragia decidual (20%).

Se origina en vasos sanguíneos deciduales dañados y se presenta clínicamente como sangrado vaginal o formación de hematoma retroplacentario. La misma conduce a una expresión elevada de factor tisular en las células deciduales y, finalmente, a la generación de trombina. Además de sus funciones hemostáticas primarias, la trombina se une a su receptor PAR-1 en el tracto reproductivo para promover la contractilidad uterina y debilitar las membranas, lo que provoca la RPM y/o el PP en cualquier momento de la gestación.²⁶

4- Sobredistensión uterina patológica (10%).

La gestación múltiple, el polihidramnios y otras causas de distensión uterina excesiva generan un estiramiento exagerado del miometrio que induce la formación de uniones comunicantes, la regulación positiva de los receptores de oxitocina y la producción de citoquinas inflamatorias, prostaglandinas y quinasa de cadena ligera de miosina, que son eventos críticos que preceden a las contracciones uterinas y la dilatación cervical. La distensión miometrial también aumenta la expresión de genes con funciones importantes en la colagenólisis y la inflamación.²⁷

La distensión de las membranas fetales también contribuye a la activación del miometrio, la maduración cervical prematura y la RPM, probablemente a través de la liberación de citoquinas, prostaglandinas y colagenasas.

Aunque cada mecanismo descrito tiene características epidemiológicas, genéticas y clínicas distintas, no son mutuamente excluyentes. Comparten una ruta final común que involucra la formación de agentes uterotónicos y proteasas que debilitan las membranas fetales y el estroma cervical, lo que finalmente conduce al trabajo de parto y nacimiento prematuro.

CAPÍTULO 2: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA

La identificación de factores de riesgo modificables y no modificables antes de la concepción o al principio del embarazo conducirá a intervenciones que ayuden a prevenir esta complicación.

Factores de riesgo:

- Maternos:

Edad: La tasa de PP es mayor en los extremos de la edad materna. La inmadurez fisiológica y los factores socioeconómicos pueden aumentar el riesgo para las madres adolescentes; una mayor prevalencia de enfermedades crónicas preexistentes y obesidad contribuye a aumentar el riesgo casi dos veces más en las mujeres mayores de 40 años.²⁸

- Obstétricos:

Antecedentes de PP espontáneo: es el principal factor de riesgo de recurrencia, y las recurrencias a menudo ocurren a la misma EG. Las mujeres con mayor riesgo son aquellas con:

APP en el embarazo anterior y en el actual.

Una historia de múltiples PP.²⁹

Un estudio publicado por miembros del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, Bethesda, Maryland, sobre 1711 mujeres, determinó que aquellas pacientes con antecedente de PP espontáneo anterior tenían un aumento de 2,5 veces en el riesgo de PP espontáneo en la gestación actual en comparación con aquellas sin antecedentes.³⁰

Antecedentes de aborto: en un metaanálisis que incluyó más de un millón de mujeres, donde se buscó evaluar el riesgo de PP en embarazadas después de la evacuación uterina, ya sea por abortos espontáneos o inducidos; se vio que éstas pacientes tuvieron un pequeño aumento en comparación con los controles OR 1.44 (1.09- 1.90).³¹

Intervalo intergenésico corto: se ha asociado con un mayor riesgo de PP, incluso si el parto anterior fue a término. En un estudio realizado en Portugal en 263 mujeres con PP consecutivos y 299 mujeres con partos a término consecutivos, se vio que un intervalo entre embarazos ≤ 6 meses triplicó el riesgo de PP en gestaciones menores de 34 semanas en el segundo embarazo.³²

- Médicos:

Antecedente de conización cervical: Los posibles mecanismos incluyen la disminución de la resistencia a la tracción por la pérdida del estroma cervical, el aumento de la susceptibilidad a la infección por la falta de las glándulas cervicales y la pérdida de la plasticidad cervical por la cicatrización del cuello uterino.³³

Anomalías uterinas: En mujeres con anomalías congénitas, la magnitud del riesgo depende de la anomalía específica. Desde el útero arcuato que no aumenta la frecuencia, hasta el útero septado, unicornio, bicorneo y didelfo que tienen 2 a 4

veces más riesgo de presentar PP. En las anomalías adquiridas, las mujeres con miomas pueden tener un riesgo ligeramente mayor de pérdida del embarazo y PP. Un mioma grande (≥ 5 a 6 cm) o múltiples miomas parecen ser los factores de riesgo más importantes para PP.³⁴

- Fetales:

Concepción asistida: Los embarazos concebidos por reproducción asistida tienen un mayor riesgo de PP, incluso en gestaciones únicas. El aumento del riesgo puede estar relacionado con factores maternos de referencia relacionados con la subfertilidad y/o factores relacionados con los procedimientos de reproducción asistida.³⁵

Gestación múltiple: El mecanismo puede estar relacionado con el aumento de la distensión uterina y porque las gestaciones múltiples producen mayores cantidades de esteroides sexuales en comparación con los embarazos de feto único. Además, los niveles circulantes más altos de relaxina asociados con la superovulación pueden causar insuficiencia cervical con APP subsiguiente.³⁶

Sexo masculino: En el estudio epidemiológico EPIPAGE que se llevó a cabo en Francia publicado en 2004, se vio que la incidencia de PP en embarazos únicos fue mayor en el sexo masculino con una tasa de 10,1 en 1000 nacimientos totales en comparación con el sexo femenino de 9,1 en 1000 nacimientos.³⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de PP entre las 22 y 32 semanas de gestación por sexo.

Tabla Incidencia de parto prematuro entre las 22 y 32 semanas de gestación según sexo y subtipo etiológico, sólo nacimientos únicos						
	chicos n	Tasa*	chicas n	Tasa*	RR	IC del 95%
Total de animales vivos al inicio del parto, de los cuales:	1132	8.29	957	7.39	1.12	(1,03 - 1,22)
Parto prematuro idiopático	368	2.69	246	1.90	1.42	(1,21 - 1,66)
PROMESAS	398	2.91	335	2.59	1.13	(0,97 - 1,30)
Partos indicados con hipertensión sin diagnóstico de RCIU	83	0,61	108	0,83	0,73	(0,55 - 0,97)
Parto indicado con hipertensión y diagnóstico de RCIU	122	0,89	151	1,17	0,77	(0,60-0,97)
Parto indicado con diagnóstico de RCIU sin hipertensión	62	0,45	52	0,40	1,13	(0,78 - 1,63)
Indicado por otros motivos	89	0,65	53	0,41	1,59	(1,13 - 2,24)
Muerte fetal total antes del parto, de la cual:	251	1.84	219	1.69	1.09	(0,91 - 1,30)
Diagnóstico de la hipertensión	38	0,28	48	0,37	0,75	(0,49-1,15)
No hay diagnóstico de hipertensión	213	1.56	171	1.32	1.18	(0,97 - 1,44)
Total	1383	10.12	1176	9.08	1.11	(1,02 - 1,20)

* Por cada 1000 nacidos vivos y muertos; el denominador son todos los nacimientos en la región EPIPAGE: 136.608 niños y 129.456 niñas

[†] Incluye 10 niños y 12 niñas que no pudieron clasificarse debido a la falta de datos sobre el modo de aparición.

[‡] Incluye 17 casos en los que se codifica el inicio espontáneo, pero faltan datos sobre la rotura de membranas (8 niños y 9 niñas).

[§] Toda PROM antes del inicio del parto, independientemente del modo de inicio del parto.

^{||} Incluye desprendimiento de placenta, placenta previa y otras hemorragias.

- Ambientales:

Infecciones:

Periodontal: La flora periodontal puede sembrar la unidad feto-placentaria y causar inflamación local, o los mediadores inflamatorios de origen periodontal pueden causar inflamación sistémica. Una explicación alternativa, es que la enfermedad periodontal es un marcador de individuos que tienen una predisposición genética hacia una respuesta inflamatoria local o sistémica exagerada a un estímulo dado (bacterias), lo que lleva a dos eventos clínicos adversos separados: enfermedad y APP. Estas personas también pueden responder hiperactivamente a las bacterias vaginales con una mayor producción de citoquinas que conducen a un trabajo de PP o RPM. Por lo tanto, la afección periodontal y el trabajo de PP pueden estar vinculados epidemiológicamente pero no causalmente.^{38 39}

Infección/colonización del tracto genital: uno de los estudios de una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2015, ha demostrado que los programas de detección y tratamiento de infecciones por vaginosis bacteriana, trichomonas vaginalis y candidiasis para embarazadas antes de las 20 semanas de gestación, reducen los nacimientos prematuros y el bajo peso al nacer. El simple cribado de infecciones redujo los nacimientos prematuros del 5% de las mujeres en el grupo control al 3% en el grupo de intervención.⁴⁰

Infección del tracto urinario: La bacteriuria asintomática no tratada, la infección urinaria y la pielonefritis aumenta significativamente las tasas de bajo peso al nacer y PP. Dentro de los cultivos positivos, el germen que predominantemente se encuentra es Escherichia Coli, hallándolo en el 72% de los casos.^{41 42}

Según una revisión sistemática de Cochrane sobre las intervenciones durante el embarazo para prevenir el PP, las gestantes que experimentan bacteriuria asintomática deben recibir tratamiento antibiótico por siete días. Actualmente, no hay suficiente evidencia que respalde la realización de regímenes cortos de 3 a 5 días.⁴³

Tal como lo especifica la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de Argentina, ante un resultado de urocultivo positivo a Estreptococo del Grupo B, las embarazadas deben ser tratadas e identificadas como portadoras, debiendo recibir profilaxis intraparto (tanto en el pretérmino como en el término) para prevención de la sepsis neonatal por este germen.⁴⁴

Consumo de sustancias: el consumo materno de sustancias aumenta el riesgo de PP, pero es difícil separar el riesgo atribuible a la sustancia de otros factores de riesgo. En una serie realizada en el Northwestern Memorial Hospital de Chicago encontró toxicología urinaria positiva en 24 de 141 (17%) mujeres con trabajo de parto prematuro en comparación con 3 de 108 (2,8 %) controles con trabajo de parto a término sin complicaciones. La cocaína fue la sustancia más común identificada y se detectó en aproximadamente el 60 % de las mujeres en trabajo de parto prematuro con pruebas toxicológicas positivas.⁴⁵

- Genéticos:

Se identificaron algunas variantes génicas que podrían estar relacionadas con la duración de la gestación y el PP.⁴⁶

CAPÍTULO 3: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA

3.1 ACTIVIDAD UTERINA:

El monitoreo uterino domiciliario puede conducir a más visitas prenatales no programadas y tratamiento con tocolíticos, tal como lo describe una revisión sistemática de Cochrane sobre intervenciones durante el embarazo para prevenir el PP.⁴⁷

Presenta una alta tasa de falsos positivos, junto con altas tasas de error en el registro o su interpretación. Tiene una baja sensibilidad: el 89% de las gestantes no sienten la mitad de sus contracciones.⁴⁸

3.2 TEST DE FIBRONECTINA

La Fibronectina fetal es una glicoproteína de matriz extracelular localizada en la interfaz materno-fetal de las membranas amnióticas, entre el corion y la decidua. Pasa al líquido amniótico y a la vagina hasta las 20 semanas de gestación, luego de

la cual el sellado de las membranas fetales impide su secreción. No hay evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria la prueba de fibronectina fetal como predictor de PP.⁴⁹

Según la guía NICE, sobre parto y nacimientos prematuros, debería considerarse como una prueba diagnóstica para determinar la probabilidad de parto dentro de las 48 horas, en aquellas mujeres con embarazo mayor de 30 semanas que tendrían indicación de realizar una ecografía con medición de LC, pero no está disponible. El punto de corte que se utiliza es 50 ng/ml, si es mayor se considera a la paciente con mayor riesgo de PP.⁵⁰

3.3 CERVICOMETRÍA:

Hay más de mil publicaciones sobre este tema y una amplia evidencia para apoyar la eficacia de la medición de la LC en la predicción del PP, constituyéndose en el mejor predictor.

La evaluación de la morfología cervical entre las semanas 16 y 24 es útil para prevenir el PP, una longitud mayor de 30 mm a esta EG, tiene un valor predictivo negativo de 97% para PP antes de las 37 semanas de gestación y cada disminución de un milímetro aumenta el riesgo de PP en un 6%. El momento indicado para evaluar a las pacientes con este método y estimar el riesgo de PP es entre las 18 y 24 semanas de gestación.⁵¹

En base al acortamiento fisiológico observado desde inicios del tercer trimestre, la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de Argentina, considera según la EG a pacientes con riesgo de PP aquellas que presenten:

- LC < 25 mm antes de las 28 semanas.
- LC < 20 mm entre las 28 y 31,6 semanas.
- LC < 15 mm a las 32 semanas o más.⁵²

Se define de manera general:

- Pacientes de alto riesgo con cérvix menor de 15 mm.
- Riesgo intermedio con cérvix entre 15 y 25 mm.

- Riesgo bajo con cérvix mayor de 25 mm.^{53 54}

Figura 1. Medición de LC.



Fuente: Kagan, K. O., y Sonek, J. (2015). Cómo medir la LC. *Ultrasonido en obstetricia y ginecología: Revista oficial de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología*, 45(3), 358–362.

Las posiciones de algunas sociedades obstétricas son las siguientes:

- **Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM):** recomienda la detección rutinaria de la LC con ecografía transvaginal entre las 16 y 24 semanas de gestación para pacientes con un embarazo único y antecedentes de PP espontáneo previo.⁵⁵
- **Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG):** en un boletín de práctica sobre el PP, concluyó que está indicada para embarazos únicos cuando hay antecedentes de un PP espontáneo anterior a partir de la semana 16 hasta la 24. En ausencia de este antecedente, recomendó obtener imágenes del cuello uterino entre las semanas 18 a 22,6 de gestación cuando se realiza la evaluación de la anatomía fetal.⁵⁶
- **Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO):** recomienda realizarla en todas las pacientes con un embarazo único entre las 19 y las 23,6 semanas de gestación mediante ecografía transvaginal.⁵⁷

El valor de la detección universal se basa en la evidencia de varios estudios.

Uno de los primeros fue realizado por el grupo de Nicolaides en 1998 en Londres, donde se midió la distribución de la LC en pacientes de bajo riesgo de forma rutinaria entre las 22-24 semanas, con una media de 37 mm. Un 1,4% de la población en estudio presento una LC menor a 15 mm y en ese grupo ocurrieron el 60% de los partos antes de las 32 semanas y el 80% de los partos antes de las 30 semanas. Por lo tanto, se concluye que la LC fue contribuyente a la predicción de PP temprano. (Figura 2-3) ⁵⁸

Figura 2. Distribución de la LC entre las 22-24 semanas.

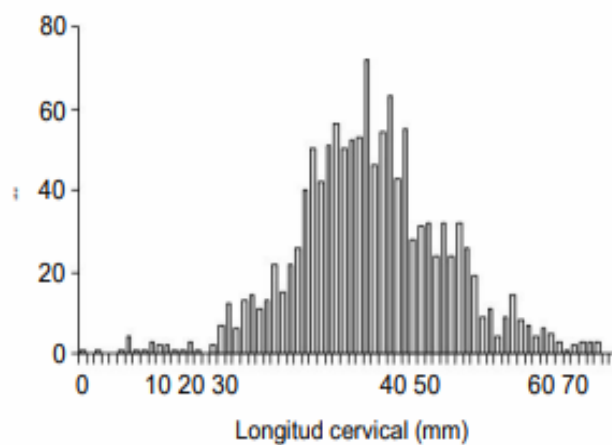
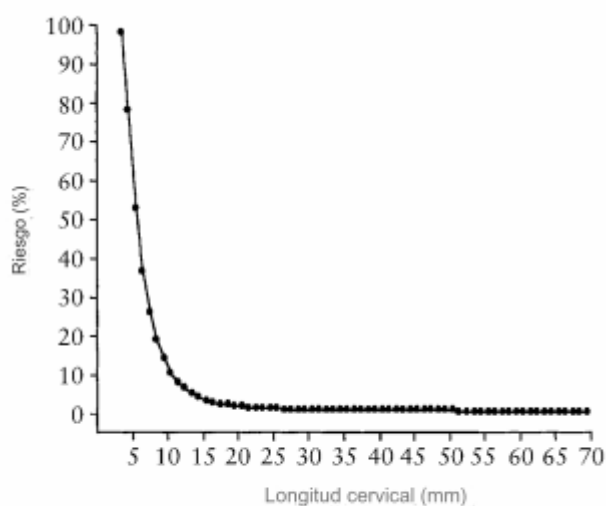


Figura 3. Riesgo de parto espontáneo según la LC.



Fuente: Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. LC a las 23 semanas de gestación: predicción de PP espontáneo. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Nov;12(5):312-7.

En Northwestern Memorial Hospital en Chicago, desde 2007 a 2014, sobre 17.590 mujeres, se observó que la introducción del cribado universal de LC en gestaciones

únicas sin antecedentes, se asoció con una disminución de 6 veces el riesgo de presentar un nacimiento prematuro en gestaciones menores de 37 semanas, 2 veces menos riesgo en nacimientos menores de 34 semanas y 1,1 en embarazos de menos de 32 semanas.⁵⁹

Otro estudio realizado en el mismo hospital, sobre 18.250 mujeres, encontró que restringir la detección a pacientes con factores de riesgo de PP pasaría por alto aproximadamente el 40% de aquellas con cuello uterino corto y, por lo tanto, en riesgo de PP.⁶⁰

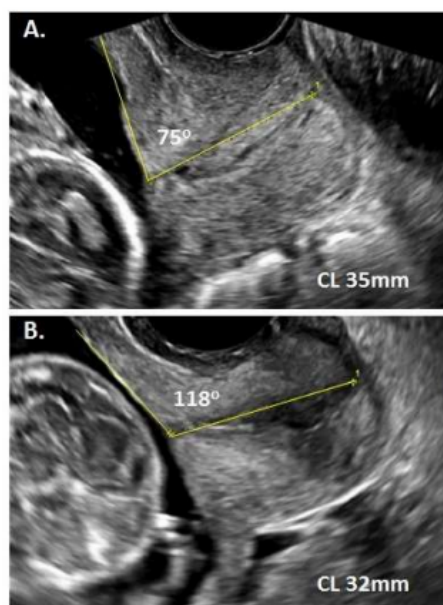
La guía NICE N33, del año 2018, informa que si la evaluación clínica sugiere que la paciente se encuentra en un supuesto trabajo de PP y tiene 30 semanas o más de gestación, se debe considerar la medición de la LC mediante ecografía transvaginal para determinar la probabilidad de parto dentro de las 48 horas. Si la LC es mayor de 15 mm, es poco probable que esté en trabajo de PP.⁶¹

3.4 OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS:

- *Ángulo útero-cervical (UCA)*

Es el triángulo que se produce entre el segmento uterino inferior y el canal cervical, produciendo un ángulo medible. Se traza una primera línea que va desde el orificio cervical interno al orificio cervical externo y una segunda línea en la pared uterina anterior. Cuanto más obtuso es el UCA hay mayor riesgo de PP, ya que permite una salida lineal más directa del contenido uterino sobre el cérvix. Un UCA más estrecho admite una geometría anatómica que ejercería fuerza menos directa sobre el orificio cervical interno (Figura 4).

Figura 4. Medición de UCA por ecografía transvaginal.



Fuente: Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman AS. UCA una nueva herramienta de detección ecográfica para predecir el PP espontáneo. Am J Obstet Gynecol. 2016.

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Estados Unidos, entre los años 2014 y 2015, donde se estudiaron 972 mujeres con embarazo único, se vio que al tener un UCA de $\geq 95^\circ$ presentaban 4 veces más riesgo de PP en embarazos menores de 37 semanas. En aquellos menores de 34 semanas con un UCA de ≥ 105 , tenían 7 veces más riesgo de presentar PP.⁶²

- *Características biomecánicas del cérvix:* Existe una gran variedad de métodos para determinar las propiedades físicas del cuello uterino en la paciente embarazada. Éstas técnicas se basan en la cuantificación de propiedades mecánicas, ópticas o eléctricas asociados con aumento de la hidratación y la pérdida de la organización estructural del colágeno cervical.⁶³

Elastografía cuantitativa: analiza la deformidad del tejido.

En un estudio publicado en 2013 realizado en Estados Unidos sobre 262 mujeres cursando embarazo entre las 8 y 40 semanas de gestación, se midió la tensión en todo el cuello uterino y el canal cervical en planos sagitales y transversales. Aunque los autores afirman que existe un reducción continua de la rigidez cervical con la disminución de la LC y avance de la EG, sus resultados parecen más bien mostrar que la consistencia cervical no cambia significativamente a lo largo de la gestación.⁶⁴

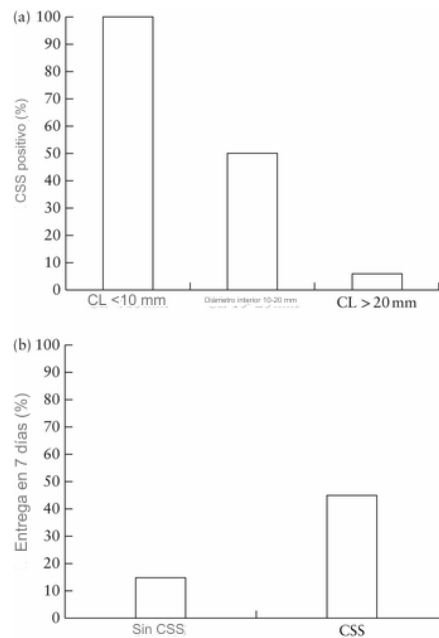
Además, este método tiene ciertas limitaciones; el cérvix se ve afectado por varias fuentes de presión como la respiración de la paciente, los movimientos fetales y el movimiento de las manos del operador. Por lo tanto, no es ésta una herramienta utilizada habitualmente como predictor del PP.

Consistencia cervical: Este método mide el diámetro cervical anteroposterior antes y después de ejercer presión. Aunque existen limitaciones en su implementación técnica, resulta prometedor sumarlo al método de screening junto con la medición de la LC en un futuro.

- Signo de deslizamiento cervical (sliding sign): es el deslizamiento del labio cervical anterior sobre el posterior al realizar una presión suave con el transductor transvaginal. Se cree que ocurre debido tanto al ablandamiento del cérvix como a la reducción de la viscosidad del tapón mucoso.

En un estudio publicado por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia (ISUOG) en 2019, se estudiaron 75 embarazadas con APP. Se vio que este signo fue positivo en 2 de 31 casos con LC > 20 mm y en los 4 casos con LC < 10 mm. Entre las 40 pacientes con LC de 10-20 mm, fue positivo en el 50% de los casos y se asoció con un riesgo significativamente mayor de parto a los 7 días 9/20 (45%) en el grupo con sliding sign vs 3/20 (15%) en casos que no presentaban deslizamiento.⁶⁵ (Figura 5).

Figura 5. Incidencia del signo de deslizamiento cervical (CSS) según LC, en 75 gestantes con APP (a), e incidencia de parto dentro de los 7 días posteriores a la ecografía, según la presencia de CSS, en subgrupo de mujeres con LC de 10 a 20 mm (b).

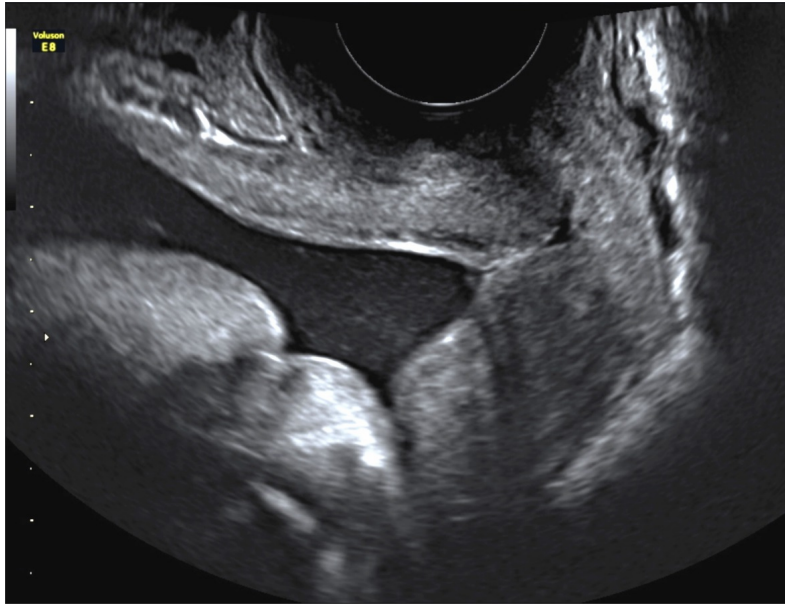


Fuente: Volpe N, Schera GBL, Dall'Asta A, Di Pasquo E, Ghi T, Frusca T. Signo del deslizamiento cervical: Nuevo marcador ecográfico para predecir PP inminente en mujeres con contracciones uterinas. Ultrasonido en obstetricia y ginecología. 2019 Oct;54(4):557–8.

Por lo tanto, los autores concluyen que este signo, puede mejorar la predicción de un parto inminente en mujeres con contracciones uterinas pretérmino, particularmente en aquellas con LC de 10 a 20 mm.

- Funnelling cervical o “embudización”: es la presencia de una dilatación del orificio cervical interno con vértice en el canal cervical, y entrada de las membranas en él. Su hallazgo no representa un riesgo aumentado respecto al de la LC encontrada. (Figura 6).

Figura 6. Funnelling cervical.



Fuente: Kagan, K. O., y Sonek, J. (2015). Cómo medir la LC. *Ultrasonido en obstetricia y ginecología: Revista oficial de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología*, 45(3), 358–362.

- Sludge amniótico: presencia de material hiperecogenico “flotando libre” en el líquido amniótico, cercano al orificio cervical interno. Puede inferir infección subclínica y es un factor de riesgo para RPM y PP. Su asociación con cérvix acortado (menor de 25 mm) confiere un mayor riesgo de PP espontáneo que la de un cérvix corto solo (Figura 7).

Figura 7. Sludge amniótico.



Fuente: Kagan, K. O., y Sonek, J. (2015). Cómo medir la LC. *Ultrasonido en obstetricia y ginecología: Revista oficial de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología*, 45(3), 358–362.

3.5 CERCLAJE:

Según las directrices de la Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), si bien el cerclaje puede brindar cierto grado de soporte estructural a un cérvix "débil", su papel en el mantenimiento de la LC y del tapón mucoso endocervical como barrera mecánica para la infección ascendente puede ser más importante.

Clasifica al cerclaje en tres tipos, de acuerdo a su indicación:

- A. Indicado por historia obstétrica. Se realiza en forma electiva en una paciente asintomática, entre las 11 y 14 semanas de gestación con antecedentes de PP o aborto tardío (al menos uno).
- B. Indicado por ecografía o terapéutico. Se realiza en una paciente asintomática que presenta un acortamiento cervical ecográfico (menos 25 mm) antes de las 24 semanas de gestación en el embarazo actual.
- C. De emergencia o indicado por exploración física. Se realiza en una paciente con dilatación cervical de más de 2 cm con o sin membranas ovulares expuestas a través del orificio cervical externo. Puede considerarse hasta las 27,6 semanas de gestación.⁶⁶

Habitualmente se utiliza un abordaje transvaginal. La colocación en la porción cérvico-ístmica del útero es posible con un abordaje transabdominal, pero es un procedimiento más invasivo generalmente reservado para pacientes que no pueden someterse a un procedimiento transvaginal o que no pudieron dar a luz a un RN sano después de al menos un cerclaje transvaginal profiláctico previo.

El Colegio Estadounidense de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en una actualización del Boletín de práctica N° 234, Predicción y Prevención del PP espontáneo, recomienda su utilización en embarazos únicos, sin PP previo cuando la LC sea menor a 10 mm y en embarazos únicos con antecedente de PP, cuando la LC sea menor de 25 mm, pudiendo en este último caso indicar también suplemento de progesterona por vía vaginal.⁶⁷

Momento de extracción:

Se retira de manera electiva entre las 36 y 37 semanas de gestación. En pacientes con trabajo de PP, se retira inmediatamente al inicio de las contracciones uterinas regulares si el embarazo es ≥ 34 semanas o al determinar la falta de respuesta a la tocólisis en embarazos menores de 34 semanas. Y ante la RPM se retira sin importar la EG.

3.5 PROGESTAGENOS:

Efectos de la progesterona en el embarazo:

- La producción por el cuerpo lúteo es fundamental para mantener el embarazo hasta que la placenta asuma esta función entre las 7 y las 9 semanas de gestación.
- Posteriormente, la producción placentaria mantiene la quiescencia uterina. El cese de la actividad de esta hormona a nivel del útero parece ocurrir cerca del inicio del trabajo de parto, tanto a término como antes de término, sin un cambio significativo en los niveles séricos en las semanas anteriores al trabajo de parto.
- La modulación inmunitaria relacionada con esta hormona puede actuar para contrarrestar las vías pro inflamatorias, tanto sistémicas como intrínsecas del útero, protegiendo así contra el trabajo de parto y el nacimiento prematuro.⁶⁸

Una teoría para explicar la posible eficacia en algunos escenarios clínicos, es que, la progesterona vaginal exógena puede alterar directamente el microbioma vaginal o alterar la respuesta inflamatoria a estados microbianos aberrantes por sus efectos sobre los receptores locales de glucocorticoides.

Indicaciones:

El Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda utilizarla en pacientes asintomáticas con un embarazo único con cérvix corto sin antecedentes de PP. Además lo considera una opción para pacientes asintomáticas con un embarazo único con cérvix corto y antecedentes previos de PP, aceptando el cerclaje también como una opción para estas pacientes.⁶⁹

Una revisión sistemática de la Organización Mundial de la Salud sobre prevención primaria y secundaria de PP, publicada en la Revista Europea de Obstetricia, Ginecología y Biología Reproductiva en 2018, demostró en 5 ensayos que incluyeron 372 pacientes, que en aquellas con embarazos únicos y PP previos, la administración de progesterona (oral o intramuscular) redujo el 22% el riesgo de PP en comparación con el grupo control (RR 0,78). Y otra revisión que incluyó 10 ensayos con 1750 pacientes, presentó una reducción del riesgo de 45% en comparación con aquellas sin ningún tratamiento.⁷⁰

3.6 PESARIOS:

La teoría detrás del uso de pesarios vaginales es que alteran el eje del canal cervical y desplazan el peso del contenido uterino lejos del cérvix.

Una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyó 1.420 pacientes de varios centros de Italia y Estados Unidos, con el objetivo de evaluar la eficacia del uso del pesario cervical en comparación con la conducta expectante para prevenir el PP; determinó que el pesario de Arabin no reduce la tasa de PP ni mejora el resultado perinatal y que además, su utilización se asoció con mayor riesgo de presentar flujo vaginal.⁷¹

CAPÍTULO 4: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN TERCIARIA

4.1 CORTICOIDES PRENATALES:

Los beneficios de la administración de corticoides sobrepasan ampliamente los riesgos potenciales y deben administrarse a todas las gestantes con riesgo de PP entre las 24 y 34,6 semanas de gestación.

Muchos estudios han confirmado que un curso de terapia prenatal con corticoides administrado a pacientes con riesgo de PP reduce la incidencia y la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad en su descendencia. Además de que mejora la estabilidad circulatoria en los RN prematuros, lo que da lugar a tasas más bajas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante en comparación con los RN prematuros no expuestos.

Una revisión de Cochrane que incluyó 21 estudios (3.885 embarazadas y 4.269 RN) demostró que el tratamiento prenatal con un esquema único de corticoides en pacientes en riesgo de PP redujo el riesgo de muerte neonatal en un 31%, síndrome de dificultad respiratoria 44% y hemorragia intraventricular un 46%.⁷²

De acuerdo con la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de la República Argentina, a la hora desde la primera aplicación exógena, los glucocorticoides se han unido a sus receptores de membrana placentaria, atraviesan y llegan al compartimiento fetal, donde se inicia la síntesis de proteínas del surfactante vía ARN mensajero. El beneficio inicial ocurre a las 8 horas de administrada la 1ª dosis, y el máximo beneficio a las 48 horas de aplicada la 1ª dosis.⁷³

EG para la administración:

Debe ofrecerse un esquema completo a pacientes en riesgo de PP entre las 24 y las 34,6 semanas de gestación.

Puede considerarse la administración entre las 23 y 23,6 semanas de gestación.

En un estudio de cohorte prospectivo, de 4.446 RN entre 22 y 25 semanas de gestación, el análisis multivariado mostró que hubo una menor mortalidad en aquellos que cumplían con los requisitos de embarazo único, sexo femenino, exposición prenatal a corticoides y mayor peso al nacer.⁷⁴

Con respecto a la administración en pacientes entre las 22 a 22,6 semanas de gestación, se puede plantear, pero debe ser una decisión compartida entre padres, obstetras y neonatólogos ya que estos padres se encuentran en un estado vulnerable y enfrentan una decisión sobre la supervivencia de su hijo frente a la calidad de vida. Un concepto clave en esta EG es que, los corticoides pueden proporcionar un beneficio de supervivencia, pero el riesgo de morbilidad importante a largo plazo en los sobrevivientes es alto.

En la base de datos de Vermont-Oxford de más de 1.000 niños nacidos en la semana 22 de gestación y que recibieron soporte vital posnatal, la supervivencia en las cohortes expuestas y no expuestas a corticoides fue del 38,5 % frente al 17,7 %, y la supervivencia sin morbilidades importantes fue del 4,4 % frente al 1 % respectivamente. Las principales morbilidades incluyeron hemorragia intraventricular grave, leucomalacia periventricular quística, enterocolitis necrosante, infección confirmada por cultivo, retinopatía del prematuro grave y enfermedad pulmonar crónica.⁷⁵

El uso de esta droga en pacientes con más de 34 semanas completas es controvertido dada la ausencia de un beneficio de supervivencia y menos beneficio respiratorio debido al menor riesgo de problemas respiratorios graves a esta EG.⁷⁶

Así mismo, la guía NICE, sobre parto y nacimiento prematuros, incentiva a considerar la administración de corticosteroides para gestantes entre las 34 y 35,6 semanas.⁷⁷

Entre las recomendaciones de otras organizaciones internacionales, el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) sugiere:

- No administrarlo en pacientes con corioamnionitis.
- La tocólisis no debe usarse para retrasar el parto en pacientes con síntomas de trabajo de PP para permitir la administración de

corticoides. El PP por indicación médica u obstétrica no debe posponerse para la administración de esta droga.

- Los RN deben ser monitoreados por hipoglucemia.⁷⁸

Tipo, dosis y vía de administración:

Según las directrices de Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), los tratamientos que han demostrado ser efectivos en MPF han sido:

1' Betametasona, 12 mg cada 24 horas durante 48 horas (2 dosis) intramuscular o,

2' Dexametasona, 6 mg cada 12 horas durante 48 horas (4 dosis) o 12 mg cada 24 hs (2 dosis) ambos por vía intramuscular.⁷⁹

Se acepta la administración de ambas drogas por vía parenteral; ya que ambos fueron efectivos para acelerar la madurez fetal en ensayos aleatorizados. Estos esteroides son preferibles a otros porque son metabolizados menos extensamente por la enzima placentaria 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, por lo que tienen un impacto fetal máximo.^{80 81}

Situaciones especiales:

Aquellas pacientes con tratamiento corticoideo crónico deben realizar el tratamiento con Betametasona y suspender su corticoide durante las 48 hs de maduración pulmonar fetal (MPF), volviendo al día siguiente a su tratamiento habitual.

En las gestantes con coagulación subóptima, tratamiento con heparina o plaquetopenia (menor de 100.000 mcL) debe administrarse por vía intramuscular evitando la zona glútea (preferentemente en el deltoides) y realizarse compresión continua sobre la zona de punción durante 1-2 minutos para disminuir el riesgo de hematoma.

En las pacientes con síndrome de HELLP, se realizará Dexametasona 10 mg endovenosa cada 12 hs durante 48 horas.⁸²

La Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) y el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan ofrecer un solo curso de corticoides prenatales por vía intramuscular (2 dosis de 12 mg betametasona con 24 horas de

diferencia) a pacientes con un feto único entre 34 y 36 semanas de gestación que tengan un alto riesgo de PP dentro de los siguientes 7 días y que no hayan recibido un curso previo.⁸³

4.2 NEUROPROTECCIÓN PERINATAL:

Existen múltiples ensayos diseñados específicamente para evaluar los beneficios neuroprotectores del Sulfato de magnesio.

En una revisión de Cochrane publicada en mayo 2024, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Sulfato de Magnesio como agente neuroprotector fetal, se vio que hasta los dos años de edad corregida el Sulfato de Magnesio en comparación con placebo o ningún tratamiento redujo la parálisis cerebral, la mortalidad, la discapacidad importante del neurodesarrollo y la hemorragia intraventricular grave.⁸⁴

ACTOMgSO₄, publicado en JAMA en 2003, evaluaron 1.255 niños y se vio en el análisis secundario que la incidencia de disfunción motora sustancial fue significativamente menor en los pacientes expuestos a Sulfato de Magnesio.⁸⁵

BEAM, publicado en 2008, estudiaron 2.241 embarazadas con riesgo inminente de parto antes de las 32 semanas y se vio que hubo una reducción significativa en la tasa de parálisis cerebral moderada a severa cuando se utilizó dicha droga (4.2% vs 7.3%).⁸⁶

Y por último el ensayo PREMAG, evaluó 688 RN con parto planeado dentro de las siguientes 24 horas antes de las 33 semanas y mostró una reducción significativa de muerte o disfunción motora severa; o disfunción cognitiva o motora.⁸⁷

En un metanálisis Cochrane donde se incluyeron 5 ensayos, incorporando los descritos anteriormente, se determinó un 15% de reducción de muerte por parálisis cerebral, 30% de riesgo de parálisis cerebral, 40% de disfunción motora severa.⁸⁸

Mecanismo de neuroprotección:

- Estabilización de la circulación cerebral al estabilizar la presión arterial y normalizar el flujo sanguíneo cerebral.

- Prevención de lesiones excitatorias mediante la estabilización de las membranas neuronales y el bloqueo de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato.
- Protección contra el daño oxidativo a través de efectos antioxidantes.
- Protección contra lesiones inflamatorias a través de efectos antiinflamatorios.

EG de administración: De acuerdo con la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de Argentina, se indica entre las 24 y las 31,6 semanas.⁸⁹

Dosis:

Según la guía NICE, se debe administrar un bolo endovenoso de 4 gramos durante 15 minutos, seguido de una infusión endovenosa de 1 gramo/hora hasta el nacimiento o durante 24 hs (lo que ocurra primero).⁹⁰

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA) indica una dosis de ataque de 5 gramos endovenoso en bolo lento en 100 cm³ de dextrosa al 5% a pasar en 30 minutos y una dosis de mantenimiento de 1 gramo/hora endovenoso mediante bomba de infusión o goteo en 500 cm³ de dextrosa al 5% a pasar 7 gotas/minuto.⁹¹

La Organización Panamericana de la Salud (PAHO) coincide en la indicación de realizar una dosis de carga de 4 gramos endovenoso y luego una dosis de mantenimiento de 1 gramo/hora hasta el nacimiento.⁹²

Debe iniciarse dentro de las 24 horas previas al nacimiento. Un análisis secundario de un ensayo multicéntrico publicado en el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG), que evaluó el Sulfato de Magnesio para la neuroprotección, informó que la exposición dentro de las 12 horas previas al parto se asoció con una probabilidad reducida de parálisis cerebral en comparación con la exposición de más de 12 horas, esto sugiere la importancia de la selección adecuada de pacientes y el momento del ciclo único de terapia.⁹³

Si la terapia es discontinuada y el riesgo de parto vuelve a ser inminente no está indicado un nuevo ciclo de tratamiento para la neuroprotección.

De los ensayos diseñados para evaluar los beneficios neuroprotectores del Sulfato de Magnesio, solo el ensayo BEAM permitió el retratamiento. Estos investigadores volvieron a administrar la dosis completa si el parto se consideraba inminente nuevamente, en gestaciones menores de 34 semanas.

4.3 TRATAMIENTO CON FÁRMACOS TOCOLÍTICOS

La administración de fármacos tocolíticos puede reducir la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas. En pacientes con trabajo de PP, un metanálisis de ensayos aleatorios encontró que los uteroinhibidores fueron más efectivos que el placebo/control para:

- Retrasar el nacimiento por 48 horas (75 a 93 % vs 53 %)
- Retrasar el nacimiento durante siete días (61 a 78 % vs 39 %)
- Pero no para retrasar el nacimiento en gestaciones mayores de 37 semanas (42 a 47 % vs 36 %) o reducir la dificultad respiratoria o la muerte neonatal.⁹⁴

Objetivos del tratamiento:

- Retrasar el parto al menos 48 horas para que los corticoides prenatales administrados a la gestante tengan tiempo de lograr sus efectos neonatales máximos.
- Proporcionar tiempo para la maternidad segura, si está indicado, a un centro que tenga un nivel adecuado de atención neonatal.
- Prolongar el embarazo cuando exista una afección autolimitada subyacente que pueda provocar el parto, como pielonefritis o cirugía abdominal, pero que sea poco probable que cause un PP.⁹⁵

EG: Según las recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de APP publicadas por el Ministerio de Salud de Argentina, se debe indicar entre las 22 a 34,6 semanas.⁹⁶

La decisión acerca de cuál debería ser el tocolítico de primera línea en cada paciente se basa en múltiples factores tales como la EG, antecedentes maternos, efectos adversos de cada droga, la respuesta al tratamiento y la disponibilidad de cada institución.

Un metanálisis en red publicado por Cochrane en el año 2022, que incluyó todos los ensayos controlados aleatorizados que evaluaron la efectividad de los fármacos tocolíticos para retrasar el parto prematuro. Concluyó que las seis clases de tocolíticos evaluados (betamiméticos, antagonistas de los canales de calcio, donantes de óxido nítrico, sulfato de magnesio, inhibidores de la cox y antagonistas de los receptores de occitocina) en comparación con el placebo, han demostrado ser eficaces para retrasar el parto por 48 horas.⁹⁷

Fármacos recomendados en la bibliografía (Tabla 4)

Tabla 4.

≥ 36,0 semanas	Se suspenderá todo tipo de tratamiento tocolítico.
35,0-35,6 semanas	Se optará por una conducta poco agresiva. Se suspenderá el tratamiento tocolítico endovenoso y se indicará reposo relativo.
<35,0 semanas	Primera línea: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <24,0 semanas: INDOMETACINA. ▪ ≥24,0 semanas: NIFEDIPINA. Si riesgo cardiovascular/medicación antihipertensiva ATOSIBAN.
	Segunda línea: ATOSIBAN (en casos de no respuesta o intolerancia a los tocolíticos de primera línea).

Fuente: Protocolo de APP, Hospital Clinic Barcelona, 2022.

Fármacos utilizados en nuestra Institución:

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: Indometacina.

Mecanismo de acción: es un inhibidor de la COX no específico.

Efectos secundarios maternos: incluyen náuseas, reflujo esofágico, constipación, gastritis y emesis, se observan en aproximadamente el 4 %. Las alteraciones en la fisiología cardiovascular materna son mínimas.

Efectos secundarios fetales:

- ✓ Constricción del conducto arterioso: puede provocar insuficiencia tricúspide fetal y neonatal debido al aumento de la postcarga del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar en el RN. La mayoría de los casos son leves y se resuelven al día siguiente de interrumpir el tratamiento.

Es más común que ocurra después de las 31 a 32 semanas, pero se ha descrito a partir de las 24 semanas. Principalmente se da cuando la duración de la exposición excede las 48 horas.^{98 99}

- ✓ Oligohidramnios: la administración después de las 20 semanas de gestación reduce la producción de orina fetal y, a su vez, el volumen de líquido amniótico. El mecanismo es una acción mejorada de la vasopresina y una reducción del flujo sanguíneo renal. El mayor riesgo es con la exposición mayor de 48 horas; el líquido amniótico generalmente vuelve a la normalidad dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la interrupción del medicamento.¹⁰⁰

En comparación, un estudio en el que se administró dicha droga durante 48 horas a pacientes con trabajo de PP y luego se realizaron ecografías seriadas diariamente durante siete días o hasta el alta, se vio que 2 de las 61 gestantes tenían oligohidramnios en la ecografía inicial a las 48 horas, pero el índice de líquido amniótico volvió a la normalidad en las próximas 24 horas después de la suspensión del fármaco.¹⁰¹

Efectos neonatales: incluyen displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, conducto arterioso permeable, leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular. Estas asociaciones son controvertidas. En un metanálisis que incluyó 27 estudios observacionales, no hubo diferencias estadísticas en las tasas

de síndrome de dificultad respiratoria, conducto arterioso permeable, mortalidad neonatal, sepsis neonatal, displasia broncopulmonar o hemorragia intraventricular en RN expuestos vs no expuestos. Sin embargo, se observaron entre 1 y 2 veces más riesgo de presentar hemorragia intraventricular grave (grado III a IV), enterocolitis necrotizante y leucomalacia periventricular. Las exposiciones en los estudios ocurrieron entre 28 y 37 semanas de gestación.¹⁰²

Dosis: Según la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de la República Argentina, la dosis inicial es 50 a 100 mg vía rectal. Mantenimiento: 25 a 50 mg vía oral cada 4 a 6 hs, sin superar la dosis máxima total de 200 mg/día. Duración máxima del tratamiento: 48 hs.¹⁰³

Bloqueadores de los canales de calcio: Nifedipina.

Mecanismo de acción: bloqueo del ingreso del calcio a nivel de la membrana celular en decidua y miometrio y consecuentemente, disminución del calcio libre (ionizado) intracelular, impidiendo la contractilidad de la fibra miometrial.

Dosis: Inicio: 10 a 20 mg vía oral (no utilizar la vía sublingual por el riesgo de brusco descenso de la tensión arterial y de la consecuente caída del flujo útero-placentario). Repetir cada 15 a 20 minutos. Dosis máxima durante la primera hora: 60 mg. Mantenimiento: 10 a 20 mg 6 a 8 horas, espaciando las tomas de acuerdo al cese de las contracciones uterinas. Dosis máxima total: 160 mg/día. Duración del tratamiento: hasta un máximo de 48 hs.¹⁰⁴

Efectos secundarios maternos: como vasodilatador periférico puede causar náuseas, sofocos, dolor de cabeza, mareos, hipotensión arterial y palpitaciones.

Efectos secundarios fetales: No hay datos sobre los efectos secundarios fetales con las dosis orales comúnmente utilizadas para la inhibición del trabajo de parto.

Contraindicaciones: disfunción renal, hepática o cardíaca, uso concurrente de medicación antihipertensiva o nitroglicerina transdérmica, betamiméticos, alergia al fármaco o hipotensión clínica en circunstancias basales.

Agentes β miméticos endovenosos: Isoxuprina.

Mecanismo de acción: Los betaagonistas aumentan el AMP cíclico intracelular en el músculo miometrial lo que provoca una disminución del calcio libre, impidiendo la contracción.

Efectos adversos maternos: Taquicardia, dolor torácico, ansiedad, disnea, cefalea, hipopotasemia, hiperglucemia, congestión nasal, náuseas y vómitos. Efectos adversos raros, pero severos han sido reportados, como edema agudo de pulmón, arritmias cardíacas y hasta algunos casos de muerte materna.

Efectos secundarios feto-neonatales: Taquicardia, disminución del flujo útero-placentario asociado a hipotensión materna.¹⁰⁵

Dosis: Según la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de la República Argentina, se recomienda la administración con bomba de infusión, en una dosis de 100 a 400 microgramos/minuto.

Contraindicaciones: Cardiopatía materna congénita o adquirida, hipertiroidismo, hipertensión arterial inestable, diabetes gestacional o pregestacional, lupus sistémico. Precaución en embarazo múltiple y en polihidramnios.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Dado que no está demostrado el beneficio del tratamiento de mantenimiento, se suspenderá todo tratamiento tocolítico después de transcurridas las 48 horas. En caso de reinicio de dinámica uterina regular, se revalorizará a la paciente antes de introducir un nuevo ciclo de tratamiento.¹⁰⁶

CAPÍTULO 5: ESTADÍSTICA DE PACIENTES CON APP EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE LA CIUDAD DE ROSARIO.

OBJETIVO: Analizar las características demográficas y clínicas de pacientes con APP internadas en el Hospital Provincial del Centenario entre 2018 y 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS:

- Estudio retrospectivo, de corte transversal.
- Se realizó la búsqueda de historias clínicas físicas en el servicio de estadística del Hospital Provincial del Centenario de las pacientes que cursaron internación por APP entre los años 2018 y 2020.
- Población: se incluyeron gestantes que cursaron internación por APP entre las 24 y 34,6 semanas.
- Los datos recolectados fueron: edad, escolaridad, paridad, EG al ingreso, antecedente de PP, drogas utilizadas para la uteroinhibición, MPF, cultivos, días de internación, días hasta la finalización y vía de la misma, datos del RN.
- Los datos sobre el resultado del embarazo se obtuvieron de la información recabada de la historia clínica y, en aquellas que dieron a luz en otros hospitales, de las propias pacientes o de los médicos de dicho hospital.
- En esta sección ni en ninguna otra parte del manuscrito se utilizó inteligencia artificial.

RESULTADOS:

Para obtener el total de las pacientes (151), se realizó una evaluación de todas las gestantes que consultaron a la guardia por APP (Gráfico 1).

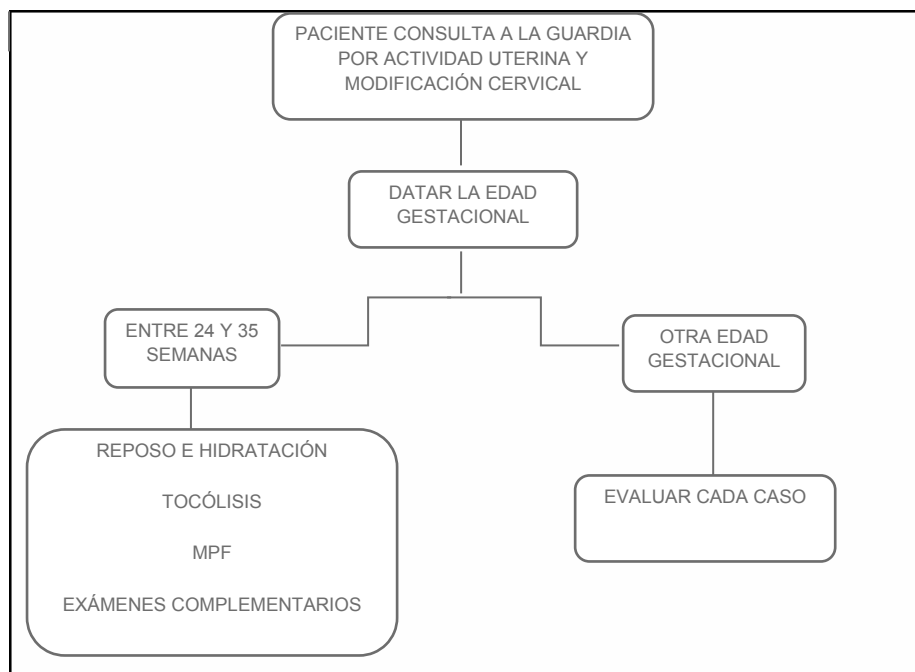


Gráfico 1. Flujograma de selección de pacientes.

Dentro de las variables generales demográficas se evaluó: edad materna, escolaridad, comorbilidades asociadas, antecedentes de APP, paridad y controles realizados en el embarazo (Tabla 5).

Tabla 5. Características de la población en estudio.

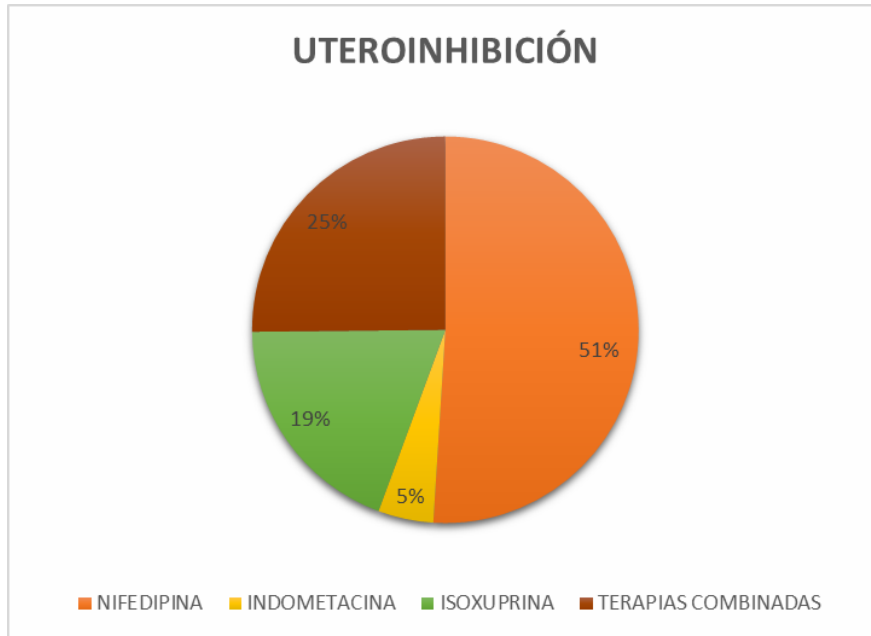
VARIABLES		N	%
EDAD (AÑOS)	MENOR 18	25	16
	18-40	122	81
	MAYOR 40	4	3
ESCOLARIDAD	COMPLETA	18	12
	INCOMPLETA	133	88
COMORBILIDADES ASOCIADAS (DBT, HTA, COLESTASIS, ITU)	SI	36	24
	NO	115	76

<i>ANTECEDENTES DE APP</i>	SI	17	11
	NO	134	89
<i>PARIDAD</i>	PRIMIGESTAS	45	30
	MULTIGESTAS	106	70
<i>CONTROLES</i>	ADECUADOS (MÁS DE 5)	63	42
	INADECUADOS (MENOS DE 5)	87	58

La dilatación cervical al ingreso fue en 21 pacientes (14 %) 4 cm; 74 pacientes (49 %) 2 y 3 cm; 40 pacientes (26 %) 1.5 cm y 16 (11 %) canal cerrado. El borramiento cervical fue en 16 pacientes (11 %) menor al 50 %; 97 (64 %) un 50 %; 34 (22 %) un 60 % y 4 (3 %) un 70 %. Mantuvieron igual tacto posterior a la uteroinhibición 118 (78 %); las restantes (22 %) lo aumentaron progresando a un trabajo de PP.

Para la uteroinhibición se utilizaron drogas que están disponibles en nuestra Institución: Nifedipina (77 pacientes, 51 %), Isoxuprina (29 pacientes, 19 %), Indometacina (7 pacientes, 5 %) y se acudió a esquemas combinados ante falta de respuesta: Nifedipina-Isoxuprina (34 pacientes, 22 %), Nifedipina-Indometacina-Isoxuprina (1 paciente, 1 %) y Nifedipina-Indometacina (3 pacientes, 2 %). (Gráfico 2)

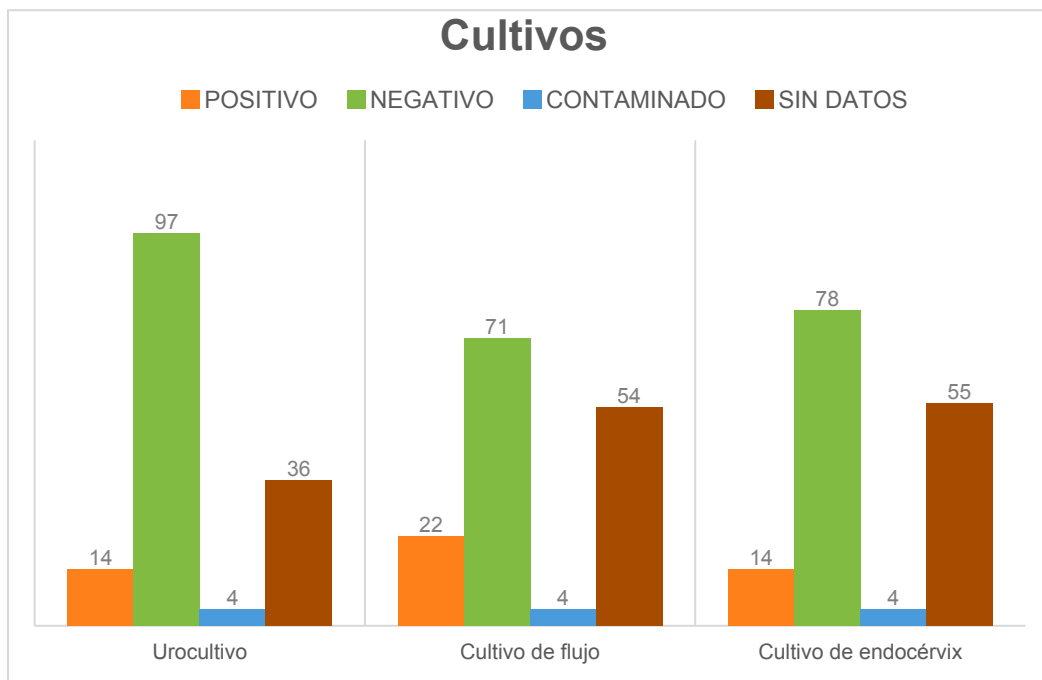
Gráfico 2. Uteroinhibidores utilizados.



Para la MPF se utilizó Betametasona en 139 (92 %) y Dexametasona en 12 (8 %) según disponibilidad; realizando un esquema completo 134 pacientes (89 %). Importante destacar que del total de pacientes 1 se retiró del establecimiento sin alta médica, 4 fueron derivadas a otro efector y 12 parieron previo a completar la MPF. Sólo 3 pacientes requirieron una nueva dosis de MPF.

A todas las pacientes al ingreso de la internación se le realizaron urocultivos, cultivos de flujo vaginal y endocérnix (Gráfico 3).

Gráfico 3. Resultados de cultivos.



El germen predominante en los urocultivos positivos fue Escherichia Coli, y el del cultivo de flujo vaginal, Gardnerella Vaginalis.

Los días de internación fueron: 1 día en 11 pacientes (7 %), 2 días en 39 (26 %), 3 días en 47 (31 %), 4 días en 27 (18 %) y más de 4 días en 27 pacientes (18 %).

Tabla 6. Datos acerca de la finalización del embarazo.

VARIABLES		N	%
<i>DÍAS AL PARTO</i>	MENOS O IGUAL DE 30	53	35
	MÁS DE 30	40	27
	SIN DATOS	58	38
<i>VÍA FINALIZACIÓN</i>	PARTO VAGINAL	65	43
	CESÁREA	28	19
	NO FINALIZARON SU EMBARAZO EN NUESTRO EFECTOR	58	38

Destacar que 28 RN (18,5 %) ingresaron a Unidad de cuidados intensivos neonatales, presentando 66 (43,7 %) Apgar 09/10, siendo el resto (56,3 %) menor.

CONCLUSIONES:

Dentro de las características demográficas evaluadas se vio que, del total de las pacientes, 133 (88 %) presentaban escolaridad incompleta y 87 (58 %) controles de embarazo inadecuados al momento de la evaluación. Estos datos coinciden con la bibliografía, entendiendo que el nivel socioeconómico bajo y la escolaridad incompleta son considerados factores de riesgo para esta patología, ya que generan falta de información y acceso a un control prenatal adecuado y precoz.

Sólo el 24 % tenía comorbilidades asociadas a la patología de ingreso y esto se debe a la heterogeneidad etaria de las gestantes ingresadas, ya que la mayor cantidad son pacientes menores de 40 años.

Las drogas utilizadas tanto para la uteroinhibición como para la MPF fueron indicadas de acuerdo al criterio médico y a la disponibilidad en el hospital en el momento de la internación de cada paciente.

La mayoría de las gestantes tuvo una estancia hospitalaria de 3 días, lo que coincide con el tiempo que lleva completar el tratamiento con las drogas indicadas, obtener los resultados de los cultivos y en el caso de ser positivos instaurar el tratamiento correspondiente.

Como se puede visualizar en los resultados, de algunas pacientes no pudimos realizar un seguimiento completo y esto se debió a que, por múltiples motivos, continuaron su internación en otros efectores de salud.

CAPÍTULO 6: VALOR DE LA MEDICIÓN ECOGRÁFICA DE LA LC PARA PREDECIR UN PP EN PACIENTES CON APP ASISTIDAS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE LA CIUDAD DE ROSARIO.

La mayoría de las embarazadas internadas por APP que reciben uteroinhibición, no tendrán un PP. Se ha propuesto la medición de la LC por ecografía transvaginal como posible marcador para identificar al grupo de mayor riesgo.

OBJETIVO:

Evaluar la utilidad de la LC como marcador pronóstico de PP en la evaluación de pacientes sometidas a uteroinhibición por APP.

MATERIALES Y MÉTODOS:

- Estudio analítico, descriptivo, observacional, de corte transversal, prospectivo.
- Población, criterios de inclusión y de exclusión: Se incluyeron a gestantes que consultaron a la guardia de nuestro hospital por APP entre las 24-34,6 semanas, durante el período comprendido entre el 26 de agosto de 2022 y 11 de agosto de 2023. Se excluyeron embarazos múltiples, pacientes con una

dilatación cervical mayor a 4 cm, RPM, como también aquellas que finalizaron su embarazo por causa médica o distinta al PP espontáneo.

- Muestreo: Se realizó un muestreo no probabilístico incluyendo de manera consecutiva las pacientes, basado en los criterios de inclusión nombrados previamente.
- Intervenciones: Se le informó a cada paciente el procedimiento a realizar y se entregó el consentimiento informado que fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. A las gestantes que aceptaron, se les solicitó el vaciado de la vejiga y posteriormente se realizó la medición de la LC mediante ecografía transvaginal. Ésta última estuvo a cargo de dos operadores especializados del servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Provincial del Centenario que realizaron las mediciones. Se utilizó un transductor de 7MHz.

El método de exploración fue siempre igual. Se obtuvo una vista sagital del cérvix, con la mucosa a lo largo de la longitud del canal, y los calipers se colocaron en cada extremo; intentando evitar cualquier presión en el cérvix uterino que pudiera modificar la LC. Se tomaron 3 medidas y se consideró la más corta.

Los datos sobre el resultado del embarazo se obtuvieron del sistema informático en la sala de partos y, en aquellas que dieron a luz en otros hospitales, de las propias pacientes o de los médicos de dicho hospital.

- Aspectos éticos: La realización de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario. El trabajo se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki (1975) y a la Ley Nacional de protección de datos personales (Ley de Habeas Data N°25326), con el fin de salvaguardar la confidencialidad y el derecho a la protección de los datos de las pacientes.
- El análisis de los datos se realizó junto con el Servicio de estadística del Hospital Provincial del Centenario.

El manejo clínico de las pacientes, incluida la hospitalización y administración de tocolíticos o corticoides estuvo a cargo de los médicos obstetras de guardia, sin tener en cuenta los hallazgos ecográficos.

RESULTADOS:

De las 43 pacientes ingresadas al Hospital Provincial del Centenario por APP, en el período de estudio (11 meses), se excluyeron 3 pacientes que cumplían con los criterios de exclusión establecidos previamente, quedando una muestra de 40 pacientes. (Gráfico 4).

Gráfico 4. Selección de pacientes.

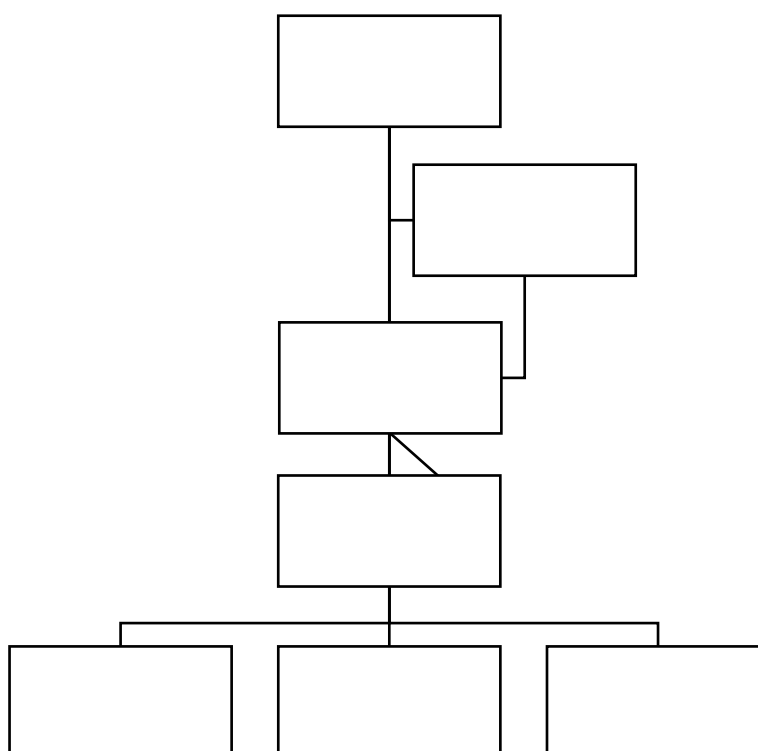


Tabla 7. Características generales de las pacientes.

VARIABLES		(N= 40)
Edad, media (DS)		25,7 (6,71)
EG, media (DS)		31,22 (2,3)
Paridad, n (%)	NULIGESTA	14 (35%)
	ANTEC DE PARTO VAGINAL	23 (57%)
	ANTEC DE CESÁREA	3 (8%)
Factores de riesgo, n (%)	PP PREVIO	7 (17%)
	ANTEC DE CONIZACIÓN CERVICAL	2 (5%)

	PRESENCIA DE ANOMALÍAS UTERINAS	1 (2%)
--	---------------------------------	--------

DS: desviación estándar; N: total de pacientes.

Tabla 8. Examen obstétrico realizado al ingreso.

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA
DILATACIÓN CERVICAL	1,5	4	2,18
BORRAMIENTO	50	70	53,75
BISHOP	2	6	3,52

Tabla 9. Cultivos tomados a las pacientes con APP.

Cultivos		(N= 40)
Urocultivo	NEGATIVO	30 (75%)
	POSITIVO	10 (25%)
Flujo vaginal para gérmenes típicos	POSITIVO	11 (27,5%)
	NEGATIVO	29 (72,5%)
Flujo vaginal para gérmenes atípicos	POSITIVO	4 (10%)
	NEGATIVO	31 (77,5%)
	NO PRESENTA	5 (12,5%)

Del total de las pacientes, el 25 % tuvo una infección del tracto urinario y el germen predominante fue Escherichia Coli.

En todas las gestantes se utilizó uteroinhibidores para tratamiento de la APP. El más utilizado fue la Nifedipina en el 55 % de los casos, luego la Isoxuprina 12 %, la Indometacina 8 % y en el 25 % de las pacientes se tuvo que combinar dos o más drogas para lograr una uteroinhibición satisfactoria.

En el 12 % de los casos se necesitó re uteroinhibición con la misma u otras drogas.

En la tabla 10 se destacan los valores obtenidos entre las distintas variables de las pacientes estudiadas, según su evolución (PP o parto a término).

Tabla 10. Variables obtenidas según presentes PP o Parto a término.

CARACTERÍSTICAS	EVOLUCIÓN		P
	Parto a término (N 23)	PP (N 17)	

Edad, mediana (RI)	26 (20;31)	24 (19;30,5)	0,573
EG, mediana (RI)	33 (31; 34)	30 (28,5; 32)	0,006
Dilatación cervical, mediana (RI)	1,75 (1,5;3)	2 (1,5;3,5)	0.464
Borramiento cervical, mediana (RI)	50% (50; 52)	60% (50; 60)	0.063
LC, mediana (RI)	29 (24; 31,2)	27 (20,5; 30)	0,216
Días al parto, media (DS)	40,64 (14,2)	21,35 (19,4)	0.001
EG al parto, mediana (RI)	38 (37; 39)	34 (31; 36)	0,000
Peso, mediana (RI)	3125 (2882; 3497)	2100 (1655; 2705)	0,000
Capurro, mediana (RI)	38 (37; 39)	34 (31; 36)	0,000
Apgar 1, mediana (RI)	9 (8,75; 9)	8 (7; 9)	0,019
Apgar 5, mediana (RI)	10 (10; 10)	9 (9; 9)	0,001

RI: Rango intercuartílico. DS: desvío estándar.

Del grupo de las gestantes con PP, 9 (53 %) mostraron una LC mayor de 25 mm en el momento de la evaluación ecográfica, 2 (12 %) presentaron una LC menor de 15 mm, mientras que las 6 gestantes restantes (35 %) presentaron una cervicometría entre 15 y 25 mm.

En las pacientes con embarazo a término, únicamente 1 (5 %) presentó una LC menor de 15 mm, 7 (30 %) presentaron una LC entre 15 y 25 mm y su mayoría, 15 de ellas (65 %), tenían una cervicometría mayor de 25 mm.

Esto quiere decir que, el 47 % de las pacientes con PP tuvieron una LC menor de 25 mm, mientras que solo el 35 % de las pacientes que tuvieron un embarazo a término tenían un cérvix menor de 25 mm (Tabla 11).

Tabla 11.

		PPT		TOTAL
		NO	SI	
cc	NO	15	9	24
	SI	8	8	16

Total	23	17	40
-------	----	----	----

De todas formas, como se ve en la tabla 12, este sub análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 12. Pruebas de chi-cuadrado.

	Valor	Gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,614	1	,433		
Corrección de continuidad	,209	1	,648		
Razón de verosimilitud	,613	1	,434		
Prueba exacta de Fisher				,522	,323
N de casos exactos	40				

De los partos que ocurrieron pretérmino, que fueron 17, solo 3 ocurrieron dentro de los 7 días posteriores al ingreso.

CONCLUSIÓN:

Con los resultados de este trabajo podemos determinar que, si bien no se observaron diferencias con significación estadística respecto de la medida de la LC con relación al PP, al observar los porcentajes aislados sí vemos una diferencia entre las pacientes con una LC menor a 25 mm; 47 % de las pacientes con PP, mientras que solo el 35 % de las pacientes que tuvieron un parto a término presentaban este acortamiento.

Esto lleva a pensar que, debido al cierre de la maternidad del hospital en el período de tiempo en el que se efectuó el trabajo, la muestra fue insuficiente para evaluar el fenómeno objeto de investigación, afectando esto en los resultados del análisis, y de haber contado con un mayor muestreo se podría reproducir esta tendencia, ya demostrada en la bibliografía.

Por otra parte, en este estudio se encontraron solo 3 pacientes que tuvieron el parto a la semana de realizada la cervicometría, y de ellas 2 tenían una LC menor de 25 mm. Con este hallazgo se puede estimar que la evaluación clínica por sí sola no es

suficiente para hacer el diagnóstico confiable de la APP lo que resultaría en intervenciones innecesarias y costosas.

CONCLUSIÓN

El PP es la principal causa de muerte entre los niños menores de cinco años en todo el mundo, con tasas más altas en entornos de bajos recursos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de RN nacen prematuramente cada año, y un millón de ellos morirá. Los RN prematuros que sobreviven pueden sufrir daños permanentes, como parálisis cerebral, pérdida de la visión o audición y dificultades cognitivas.

Uno de los principales desafíos en el seguimiento de una gestación es la identificación de aquellas pacientes con mayor riesgo de presentar un PP y poder aplicar estrategias terapéuticas específicas que han mostrado su utilidad en reducir la incidencia de esta patología o sus complicaciones; como la administración de corticoides, Sulfato de Magnesio y drogas uteroinhibidoras.

Actualmente, existen métodos objetivos que evalúan este riesgo con una mejor capacidad predictiva y con una alta especificidad permitiendo descartar los falsos positivos. Entre estos métodos, podemos destacar la medición de LC con una ecografía transvaginal. Por su bajo costo y su facilidad en la aplicación clínica, se podría utilizar como la exploración complementaria de primera elección, pero aún hay limitaciones no solo para el acceso sino en el consenso de los profesionales para considerarlo un screening universal a pesar de la evidencia que la avala como tal y de la recomendación de múltiples sociedades de obstetricia.

En nuestro medio, donde como pudimos ver, prevalece una población con bajo nivel socioeconómico y limitado acceso a los controles prenatales, sería de primordial importancia poder instaurar este screening universal y así adecuar el seguimiento y las estrategias de prevención a las gestantes en riesgo.

Por otra parte, la identificación precisa de pacientes en verdadero trabajo de PP permite la aplicación apropiada de intervenciones que pueden mejorar el resultado neonatal, así como evitar otras innecesarias que resultan además costosas para el sistema de salud. La bibliografía también destaca la medición de la LC en pacientes con APP como herramienta para tal fin. Si bien en este trabajo no se logró determinar dicha utilidad, creo que una muestra más representativa podría probar la tendencia, por lo que es fundamental continuar con la línea del trabajo realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹Organización Mundial de la Salud (2023). Nacimientos prematuros. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

²Clinic Barcelona Hospital universitario (2022). Protocolo Amenaza de parto pretérmino. Directriz: Fetal Medicine Barcelona. <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-amenaza-parto-pretermino>.

³ Perin, J., Mulick, A., Yeung, D., Villavicencio, F., Lopez, G., Strong, K. L., Prieto-Merino, D., Cousens, S., Black, R. E., & Liu, L. (2021). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 6(2), 106–115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)

⁴ Ministerio de Salud Argentina (2023). Indicadores básicos sobre Atención Perinatal a partir de datos de 2022 del Sistema Informático Perinatal para la Gestión (SIP-G). <https://www.argentina.gob.ar>

⁵ Koullali B, Oudijk MA, Nijman T, Mol B, Mendoza Tascón LA, Benítez C, et al. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Semin Fetal Neonatal Med* abril de 2016;21(2):330–42.

⁶ Frey, H. A., & Klebanoff, M. A. (2016). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21(2), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>

⁷ Organización Mundial de la Salud (2023). Nacimientos prematuros. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

⁸ Organización Mundial de la Salud (2023). Nacimientos prematuros. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

⁹ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

¹⁰ Ohuma, E. O., Moller, A.-B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00878-4)

¹¹ Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J. K., & Driscoll, A. K. (2021). Births: Final data for 2019. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 70 (2), 1–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36723449/>

¹² Ministerio de Salud Argentina (2023). Indicadores básicos sobre Atención Perinatal A partir de datos de 2022 del Sistema Informático Perinatal para la Gestión (SIP-G). <https://www.argentina.gob.ar>

¹³ Mohamed, M. A., Nada, A., & Aly, H. (2010). Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 126(2), e360-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2810>.

¹⁴ Patel, R. M., Kandfer, S., Walsh, M. C., Bell, E. F., Carlo, W. A., Lupton, A. R., Sánchez, P. J., Shankaran, S., Van Meurs, K. P., Ball, M. B., Hale, E. C., Newman, N. S., Das, A., Higgins, R. D., Stoll, B. J., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *The New England Journal of Medicine*, 372(4), 331–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403489>

¹⁵ Bell, E. F., Hintz, S. R., Hansen, N. I., Bann, C. M., Wyckoff, M. H., DeMauro, S. B., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Stoll, B. J., Carlo, W. A., Van Meurs, K. P., Rysavy, M. A., Patel, R. M., Merhar, S. L., Sánchez, P. J., Lupton, A. R., Hibbs, A. M., Cotten,

C. M., D'Angio, C. T., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2022). Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013-2018. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 327(3), 248–263. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23580>

¹⁶ Lim, J. W., Chung, S.-H., Kang, D. R., & Kim, C.-R. (2015). Risk factors for cause-specific mortality of very-low-birth-weight infants in the Korean Neonatal Network. *Journal of Korean Medical Science*, 30 Suppl 1(Suppl 1), S35-44. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.S1.S35>

¹⁷ Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1429-36. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1152703>

¹⁸ Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 3(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(19)30108-7)

¹⁹ Kelly, R., Holzman, C., Senagore, P., Wang, J., Tian, Y., Rahbar, M. H., & Chung, H. (2009). Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *American Journal of Epidemiology*, 170(2), 148–158. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp131>

²⁰ Lima, S. A. M., El Dib, R. P., Rodrigues, M. R. K., Ferraz, G. A. R., Molina, A. C., Neto, C. A. P., de Lima, M. A. F., & Rudge, M. V. C. (2018). Is the risk of low birth weight or preterm labor greater when maternal stress is experienced during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*, 13(7), e0200594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200594>

²¹ Mochache, K., Mathai, M., Gachuno, O., Vander Stoep, A., & Kumar, M. (2018). Depression during pregnancy and preterm delivery: a prospective cohort study among women attending antenatal clinic at Pumwani Maternity Hospital. *Annals of*

General Psychiatry, 17, 31. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0202-6>

²² Sheiner, E., Mazor-Drey, E., & Levy, A. (2009). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *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*, 22(5), 423–427. <https://doi.org/10.1080/14767050802360783>

²³ Gravett, M. G., Novy, M. J., Rosenfeld, R. G., Reddy, A. P., Jacob, T., Turner, M., McCormack, A., Lapidus, J. A., Hitti, J., Eschenbach, D. A., Roberts, C. T., Jr, & Nagalla, S. R. (2004). Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 292(4), 462–469. <https://doi.org/10.1001/jama.292.4.462>

²⁴ DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., Sun, C. L., Goltsman, D. S. A., Wong, R. J., Shaw, G., Stevenson, D. K., Holmes, S. P., & Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(35), 11060–11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>

²⁵ Lamont, R. F., Nhan-Chang, C.-L., Sobel, J. D., Workowski, K., Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2011). Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(3), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.047>

²⁶ Buhimschi, C. S., Schatz, F., Krikun, G., Buhimschi, I. A., & Lockwood, C. J. (2010). Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 12, e35. <https://doi.org/10.1017/S1462399410001675>

²⁷ Adams Waldorf, K. M., Singh, N., Mohan, A. R., Young, R. C., Ngo, L., Das, A., Tsai, J., Bansal, A., Paoletta, L., Herbert, B. R., Sooranna, S. R., Gough, G. M.,

Astley, C., Vogel, K., Baldessari, A. E., Bammler, T. K., MacDonald, J., Gravett, M. G., Rajagopal, L., & Johnson, M. R. (2015). Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(6), 830.e1-830.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.028>

²⁸ Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., & Audibert, F. (2018). Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PloS One*, 13(1), e0191002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>

²⁹ Esplin, M. S., O'Brien, E., Fraser, A., Kerber, R. A., Clark, E., Simonsen, S. E., Holmgren, C., Mineau, G. P., & Varner, M. W. (2008). Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 112(3), 516–523. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318184181a>

³⁰ Mercer, B. M., Goldenberg, R. L., Moawad, A. H., Meis, P. J., Iams, J. D., Das, A. F., Caritis, S. N., Miodovnik, M., Menard, M. K., Thurnau, G. R., Dombrowski, M. P., Roberts, J. M., & McNellis, D. (1999). 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(5 Pt 1), 1216–1221. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70111-0)

³¹ Saccone, G., Perriera, L., & Berghella, V. (2015). Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 572–591. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.044>

³² Rodrigues, T., & Barros, H. (2007). Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 136(2), 184–188. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.03.014>

³³ Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Prendiville, W., & Paraskevidis, E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-

analysis. *Lancet*, 367(9509), 489–498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68181-6)

³⁴ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2014). Anomalías congénitas del útero. *Progresos de obstetricia y ginecología (Internet)*, 57(4), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2013.11.009>

³⁵ Mol, B. W., Jacobsson, B., Grobman, W. A., Moley, K., & the FIGO Working Group for Preterm Birth. (2021). FIGO good practice recommendations on reduction of preterm birth in pregnancies conceived by assisted reproductive technologies. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155(1), 13–15. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13834>

³⁶ Vrachnis, N., Grigoriadis, C., Siristatidis, C., Vlachadis, N., Balakitsas, N., Mastorakos, G., & Iliodromiti, Z. (2014). The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? *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*, 28(18), 2187–2191. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.981804>

³⁷ Zeitlin, J., Ancel, P.-Y., Larroque, B., Kaminski, M., & EPIPAGE Study. (2004). Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(5), 1322–1325. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.10.703>

³⁸ Boggess, K. A., Moss, K., Madianos, P., Murtha, A. P., Beck, J., & Offenbacher, S. (2005). Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(3 Pt 2), 1121–1126. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.050>

³⁹ Ihezor-Ejiofor, Z., Middleton, P., Esposito, M., & Glenny, A.-M. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *The Cochrane Library*, 2017(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005297.pub3>

⁴⁰ Sangkomkarnhang, U. S., Lumbiganon, P., Prasertcharoensuk, W., & Laopaiboon, M. (2015). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *The Cochrane Library*, 2015(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006178.pub3>

⁴¹ Clinic Barcelona Hospital Universitario. (2022). Protocolo: Infección vías urinarias y gestación. Directriz: Fetal Medicine Barcelona. Protocolo Medicina Materno Fetal Hospital Clinic Barcelona. <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/infecciones-urinarias-y-gestacion.pdf>.

⁴² Torres Lestrade OD, Hernández Pacheco I, Meneses Nuñez C, Ruvalcaba Ledezma JC. Infección urinaria como factor de riesgo para parto pretérmino. *J negat no posit results* 2020.

⁴³ Medley, N., Vogel, J. P., Care, A., & Alfirevic, Z. (2018). Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *The Cochrane Library*, 2018(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012505.pub2>

⁴⁴ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

⁴⁵ Ney, J. A., Dooley, S. L., Keith, L. G., Chasnoff, I. J., & Socol, M. L. (1990). The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(6), 1562–1565; discussion 1565-7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90921-s](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90921-s)

⁴⁶ Zhang, G., Feenstra, B., Bacelis, J., Liu, X., Muglia, L. M., Juodakis, J., Miller, D. E., Litterman, N., Jiang, P.-P., Russell, L., Hinds, D. A., Hu, Y., Weirauch, M. T., Chen, X., Chavan, A. R., Wagner, G. P., Pavličev, M., Nnamani, M. C., Maziarz, J., ... Muglia, L. J. (2017). Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *The New England Journal of Medicine*, 377(12), 1156–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>

⁴⁷ Medley, N., Vogel, J. P., Care, A., & Alfirevic, Z. (2018). Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic

reviews. The Cochrane Library, 2018(11).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd012505.pub2>

⁴⁸ Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, number 234. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), e65–e90.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>

⁴⁹ Berghella, V., & Saccone, G. (2019). Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *The Cochrane Library*, 2019(9).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006843.pub3>

⁵⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022) Preterm labour and birth. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.

⁵¹ Banicevic, A. C., Popovic, M., & Ceric, A. (2014). Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Informatica Medica: AIM: Journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina: Casopis Drustva Za Medicinsku Informatiku BiH*, 22(2), 128–132. <https://doi.org/10.5455/aim.2014.22.128-132>

⁵² Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

⁵³ Cervical shortening and its relationship with preterm birth. Karla Parodi, Sophie José. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Enero - Junio 2018*.
<http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2018/pdf/RFCMVol15-1-2018-5.pdf>

⁵⁴ Hirsch, L., Yogev, Y., Domniz, N., Meizner, I., Bardin, R., & Melamed, N. (2014). The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(5), 532.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.002>

⁵⁵ Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, McIntosh, J., Feltovich, H., Berghella, V., & Manuck, T. (2016). The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), B2-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.027>

⁵⁶ Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, number 234. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), e65–e90.

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>

⁵⁷ Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine, & International Federation of Gynecology and Obstetrics. (2014). Best practice in maternal-fetal medicine. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 128(1), 80–82.

<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011>

⁵⁸ Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Elisseou, A., & Nicolaides, K. H. (1998). Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 12(5), 312–317.

<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x>

⁵⁹ Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214 (3): 365.e1-5.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.020>

⁶⁰ Miller, E. S., Tita, A. T., & Grobman, W. A. (2015). Second-trimester cervical length screening among asymptomatic women: An evaluation of risk-based strategies. *Obstetrics and Gynecology*, 126(1), 61–66.

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000864>

⁶¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). Biomarker tests to help diagnose preterm labour in women with intact membranes.

<https://www.nice.org.uk/guidance/dg33/resources/biomarker-tests-to-help-diagnose-preterm-labour-in-women-with-intact-membranes-pdf-1053749042629>.

⁶² Dziadosz, M., Bennett, T.-A., Dolin, C., West Honart, A., Pham, A., Lee, S. S., Pivo, S., & Roman, A. S. (2016). Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and*

Gynecology, 215(3), 376.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>

⁶³ Mazza E, Parra-Saavedra M, Bajka M, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2014 Jan;34(1):33-41. <https://doi.org/10.1002/pd.4260>

⁶⁴ Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Ahn, H., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., Chaiworapongsa, T., & Romero, R. (2013). Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 41(2), 152–161. <https://doi.org/10.1002/uog.12344>

⁶⁵ Volpe, N., Schera, G. B. L., Dall'Asta, A., Di Pasquo, E., Ghi, T., & Frusca, T. (2019). Cervical sliding sign: new sonographic marker to predict impending preterm delivery in women with uterine contractions. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 557–558. <https://doi.org/10.1002/uog.20395>

⁶⁶ Shennan, A. H., Story, L., & Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. (2022). Cervical cerclage: Green-top guideline no. 75. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129(7), 1178–1210. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17003>

⁶⁷ Updated clinical guidance for the use of progesterone supplementation for the prevention of recurrent preterm birth. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/04/updated-guidance-use-of-progesterone-supplementation-for-prevention-of-recurrent-preterm-birth>

⁶⁸ Shah, N. M., Lai, P. F., Imami, N., & Johnson, M. R. (2019). Progesterone-related immune modulation of pregnancy and labor. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 198. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>

⁶⁹ The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2023). Updated Clinical Guidance for the Use of Progesterone Supplementation for the Prevention of Recurrent Preterm Birth. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/04/updated-guidance-use-of-progesterone->

[supplementation-for-prevention-of-recurrent-preterm-birth.](#)

⁷⁰ Matei, A., Saccone, G., Vogel, J. P., & Armson, A. B. (2019). Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 236, 224–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.022>

⁷¹ Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., Pagani, G., Visentin, S., Gizzo, S., Volpe, N., Maruotti, G. M., Rizzo, G., Martinelli, P., & Berghella, V. (2017). Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 36(8), 1535–1543. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>

⁷² McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>

⁷³ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

⁷⁴ Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J., Green, C., Higgins, R. D., & National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2008). Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *The New England Journal of Medicine*, 358(16), 1672–1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073059>

⁷⁵ Raju, T. N. K., Mercer, B. M., Burchfield, D. J., & Joseph, G. F., Jr. (2014). Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*, 123(5), 1083–1096. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000243>

⁷⁶ The new England Journal of Medicine. Antenatal Betamethasone for Women at

Risk for Late Preterm Delivery. (2023).
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMx220011>.

⁷⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022) Preterm labour and birth. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.

⁷⁸ Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee opinion no. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics and Gynecology*, 130(2), e102–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>

⁷⁹ Stock, S. J., Thomson, A. J., Papworth, S., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2022). Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129(8), e35–e60. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17027>

⁸⁰ McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>

⁸¹ Williams, M. J., Ramson, J. A., & Brownfoot, F. C. (2022). Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD006764. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub4>

⁸² Corticoides para maduración pulmonar fetal. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Febrero 2022. <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/corticoidesmaduracionpulmonar.pdf>

⁸³ Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) (2022). Corticoides después de las 34 semanas y riesgo a largo plazo. https://www.fasgo.org.ar/images/CORTICOIDES_PRENATALES.pdf.

⁸⁴ Shepherd, E. S., Goldsmith, S., Doyle, L. W., Middleton, P., Marret, S., Rouse, D. J., Pryde, P., Wolf, H. T., & Crowther, C. A. (2024). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane Library*, 2024(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004661.pub4>

⁸⁵ Crowther, C. A., Hiller, J. E., Doyle, L. W., Haslam, R. R., & Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO₄) Collaborative Group. (2003). Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 290(20), 2669–2676. <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2669>

⁸⁶ Rouse, D. J., Hirtz, D. G., Thom, E., Varner, M. W., Spong, C. Y., Mercer, B. M., Iams, J. D., Wapner, R. J., Sorokin, Y., Alexander, J. M., Harper, M., Thorp, J. M., Jr, Ramin, S. M., Malone, F. D., Carpenter, M., Miodovnik, M., Moawad, A., O'Sullivan, M. J., Peaceman, A. M., ... Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2008). A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England Journal of Medicine*, 359(9), 895–905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801187>

⁸⁷ Marret, S., Marpeau, L., Zupan-Simunek, V., Eurin, D., Lévêque, C., Hellot, M.-F., Bénichou, J., & PREMAG trial group. (2006). Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(3), 310–318. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x>

⁸⁸ Shepherd, E. S., Goldsmith, S., Doyle, L. W., Middleton, P., Marret, S., Rouse, D. J., Pryde, P., Wolf, H. T., & Crowther, C. A. (2024). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane Library*, 2024(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004661.pub4>

⁸⁹ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

⁹⁰ Recommendations | Preterm labour and birth | Guidance | NICE. (s/f). June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>

⁹¹ COORDINADOR: Dr Leonardo Mezzabotta EXPERTOS: Dres Juan Pablo Comas, César Meller, Paula Micone, Sandra Susacasa y Roberto Votta. Protocolos y Consensos. SOGIBA. Consenso prevención del parto prematuro. 2018. https://www.sogiba.org.ar/images/CONSENSO_PPP_FINAL_2018.pdf

-
- ⁹² Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud. (2019). Manual de recomendaciones en el embarazo y parto pretérmino. <https://www.paho.org/es/documentos/manual-recomendaciones-embarazo-parto-prematuro>.
- ⁹³ Turitz, A. L., Too, G. T., & Gyamfi-Bannerman, C. (2016). Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(4), 508.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.004>
- ⁹⁴ Haas, D. M., Imperiale, T. F., Kirkpatrick, P. R., Klein, R. W., Zollinger, T. W., & Golichowski, A. M. (2009). Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 113(3), 585–594. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318199924a>
- ⁹⁵ New England Journal of Medicine. (2007). Prevention of Preterm Delivery. <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMr050435>
- ⁹⁶ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.
- ⁹⁷ Wilson, A., Hodgetts-Morton, V. A., Marson, E. J., Markland, A. D., Larkai, E., Papadopoulou, A., Coomarasamy, A., Tobias, A., Chou, D., Oladapo, O. T., Price, M. J., Morris, K., & Gallos, I. D. (2022). Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *The Cochrane Library*, 2022(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014978.pub2>
- ⁹⁸ Vermillion, S. T., Scardo, J. A., Lashus, A. G., & Wiles, H. B. (1997). The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(2), 256–259; discussion 259-61. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70184-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70184-4)
- ⁹⁹ Moise, K. J., Jr. (1993). Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(5), 1350–1353. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90763-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90763-7)
- ¹⁰⁰ Savage, A. H., Anderson, B. L., & Simhan, H. N. (2007). The safety of prolonged

indomethacin therapy. American Journal of Perinatology, 24(4), 207–213.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-976546>

¹⁰¹ Sandruck, J. C., Grobman, W. A., & Gerber, S. E. (2005). The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 192(5), 1443–1445. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.036>

¹⁰² Hammers, A. L., Sanchez-Ramos, L., & Kaunitz, A. M. (2014). Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 212(4), 505.e1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1091>

¹⁰³ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

¹⁰⁴ Ministerio de Salud República Argentina. (2015). Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de amenaza de parto pretérmino, atención del parto pretérmino espontáneo y rotura prematura de membranas. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

¹⁰⁵ Ministerio de Salud Argentina (2024). Banco de Recursos de Comunicación. Directriz: Argentina Unida. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>.

¹⁰⁶ Clinic Barcelona Hospital universitario (2022). Protocolo Amenaza de parto pretérmino. Directriz: Fetal Medicine Barcelona. <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-amenaza-parto-pretermino>.