



Capítulo 18

Parto pretérmino

Edgar Augusto Arenas Marín

Médico Ginecólogo y Obstetra, Universidad de Antioquia
Especialista en Medicina Fetal. *Fetal Medicine Foundation.U.K.*
Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Miembro del grupo de Medicina Materno Fetal Colpodiagnóstico.

Definición, epidemiología y costos del parto pretérmino

Tradicionalmente lo más simple del parto pretérmino era la definición, entendida como el parto que sucede antes de la semana 37 de gestación, no obstante, si bien se ha mantenido ese límite superior, las dificultades comienzan cuando se quiere establecer el límite inferior; antes era muy simple asignar una semana gestacional, sin embargo, al ser una situación que no distingue entre países desarrollados o no, ricos o pobres, ese número se cambió por la palabra **viabilidad**, lo que permite adaptar la edad gestacional mínima a las circunstancias de modo y lugar donde este parto se produce, mejor dicho, en términos de morbilidad, no es lo mismo nacer a las 26 semanas en Filadelfia, EE.UU., que en Abéché, una pequeña ciudad en la mitad de África, el significado de viabilidad en estos dos escenarios es muy distinto.

La nueva propuesta es aún más agresiva, pero tal vez más precisa desde la fisiopatología y la morbilidad asociada y permitiría más uniformidad: **Parto que ocurre desde la semana 16 (vivo, muerto o terminación) hasta la semana 38+6.**

Por qué la semana 16: Porque a partir de esta, los mecanismos del parto son los que tradicionalmente se conocen del parto y no del aborto.

Por qué la semana 38+6: Porque a partir de esta se reduce notablemente la morbilidad cuando se compara con los nacidos entre la 37 y 38+6.

El parto pretérmino es uno de los principales problemas en la perinatología moderna y lo ha sido en los últimos 50 años; esto, como resultado del indescifrable rompecabezas fisiopatológico que combinado con factores ambientales y genéticos hace que los esfuerzos para lograr impactar los indicadores desfavorables parezcan infructuosos.

La tasa de parto pretérmino en el mundo ha estado casi invariable todos estos años, y es para Colombia del alrededor del 10 %. El parto pretérmino es la primera causa en morbilidad perinatal en el mundo y es responsable por el 70 % de las muertes neonatales y gran parte de los problemas neurológicos a largo plazo. Al año nacen alrededor de 15 millones de prematuros y de estos mueren alrededor

de 1 millón.

Las unidades de cuidados del prematuro han desarrollado, en este tiempo, estrategias para mantener con vida estos neonatos, pero con costos excesivos en términos de cuidados al interior de las mismas unidades: síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis o hemorragia intraventricular. Se estima que es 10 veces más costoso cuidar en un hospital un prematuro que un bebé de término. Solo en Estados Unidos los costos médicos, en educación y pérdida de la fuerza laboral están por los lados de 30 billones de dólares al año, sin sumar otros costos como el emocional y el impacto psicológico tanto en estos niños como en sus familias.

Aún no existen estrategias claras de prevención, tampoco los uterolíticos han demostrado un impacto en la mortalidad; las únicas estrategias que han sido efectivas son la aplicación de esteroides, neuroprotección y el surfactante, pero todas ellas se utilizan en el ante parto inminente de un prematuro o en un prematuro en la unidad de cuidados intensivos.

Clasificación, factores de riesgo y mecanismos asociados al parto pretérmino

La clasificación más simple y tradicional es la clásica de **parto pretérmino indicado y parto pretérmino espontáneo**. El primero aporta aproximadamente el 25 % de los prematuros. Sin embargo, la Alianza Global para la Prevención de la Prematuridad y los Mortinatos (GAPPS, por sus siglas en inglés) propone un nuevo sistema de clasificación de acuerdo al fenotipo clínico basado en la premisa de que el parto pretérmino es un síndrome con múltiples factores etiológicos y que el fenotipo de este síndrome es el resultado de la interacción medioambiental y genética, y es así como los componentes fenotípicos del parto pretérmino se pueden agrupar en tres grandes grupos así:

1. Una o más condiciones significantes de la placenta, la madre o el feto: incluidos entre otros: las infecciones intra-amnióticas o extrauterinas, la preeclampsia, el trauma materno, la restricción de crecimiento intrauterino, las anomalías fetales, el polihidramnios, la anemia fetal, la placenta previa, el abrupción de placenta, entre otros.

2. Presencia o ausencia de signos de parto: contracciones, dilatación cervical, sangrado, entre otros.

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

3. Modo de parto (espontáneo o indicado).

Los factores de riesgo se pueden agrupar en tres grandes grupos y a su vez cada grupo tiene múltiples variables así:

- **Características maternas:** Riesgo familiar, edad, estado marital, nivel educativo y económico, raza, estrés, estado de ánimo, actividad física y laboral, estado nutricional, infecciones en general.
- **Historia reproductiva:** parto pretérmino previo, embarazo múltiple previo, terminación, mortinato o parto pretérmino indicado previo.
- **Embarazo actual:** sangrado, modo de concepción, gestación múltiple, anatomía del útero y factores cervicales.

Es claro entonces que la lista de factores de riesgo asociados a la prematuridad es extensa desde lo teórico, sin embargo, la fuerza de asociación en la práctica con algunas variables no es tan contundente, por ejemplo, la erradicación de la vaginosis bacteriana o la enfermedad periodontal no ha logrado modificar sustancialmente las cifras de partos pretérminos.

No obstante, no sobra ningún esfuerzo para tratar de minimizar la posible aparición de un parto pretérmino como dejar de fumar, mejorar en lo posible los hábitos alimenticios, disminuir la sobrecarga laboral y emocional, y en poblaciones de riesgo como la afrodescendiente o los que tiene historia familiar, incrementar la vigilancia y la educación.

De cualquier forma, hay unos factores **clave** que sí se sabe, su intervención cambiará positivamente las estadísticas como es la **tamización rutinaria de bacteriuria asintomática, que se debe hacer a todas las mujeres embarazadas antes de terminar el primer trimestre.**

Adicionalmente, el **principal factor de riesgo asociado a este evento** es el haber tenido uno o varios partos pretérminos previos, sin embargo, menos de la mitad de las mujeres con parto pretérmino actual tienen este antecedente, y la mayoría de las pacientes con este antecedente parirán al término en embarazos posteriores, pero se sabe que el riesgo real pasa de un 15 % a un 60 % en estas pacientes.

Por último, el **cuello corto** es otro poderoso factor de predicción que se discutirá más adelante; pero más de la

mitad de los partos pretérminos no presentaban un factor de riesgo aparente, lo que hace relativamente ineficientes las estrategias de predicción y prevención basados en este antecedente.

El mecanismo del parto pretérmino es básicamente el mismo del parto de término: contracciones, cambios cervicales y ruptura de membranas; la diferencia obvia es que este mecanismo comienza antes, y esa es precisamente la pregunta sin respuesta de todos estos años: ¿Qué es lo que hace que estos mecanismos se activen antes?

¿Serán los factores anatómicos, inmunológicos, bioquímicos, endocrinos o genéticos? ¿Todos juntos, solo uno, solo algunos, uno siempre, necesarios para que caiga la progesterona y aumente la producción de prostaglandinas? Lo que a la larga y de manera simplista favorece la aparición de los cambios cervicales y las contracciones.

No es posible pensar en parto pretérmino sin pensar en inflamación, prostaglandinas y ahora, sin genética, por lo tanto, las respuestas están lejos.

A modo de resumen los mecanismos fisiopatológicos se pueden agrupar en los siguientes grupos:

1. Activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.
2. Infección e inflamación.
3. Hemorragia decidual.
4. Sobre distensión uterina y cambios cervicales patológicos.
5. Genética.

Predicción y prevención del parto pretérmino en población asintomática en segundo trimestre

Del apartado anterior queda claro que tanto el antecedente de uno o varios partos pretérminos, así como el cuello corto son los dos factores a los que se debe apuntar si se quiere disminuir la tasa de parto pretérmino.

Una estrategia para lograr disminuir la incidencia de parto pretérmino es la del uso de **progesterona** en estos dos

grupos, sin embargo, aparecen múltiples preguntas y múltiples estudios que hacen difícil lograr consensos; por ejemplo, para el caso de cuello corto hay voces en contra de la tamización universal mediante cervicometría en semana 20 y voces a favor; en cuanto al grupo de antecedente de parto pretérmino hay controversias sobre cuál preparado y vía de administración es mejor y dudas sobre si realmente es eficaz o no, pero en términos generales y para no creer que la progesterona es la gran salvadora, la reducción absoluta del riesgo del parto pretérmino tanto para pacientes con antecedentes como pacientes con cuello corto es del 0,01 y 0,02 %, respectivamente. Por lo tanto, hoy en día la recomendación de usar o no progesterona en estos dos grupos de pacientes está basada en una recomendación 2C, esto quiere decir que es una recomendación débil y basada en estudios (incluidos ensayos clínicos y metaanálisis) dudosos.

Un resumen práctico de la tendencia mundial es el siguiente: Tamización universal entre las semanas 18-22 para evaluar el cérvix, si este es menor de 25 mm, tanto en embarazo único como múltiple, se debe iniciar progesterona vaginal, y los preparados orales o intramusculares no se recomiendan. Si tiene un antecedente de parto pretérmino espontáneo no hay una conclusión en si se beneficie o no de los preparados vaginales, pero ya está claro que los preparados intramusculares semanales, como se creía hace varios años, ya no son efectivos, así como los orales. Es importante acompañar de cervicometría semanal de la semana 16 hasta la 24 si el cuello llegase a medir 25 mm o menos, y se debe considerar cerclaje especialmente si es menor de 15 mm o hay antecedente de múltiples pérdidas en segundo trimestre. Se invita al lector a que profundice un poco más sobre algunos de los estudios que responden a estas y otras preguntas:

1. PREGNANT 2016. *Hassan S.S, r. Romero R, y col for the PREGNANT trial Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 18–31.*
2. OPPTIMUM 2016. *Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016; 387:2106.*
3. EPPPIC 2021. *EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC):*

meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet 2021; 397:1183.

4. PROLONG 2020. *Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. Am J Perinatol 2020; 37:127.*

El resto de las estrategias como la suplementación con vitaminas, minerales, ácidos grasos poliinsaturados, modificación de la actividad física, suplementos proteicos y calóricos, abandonar el hábito de fumar, el tratamiento de la infección vaginal o periodontal no ha mostrado un impacto en la reducción de parto pretérmino.

Paciente con síntomas de parto pretérmino en urgencias

Esta es una de las situaciones más frecuentes vistas en los servicios de urgencias generales o de maternidad, por lo que la agudeza diagnóstica debe ser óptima, ya que la cantidad de pacientes que con el tiempo terminarán en un parto pretérmino son la **minoría**, pero en realidad se hospitaliza a la **mayoría**, se le administra esteroides y uterolíticos en forma innecesaria, lo que incrementa también los costos de la prematuridad y pone en riesgo la seguridad del paciente sometiénolo a terapias farmacológicas innecesarias.

Existen dos elementos clásicos que son irrefutables para el diagnóstico de parto pretérmino: **contracciones uterinas**, regulares, 4-6 en una hora, **y cambios cervicales (borramiento y dilatación de 3 cm o más)**, estas pacientes son el grupo de **alto riesgo de parto pretérmino** y se beneficiarán de terapia uterolítica y esteroides, que además no requieren estudios adicionales como cervicometría o fibronectina; este grupo de pacientes representa el 20 % de quienes se presentan a los servicios de urgencias entre las semana 24-34 con manifestación de dolor cíclico, sensación de peso vaginal, dolor lumbar, entre otros, y el 80 % restante corresponde a las pacientes con **amenaza de parto prematuro** que no se beneficiarán de terapia uterolítica ni esteroides.

La cervicometría y la fibronectina pudieran ser útiles en este último grupo de pacientes para saber cuáles definitivamente no tendrán un parto pretérmino en los próximos días,

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

pero estos exámenes no dirán cuáles de estas pacientes progresarán a un verdadero parto pretérmino.

Por ejemplo, un cuello mayor de 15 mm ofrece la tranquilidad de baja probabilidad de un parto en la próxima semana, sin embargo, solo la mitad de los cuellos menores de 15 mm van a terminar en parto en las próximas horas.

Manejo de pacientes con verdadero trabajo de parto pretérmino en urgencias.

El pilar fundamental del manejo se basa en cuatro principios rectores e inviolables:

1. Uteroinhibición por lo menos 48 horas para permitir la acción de los esteroides.
2. Maduración pulmonar con esteroides.
3. Remisión a nivel de complejidad que pueda atender al neonato prematuro.
4. Manejo antibiótico para la prevención de sepsis/ meningitis por *Streptococo* del Grupo B y neuroprotección con sulfato de magnesio a las mujeres que cumplan los requisitos para el uso de estos medicamentos.

Uteroinhibición

La uteroinhibición se sabe efectiva para retrasar el parto por 48 horas, no es de utilidad si se pretende llevar el embarazo hasta la semana 37, por lo que la uteroinhibición no reduce sustancialmente desenlaces adversos como el síndrome de dificultad respiratoria y la muerte del prematuro.

Existen muchas recetas y esquemas de uterolíticos, acá solo se presenta una aproximación, pero por norma, **no hay uterolítico de elección sino uterolítico indicado**, aquel **que se encuentre disponible** y con el que **se tenga experiencia** en el manejo, siempre y cuando no exista **ninguna contraindicación** materna o fetal para su uso.

En nuestro medio la uteroinhibición se recomienda entre las semanas 24 hasta la 34 y se contraindican cuando la prolongación de la gestación no es una opción segura.

No se recomienda la combinación de agentes uteroinhibidores con la pretensión de potenciar sus efectos o lograr mayor eficacia. Tampoco hay esquemas que avalen el uso de estos medicamentos en forma ambulatoria.

Contraindicaciones

- Muerte fetal.
- Anomalía fetal letal.
- Preeclampsia severa o eclampsia.
- Estado fetal no tranquilizante.
- Infección intraamniótica.
- Sangrado materno asociado a inestabilidad hemodinámica de la madre.
- Contraindicación materna o fetal para su uso.

Recomendación para pacientes entre semana 24 a 32

Indometacina

Inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa que ha demostrado ser más efectivo que el placebo, sin embargo, sus restricciones en cuanto a su manejo y sus potenciales efectos adversos maternos y fetales hace que no sea tan popular en Colombia.

Presentación y dosis: Supositorios de 100 mg y tabletas de 50 mg. Se administra un bolo rectal u oral de 100 mg y se continúa mantenimiento con 25 mg cada 4-6 horas, solo se debe administrar por un periodo máximo de 48 horas y nunca por encima de la semana 32.

Efectos adversos maternos: Epigastralgia, náuseas, vómito, hemorragia del tracto digestivo superior.

Efectos adversos fetales: Oligoamnios, cierre prematuro del conducto arterioso fetal cuando se prolonga su uso por más de 48 horas.

Contraindicaciones: Enfermedad ácido-péptica materna, enfermedad renal materna, enfermedad hepática materna,

Parto pretérmino

disfunción plaquetaria y asma.

Es el fármaco de elección en las pacientes que cursan con polihidramnios y no existe contraindicación de su uso.

Si existiera alguna contraindicación para usar este fármaco en esta edad gestacional se puede usar Nifedipina como primera línea de elección, en caso de ineffectividad se debe pasar a considerar la Terbutalina.

Recomendación para pacientes entre la semana 32 a 34.

Nifedipino

Bloquea el ingreso de los iones de calcio a la célula y promueve su salida con la consecuente inhibición de la fosforilación de la miosina-quinasa lo que conlleva a relajación del músculo.

Presentación y dosis: Tabletas de 10 o 30 mg para administración oral. Su perfil de seguridad lo han popularizado como el fármaco de elección en la mayoría de los escenarios, y esto se soporta por el hecho de que ha demostrado ser más potente que el placebo. Se administra una dosis de carga de 20 mg cada 20 minutos por una hora y luego 10-20 mg cada 6-8 horas. **Por ninguna razón se debe usar la vía sublingual.**

Efectos adversos maternos: Cefalea, hipotensión, rubicundez, náuseas, mareos.

Efectos adversos fetales: Hasta el momento no se han reportado.

Contraindicaciones: Hipotensión en pacientes con cardiopatías dependientes del gasto cardíaco.

Se debe suspender a la semana 34.

Terbutalina

Agonista beta 2 que incrementa la adenil ciclasas intracelular y causa relajación miometrial. Su efectividad ha sido demostrada en varios estudios, no obstante, la mayoría de estos usan Ritodrina, fármaco del mismo grupo farmacológico que ya está en desuso. Debido a su perfil de seguridad limitado, nunca ha sido considerado un fármaco de primera línea.

Dosis: 0,25 mg subcutáneos cada 30 minutos por 4 dosis, seguir con 0,25 mg cada 4 horas hasta lograr control de las contracciones por más de 24 horas. Menos recomendable es la infusión continua de 2,5-5 microgramos/min con incrementos cada 30 minutos de 2,5 microgramos hasta llegar a un máximo de 25 microgramos/min.

Efectos adversos maternos: Hipotensión, taquicardia, palpitaciones y temblor. Se discute si el edema pulmonar puede ser desencadenado por este fármaco en una paciente sin otros factores que favorezcan directamente su aparición como la preeclampsia, la infección o la inflamación.

Efectos adversos fetales: La hipoglicemia neonatal es el efecto más deletéreo de estos fármacos en el recién nacido.

Contraindicaciones: Pacientes con diabetes mal controlada, pacientes con hipertiroidismo pobremente controlado, con alguna afección cardíaca dependiente del gasto y con sangrado que amenace la estabilidad hemodinámica de la paciente. También se desaconseja su uso en gestaciones múltiples.

Esteroides

Se recomienda el uso de corticosteroides para pacientes entre la semana 24 y 33 +6 con inminencia parto pretérmino en los próximos 7 días.

Esta recomendación soportada por todas las sociedades científicas del área ha logrado impactar favorablemente desenlaces adversos importantes relacionados con la prematuridad como lo son el síndrome de dificultad respiratoria tanto en su incidencia como en su severidad y la **muerte** del recién nacido.

Los esquemas apropiados son:

- Betametasona 12 mg intramuscular y repetir en 24 horas.
- Dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis.

Controversias

Existe clara evidencia en la no utilización de **dosis repetidas**

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

de esteroides como se hacía en el pasado debido a los efectos adversos sobre el neurodesarrollo, incluida la parálisis cerebral; ahora aparece el concepto de la **dosis de rescate** que debe seguir las siguientes consideraciones:

- Edad gestacional menor de 34 semanas.
- Riesgo inminente de parto en los próximos 7 días.
- La última dosis de esteroides haya sido recibida más de 14 días al evento actual.

También se debe diferenciar de la **dosis repetida** que algunas sociedades la recomiendan bajo las siguientes condiciones:

- Primer ciclo de esteroides a la semana 28 o menos y más de 14 días del evento actual.
- Inminencia de parto en los próximos 7 días.

Adicionalmente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda el uso de esteroides en pacientes de 34 semanas hasta la 36+6, siempre y cuando exista fuerte sospecha de parto en los próximos 7 días y la paciente **NO** haya recibido esteroides previamente.

La acción de los esteroides es ineficaz por debajo de las primeras 24 horas de la administración, la máxima eficacia se logra entre el 2° y 7° día de la primera administración; y existe controversia si la **dosis acelerada**, que es la administración del segundo ciclo de esteroides pasadas las primeras 6 horas de la primera dosis, en pacientes ya con trabajos de parto muy avanzados, mejora los desenlaces adversos.

Otros

Sulfato de Magnesio

El sulfato de magnesio no tiene ningún papel de uteroinhibición. Sin embargo, su efecto **neuroprotector** está claramente demostrado, ya que ha logrado disminuir tanto el número como la gravedad de la parálisis cerebral.

Para tal efecto se debe administrar este fármaco ante la inminencia de parto en las próximas 6 horas o parto programado en las próximas 24 horas, solo por un periodo máximo de 24 horas y cualquier periodo mínimo, pero ojalá

mayor de 4 horas y siempre por debajo de la semana 32. Se debe iniciar con un bolo de 4-6 gramos en 30 minutos seguido de una infusión de 1-2 gramos/ hora. Si pasadas 12 horas de la infusión no ha sucedido el parto, se debe reevaluar el escenario clínico y definir su continuidad o no. Se debe monitorizar la frecuencia cardiaca, respiratoria y la presión arterial. Los signos de intoxicación por Sulfato de Magnesio son: Hipotensión como una disminución mayor de 15 mm de la presión diastólica basal, frecuencia respiratoria por debajo de 12 respiraciones por minuto, ausencia de reflejos y diuresis menor de 100 cc en 4 horas. El fármaco que contrarresta estos efectos es el Gluconato de Calcio.

Se ha sugerido poner especial atención a la combinación de calcio-antagonistas y Sulfato de Magnesio por su potente efecto de bloqueo neuromuscular, sin embargo, no hay suficiente evidencia que respalde esta afirmación.

Penicilina cristalina

La Penicilina Cristalina es el medicamento que se debe administrar si existe indicación de acuerdo con los protocolos para la prevención de Estreptococo del grupo B (SGB):

- Ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) mayor a 16 horas.
- Trabajo de parto pretérmino y cultivo perineal positivo para SGB o estatus desconocido.
- Fiebre intraparto.

El esquema clásico es un bolo de inicio de 5.000.000 UI seguido de 2.500.000 UI cada 4 horas. En caso de alergia a la penicilina se recomienda usar Clindamicina 900 mg intravenosa (IV) cada 8 horas. En caso de resistencia a la Clindamicina se recomienda Vancomicina 1 gramo IV cada 12 horas. Ningún otro esquema antibiótico está avalado para usar en el contexto de síndrome de parto pretérmino, con membranas íntegras.

Conclusión

El síndrome de parto pretérmino es un problema complejo que contribuye notablemente a la morbimortalidad neonatal e infantil a nivel global, desafortunadamente a pesar de la casi inagotable literatura médica en términos de ensayos clínicos

y revisiones sistemáticas, han sido muy pocas las estrategias efectivas para disminuir su impacto.

Se invita al lector a mantener vigente este tema de la salud perinatal hasta que se encuentren algunas estrategias más efectivas que las actuales; toda decisión en torno a la prevención del parto pretérmino debe ser compartida con la pareja una vez explicados todos los escenarios y calidad de la evidencia.

Bibliografía

5. Kramer MS, Papageorghiou AT, Culhane JF. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J ObstGynecol.* 2012;206(2):108-112.
6. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Kramer M, Culhane JF, Barros FC, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Goldenberg R, The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Feb; 206(2):119-23.
7. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:135.
8. How HY, Khoury JC, Sibai BM. Cervical dilatation on presentation for preterm labor and subsequent preterm birth. *Am J Perinatol* 2009; 26:1.
9. Norman JE Progesterone and preterm birth * *Int J Gynecol Obstet* 2020; 150: 24–30.
10. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Use of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:B16.
11. Norman JE, Bennett P. Preterm birth prevention-Time to PROGRESS beyond progesterone. *PLoS Med* 2017; 14:e1002391.
12. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397:1183.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol* 2021; 138:e65.
14. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387:2106.
15. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2020; 37:127.
16. Keirse MJ, Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery: *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:149-154.
17. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J obstet Gynecol.* 2012;206:124 e1-124 e19.
18. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:585.
19. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e6226.
20. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001992.
21. Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1350.
22. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD002255.

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

23. Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesselink JW, et al. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. BJOG 2011; 118:510.

24. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:959.

25. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD004352.

26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. Obstet Gynecol 2013; 122:727.

27. Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal- Fetal Medicine. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e187-94.

28. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE.

29. Hassan S.S, r. Romero R, y col for the PREGNANT trial Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 18-31.