

# GUÍA DE ASISTENCIA PRÁCTICA

## MEDICINA PERINATAL

PARTO PRETÉRMINO

*PUBLICACIÓN 2020*

*REVISIÓN: 2024*



# GUÍA DE ASISTENCIA PRÁCTICA

## MEDICINA PERINATAL

### PARTO PRETÉRMINO

*PUBLICACIÓN 2020*

*REVISIÓN: 2024*

AÑO DE PUBLICACIÓN: 2020

AÑO DE REVISIÓN: 2024

AUTORES: Teresa Cobo Cobo, Vicente Diago Almela.

REVISORES: María Goya Canino, Núria Valiño Calviño, Alberto Puertas Prieto, Juan Carlos Melchor Marcos, Jorge Burgos San Cristóbal, Anna Suy Franch, Tatiana Figueras Falcón, María de la Calle Fernández-Miranda, Fernando Bugatto González

CONFLICTO DE INTERESES: Todos los participantes declararon explícitamente no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta GAP. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional.

# ÍNDICE

---

1. JUSTIFICACIÓN .....	3
2. OBJETIVO .....	3
3. POBLACIÓN DIANA/EXCEPCIONES .....	3
4. DEFINICIONES .....	3
5. METODOLOGÍA .....	4
6. RECOMENDACIONES .....	4
6.1. Manejo de la gestante asintomática .....	4
6.2. Manejo de la gestante sintomática: amenaza de parto pretérmino.....	25
6.3. Manejo diagnóstico en la amenaza de parto pretérmino .....	28
6.4. Papel de la infección/inflamación intraamniótica subclínica en la predicción del parto pretérmino espontáneo.....	28
6.5. Intervenciones antenatales que reducen el parto pretérmino y mejoran el pronóstico de los recién nacidos prematuros.....	30
6.6. Intervenciones intraparto que mejoran el pronóstico de los fetos prematuros .....	37
6.7. Intervenciones posparto que mejoran el pronóstico de los recién nacidos prematuros: mejor transferencia a la vida extrauterina .....	38
7. ANEXOS .....	40
7.1. Anexo. Curvas de normalidad de longitud cervical .....	40
7.2. Anexo 2. Procedimiento para la elaboración de GAP SEGO de la sección de medicina perinatal .....	40
8. ABREVIATURAS .....	44
9. BIBLIOGRAFÍA .....	46

## 1. JUSTIFICACIÓN

El parto pretérmino es la complicación más frecuente en medicina materno-fetal. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística (2018) (1), representa un 6,5-9% del total de partos que se producen en nuestro medio, aunque estas cifras pueden ser tan altas como un 12,5% en centros de referencia. El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal y la segunda en niños por debajo de los 5 años. La prevalencia de estas complicaciones perinatales es inversamente proporcional a la edad gestacional en la que se produce el parto.

Los efectos de la prematuridad en los recién nacidos, sus padres y la sociedad hacen del parto pretérmino un problema de salud pública relevante. Además, la investigación en el parto pretérmino es una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud para los próximos años (2). Es también uno de los objetivos clave en la estrategia global de reducir las muertes neonatales de Naciones Unidas (3).

Aunque clasificamos el parto pretérmino en función de la edad gestacional al parto, antes de la semana 37.0 de gestación, la madurez fetal es un proceso continuo. Entre las 37.0 y 38.6 semanas existe un riesgo no despreciable de morbilidad respiratoria (taquipnea transitoria, necesidad de oxígeno), hiperbilirrubinemia, hipoglicemia o dificultad en la lactancia en el recién nacido. De ahí la importancia de programar las inducciones electivas después de la semana 39.0 de gestación (4).

A pesar de la existencia de intervenciones preconcepcionales o antenatales que han demostrado reducir el parto pretérmino, como la transferencia de un único embrión en técnicas de reproducción asistida (5), las cifras de parto pretérmino se han mantenido invariables en la últimas décadas. Lo que sí ha mejorado son las cifras de supervivencia y morbilidad de los recién nacidos prematuros (6).

## 2. OBJETIVO

Esta Guía de Asistencia Práctica (GAP) tiene como objetivos:

1. Ser una **herramienta de consenso nacional** en las líneas básicas de actuación en la prevención, predicción, diagnóstico y manejo del parto pretérmino basándonos en la evidencia científica actual.
2. Pretende ser una **guía de consulta** del manejo del parto pretérmino (único o múltiple) a cualquier edad gestacional.

Las recomendaciones emitidas en la guía no agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los departamentos y servicios hospitalarios.

## 3. POBLACIÓN DIANA/EXCEPCIONES

Esta GAP incluye como población diana las gestaciones únicas y múltiples, pero excluye el manejo de la rotura prematura de membranas pretérmino, así como el manejo del parto pretérmino yatrógeno.

## 4. DEFINICIONES

- **Amenaza de parto pretérmino:** cuadro clínico caracterizado por la presencia de contracciones uterinas regulares con modificaciones cervicales que se produce entre las 22.0 y 36.6 semanas de gestación en gestantes con membranas amnióticas íntegras.

- **Parto pretérmino:** es el parto que se produce antes de las 37.0 semanas de gestación. Puede ser de inicio:
  - o **espontáneo:** representa el 31-45% de los partos pretérmino (7).
  - o **yatrógeno:** inducido por indicación médica secundaria a patología materna o fetal.

En función de la edad gestacional en el momento del parto diferenciamos (7):

- **Prematuro extremo:** aquel recién nacido prematuro cuyo parto se produce antes de las 28.0 semanas de gestación. Representa el 5% de los partos pretérminos.
- **Prematuro grave:** el que nace entre las 28.0 y 31.6 semanas de gestación. Representa el 15% de los partos pretérmino.
- **Prematuro moderado:** el que nace entre las 32.0 y 33.6 semanas de gestación (20% partos pretérminos).
- **Prematuro leve:** entre las 34.0 y 36.6 semanas (60% partos pretérminos).

## 5. METODOLOGÍA

Esta GAP se ha desarrollado de acuerdo a una adaptación de la metodología aconsejada para la elaboración de Guías de Práctica Clínica por parte Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, descrita en el documento “**Procedimiento para la elaboración de GAP SEGO de la Sección de Medicina Perinatal**”. Los criterios para clasificar la calidad de la evidencia, así como asignar la fuerza de recomendación se basan en el sistema GRADE (Anexo 2).

## 6. RECOMENDACIONES

### 6.1. MANEJO DE LA GESTANTE ASINTOMÁTICA

#### 6.1.1. Cribado del parto pretérmino

##### 6.1.1.1. Cribado mediante anamnesis

En la Tabla I se enumeran los principales factores de riesgo de parto pretérmino.

Uno de los más importantes es la **historia de parto pretérmino previo** (7-11). Las gestantes con historia de parto pretérmino previo tienen un riesgo incrementado entre 1,5 y 2,5 veces en su siguiente gestación (7,11-13). Una revisión sistemática y metaanálisis revela que el riesgo de parto pretérmino recurrente es del 30%. Específicamente, el riesgo de recurrencia debido a parto pretérmino de inicio espontáneo es del 23%, mientras que el riesgo de recurrencia debido a rotura prematura de membranas pretérmino es del 7% (14).

Tanto el número de partos pretérmino previos como la edad gestacional del parto previo influyen significativamente en el riesgo de recurrencia (11,13).

En gestantes con un parto pretérmino gemelar previo, el riesgo de recurrencia en una gestación única posterior varía según la edad gestacional del parto gemelar, con un riesgo de recurrencia del 40% cuando el parto fue antes de las 30 semanas de gestación (11,15,16).

El antecedente de **aborto durante el segundo trimestre** (> 16 semanas) constituye otro importante factor de riesgo de parto pretérmino (8,17). Se ha reportado que el antecedente de parto a término tras uno pretérmino previo reduce el riesgo de recurrencia del parto pretérmino en gestantes que tuvieron un aborto del segundo trimestre, pero no en aquellas que presentaron un parto  $\geq 24$  semanas de gestación (18).

TABLA I  
FACTORES DE RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO.

Obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de parto pretérmino previo</li> <li>• Antecedente aborto segundo trimestre de la gestación (&gt; 16 semanas)</li> <li>• Embarazo múltiple</li> <li>• Sobredistensión uterina</li> <li>• Alteraciones vasculares</li> </ul>
Maternos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía cervical: conización, <i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i></li> <li>• Anomalía uterina congénita</li> <li>• Dilatación cervical, legrado uterino</li> <li>• Antecedente de cesárea anterior en dilatación completa prolongada</li> </ul>
Sociodemográficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hábito tabáquico</li> <li>• Bajo peso materno pregestacional (IMC &lt; 19,8)</li> <li>• Periodo intergenésico corto (periodo entre parto y concepción de la siguiente gestación &lt; 18 meses, según definición OMS)</li> <li>• Raza afroamericana y afrocaribeña</li> <li>• Estrés materno</li> </ul>
Otros mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección intraamniótica</li> <li>• Infecciones extrauterinas</li> <li>• Senescencia celular</li> <li>• Disminución de la acción de la progesterona</li> </ul>

El antecedente de **dilatación cervical y legrado uterino** también se ha asociado con un elevado riesgo de parto pretérmino en algunos estudios (11,19,20).

La pérdida de tejido conectivo tras cirugía cervical como **conización** (7,10,21-25) o *Large Loop Excision of the Transformation Zone* (LLETZ) (7,10,23,25) se asocia a un riesgo incrementado de parto pretérmino.

La presencia de **anomalía uterina congénita**, principalmente septo uterino y útero bicorne, es una causa establecida de abortos recurrentes del primer y segundo trimestre, así como de parto pretérmino con o sin rotura prematura de membranas previa (7,26-30).

Los **embarazos múltiples** constituyen el 15-20% de todos los partos pretérmino (7,31,32). Aproximadamente el 60% de los embarazos gemelares tiene un parto antes de las 37 semanas de gestación (7,31,32), habiéndose descrito un riesgo hasta 9 veces mayor de parto pretérmino en embarazos gemelares en comparación con únicos (33). Se cree que el mecanismo causal es la sobredistensión uterina que resulta en contracciones y rotura prematura de membranas pretérmino (7,31).

Los **factores de riesgo sociodemográficos** para parto pretérmino son el hábito tabáquico (7,11,34-37), bajo peso materno pregestacional (índice de masa corporal [IMC] < 19,8) (7,11,38-41) y periodo intergenésico corto (7,11,42-44), definido como el intervalo entre el parto y la concepción de la siguiente gestación < 18 meses (44,45). Se han descrito tasas de parto pretérmino de 16-18% en gestantes de raza afroamericana y afrocaribeña, comparado con 5-9% en otros grupos raciales o étnicos (7,46-48). Las gestantes de Asia del este e hispánicas tienen típicamente bajas tasa de parto pretérmino (7).

Otros mecanismos que han sido implicados en el parto pretérmino espontáneo son la **infección intraamniótica**, **infecciones extrauterinas** (ejemplo pielonefritis, malaria, neumonía) (7,49), **sobredistensión uterina** (por ejemplo por polihidramnios), **alteraciones vasculares** (ejemplo desprendimiento prematuro de placenta), **senescencia celular** o envejecimiento prematuro, alteración de la tolerancia materno-fetal, **disminución de la acción de la progesterona**, **estrés materno y antecedente de cesárea previa en dilatación completa prolongada** (7,10,31,49-53). De ellos, tan solo la infección intraamniótica ha sido ligada causalmente al parto pretérmino espontáneo (49,54). Los otros mecanismos tienen sus bases en asociaciones descritas tras estudios clínicos, epidemiológicos, experimentales o de patología placentaria (49).

#### 6.1.1.2. Cribado ecográfico

##### 6.1.1.2.1. Longitud cervical

La longitud cervical (55) es considerada un factor predictor independiente de parto pretérmino (56-63).

Se ha reportado en numerosos estudios la relación curvilínea inversamente proporcional entre longitud cervical en el segundo trimestre de la gestación y la probabilidad de parto pretérmino, tanto en gestantes de bajo como de alto riesgo de parto pretérmino (10,40,56,58-60,62,64-88).

#### MEDICIÓN LONGITUD CERVICAL

En la actualidad, se recomienda medir la longitud cervical mediante ecografía **transvaginal** (89-91). La medición transperineal asocia menor precisión (89) y se ha descrito una diferencia  $\pm 5$  mm comparado con la medición realizada vía transvaginal (92). La ecografía transabdominal, por otra parte, sobreestima la medida de la longitud cervical, siendo la diferencia media de 8 mm (93). Además, se ha descrito que no identifica el 57% de cérvix cortos ( $\leq 25$  mm) (93,94).

En la Tabla II se describe la metodología para la determinación óptima de la longitud cervical mediante ecografía vaginal (89).

TABLA II

MEDICIÓN ÓPTIMA DE LA LONGITUD CERVICAL SIGUIENDO RECOMENDACIONES FETAL MEDICINE FOUNDATION  
(<http://www.fetalmedicine.com>)

- 
- Posición ideal de la **gestante: litotomía dorsal**.
  - **Vejiga** de la embarazada **vacía**.
  - Medición del **cérvix** en su **eje longitudinal**.
    - o El cérvix debe ocupar aproximadamente **50-75% de la imagen**.
    - o Se debe **evitar la presión excesiva** en el cérvix **con la sonda** ecográfica, puesto que ello alarga artificialmente el cuello del útero y, además, dificulta la visualización de *funneling*.
    - o Se debe **visualizar el canal y la mucosa cervical circundante**.
  - El **examen** debe **durar** entre **3 y 5 minutos**, siendo recomendable realizar **varias** (al menos tres) **medidas de la longitud cervical y emplear la de menor tamaño** para aconsejar a la embarazada y decidir el manejo de la gestación.
- 

#### MOMENTO ÓPTIMO PARA MEDIR LONGITUD CERVICAL

La medición de la longitud cervical antes de la semana 14 no es útil para predecir el parto  $< 35$  semanas ya que tan solo un 5% (10/183) de las gestaciones de alto riesgo de parto pretérmino presenta un cérvix  $\leq 25$  mm entre la semana 10.0 y la 13.6 de gestación. En la mayoría de gestantes de alto riesgo el acortamiento cervical se produce entre la semana 16 y 22 de gestación (95).

Aunque algunos estudios han descrito que el acortamiento en el tiempo de la longitud cervical se asocia con un aumento del riesgo de parto pretérmino (61,72,96-98), una revisión sistemática y metaanálisis concluye que una **única medida de la longitud cervical entre la semana 18 y 24 de gestación** es mejor método que los cambios observados en el tiempo para predecir el parto pretérmino (55).

#### ¿PUNTO DE CORTE PARA DEFINIR CÉRVIX CORTO EN EMBARAZOS ÚNICOS Y MÚLTIPLES?

La mayoría de estudios que criban la longitud cervical en el segundo trimestre en **gestantes asintomáticas con embarazos únicos o gemelares** aplican el mismo **punto de corte de  $\leq 25$  mm para definir cérvix corto** (8,55,56,58,60,89,99,100).

En gestaciones triples, la capacidad predictiva de la longitud cervical para predecir el parto pretérmino es pobre (101-103).

#### CRIBADO DE PARTO PRETÉRMINO: ¿UNIVERSAL O DIRIGIDO?

Existe controversia respecto al cribado universal o dirigido. Algunos autores consideran que limitar el cribado de la longitud cervical a gestantes con historia de parto pretérmino previo mejora la predicción de parto pretérmino espontáneo reduciendo el número de ecografías transvaginales de cribado (104-106). No obstante, esta estrategia supone la no identificación de aproximadamente el 40% de gestantes con cérvix corto en el segundo trimestre (104).

A favor del cribado universal está la Federación Internacional de Obstetras y Ginecólogos (FIGO) que recomienda el cribado universal de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal a todas las gestantes entre las semanas 19.0 y 23.6 de gestación coincidiendo con la ecografía morfológica (107).

Una posición intermedia tiene el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) que afirma que, aunque no es obligatorio realizar un cribado universal de la longitud cervical en gestantes sin historia de parto pretérmino previo, este cribado debería ser considerado (11).

Contrarios al cribado universal están la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SCOG) que concluye que el cribado universal de la longitud cervical transvaginal no está recomendado en gestantes de bajo riesgo ya que presenta una capacidad predictiva baja (baja sensibilidad y valor predictivo positivo) (90).

Por último, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal Americana (SMFM) no recomienda el cribado universal, sino que recomienda un cribado dirigido a gestantes con gestaciones únicas e historia de parto pretérmino previo. Sugiere que los clínicos que decidan implementar el cribado universal de longitud cervical deberían seguir guías estrictas (108).

Respecto a la eficacia de la implementación de un programa de cribado universal de longitud cervical en **gestantes asintomáticas con embarazos únicos (nulíparas o multíparas) sin historia de parto pretérmino previo**, un estudio de cohortes comparó la tasa de parto pretérmino en un hospital terciario antes y después de la implementación del cribado en la semana 18-24 de gestación. Objetivó que la introducción del cribado universal de la longitud cervical se asociaba a una reducción significativa de la frecuencia de parto pretérmino espontáneo  $< 37$ ,  $< 34$  y  $< 32$  semanas de gestación (109).

Sin embargo, en **gestantes asintomáticas con embarazos gemelares**, una revisión en 2019, concluyó que el conocimiento de la longitud cervical no reducía el parto  $< 34$  semanas de gestación (riesgo relativo [RR] 0,62; intervalo de confianza [IC] 95% 0,30-1,25; 1 estudio, 125 participantes), parto  $< 36$ ,  $< 32$ ,  $< 30$  semanas, la edad gestacional al parto ni otros resultados adversos maternos y perinatales (91).

Finalmente, Berghella y cols. (91) concluyen que la evidencia actual respecto al cribado universal de la longitud cervical en gestaciones asintomáticas únicas o gemelares sin historia de parto pretérmino previo es pobre, hecho que limita realizar conclusiones respecto su implementación en la práctica clínica.

La evidencia actual respecto al **cribado universal de la longitud cervical en gestantes asintomáticas (tanto embarazos únicos como múltiples)** es baja por lo que la recomendación es débil (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**). En el supuesto de que se decida cribar la longitud cervical ecográfica, se realizará una única medición entre la semana **18 y la 24 de gestación**, tanto en embarazos únicos o múltiples (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**).

El punto de corte de  $\leq 25$  mm define un **cérvix corto**, tanto en embarazos únicos o gemelares (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**).

#### 6.1.1.2.2. *Funneling*

La embudización del cuello uterino o *funneling*, definida como la protrusión de las membranas amnióticas en el canal cervical, es considerada por algunos autores como un factor de riesgo adicional de parto pretérmino (19,89) aunque no se ha demostrado que sea un factor independiente (61). La longitud cervical es el método de elección para el cribado ecográfico del parto pretérmino (19). No obstante, se ha descrito que el *funneling* asociado a **cérvix corto** conlleva mayor riesgo de parto pretérmino que el **cérvix corto** sin *funneling* (110).

#### 6.1.1.2.3. *Sludge*

El “barro” o *sludge* en el líquido amniótico se define por la presencia de agregados ecogénicos densos de materia particulada en la proximidad del orificio cervical interno o dentro del *funneling* (89,111,112). En el estudio ecográfico, el *sludge* aparece como material hiperecogénico que flota libremente en el líquido amniótico en la proximidad del **cérvix** (113). Es esencial su correcto diagnóstico, para diferenciarlo de otro material particulado detectado ecográficamente en la cavidad amniótica (113-117), como meconio (114), **vérnix** (115), excesiva descamación de la piel (como la observada en la histiocitosis congénita) (118) o coágulos de sangre (112,113).

El *sludge* es un factor de riesgo independiente para parto pretérmino, rotura prematura de membranas pretérmino y corioamnionitis histológica en gestantes asintomáticas (89,112). El hallazgo de *sludge* y **cérvix corto** se asocia a un mayor riesgo de parto  $< 28$  semanas y  $< 32$  semanas que el **cérvix corto** aislado (112).

Se ha descrito que la infección intraamniótica (111-113,119) es más frecuente en gestantes con *sludge*. Además los fetos de madres con *sludge* muestran significativamente una mayor respuesta inflamatoria sistémica, lo que sugiere que el *sludge* está asociado a invasión microbiana de la cavidad amniótica y marcada respuesta inflamatoria fetal (119).

#### 6.1.1.2.4. *Consistencia cervical*

La elastografía ecográfica ha sido empleada para estimar las propiedades elásticas de los tejidos (120-124). Los métodos más empleados son dos: la elastografía de presión, donde una fuerza mecánica es aplicada manualmente para crear el desplazamiento de tejidos y la elastografía por ondas de corte, donde una fuerza acústica crea un impulso mecánico que genera desplazamiento tisular en forma de ondas de corte (125-128). En 2019, una revisión sistemática y metaanálisis sobre la

precisión diagnóstica de la elastografía cervical en la predicción de parto pretérmino concluye que la elastografía cervical es un método fiable y prometedor para predecir parto pretérmino (129).

### 6.1.1.3. Cribado bioquímico

#### 6.1.1.3.1. Fibronectina fetal cualitativa

La fibronectina fetal (FFN) es una glicoproteína de matriz extracelular que se encuentra en las membranas amnióticas, decidua y citotrofoblastos (130). Puede ser detectada en secreciones vaginales y cervicales, pero niveles elevados ( $\geq 50$  ng/ml) más allá de las 22 semanas de gestación se han asociado a riesgo incrementado de parto pretérmino (131).

En **gestantes asintomáticas con embarazos únicos sin factores de riesgo de parto pretérmino**, revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen que la sensibilidad de la FFN para predecir el parto pretérmino es baja, del 48% (IC 95% 20-77%) con una especificidad del 96% (IC 95% 86-99%).

En **gestantes asintomáticas con embarazos únicos y factores de riesgo de parto pretérmino**, la sensibilidad de la FFN es aún menor (34%, IC 95% 24-43%) con una especificidad del 91%, IC 95% 88-93%) (132,133).

Aunque la toma de muestras seriada para FFN parece mejorar la sensibilidad de la prueba (71%, IC 95%: 60-82) y 78%, IC 95%: 57-99, respectivamente), la mejora es moderada y surge la duda de si esta estrategia es coste-efectiva en gestantes asintomáticas (134).

En **gestantes asintomáticas con embarazos múltiples** existe escasa evidencia sobre la utilidad de la FFN cualitativa (134-136). Diferentes metaanálisis concluyen que la prueba de FFN tiene una capacidad predictiva baja para parto pretérmino espontáneo (137) por lo que su utilización en este grupo de gestantes no está recomendada (132,134).

Finalmente, en **gestantes asintomáticas con cérvix corto (embarazos únicos y gemelares)**, un estudio retrospectivo concluyó que la determinación de FFN podría ayudar a individualizar el manejo respecto ingreso hospitalario y administración de corticoides antenatales ya que el valor predictivo negativo (VPN) para predecir parto en 7 y 14 días era elevado (en gestantes con longitud cervical  $< 10$  mm, el VPN fue de 100% para parto en 7 días y de 87,5% para parto en 14 días; en gestantes con longitud cervical 11-25 mm, el VPN fue de 93% tanto para predecir parto en 7 como en 14 días) (138).

#### 6.1.1.3.2. Fibronectina fetal cuantitativa

En 2019, un estudio retrospectivo, que evaluaba la capacidad predictiva de la FFN cuantitativa en gestantes asintomáticas con **anomalías uterinas congénitas** entre la semana 18 y 24 de gestación, mostró un área bajo la curva ROC de 0,63 (IC 95%: 0,49-0,77) y de 0,58 (IC 95%: 0,49-0,68) para predecir parto espontáneo  $< 34$  y  $< 37$  semanas, respectivamente (30).

Algunos autores han descrito que la **medición cuantitativa de FFN** puede mejorar el valor predictivo en comparación con la prueba cualitativa que emplea 50 ng/ml como punto de corte (139).

#### 6.1.1.3.3. *Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (phIGFBP-1)

Los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas de unión contribuyen al crecimiento y desarrollo tanto fetal como placentario (140,141). La phIGFBP-1 es una proteína sintetizada por las células del endometrio decidualizado durante la gestación. La disrupción tisular en la interfaz coriódécidual originada por contracciones uterinas puede originar liberación de phIGFBP-1 a las secreciones cervicales (141).

Una revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo para determinar la precisión de la pHIGFBP-1 para predecir parto pretérmino en gestantes con y sin síntomas de parto pretérmino concluyó que la pHIGFBP-1 cervical tenía un alto VPN para descartar el parto en las siguientes 48 horas. No obstante, su capacidad predictiva en global era limitada (142).

No existe suficiente evidencia para recomendar el **cribado con FFN ni pHIGFBP-1** para predecir el parto pretérmino espontáneo en **gestantes asintomáticas con embarazos únicos o múltiples** (independientemente de si historia previa de parto pretérmino). En **mujeres con cérvix corto la FFN podría ayudar a la hora de decidir el manejo** (respecto ingreso o administración de corticoides) (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**).

#### 6.1.1.4. Modelos de predicción

##### 6.1.1.4.1. Historia obstétrica y longitud cervical

Los modelos de predicción se desarrollan con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva de las herramientas de cribado de forma individual.

En gestaciones asintomáticas, se han reportado diferentes estudios que evalúan la eficacia de estos modelos de predicción. Así, cuando se evaluó la capacidad predictiva de la longitud cervical (medida entre las 20.0-24.6 semanas), historia de parto pretérmino previo, características maternas y la combinación de estos se concluyó que la longitud cervical era la mejor predictora de parto pretérmino espontáneo (área bajo la curva (AUC) para parto < 28 semanas era del 0,903; para parto entre 28-30 semanas el AUC era de 0,816, para parto entre 31-33 semanas el AUC era de 0,784 y para parto entre 34-36 semanas el AUC era de 0,617). Esta predicción mejoraba añadiendo la historia de parto pretérmino previo (para parto < 28 semanas el AUC era de 0,919, para parto entre 28-30 semanas el AUC era de 0,836, para parto entre 31-33 semanas el AUC era de 0,819 y para parto entre 34-36 semanas el AUC era de 0,650). La predicción no mejoró cuando se asociaron las características maternas. Así, la combinación de la longitud cervical e historia de parto pretérmino previa presentaba una sensibilidad para parto espontáneo < 28 semanas del 80,6%. Para parto entre 28-30 semanas, la sensibilidad era del 58,5% y para parto entre 31-33 semanas, la sensibilidad era del 53% con un porcentaje de falsos positivos del 10% (143).

##### 6.1.1.4.2. Fibronectina fetal y longitud cervical

Existen dispositivos electrónicos que integran información sobre historia de parto pretérmino previo, medición cuantitativa de FFN y longitud cervical para predecir riesgo de parto pretérmino espontáneo en gestantes asintomáticas (144).

Un estudio prospectivo sobre gestantes asintomáticas con embarazos únicos entre 18 y 23 semanas de gestación y antecedente de al menos un parto pretérmino concluyó que la FFN cuantitativa podría emplearse como herramienta para cribar el riesgo de parto pretérmino en aquellas con cérvix corto ( $\leq 25$  mm). La sensibilidad y el VPN mejoraban al combinar la FFN cuantitativa con la longitud cervical (sensibilidad de 18,2% a 63,6% y VNP de 91,1% a 95,1%). Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) disminuyeron (especificidad de 96,8 a 82,1% y VPP de 40,0 a 29,2%) (145).

En 2020, se publicó un estudio que evaluaba la capacidad predictiva de la combinación de longitud cervical y FFN cuantitativa en mujeres con riesgo de parto prematuro mostrando AUC

para predecir parto pretérmino espontáneo < 30, < 34, < 37 semanas y en las siguientes 1, 2, 4 semanas entre 0,75 y 0,90 (146). No obstante, se precisan más trabajos para determinar su papel en la identificación de gestantes asintomáticas que requieren intervenciones profilácticas.

#### 6.1.1.5. Cribado infecciones

##### 6.1.1.5.1. Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana, definida como cambio en el ecosistema microbiano vaginal en el que existe proliferación de bacterias anaerobias, confiere mayor riesgo de infección intraamniótica y de parto pretérmino espontáneo (49). No obstante, el tratamiento antibiótico de gestantes asintomáticas con vaginosis bacteriana no reduce la tasa de parto pretérmino (49,147). Por tanto, se precisan más estudios para entender la ecología microbiana y los factores genéticos que controlan la susceptibilidad a la infección y a la respuesta inflamatoria (49). No existe, por otra parte, evidencia que apoye el cribado y tratamiento de micoplasma genital (148) y *Chlamydia trachomatis* (149) en gestantes asintomáticas.

En relación a la microbiota cérvico-vaginal (49,150), una revisión sistemática en 2019 (151) demuestra que existe un número insuficiente de estudios basados en técnicas moleculares, independientes de cultivos, que analicen la relación entre la microbiota vaginal y el parto pretérmino. Las publicaciones existentes proporcionan evidencia contradictoria y la calidad de la evidencia es pobre (152-154) por lo que se necesitan más estudios que evalúen si la valoración de la microbiota cérvico-vaginal puede ayudar a predecir el parto pretérmino espontáneo.

No se recomienda el **cribado universal de la vaginosis bacteriana, el micoplasma genital o la *Chlamydia trachomatis*** para prevenir el parto pretérmino, excepto en mujeres con síntomas (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**)

Nuestra propuesta para el cribado mediante anamnesis del riesgo de parto pretérmino en la 1.<sup>a</sup> visita gestacional se resume en la Figura 1.

##### 6.1.1.5.2. Bacteriuria asintomática

El tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática en la gestación puede reducir el parto pretérmino y bajo peso al nacimiento, de acuerdo con las teorías sobre el papel de la infección en el resultado perinatal adverso, pero la confianza en el efecto es limitada debido a la baja calidad de la evidencia disponible (155-157).

No se recomienda el **cribado universal de la bacteriuria asintomática** en gestantes para prevenir parto pretérmino espontáneo (**calidad baja. Nivel de recomendación fuerte**).

## 6.1.2. Prevención parto pretérmino

El tipo de prevención puede clasificarse como: primaria (sobre todas las gestantes), secundaria (actuando sobre aquellas con factores de riesgo) y terciaria (sobre los niños prematuros). Nos centraremos en la prevención primaria y secundaria.

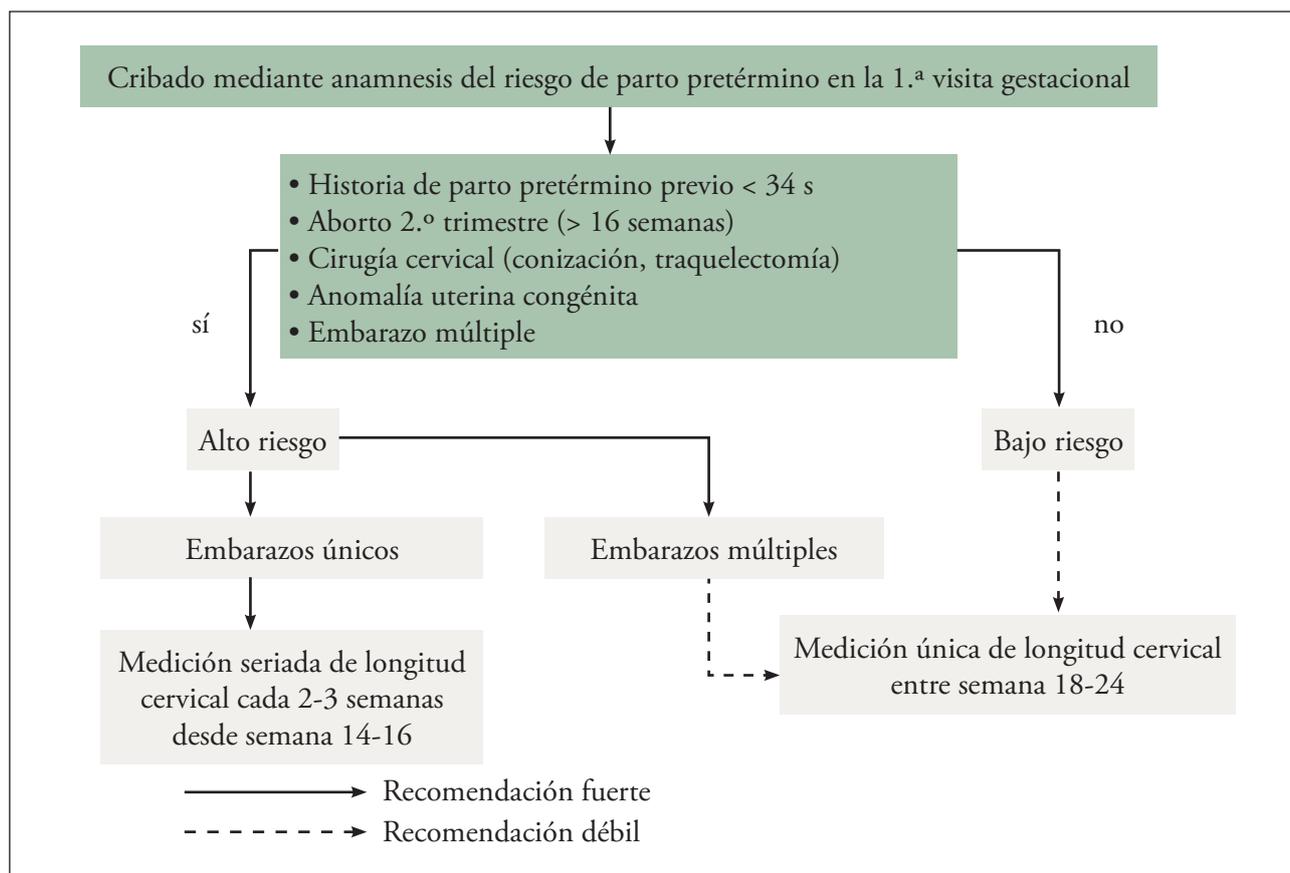
### 6.1.2.1. Prevención primaria

Al analizar los factores de riesgo para evaluar las diferentes estrategias preventivas en el parto pretérmino (158), se identifican factores de riesgo modificables y no modificables. Los de interés para el clínico son los factores de riesgo modificables, como puede ser el hábito tabáquico, la

adicción a drogas, la anemia, la ausencia de cuidados prenatales, el periodo intergenésico corto (principalmente < 6 meses) y, posiblemente, el estrés laboral o personal.

Actualmente, una de las medidas con mayor impacto es evitar la transferencia múltiple de embriones en las técnicas de reproducción asistida, lo cual puede disminuir la tasa final de parto pretérmino en un 0,6% (159).

Respecto al cuidado odontológico, aunque el riesgo de parto pretérmino se asocia con la gravedad de la enfermedad periodontal (160) no se ha demostrado que el tratamiento de la periodontitis reduzca el parto pretérmino.



**Figura 1.** Algoritmo para el cribado de parto pretérmino en la gestante asintomática.

#### 6.1.2.1.1. Tabaquismo/drogas

El uso de productos del tabaco (cigarrillos, tabaco sin humo y cigarrillos electrónicos) durante el embarazo provoca una disminución del suministro de oxígeno al feto por diferentes mecanismos. Hay más de 4.000 productos químicos en el humo de tabaco convencional. Esta exposición a toxinas puede producir inestabilidad cromosómica, con una mayor incidencia de anomalías cromosómicas estructurales entre las gestantes que fuman (12% vs. 3,5%) (161). La mayoría de estas anomalías se localizan en la región 11q23, también asociada con varias neoplasias hematológicas.

El tabaquismo se ha asociado con resultados adversos en el embarazo: aborto espontáneo, desprendimiento prematuro de placenta, rotura prematura de membranas pretérmino, placenta previa, parto pretérmino, bajo peso al nacer y embarazo ectópico (162). La asociación del tabaco con el parto pretérmino es difícil de valorar ya que puede ser la consecuencia de otras causas (rotura prematura de membranas, corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta) también asociadas al tabaco.

En un estudio transversal publicado en 2019 (163), se reportó una probabilidad de parto pretérmino del 9,8% (IC 95%, 9,7%-10,0%) en gestantes blancas, primigestas, no hispanas de 25 a 29 años que fumaron de 1 a 9 cigarrillos/día antes y durante todo el embarazo. La probabilidad de parto pretérmino fue del 9,0% (IC 95%, 8,8%-9,1%) si se dejó de fumar al inicio del segundo trimestre (una disminución relativa del 8,9%) y fue del 7,8% (IC 95%, 7,7%-8,0 %) si se dejó de fumar al inicio del embarazo (una disminución relativa del 20,3%). Por tanto, dejar de fumar lo más precozmente en el embarazo se asocia con un menor riesgo de parto pretérmino.

El parche de nicotina como complemento de la terapia conductual para dejar de fumar en el embarazo resulta efectivo (RR 1,41; IC 95% 1,03-1,93, n = 2.199 gestantes) (164), y las gestantes que usan el parche de nicotina presentan altas tasas de abandono del tabaco (79% versus 0%) (165).

Respecto a otros tóxicos, no se recomienda su empleo durante la gestación, especialmente la cocaína. En Estados Unidos se detectó cocaína en el 60% de las gestantes con parto pretérmino usuarias de drogas (166).

Se recomienda a la **gestante dejar de fumar** lo más pronto posible para reducir el riesgo de parto pretérmino (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

#### 6.1.2.1.2. Anemia

La anemia, principalmente cuando aparece en el primer trimestre, incrementa el riesgo de parto pretérmino (RR 1,65; IC 95% 1,31-2,08) (167). Una revisión de la Cochrane en 2019 (168) concluye que la suplementación con hierro podría reducir el riesgo de parto pretérmino, así como el porcentaje de fetos pequeños para edad gestacional, principalmente en países en vías de desarrollo. En países desarrollados, la revisión Cochrane únicamente incluye un único estudio randomizado realizado en Reino Unido que no observa que la suplementación tenga un impacto sobre el porcentaje de partos pretérminos o de fetos con bajo peso para la edad gestacional (168).

No se recomienda **suplementación profiláctica con hierro** para prevenir el parto pretérmino (**calidad moderada-alta. Nivel de recomendación fuerte**). No obstante, en gestantes con anemia (Hb < 10 g/dl), y principalmente en el primer trimestre, se recomienda su suplementación ya que mejora otros resultados perinatales como necesidad de transfusión sanguínea intraparto.

#### 6.1.2.1.3. Ácidos grasos: Omega-3

Los ácidos grasos Omega-3 son un grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y muy larga que se encuentran en alta proporción en los tejidos de ciertos pescados y mariscos y en algunas fuentes vegetales como el aceite de soja o de canola, las nueces y las semillas de linaza (169). Incluye el ácido Docosahexaenoico (DHA) y el ácido Eicosapentaenoico (EPA).

Tras su suplementación se han descrito efectos gastrointestinales adversos como la pirosis y sabor desagradable, aunque no mayor riesgo de náuseas o vómitos (170).

El metaanálisis de Kar y cols. (171) (9 estudios randomizados, 5.980 gestantes) evidenció una reducción del 58% de parto pretérmino < 34 semanas (RR 0,42; IC 95%: 0,27-0,66) y del 17% de parto pretérmino < 37 semanas (RR 0,83; IC 95%: 0,70-0,98) en el grupo tratado con ácidos grasos Omega-3.

En la misma línea, una revisión Cochrane que analizaba la eficacia de ácidos grasos Omega-3 durante el embarazo (172) (70 estudios randomizados, 19.927 gestantes), reportó una reducción del parto pretérmino < 37 semanas (RR 0,89, IC 95%: 0,81-0,97) y < 34 semanas (RR 0,58; IC 95% 0,44-0,77). No observó diferencias en la mortalidad perinatal o necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN). Sin embargo, el porcentaje de gestaciones prolongadas (> 41 semanas) fue más alto en el grupo tratado con ácidos grasos Omega-3 (incremento del 1,6% al 2,6%).

Posteriormente, se ha publicado un estudio multicéntrico (173) que cuestiona los estudios previos ya que no observa diferencias en el porcentaje de parto pretérmino (2,2% en grupo tratado con ácidos grasos Omega-3 vs. 2,0% en grupo control (RR 1,13; IC 95%, 0,79-1,63), ni de parto postérmino. Tampoco observa diferencias en otros resultados neonatales excepto un mayor porcentaje de recién nacidos grandes para la edad gestacional (RR 1,30; IC 95%, 1,02-1,65) en el grupo tratado con ácidos grasos Omega-3. Una de las diferencias de este ensayo clínico respecto los estudios previos es que la población tratada presentaba niveles basales altos de ácidos grasos Omega-3 (aproximadamente un 30% más altos que las gestantes tratadas en ensayos anteriores), hecho que pudiera haber contribuido a la falta de diferencias observadas entre el grupo tratado con ácidos grasos Omega-3 y el control.

No existe suficiente evidencia para recomendar la **suplementación con ácidos grasos Omega-3** en la prevención del parto pretérmino (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

Únicamente poblaciones con niveles bajos de ácidos grasos Omega-3 (ejemplo: estados desnutrición, anorexia nerviosa...) podrían beneficiarse de su suplementación que se iniciaría en la periconcepción o en primer trimestre (**calidad moderada. Nivel de recomendación débil**).

#### 6.1.2.1.4. Probióticos

Los probióticos no previenen el parto pretérmino. Un estudio de la revisión Cochrane (174) (12 ensayos clínicos, 1.450 madres y 1.204 recién nacidos) que incluía mayoritariamente gestaciones de bajo riesgo de parto pretérmino, concluyó que la administración oral de probióticos a embarazadas no reducía ni el parto < 37 semanas (RR 0,92; IC 95% 0,32-2,67), ni parto < 34 semanas (diferencia de riesgo (DR) típica 0,00; IC 95% -0,02-0,02), ni la mortalidad infantil (DR típica 0,00; IC 95% -0,02-0,02), ni alargaba la edad gestacional al parto (diferencia de medias (DM) 0,15; IC 95%: -0,33-0,63). No se describieron casos de sepsis neonatal en el grupo tratado con probióticos.

#### 6.1.2.1.5. Ácido acetil salicílico

Se ha sugerido que el ácido acetil salicílico (AAS) a dosis bajas puede reducir el riesgo de parto pretérmino espontáneo al inhibir las vías uteroplacentarias de isquemia e inflamación.

Al evaluar un metaanálisis diseñado para el uso de agentes antiplaquetarios en gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, se observó que el AAS reducía el riesgo de parto < 34 semanas (RR 0,86; IC 95% 0,76-0,99) (175).

El análisis secundario de un ensayo aleatorizado sobre el uso de bajas dosis de AAS en nulíparas sanas con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia, también mostró una reducción de la tasa de parto < 34 semanas (RR 0,46; IC 95% 0,23-0,89, después del ajuste para variables tales como

índice de masa corporal, raza, consumo de tabaco, estado civil y nivel educativo), pero no de parto < 37 semanas (176).

Se necesitan más estudios que demuestren que la administración de AAS reduce el parto pretérmino espontáneo.

No se recomienda la **suplementación con probióticos o AAS** durante la gestación para reducir el parto pretérmino (calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte).

### 6.1.2.2. Prevención secundaria

#### 6.1.2.2.1. Progesterona

Se proponen diferentes mecanismos de acción de la progesterona en la prevención del parto pretérmino (177): efecto antiinflamatorio, disminuye el cociente PR-A/PR-B que mantiene el útero quiescente, reduce la degradación del estroma cervical, reduce la frecuencia contráctil miometrial, atenúa la respuesta a la hemorragia/inflamación decidua, inhibe la conexina-43.

En España se utiliza la progesterona natural micronizada; sin embargo, en Estados Unidos disponen del Caproato de la 17 $\alpha$  hidroxiprogesterona (c17-OHP) y de la progesterona en gel. La eficacia de las diferentes presentaciones puede ser distinta dado que pueden actuar sobre vías fisiopatológicas diferentes. Así, la progesterona natural micronizada disminuye la contractilidad del miometrio y previene la maduración cervical, mientras que el c17-OHP no lo hace.

#### PROGESTERONA EN GESTANTES CON HISTORIA DE PARTO PRETÉRMINO PREVIO

Respecto al **c17-OHP**, en **gestantes con historia de parto pretérmino previa y embarazo único**, tanto los primeros ensayos clínicos (178) como el metaanálisis posterior reportaban una reducción significativa del parto < 37 semanas y de la morbilidad perinatal tras la administración profiláctica de c17-OHP (vía intramuscular a dosis de 250 mg cada 7 días). La mayor eficacia se observaba cuando su administración se iniciaba antes de las 21 semana de gestación (en general desde las 16-20 semanas hasta la semana 36). No obstante, el riesgo de diabetes gestacional se incrementaba por tres (179).

En 2011, la FDA aprobó la utilización intramuscular de c17-OHP (Makena™; KV Pharmaceutical Co, St Louis, MO) con la indicación de reducir la recurrencia del parto pretérmino en gestantes con embarazos únicos e historia de parto pretérmino previo.

En 2020 se publicó el estudio PROLONG (180), ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, que evaluaba la seguridad y la eficacia de la inyección de c17-OHP en 1.707 gestantes con embarazo único e historia de parto pretérmino previo (1.130 tratamiento vs. 578 placebo). En dicho estudio se observó que la c17-OHP ni reducía el parto < 35 semanas (11,0 vs. 11,5%, RR 0,95, IC 95% 0,71-1,26), ni la morbilidad neonatal (5,6 vs. 5,0%, RR 1,12, IC 95% 0,68-1,61), ni la muerte fetal/temprana del lactante (1,7 vs. 1,9%, RR 0,87, IC 95% 0,40-1,81). Los resultados maternos también fueron similares entre los 2 grupos. Tras revisar dichos resultados, la FDA decidió retirar la aprobación de Makena (181) para esta indicación. Incluso en 2022 se publicó un artículo que relacionaba la exposición a c17-OHP en el primer trimestre con un mayor riesgo de cualquier tipo de cáncer en la descendencia. El riesgo aumentaba en función del número de inyecciones administradas. La exposición en el segundo y tercer trimestre a c17-OHP también se relacionó con un mayor riesgo en descendientes masculinos (182).

En nuestro país no está comercializada la c17-OHP.

En **embarazos gemelares**, dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo revelaron que la c17-OHP no disminuía el riesgo de parto pretérmino ni mejoraba el resultado fetal o neonatal (183,184).

La **progesterona natural micronizada** no reduce el riesgo de parto < 34, < 37 semanas ni mejora la morbilidad neonatal en **gestantes con historia de parto pretérmino previo y longitud cervical normal** (185,186).

El estudio PROGRESS (187) (randomiza 787 gestantes con embarazo único o gemelar e historia de parto pretérmino previo), evaluó la eficacia de un pesario de progesterona (equivalente a 100 mg de progesterona micronizada vaginal) vs. un placebo y no observó reducción del parto < 37 semanas (RR ajustado 0,97; IC 95% 0,81-1,17), ni del riesgo de dificultad respiratoria neonatal (RR ajustado 0,98; IC 95% 0,82-1,17) u otros resultados neonatales o maternos relacionados con el parto pretérmino (RR ajustado 1,35; IC 95% 0,85-2,15).

En el estudio OPPTIMUM (188) tampoco se observaron diferencias cuando se evaluó la eficacia de la progesterona en gestantes de alto riesgo de parto pretérmino (OR 0,86; IC 95% 0,61-1,22).

No se recomienda la administración de c17-OHP ni progesterona natural micronizada vaginal para prevenir parto pretérmino únicamente por la historia de parto pretérmino previo (calidad alta. Nivel de recomendación fuerte).

#### PROGESTERONA EN EMBARAZOS ÚNICOS Y CÉRVIX CORTO

El **c17-OHP** no reduce el riesgo de parto pretérmino en gestaciones con cérvix corto (longitud cervical  $\leq$  25 mm) (189).

Respecto a la **progesterona natural micronizada** vaginal, en gestantes con cérvix corto, **con o sin el antecedente de parto pretérmino**, se ha reportado que la progesterona es efectiva en reducir el parto pretérmino < 34 semanas (190) (RR 0,60; IC 95% 0,44-0,82) y las complicaciones neonatales (dificultad respiratoria neonatal [RR 0,47; IC 95% 0,27-0,81] y morbilidad neonatal [RR 0,59; IC 95% 0,38-0,91]), siendo el número necesario de gestantes a tratar de 10 (IC 95% 7-28), 18 (IC 95% 13-51) y 18 (IC 95% 12-81), respectivamente (191). El beneficio no depende de la edad materna, índice de masa corporal, raza o etnia.

Los resultados del estudio OPPTIMUM (188) publicados con posterioridad contradicen los resultados de los metaanálisis previos. El estudio OPPTIMUM incluye 1.228 gestantes con alto riesgo de parto pretérmino (por historia de parto pretérmino previo  $\leq$  34 semanas, longitud cervical  $\leq$  25 mm, FFN positiva y/o otros factores clínicos de riesgo de parto pretérmino). Las gestantes fueron aleatorizadas a recibir 200 mg diarios de progesterona vaginal vs. placebo, iniciando la administración en la semana 22-24 hasta las 34. El estudio no observó ninguna reducción del parto pretérmino ni ninguna mejoría de los resultados obstétricos, neonatales o infantiles en el grupo de progesterona vaginal.

A pesar de los resultados negativos de este estudio OPPTIMUM, el metaanálisis posterior (192) (5 estudios, 974 gestantes) que incluyó estos datos ratificó los resultados de los metaanálisis anteriores respecto al beneficio de la progesterona en reducir el parto < 34 semanas (RR 0,72; IC 95% 0,55-0,95). No observó diferencias respecto al neurodesarrollo de los nacidos a los 2 años de seguimiento.

Según los datos reportados por el estudio OPPTIMUM, que es el que tiene la mayor duración de seguimiento de pacientes, el perfil de seguridad de la progesterona es bueno. La suplementación con progesterona no aumenta el riesgo de complicaciones mayores en mujeres o hijos de hasta dos años (190).

Se recomienda la administración de **progesterona natural micronizada** (200 mg/24 h vaginal) en **gestantes asintomáticas con embarazos únicos y un cérvix corto ( $\leq 25$  mm)** para prevenir el parto pretérmino, independientemente de si tienen historia de parto pretérmino previo o no (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

#### PROGESTERONA EN EMBARAZOS GEMELARES

En **embarazos gemelares** la progesterona, **como tratamiento profiláctico**, no ha demostrado que reduzca el parto pretérmino (193).

Serra y cols. (194) en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, a doble ciego compararon la eficacia de la progesterona como profilaxis en embarazos gemelares iniciándola en la semana 20 hasta las 34 semanas (200 o 400 mg de progesterona vaginal vs. placebo) y concluyeron que la progesterona vaginal no prevenía el parto pretérmino.

La revisión Cochrane (195) analizó la eficacia de la progesterona (tanto vaginal como intramuscular) como profilaxis en gestaciones gemelares (16 estudios aleatorizados con placebo, 4.548 gestantes). Observó mayor porcentaje de parto  $< 34$  semanas en el grupo tratado con c17-OHP que en el grupo placebo (RR 1,54; IC 95% 1,06-2,26). Respecto a la progesterona vaginal, no observó diferencias significativas en el riesgo de parto pretérmino (RR 0,90; IC 95% 0,66-1,23), ni en morbilidad-mortalidad neonatal.

Finalmente, en 2009 se publicó el estudio STOPPIT, ensayo clínico doble ciego (500 gestantes con embarazos múltiples) randomizadas a tratamiento diario con progesterona vaginal en gel 90 mg vs. placebo desde la semana 24 hasta la 34. STOPPIT no observó diferencias en el porcentaje de parto pretérmino  $< 34$  semanas ni en los resultados neonatales con la administración de progesterona (193).

En gestantes con **embarazos gemelares y cérvix corto**, Romero y cols. (196) en un metaanálisis con 6 ensayos clínicos aleatorizados que incluyó gestantes con embarazos gemelares y longitud cervical  $< 25$  mm observaron que la **progesterona vaginal** reducía el parto  $< 33$  semanas (31,4% vs. 43,1%; RR 0,69; IC 95% 0,51-0,93) y la morbimortalidad neonatal, sin encontrar diferencias en el neurodesarrollo de estos niños a los 4-5 años de seguimiento. Estos resultados actualmente están en fase de análisis y revisión ya que solo hubo un único estudio que demostró un beneficio. En el resto de los ensayos clínicos no se observaron diferencias entre grupos. La **c17-OHP** no reducía ni el parto pretérmino ni la morbimortalidad neonatal (197).

No existe suficiente evidencia para poder recomendar la utilización de **progesterona micronizada vaginal en embarazos gemelares con cérvix corto**. Dada la controversia existente en los diferentes estudios, el nivel de recomendación es **débil (calidad moderada. Nivel de recomendación débil)**.

#### 6.1.2.2.2. Pesario

Es un anillo de silicona (carente de medicación) que ha sido usado desde hace más de cincuenta años para prevenir el parto pretérmino. Existen diferentes modelos, aunque el más usado es

el de Arabin (198). Se basa en una disminución de la presión sobre el orificio cervical interno al cambiar la dirección del canal endocervical. En la Tabla III se resumen las normas para su correcta inserción.

TABLA III  
NORMAS PARA LA CORRECTA INSERCIÓN DEL PESARIO CERVICAL

- **Lubricar** el pesario.
- Insertarlo **doblado** en introito con el **diámetro más pequeño hacia arriba y el diámetro más ancho hacia abajo**.
- Deslizarlo a través de la **pared posterior** vaginal y **desplegarlo en el fondo del saco vaginal**.
- Comprobar mediante tacto que el pesario queda **englobando el cérvix**.
- Si aún no ha quedado colocado, se acaba de colocar mediante tacto vaginal con un solo dedo para mantener el confort de la gestante.
- Una vez colocado, se vuelve a realizar tacto vaginal para **angular el cérvix** y evitar el acortamiento cervical.
- Se debe **evitar la colocación de un pesario cervical** si se evidencia **dinámica uterina, metrorragia, rotura prematura de membranas pretérmino, placenta previa** o sospecha de **corioamnionitis**.

#### PESARIO EN EMBARAZO ÚNICO Y CÉRVIX CORTO

Existe controversia en los diferentes estudios publicados tal y como se expone a continuación.

Uno de los primeros estudios con pesario fue un ensayo clínico controlado randomizado realizado a nivel nacional en 5 hospitales de España publicado en 2012 por Goya y cols. (199). Dicho estudio evaluó la eficacia del pesario cervical para prevenir el parto pretérmino en gestantes con cérvix corto a las 20-23 semanas de gestación. En dicho estudio el parto pretérmino espontáneo < 34 semanas fue significativamente menos frecuente en el grupo con pesario que en el grupo de manejo expectante (12 [6%] vs. 51 [27%], odds ratio [OR] 0,18, IC 95% 0,08-0,37;  $p < 0,0001$ ). No se describieron efectos secundarios salvo un aumento de la leucorrea (199).

No obstante, la revisión Cochrane en 2013 concluyó que en ese momento no existía suficiente evidencia para confirmar o refutar el beneficio de pesario cervical (200).

Otros estudios (201,202) no observaron que el pesario redujera el parto pretérmino. Así, Hui y cols. (201) no encontraron diferencias en el riesgo de parto pretérmino < 34 semanas (9,4% vs. 5,5%,  $p 0,46$ ). Nicolaidis y cols. (202) tampoco encontraron diferencias en el porcentaje de parto < 34 semanas (OR 1,12 (IC 95% 0,75-1,69) aunque el manejo que se hizo de las pacientes (respecto a la retirada del pesario y uso concomitante de progesterona vaginal) fue distinto al del estudio de Goya y cols. (199).

Posteriormente, Saccone y cols. (203) en 2017 publicaron un ensayo unicéntrico aleatorizado en gestaciones únicas sin factores de riesgo y cérvix  $\leq 25$  mm y observaron en el grupo tratado con pesario una reducción significativa del parto < 34 semanas (RR 0,48; IC 95% 0,24-0,95).

Sin embargo, en el mismo año se publicó el estudio PoPPS (204) que no encontró diferencias significativas en el parto pretérmino < 37 semanas (RR 1,09; IC 95% 0,71-1,68), parto < 34 semanas, < 28 semanas, edad gestacional al parto, peso neonatal ni resultados neonatales adversos, aunque el estudio carecía de la potencia estadística suficiente para encontrar diferencias.

En el 2019, se publicó un ensayo clínico en mujeres con cérvix corto (definido como cérvix en percentil 25 o por debajo lo que equivalía a un cérvix  $\leq 28$  mm). Dicho estudio observó que el pesario reducía de forma significativa el parto < 34 semanas (del 46% (16/35) al 21% (10/47)

(RR 0,47; IC 95% 0,24-0,90) y mejoraba los resultados perinatales adversos. No encontró diferencias en los porcentajes de parto pretérmino < 34 semanas cuando comparó progesterona vaginal (400 mg/d) y pesario (205).

A pesar de la publicación de estos últimos estudios a favor del pesario cervical, dos metaanálisis publicados en 2019 (206) y 2020 (207) sobre el uso del pesario cervical en la prevención del parto pretérmino concluyen que la evidencia actual no apoya el empleo de pesario cervical para prevenir parto pretérmino o mejorar el resultado perinatal en gestaciones únicas con cérvix corto. En 2023 se publicó el estudio TOPS (208) que no encuentra diferencias en el porcentaje de parto pretérmino al comparar el grupo pesario vs. control y observa un mayor riesgo de muerte fetal, neonatal y en la infancia en el grupo tratado con pesario. En la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta diferencias en el diseño respecto lo publicado con anterioridad. Así, los criterios de inclusión son diferentes ya que la edad gestacional de inclusión es más precoz, a partir de las 16 semanas de gestación; con cérvix más corto (< 20 mm) y excluye las pacientes con historia de parto pretérmino previa. La variable resultado es una variable compuesta que incluye el parto pretérmino o la muerte fetal antes de las 37 semanas. En relación al manejo, todas las pacientes recibieron progesterona. En el grupo de control se observó un incremento de cerclajes indicados por exploración física (RR 0,51; IC 95%, 0,51-0,98), procedimiento que podría haber influenciado en la edad gestacional al parto. Finalmente, la mayoría de las pérdidas fetales y neonatales se produjeron a una edad gestacional considerada periviable, entorno las 23 semanas o antes, con una edad gestacional media en ambos grupos de 22.1 semanas. Cuando se evaluaron los recién nacidos vivos, no se observaron diferencias en el porcentaje de parto pretérmino. Tampoco existieron diferencias en la morbimortalidad neonatal.

No existe evidencia suficiente para recomendar el **pesario cervical en gestaciones únicas con cérvix corto**. Dada la controversia existente en los diferentes estudios, el nivel de recomendación es **débil (calidad moderada. Nivel de recomendación débil)**.

#### PESARIO EN EMBARAZOS GEMELARES

Como **tratamiento profiláctico, el pesario no reduce el parto pretérmino en embarazos gemelares**.

Un estudio realizado en 12 países con 1.180 gestaciones gemelares no seleccionadas reveló que la tasa de parto < 34 semanas no era diferente entre los grupos evaluados (13,6% para pesario cervical vs. 12,9% en el manejo expectante [RR 1,05; IC 95% 0,79-1,4]) (209).

El estudio ProTWIN reclutó 808 gestantes con embarazos gemelares o trillizos en los que se comparó pesario vs. conducta expectante y tampoco observó diferencias en el parto < 32 semanas (10% vs. 12%; RR 0,86; IC 95% 0,65-1,15) o en los resultados neonatales adverso (13% frente a 14%; RR 0,98; IC 95% 0,69-1,39) (210).

No se recomienda el uso de pesario como **tratamiento profiláctico en gestaciones gemelares (calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte)**.

#### PESARIO EN EMBARAZOS GEMELARES Y CÉRVIX CORTO

Al igual que en embarazos únicos existe controversia sobre la eficacia del pesario cervical en embarazos gemelares con cérvix corto.

En el análisis de subgrupos del ensayo clínico de Nicolaides y cols. (209) la incidencia de parto < 34 fue mayor en el grupo tratado con pesario que en el de manejo expectante (31% vs. 26 %) (RR 1,2; IC 95% 0,8-1,8). El punto de corte para definir cérvix corto fue una longitud cervical  $\leq 25$  mm.

Por el contrario, el análisis de subgrupos del estudio ProTWIN observó una reducción en parto < 32 semanas (14% vs. 29%; RR 0,49; IC 95% 0,24-0,97) y una mejoría en resultados adversos neonatales (12% vs. 40%; RR 0,40; IC 95% 0,19-0,83) en aquellas gestantes tratadas con pesario con una longitud cervical < 38 mm.

El primer estudio realizado en gemelos con cuello uterino corto se realizó en España por Goya y cols. (211). Se analizaron 137 gestaciones gemelares con longitud cervical  $\leq 25$  mm en el segundo trimestre. El porcentaje de parto < 34 semanas (16,2% vs. 39,4%; RR 0,41; IC 95% 0,22-0,76) fue menor en las gestantes con pesario cervical y el intervalo desde la aleatorización al parto fue también más largo (RR 0,50; IC 95% 0,41-0,62). No observó diferencias en la morbimortalidad neonatal (211).

Posteriormente el ensayo clínico STOPPIT-2 (212) que randomizó 523 gestaciones gemelares con cérvix < 35 mm (253 conducta expectante vs. 250 pesario Arabin), concluyó que el pesario era ineficaz para prevenir el parto < 34 semanas desaconsejando su utilización (*likelihood ratio* [LR] positivo 2.181 y LR negativo 0,818).

Finalmente, una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2020 concluye que la evidencia actual no apoya el empleo de pesario cervical en la prevención del parto pretérmino ni en la mejora del resultado perinatal ni en embarazos gemelares con cérvix corto ni en embarazos gemelares no seleccionadas (207).

Dada la controversia existente en los diferentes estudios, no hay suficiente evidencia para recomendar el **pesario cervical en embarazos gemelares con cérvix corto (calidad moderada. Nivel de recomendación débil)**.

### 6.1.2.2.3. Cerclaje

#### INDICACIONES EN EMBARAZO ÚNICO

##### 1. Cerclaje indicado por historia obstétrica

Indicado en gestantes con más de 3 abortos tardíos o partos pretérmino.

Se realiza entre las 13 y 16 semanas de gestación tras el cribado de aneuploidías y una vez pasado el período de máximo riesgo de aborto espontáneo (213,214).

Este tipo de cerclaje también puede ser abordado por vía abdominal (laparotomía/laparoscopia) en lugar de la vía vaginal clásica, particularmente en gestantes con traquelectomía previa o historia de múltiples pérdidas gestacionales y fallo del cerclaje cervical vía vaginal, aconsejándose su realización previo a la gestación (215,216).

La SOGC plantea la realización de un cerclaje ante 2 abortos tardíos o partos < 28 semanas (217).

##### 2. Cerclaje indicado por ecografía

Indicado en gestantes con antecedente de parto pretérmino ante la evidencia de una longitud cervical  $\leq 25$  mm (217).

La revisión de Berghella y cols. (218) concluyó que el cerclaje no previene el parto pretérmino en todas las gestantes con cérvix corto, solamente en aquellas con historia de parto pretérmino

previo (RR 0,61; IC 95% 0,40-0,92). El beneficio es a expensas principalmente de los resultados del único ensayo clínico incluido que randomizó la utilización del cerclaje hasta la semana 27 (el resto randomizaban hasta semana 24). En dicho ensayo se observó una reducción del parto antes de 34 semanas (7/16 casos en grupo no-cerclaje vs. 0 en grupo cerclaje,  $p = 0,002$ ) y de la morbilidad neonatal agrupada (ingreso en UCI neonatal o muerte neonatal) (RR 9,5; IC 95% 1,3-68,1) en el grupo con cerclaje (219).

En un metaanálisis posterior (220) también se observó una disminución de la morbimortalidad perinatal en el grupo tratado con cerclaje (RR 0,64; IC 95% 0,45-0,91).

El cerclaje podría ser de utilidad en casos de acortamiento progresivo del cérvix a pesar del tratamiento con progesterona (edad gestacional media al parto en el grupo de cerclaje de 34.3 semanas frente a 27.2 semanas,  $p < 0,001$ ) (221).

Así mismo, se debe realizar cerclaje ante un cérvix  $\leq 25$  mm entre semana 16-24 e historia de trauma cervical previo (LLETZ amplio, traquelectomía, etc.) (222).

Finalmente, un estudio observacional retrospectivo publicado en 2021 concluye que en gestaciones únicas sin antecedentes de prematuridad con longitud cervical  $\leq 10$  mm el cerclaje cervical alargó la latencia al parto respecto al grupo sin cerclaje, por lo que podría plantearse como primera opción en cérvix extremadamente cortos. No obstante, falta evidencia más sólida para dar una recomendación al respecto (223).

### 3. Cerclaje indicado por exploración física

Indicado en cuadros de incompetencia o insuficiencia cervical, ante la evidencia, durante la exploración física, de una dilatación cervical asintomática  $> 1-2$  cm con membranas visibles a través de orificio cervical externo.

Los resultados de metaanálisis y revisiones sistemáticas concluyen que la realización del mismo aumenta la supervivencia neonatal y el tiempo de gestación en aproximadamente 4 semanas en mujeres con incompetencia cervical entre las 14 y 27 semanas de gestación (222).

Dado que se ha reportado una prevalencia superior al 50% de infección/inflamación intraamniótica subclínica en los casos de incompetencia cervical (224), **sería recomendable la realización de una amniocentesis previa al cerclaje** ya que permitiría identificar aquellas gestantes que se beneficiarán de la técnica (225-227).

#### INDICACIONES EN EMBARAZO GEMELAR

No se recomienda la realización de cerclaje como profilaxis del parto pretérmino en embarazos gemelares.

Únicamente se ha observado una reducción del parto pretérmino y de la morbilidad perinatal en los casos de cerclaje indicado por ecografía (principalmente con longitud cervical  $< 15$  mm) (228) y en cerclaje indicado por exploración física (229).

Un metaanálisis publicado en 2019 ratifica estos hallazgos (230). Sin embargo, son estudios retrospectivos por lo que la calidad de la evidencia es baja. Están en marcha diferentes ensayos clínicos que ayudarán a dar una recomendación más firme sobre la utilización del cerclaje en estos casos.

Al igual que en gestaciones únicas, en el caso del cerclaje indicado por exploración física se recomienda realizar previamente una amniocentesis de la bolsa amniótica más expuesta a la cavidad vaginal para descartar infección/inflamación intraamniótica.

### CONTRAINDICACIONES DEL CERCLAJE

Infección intraamniótica subclínica, inflamación intraamniótica o sospecha de corioamnionitis clínica, sangrado vaginal relevante en el contexto de patología placentaria (no sería una contraindicación el sangrado escaso que puede acompañar al proceso de dilatación cervical), dinámica uterina, rotura prematura de membranas pretérmino, muerte fetal, interrupción legal de la gestación o malformación fetal severa incompatible con la vida.

### TÉCNICA VAGINAL A UTILIZAR

Un metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados (3 McDonald y 1 Shirodkar) (231) analizó el cerclaje indicado por ecografía en embarazos únicos, y concluyó que los porcentajes de parto < 35, < 32 y < 28 semanas eran similares cuando se comparan ambas técnicas.

Los obstetras prefieren la técnica de McDonald debido a una mayor facilidad del procedimiento, pero hay que tener en cuenta que la fijación de la cinta trenzada en esta técnica debe ser en la parte muscular del cérvix y, si no se penetra adecuadamente con la aguja, la cinta se queda en la capa mucosa, y el cerclaje puede fracasar por mala técnica. Sin embargo, con el Shirodkar la fijación correcta de la cinta está garantizada ya que se disecciona la vejiga y el recto y la cinta queda enterrada.

### TIPO SUTURA

La utilizada normalmente en nuestro medio es la cinta trenzada, aunque están apareciendo publicaciones con monofilamentos reabsorbibles tratados para proteger de las infecciones, lo que genera menor disbiosis vaginal (232).

### RETIRADA CERCLAJE

La rotura prematura de membranas precoz se produce en el 38% de las gestantes portadoras de cerclaje. Aunque mantener el cerclaje tras la rotura prematura de membranas pretérmino prolonga el embarazo más de 48 horas se ha descrito un aumento del riesgo de corioamnionitis materna y de mortalidad neonatal por sepsis. Por ello hay autores que sugieren retirar el cerclaje de forma inmediata tras la rotura de membranas. No obstante, otros autores consideran la posibilidad de posponer, si se puede, la retirada 48 horas cuando la rotura prematura de membranas se produce entre 24.0 y 33.6 semanas tras completar la administración de corticoides antenatales (233).

El cerclaje se debe retirar entre las 36 y 38 semanas en el caso de abordaje vaginal, o bien se debe realizar una cesárea electiva en el caso de abordaje vía abdominal.

#### 1. En embarazos únicos

- Se recomienda la realización de un cerclaje por **historia obstétrica** ante:
  - o 3 abortos tardíos o partos pretérmino (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**),
  - o gestantes con traquelectomía previa o historia de múltiples pérdidas gestacionales y fallo del cerclaje cervical previo (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**),
  - o 2 abortos tardíos documentados sugestivos de incompetencia cervical (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**).
- Se recomienda la realización de un cerclaje **indicado por ecografía** ante:
  - o longitud cervical  $\leq 25$  mm e historia de parto pretérmino previo (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**),

o acortamiento progresivo del cérvix a pesar del tratamiento con progesterona (**calidad moderada. Nivel de recomendación débil**),

o evidencia de longitud cervical  $\leq 25$  mm entre semana 16-24 e historia de trauma cervical previo (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

- Se recomienda la realización de un cerclaje por **exploración física** ante: o evidencia de una dilatación cervical asintomática  $> 1-2$  cm con membranas visibles a través de orificio cervical externo antes de las 24-26 semanas de gestación (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**).

## 2. En embarazos gemelares

- No se recomienda la realización de un cerclaje por historia obstétrica (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).
- La evidencia actual respecto al cerclaje indicado por ecografía o por exploración física en embarazos gemelares es baja por lo que la recomendación es débil (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**).

3. La realización de una amniocentesis previa al cerclaje para descartar inflamación/infección en el líquido amniótico permite identificar a aquellas gestantes que se beneficiarán de la técnica ya que presentarán mejor pronóstico perinatal (**calidad baja. Nivel de recomendación fuerte**).

### 6.1.2.1.9. Comparación progesterona, pesario y cerclaje

No existen estudios aleatorizados que comparen los tres tratamientos, pero sí existen metaanálisis indirectos que valoran su efectividad.

En un primer análisis se describe una eficacia similar de los tres métodos para el manejo de las gestaciones únicas con cérvix corto e historia de parto pretérmino previo (234). Este estudio ha sido criticado por la gran diferencia de parto  $< 34$  semanas observada en los grupos control de Estados Unidos y España (42% vs. 27%).

Actualmente se está realizando un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la eficacia de los tres tratamientos (170 gestantes por rama) en la prevención del parto pretérmino (235).

Conde-Agudelo y cols. (236) realizaron un metaanálisis indirecto con 5 estudios que comparaban progesterona vs. placebo (265 gestantes) y 5 estudios que comparaban cerclaje vs. conducta expectante (504 gestantes). Concluyeron que la progesterona vaginal y el cerclaje eran igualmente efectivos para prevenir el parto pretérmino y mejorar los resultados perinatales en gestantes con embarazo único, historia de parto pretérmino previo y cérvix corto diagnosticado en segundo trimestre. Los autores concluyeron que la elección del tratamiento dependía de los efectos adversos y la rentabilidad de las intervenciones, así como de las preferencias de la gestante y del médico.

Finalmente, se publicaron los resultados del estudio PESAPRO de Cruz-Melguijo y cols. Ensayo clínico aleatorizado realizado a nivel nacional (237) que comparaba el uso de la progesterona vaginal (n = 119) vs. pesario (n = 127) en la prevención del parto pretérmino en gestantes con cérvix corto en segundo trimestre. PESAPRO no observó diferencias en el riesgo de parto  $< 34$  semanas (DR -0,11% IC 95% -8,85% a 8,62%; p = 0,99), aunque sí reportó una mayor incomodidad y leucorrea en el grupo tratado con pesario.

Nuestra propuesta para la prevención del parto pretérmino en gestaciones únicas y embarazos gemelares se resume en las Figuras 2 y 3.

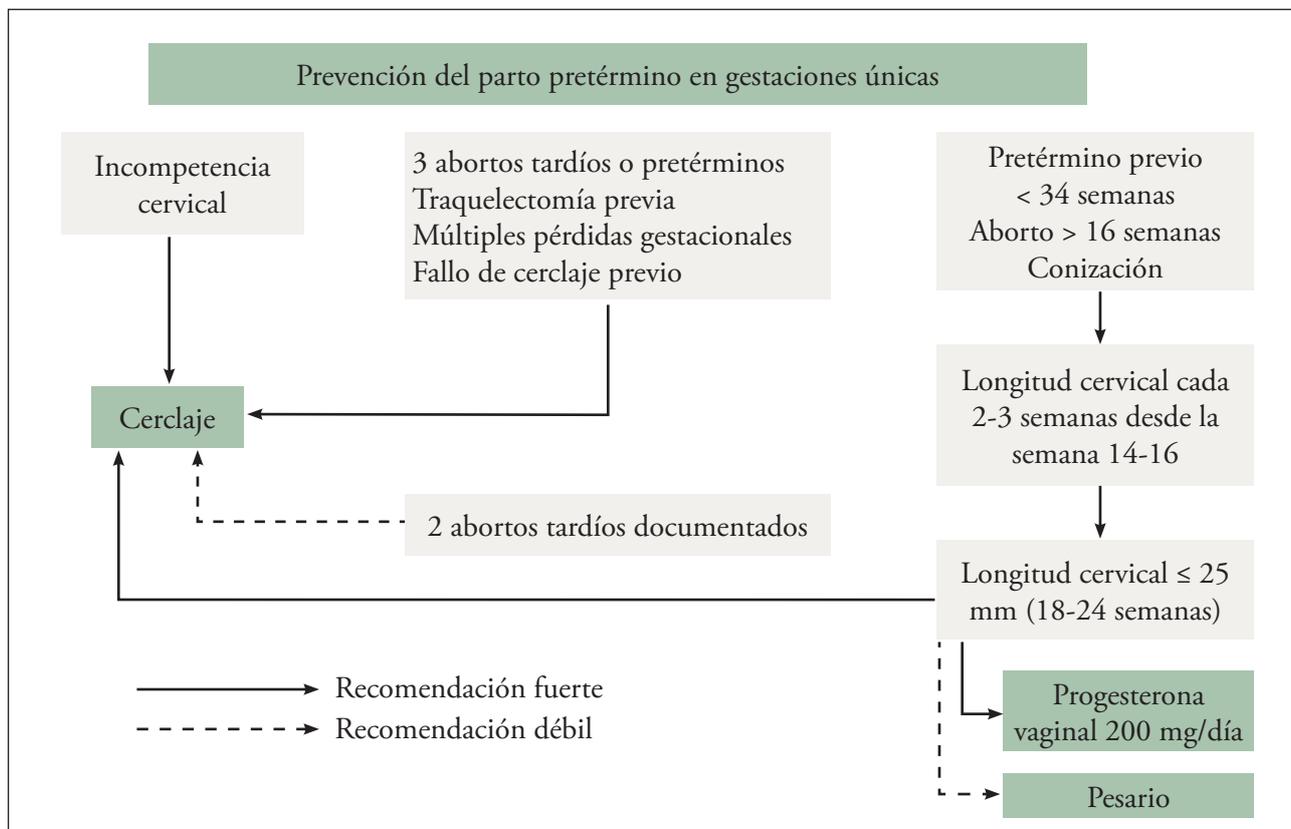


Figura 2. Algoritmo de prevención del parto pretérmino en embarazos únicos.

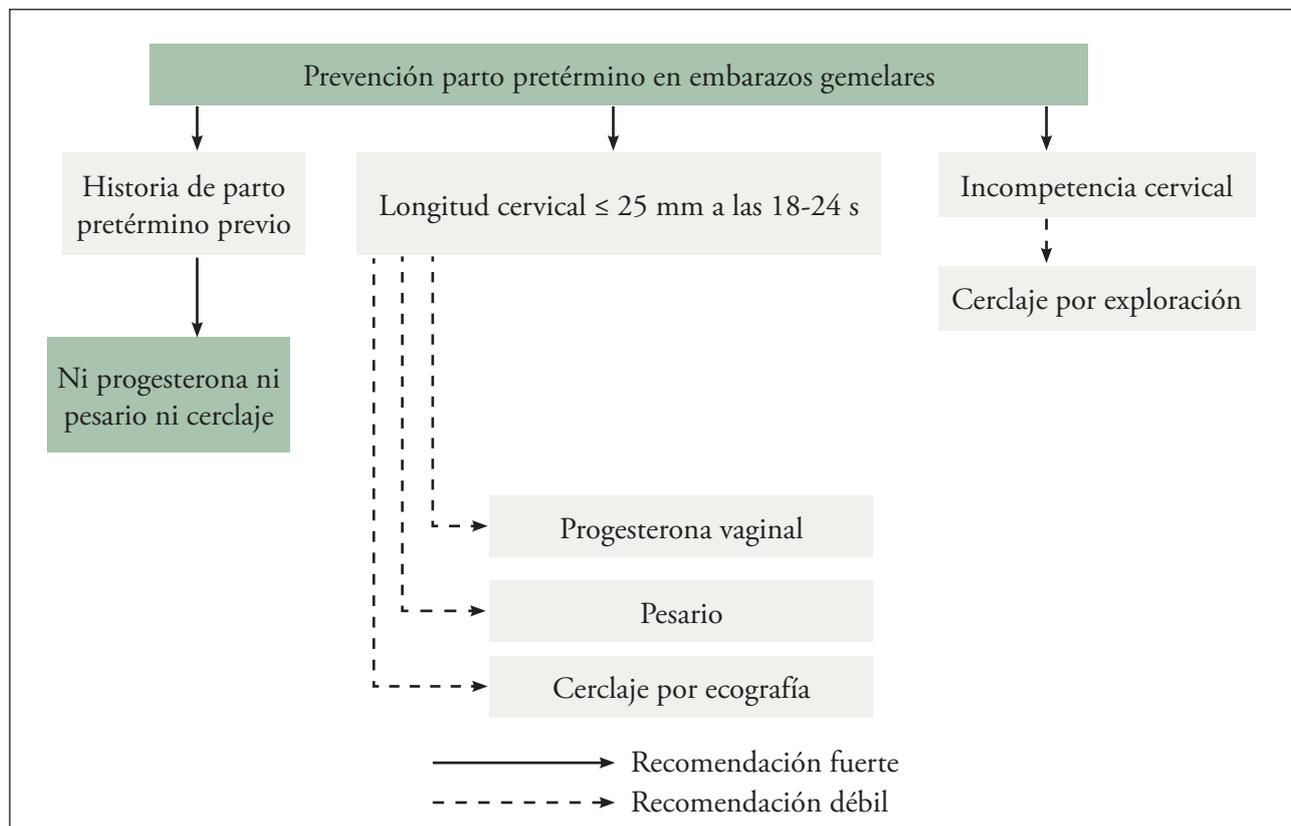


Figura 3. Algoritmo de prevención del parto pretérmino en embarazos gemelares.

## 6.2. MANEJO DE LA GESTANTE SINTOMÁTICA: AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

### 6.2.1. Cribado del riesgo de parto pretérmino espontáneo en 7 días

Los signos clínicos que definen la amenaza de parto pretérmino y que, en general, se utilizan como criterios de ingreso (contracciones uterinas con modificaciones cervicales) presentan un escaso valor predictivo. Así, únicamente un 10% de las gestantes que ingresan en nuestros hospitales con diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino parirán en los siguientes 7 días y el 70% tendrán un parto más allá de las 37.0 semanas de gestación (238).

Individualizar el manejo de las gestantes con clínica de amenaza de parto pretérmino diferenciando aquellas con un riesgo alto de presentar un parto espontáneo en los siguientes 7 días de aquellas con un riesgo bajo supone un reto para el profesional clínico. Las gestantes con un riesgo alto son las que se benefician de aquellas intervenciones que mejoran el pronóstico del recién nacido prematuro y que se detallan más adelante. El mismo grado de intervención es probablemente innecesario en aquellas con un riesgo bajo. La sobreintervención innecesaria conlleva un coste clínico (efectos secundarios por la medicación), psicológico y económico (estancia media hospitalaria, coste de medicación) no despreciable, aunque difícil de cuantificar.

Se han propuesto numerosas estrategias de cribado del parto pretérmino espontáneo, bien individuales o en forma de modelos de predicción.

#### 6.2.1.1. Cribado ecográfico: longitud cervical

En función de la población de estudio (únicos/múltiples/con historia de parto pretérmino previa) y la edad gestacional se han reportado diferentes puntos de corte de longitud cervical, que varían entre 15 y 30 mm según la literatura.

A nivel nacional disponemos de curvas de normalidad de longitud cervical ecográfica según la edad gestacional, en embarazos únicos y múltiples (239) publicados por Crispi y cols. (Tabla IV; Anexo 1).

TABLA IV  
PUNTOS DE CORTE DE LONGITUD CERVICAL ECOGRÁFICA SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y TIPO DE GESTACIÓN

Edad gestacional	Embarazo único	Embarazo múltiple
< 24.0 semanas	≤ 25 mm	≤ 25 mm
24.0- 27.6 semanas	≤ 25 mm	≤ 20 mm
28.0- 31.6 semanas	≤ 20 mm	≤ 10 mm
≥ 32.0 semanas	≤ 15 mm	≤ 10 mm

En 2007 se publicó un estudio nacional (240) que incluía gestantes con **embarazos únicos y amenaza de parto pretérmino** que proponía utilizar diferentes puntos de corte de longitud cervical en función de la edad gestacional. En dicho estudio, Palacio y cols. sugerían utilizar un punto de corte de 25 mm cuando el debut de los síntomas se producía antes de las 32.0 semanas ya que la sensibilidad de ese punto de corte para predecir parto espontáneo en 7 días era del 75% (con un porcentaje de falsos positivos del 14,3%). Propusieron un punto de corte de 15 mm a partir de las 32.0 semanas (porcentaje de falsos positivos del 4% y sensibilidad del 35,3%).

A pesar de ser una de las herramientas de cribado del parto pretérmino espontáneo más utilizadas en nuestro medio, cuando se ha evaluado en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos con datos individuales su papel predictor, únicamente ha demostrado predecir el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de las 37.0 semanas (RR 0,64; IC 95% 0,44-0,94). No predice el riesgo de parto espontáneo por debajo de las 28, 30, 32, 34 o 36 semanas. Tampoco predice la latencia al parto, ni otros resultados neonatales adversos (241). No obstante, la calidad en la evidencia de los estudios incluidos en dicha revisión es baja.

No existen estudios que hayan comparado de forma adecuada la longitud cervical ecográfica con otras variables clínicas como el borramiento cervical, la dilatación o la frecuencia de las contracciones uterinas.

Se **recomienda la medición de la longitud cervical** como herramienta de apoyo diagnóstico en la **amenaza de parto pretérmino** ya que permite mejorar la confianza del profesional clínico a la hora de decidir el ingreso de las gestantes (**calidad baja. Nivel de recomendación fuerte**).

En embarazos únicos, se **considerará cérvix corto** cuando este sea  $\leq 25$  mm antes de las 27.6 semanas,  $\leq 20$  mm entre las 28.0 y 31.6 semanas y  $\leq 15$  mm más allá de las 32.0 semanas. En embarazos gemelares, el punto de corte para definir cérvix corto será  $\leq 25$  mm antes de las 24.0 semanas;  $\leq 20$  mm entre las 24.0 y 27.6 semanas y  $\leq 10$  mm a partir de las 28.0 semanas.

### 6.2.1.2. Cribado bioquímico

#### 6.2.1.2.1. Fibronectina fetal cualitativa

Según una revisión sistemática de ensayos clínicos del 2013 (242), la sensibilidad y especificidad de la FFN cualitativa para predecir parto en los siguientes 7-10 días es del 76,7% y 82,7%, respectivamente.

Ningún estudio ha demostrado hasta el momento que el conocimiento de la FFN cualitativa mejore los resultados maternos ni que sea una herramienta costoeficiente (243-244).

La revisión sistemática de la Cochrane del 2019 (6 ensayos clínicos con 546 gestantes con amenaza de parto pretérmino entre las 23.0-34.6 semanas) concluyó que la FFN cualitativa, al igual que la longitud cervical ecográfica, únicamente predice el riesgo de parto espontáneo antes de las 37 semanas (RR 0,72; IC 95% 0,52-1,01) pero no antes de las 34, 32 semanas, ni determina la estancia hospitalaria materna (136).

#### 6.2.1.2.2. Fibronectina fetal cuantitativa

La medición cuantitativa de la FFN parece mejorar el valor predictivo cuando se compara con la FFN cualitativa (que utiliza el punto de corte de 50 ng/ml). Así, el VPP para parto espontáneo antes de las 34 semanas aumenta de 19% a 32%, 61% y 75% cuando aumentamos los puntos de corte a 10, 50, 200, 500 ng/ml, respectivamente aunque, por el momento su uso se reserva al terreno de la investigación (242,245).

#### 6.2.1.2.3. Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) y phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 (phIGFBP1)

Se han estudiado otros biomarcadores bioquímicos diferentes a la FFN, como el *placental alpha microglobulin-1* (PAMG-1), o el *phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1* (phIGFBP-1) como predictores del parto pretérmino espontáneo.

La única revisión sistemática publicada hasta el momento que compara la capacidad diagnóstica de PAMG-1, FFN y pHIGFBP-1 para predecir el parto espontáneo en 7 días en gestantes con amenaza de parto pretérmino concluyó que la PAMG-1 era la que presentaba un mayor VPP y LR+ en los diferentes grupos de riesgo evaluados (establecidos en función de la medición de la longitud cervical). Una de las limitaciones de estos estudios es que no evaluaban el impacto que el conocimiento de los tests bioquímicos tenía sobre los resultados maternos y neonatales ni su coste-efectividad (246).

No se recomienda la medición de biomarcadores bioquímicos como la FFN cualitativa, PAMG-1 o pHIGFBP-1 como herramientas de apoyo diagnóstico únicas en la amenaza de parto pretérmino (calidad baja. Nivel de recomendación fuerte).

Sin embargo, pueden ser herramientas de apoyo útiles a la hora de decidir el ingreso de las gestantes con amenaza de parto pretérmino, principalmente por su capacidad para descartar el parto pretérmino espontáneo (alto valor predictivo negativo).

#### *6.2.1.3. Combinación fibronectina fetal cualitativa y longitud cervical ecográfica*

Aunque existen estudios observacionales que sugieren que la combinación de la FFN cualitativa y la medición de la longitud cervical mejora la predicción de parto pretérmino espontáneo en gestantes con amenaza de parto pretérmino (247-250), el estudio con mayor tamaño muestral (n = 665) observó que la mejoría de la predicción era muy discreta (mejoraba de un VPP para parto espontáneo en los siguientes 7 días de 23% (IC 95% 19-29) a 27% (IC 95% 22-33) (248).

Por el momento actual, no podemos concluir que la combinación de la FFN cualitativa y longitud cervical ecográfica en gestantes con amenaza de parto pretérmino mejore la predicción del parto pretérmino espontáneo ni sea útil en el manejo clínico de estas gestantes.

#### *6.2.1.4. Modelos de predicción de parto pretérmino espontáneo*

Hasta el momento, no existe ningún marcador ecográfico o bioquímico que de forma aislada tenga suficiente capacidad diagnóstica como para ser utilizado como predictor de parto pretérmino espontáneo. Los modelos de predicción que combinan diferentes variables han demostrado mejorar la capacidad diagnóstica.

En el parto pretérmino espontáneo se han desarrollado diferentes herramientas de predicción que combinan factores de riesgo maternos, ecográficos (longitud cervical) y bioquímicos (FFN fetal) con una buena capacidad predictiva y que pueden ayudar al profesional clínico a decidir el ingreso en gestantes con contracciones uterinas (251). Aunque son herramientas prometedoras aún no se ha evaluado si la implementación de dichas herramientas en el manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino mejora los resultados perinatales.

En 2020 Cobo y cols. (252) construyeron y validaron un modelo multivariable de predicción de parto pretérmino espontáneo en 7 días con buena capacidad predictiva (AUC 0,86 [IC 95% 0,77-0,95], sensibilidad de 87% y falsos positivos de 33%). Dicho modelo incluye como variables la edad gestacional, medición longitud cervical ecográfica, valor de glucosa e interleucina-6 en líquido amniótico. La limitación del modelo es que requiere de una amniocentesis, difícil de implementar en la mayoría de los centros. Queda por demostrar si la implementación del modelo en el manejo de las mujeres con amenaza de parto pretérmino mejora los resultados perinatales respecto optimización uso corticoides antenatales, estancia media hospitalaria y resultado perinatal.

### 6.3. MANEJO DIAGNÓSTICO EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

A las gestantes que ingresen con un diagnóstico de amenaza de parto pretérmino les cursaremos las siguientes pruebas diagnósticas:

1. Hemograma y pruebas de coagulación, con determinación de la proteína C-reactiva (opcional).
2. Sedimento orina y/o urinocultivo.
3. Cultivo vagino-rectal para cribado de *Streptococcus agalactiae* grupo B.
4. Ecografía transvaginal para valorar la longitud cervical y abdominal para la presentación fetal, el peso fetal estimado, la localización de la placenta y la columna máxima de líquido amniótico.
5. Registro cardiotocográfico (NST) para valorar la dinámica uterina y el bienestar fetal anteparto.
6. Amniocentesis (opcional) para despistaje de infección intraamniótica subclínica en algunas situaciones clínicas como se comentan en apartado siguiente.
7. No existe evidencia científica para recomendar la realización de cultivos vaginales o tinción de Gram para cribar la vaginosis bacteriana (salvo que aparezcan síntomas sugestivos) o cribar diferentes cepas de micoplasmas genitales (como *Ureaplasma spp.* o *Mycoplasma hominis*).
8. A pesar de que las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son factores de riesgo en la amenaza de parto pretérmino, el cribado de ETS no mejora el pronóstico de estas gestaciones. Solo se considerará cribar ETS en población de riesgo.

### 6.4. PAPEL DE LA INFECCIÓN/INFLAMACIÓN INTRAAMNIÓTICA SUBCLÍNICA EN LA PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO

La infección intraamniótica subclínica es el origen conocido que subyace con más frecuencia en la amenaza de parto pretérmino a edades gestacionales tempranas (< 32 semanas). Aproximadamente el 40% de las gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que debutan < 28 semanas de gestación tienen infección o inflamación intraamniótica subclínica (253).

Las gestantes con infección/inflamación intraamniótica subclínica presentan, no solo un debut precoz de los síntomas, sino también una latencia al parto más corta (de pocos días) y una edad gestacional al parto más precoz que las gestantes sin infección/inflamación (253-255). Es por tanto el grupo de riesgo que realmente se beneficia de las estrategias antenatales que mejoran el pronóstico del recién nacido prematuro.

El diagnóstico de la infección/inflamación intraamniótica subclínica requiere la realización de una amniocentesis ya que puede presentarse en ausencia de otros parámetros clínicos de infección como la fiebre o leucocitosis. Es una prueba segura que se realiza de forma ecoguiada, con un porcentaje de complicaciones reportado en población con rotura prematura de membranas pretérmino inferior al 0,7% (256). Se define por la presencia de un cultivo positivo en líquido amniótico para gérmenes aerobios, anaerobios y para micoplasmas genitales (257).

El germen aislado con más frecuencia es el *Ureaplasma spp.* de la familia de micoplasmas genitales. Requiere, al igual que otros micoplasmas genitales, de un cultivo específico (Mycoplasma IST 2, bioMérieux®) o técnicas moleculares como PCR específicas para micoplasma genital. Dicho cultivo es diferente al cultivo convencional para gérmenes aerobios y anaerobios (medio de Chocolate agar, Schaedler agar y tioglicato).

El inconveniente de los cultivos es que el resultado suele obtenerse a las 48-72 h. Sin embargo, existen otros marcadores en el líquido amniótico de infección (glucosa baja  $< 5$  mg/dl (258,259) o visualización de gérmenes en tinción de Gram) e inflamación (inteleuquina-6  $\geq 2,6$  ng/ml (260,261) o recuento de  $\geq 50$  leucocitos por campo), cuyos resultados se pueden obtener en pocas horas, hecho que permite optimizar el manejo de estas gestaciones (Tabla V).

TABLA V  
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA SUBCLÍNICA

<b>Sospecha de infección intraamniótica subclínica</b>
• Glucosa líquido amniótico $< 5$ mg/dl
<b>Diagnóstico de infección intraamniótica subclínica</b>
• Cultivo aerobio/anaerobio/cultivo para micoplasma genital (o PCR) positivo
• Tinción de Gram con visualización de gérmenes
<b>Diagnóstico de inflamación intraamniótica subclínica</b>
• Nivel de Interleucina-6 en líquido amniótico $\geq 2,6$ ng/ml
• Leucocitos $\geq 50$ células/campo

En 2019 se publicó un estudio que reporta un porcentaje no despreciable de erradicación de infección intraamniótica subclínica en gestantes con amenaza de parto pretérmino que habían sido tratadas de forma antenatal con antibióticos de amplio espectro (262). Sin embargo, este estudio no evalúa los resultados perinatales de los niños tratados antenatalmente con antibióticos.

Por el momento no existen ensayos clínicos randomizados que hayan demostrado que la realización de una amniocentesis en gestantes con amenaza de parto pretérmino mejore el resultado perinatal.

A falta de mayor evidencia no podemos dar una recomendación firme respecto la realización de una amniocentesis en mujeres con amenaza parto pretérmino para descartar infección/inflamación intraamniótica

Sin embargo, basándonos en que en el prematuro extremo/grave la infección/inflamación subyace como origen más frecuente (40% en gestaciones  $< 28$  semanas) y que los recién nacidos con infección/inflamación tienen peor pronóstico neonatal, en aquellas gestantes que presentan dinámica uterina refractaria al tratamiento tocolítico con alteración analítica (PCR en ascenso, leucocitosis) y principalmente en edades gestacionales tempranas se podría valorar la realización de una amniocentesis para diagnosticar infección/inflamación intraamniótica subclínica e iniciar de forma precoz un tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Ante la sospecha o diagnóstico de infección intraamniótica subclínica (glucosa  $< 5$  mg/dl y/o Gram con visualización de gérmenes) se iniciará tratamiento antibiótico de amplio espectro que cubra al *Streptococcus agalactiae* tipo B y a la micoplasma genital. La combinación ampicilina 2 g/6 h EV + ceftriaxona 1 g/12 h EV + claritromicina 500 mg/12 h VO cubriría los gérmenes habitualmente aislados en la infección intraamniótica subclínica (263). Existen otras combinaciones terapéuticas igualmente eficaces.

Ante la confirmación microbiológica de infección intraamniótica subclínica la finalización de la gestación vendrá condicionada por el tipo de germen, la edad gestacional y la situación clínica materna y fetal.

Así, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* tipo B, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans* son los gérmenes más agresivos en los que se ha descrito riesgo de sepsis materna, ingreso en UCI y mayor morbilidad neonatal y materna. Sin embargo, *Ureaplasma spp.*, el germen más frecuente, no es patógeno a nivel materno ni neonatal.

Antes finalizar la gestación en pacientes sin corioamnionitis clínica, será importante valorar la edad gestacional, así como las consecuencias neonatales de la prematuridad.

Por último, es clave valorar la situación clínica materna y fetal. Así, será indicación de finalización de la gestación, independientemente de la edad gestacional, la corioamnionitis clínica y la pérdida del bienestar fetal. Una de las opciones terapéuticas en el caso de corioamnionitis clínica es la combinación de piperacilina-tazobactam 4 g/ 6 h EV + claritromicina 500 mg /12 h VO (263), aunque existen otras también eficaces. La combinación clásica con ampicilina y gentamicina no cubre la mayoría de los gérmenes identificados en la infección intraamniótica. En estos casos es preferible la opción a parto vaginal siempre que se prevea un parto rápido (< 12 h) (264).

## 6.5. INTERVENCIONES ANTENATALES QUE REDUCEN EL PARTO PRETÉRMINO Y MEJORAN EL PRONÓSTICO DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

### 6.5.1. Reposo en cama

El reposo en cama (reposo absoluto) en embarazos únicos con amenaza de parto pretérmino no reduce el parto pretérmino. En embarazos múltiples se desconoce el efecto (beneficio o perjuicio) (265).

No se recomienda el **reposo absoluto** en embarazos únicos en la amenaza de parto pretérmino (calidad moderada-alta. Nivel de recomendación fuerte).

### 6.5.2. Hidratación

El estado de hidratación en gestantes con amenaza de parto pretérmino no es diferente a la de las gestantes sin síntomas por lo que no existe evidencia científica que recomiende la hidratación en el manejo de la amenaza de parto pretérmino (266).

No se recomienda la **sueroterapia** para hidratación en la amenaza de parto pretérmino (calidad baja. Nivel de recomendación fuerte).

### 6.5.3. Corticoides antenatales

Es una de las pocas intervenciones antenatales que ha demostrado mejorar los resultados neonatales.

No existe evidencia científica que recomiende la **administración profiláctica** de corticoides en gestantes **asintomáticas**. **Únicamente** está recomendada su administración en aquellas gestantes con un riesgo de **parto inminente** en los siguientes 7 días, como las gestantes con amenaza de parto pretérmino.

La **administración de una tanda de corticoides (2 dosis)** entre las **24.0 y 34.0 semanas** (267) se ha asociado a un descenso de la morbilidad neonatal y la mortalidad, principalmente si el parto se produce en las siguientes 24 y 48 h de su administración: reduce el riesgo de muerte perinatal (RR 0,72; IC 95% 0,58-0,89), muerte neonatal (RR 0,69; IC 95% 0,59-0,81), dificultad

tad respiratoria (RR 0,66; IC 95% 0,56-0,77), dificultad respiratoria moderada/severa (RR 0,59; IC 95% 0,38-0,91), hemorragia intraventricular (RR 0,55; IC 95% 0,40-0,76) y enterocolitis necrotizante (RR 0,5; IC 95% 0,32-0,78), necesidad de ventilación mecánica (RR 0,68; IC 95% 0,56-0,84) e infecciones sistémicas en las primeras 48 h de vida (RR 0,60; IC 95% 0,41-0,88).

Sin embargo, los corticoides antenatales no tienen ningún efecto sobre la displasia pulmonar, el peso al nacimiento, la muerte en la infancia, el retraso en el neurodesarrollo en la infancia o la muerte en la edad adulta. Tampoco aumentan el riesgo de corioamnionitis, endometritis o muerte materna (267). Los recién nacidos cuyas madres recibieron corticoides antenatales tienen menos probabilidad de desarrollar parálisis cerebral que aquellos cuyas madres recibieron placebo (RR 0,60; IC 95% 0,34-1,03) (5 ensayos, 904 niños) (268).

Los estudios que evalúan el impacto neonatal de administrar **corticoides de recuerdo** varían en el número de dosis administradas, así como en el intervalo de administración entre dosis (cada 7 o 14 días). A pesar de la variabilidad en los diferentes estudios, la evidencia científica sugiere que la administración de corticoides de recuerdo en gestantes en las que persiste el riesgo de parto pretérmino tras 7 o más días desde la tanda (2 dosis) inicial reducen el dificultad respiratoria (RR 0,83; IC 95% 0,75-0,91) y la morbilidad neonatal severa (RR 0,84; IC 95% 0,75-0,94) (10 ensayos clínicos con 4.730 gestantes y 5.700 neonatos). Aunque algunos estudios habían reportado un menor peso al nacimiento (principalmente a partir de 4 dosis de recuerdo [269]), menor tamaño y menor circunferencia cefálica, estas diferencias no se confirmaron cuando el peso al nacimiento se ajustó por edad gestacional al parto. En el seguimiento a los 2-3 años (4 estudios, 4.170 niños) no existen diferencias en relación a mortalidad, supervivencia libre de secuelas, morbilidad mayor respecto dosis de recuerdo o no, aunque faltan estudios a largo plazo que evalúen si existe algún efecto (270,271). Este efecto beneficioso en la morbilidad respiratoria a corto plazo se ha ratificado en posteriores metaanálisis (11 ensayos 4.895 mujeres y 5.975 niños). Los corticoides repetidos (1 o 2 dosis) en mujeres en las que persiste el riesgo de parto pretérmino 7 o más días después de la tanda inicial, presentan menor riesgo de dificultad respiratoria (RR 0,82 (IC 95% 0,74-9,90) siendo menor el número de niños a tratar (NNT 16, IC 95% 11-29) (evidencia alta). El riesgo de morbilidad grave (0,88 IC 95% 0,80-0,97) o enfermedad pulmonar severa (0,83 IC 95% 0,72-0,97) fue menor en los que recibieron corticoides repetidos (evidencia moderada). No se encontraron diferencias para otros resultados neonatales graves (hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrotizante ni alteración neurodesarrollo en la infancia (evidencia moderada/alta). Dichos efectos observados fueron independientes de las dosis de recuerdo administradas (1 o 2 dosis) (272).

En **edades gestacionales periviables (23.0-23.6 semanas)** se ha observado una reducción de la mortalidad, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante y alteración en el neurodesarrollo, esta última cuando se ha evaluado a los 18-22 meses de vida (267). Ante el riesgo de parto inminente entre las 23.0 y 23.6 semanas, la Sociedad Española de Neonatología recomienda el traslado de la paciente a un centro nivel III e inicio de corticoides antenatales. En estos casos se tendrá en cuenta la opinión de la familia, así como se valorarán factores de riesgo asociados (sexo, pluralidad, crecimiento intrauterino, malformaciones asociadas) (273).

La administración de **corticoides antenatales en edades gestacionales tardías (34.0-36.6 semanas)**, se ha asociado a una reducción de complicaciones respiratorias en las primeras 72 horas de vida aunque la hipoglicemia neonatal es más frecuente en este grupo tratado con corticoides (274,275). Existe controversia respecto a la utilización de corticoides antenatales a estas edades

gestacionales tardías. El grupo de expertos de la FIGO recomienda la administración de una tanda (2 dosis) de betametasona en gestantes entre las 34.0 y 36.6 semanas con riesgo de parto en los siguientes 7 días que no han recibido una tanda previa por otra indicación. No obstante, falta seguimiento a largo plazo de estos niños tratados de forma tardía (276).

Respecto la administración de corticoides a término previo a una cesárea electiva, aunque existen estudios que observan diferencias significativas en el riesgo de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria e ingreso en UCIN por morbilidad respiratoria entre los recién nacidos cuyas madres recibieron corticoides antes de una cesárea electiva y los que recibieron placebo (menor riesgo en el grupo que recibió corticoides) (4 estudios, 3.956 gestantes y 3.893 recién nacidos) la calidad de los estudios es baja. El hecho que el evento en sí (dificultad respiratoria, ingreso en UCIN por morbilidad respiratoria) sea infrecuente limita la implementación de esta intervención en las cesáreas electivas a término (277). En este punto, la recomendación más firme es evitar las inducciones/cesáreas electivas antes de las 39.0 semanas.

No existen evidencia de que un tipo de corticoide (betametasona o dexametasona) sea superior al otro respecto eficacia, salvo por el riesgo de corioamnionitis que es menor en gestantes tratadas con betametasona (Tabla VI).

TABLA VI  
MANEJO DE CORTICOIDES ANTENATALES

Corticoides	
<b>Tipos</b>	Betametasona o dexametasona
<b>Posología</b>	- Betametasona: 2 dosis de 12 mg intramuscular con 24 h de diferencia. - Dexametasona: 4 dosis de 6 mg endovenosa cada 12 h.
<b>Monitorización</b>	- Debido al efecto hiperglicemiante de los corticoides, en gestantes con diabetes preges-tacional y diabetes gestacional insulinizada será importante monitorizar las glicemias y ajustar la pauta de insulina.

Todas estas recomendaciones pueden aplicarse a embarazos múltiples ya que no existe evidencia que muestre diferencias en el efecto de los corticoides antenatales en este subgrupo (267).

El principal inconveniente con la administración de corticoides antenatales es la mala predicción del parto pretérmino. Únicamente un 10% de las gestantes que ingresan en nuestros hospitales con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino paren en los siguientes 7 días. La mayoría, más del 70%, acaban pariendo casi a término o a término. Cada vez existen más estudios que observan un mayor riesgo de hándicap neurológico y alteración en el neurodesarrollo en neonatos expuestos a corticoides antenatales que nacieron a término (278). De ahí, la importancia de una buena predicción del parto pretérmino en mujeres con síntomas, para evitar un sobretratamiento no exento de consecuencias médicas, sociales y económicas innecesarias y difícilmente cuantificables.

No se recomienda la **administración profiláctica de corticoides** en gestantes asintomáticas sin riesgo “inminente” de parto (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**)  
Se recomienda la **administración antenatal de una tanda (2 dosis de betametasona o 4 de dexametasona)** de corticoides en mujeres con amenaza de parto pretérmino, entre las **24.0 y 34.0 semanas** de gestación, en las que se **prevea un parto en los siguientes**

**7 días (calidad alta. Nivel de recomendación fuerte).** Será cada centro, de forma individualizada, el que valorará administrar corticoides antenatales hasta las 34.6 semanas. Se recomienda **repetir** la administración de **corticoides (1 o 2 dosis) antes de las 34.0 semanas de gestación** únicamente en mujeres en las que persiste el riesgo de parto pretérmino 7 o más días después de la tanda inicial (**calidad moderada/alta. Nivel de recomendación fuerte**).

A la falta de mayor evidencia científica, reservaremos el número de dosis de recuerdo al mínimo evitando la administración semanal de forma sistemática y hasta un **máximo de 3 dosis de recuerdo (calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte)**.

Si se prevé un parto inminente entre las 23.0 y 23.6 semanas, se derivará a la paciente a un centro nivel III y se recomendará la administración de corticoides antenatales, valorando juntamente con los padres y neonatólogos el pronóstico neonatal según el centro y otros factores de riesgo asociados (sexo, pluralidad, malformaciones asociadas, crecimiento intrauterino) (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

Todas estas recomendaciones pueden aplicarse a **embarazos múltiples** ya que no existe evidencia que muestre diferencias en el efecto de los corticoides antenatales (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

La evidencia científica respecto la administración de corticoides entre las **34.0-36.6 semanas o previos a cesárea electiva a término** no es suficiente para hacer una recomendación (**calidad moderada. Nivel de recomendación débil**).

#### 6.5.4. Sulfato de magnesio

Por su efecto neuroprotector, los recién nacidos prematuros nacidos de madres que han recibido sulfato de magnesio antes del parto tienen menos probabilidad de presentar parálisis cerebral que los niños de madres que recibieron placebo (RR 0,68; IC 95% 0,54-0,87) (5 ensayos, 5 metaanálisis) (271). Así, el sulfato de magnesio, cuando se administra antes del parto pretérmino, reduce de forma significativa el riesgo de parálisis cerebral a los 2 años (279). Además, es una estrategia costo-efectiva (280).

La administración de sulfato de magnesio debería reservarse a aquellas gestantes en las que se sospeche un parto inminente en las siguientes 24 h. Dicha recomendación es válida tanto para embarazos únicos como múltiples.

No existe un consenso claro internacional respecto a la edad gestacional máxima de administración (hasta 29.6-33.6 semanas), la duración de la dosis de mantenimiento (12-24 h) o la posibilidad de retratamiento (279,281). Se ha reportado que el número necesario de gestantes a tratar para reducir el riesgo de parálisis cerebral neonatal es de 56 si se administra antes de las 32-34 semanas (282,283).

La dosis recomendada suele ser un bolus inicial de 4 g endovenoso seguido de una perfusión de mantenimiento de 1 g/h endovenoso (270) (Tabla VII). Se ha cuestionado la dosis de mantenimiento en el sulfato de magnesio. Algunos estudios sugieren que el bolus de 4 g inicial podría ser suficiente para conseguir el efecto neuroprotector (284). Están en marcha estudios randomizados para dar respuesta a la dosis óptima de sulfato de magnesio a utilizar en la prevención de la parálisis cerebral.

Se recomienda utilizar **sulfato de magnesio** como neuroprotector, cuando se prevea un parto inminente antes de las **32.0 semanas** de gestación (**calidad alta. Nivel de**

**recomendación fuerte**). Será cada centro, de forma individualizada, el que valorará su administración entre las 32.0-34.0 semanas.

En ausencia de mayor evidencia, recomendaremos administrar el sulfato de magnesio (**bolus 4 g endovenoso seguido de perfusión 1 g/h**) al menos **4 h** antes de la finalización de la gestación (**calidad moderada. Nivel de recomendación débil**).

TABLA VII  
MANEJO DEL SULFATO DE MAGNESIO

<b>Posología</b>	- Dosis inicial: bolus de 4 g EV(en 20-30 minutos). - Dosis de mantenimiento: infusión de 1 g/h EVdurante 12 h
<b>Efectos secundarios</b>	A dosis altas, disminución del reflejo osteotendinosos patelar, depresión respiratoria y oliguria. Con las dosis recomendadas estos efectos secundarios son raros.
<b>Monitorización</b>	- A las 12 h del inicio de su administración debería valorarse la necesidad de su mantenimiento. Si no se prevé un parto inminente debería suspenderse la perfusión de sulfato de magnesio para esta indicación. - Antes y durante el tratamiento se realizarán controles de la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca y respiratoria, reflejo patelar, saturación de oxígeno (pulsioximetría) así como de la diuresis.

### 6.5.5. Tocolíticos

Los tocolíticos no reducen el riesgo de parto pretérmino, pero retrasan el parto 48 h con el objetivo de que corticoides y sulfato de magnesio puedan ser administrados, y las gestantes puedan ser derivadas a un centro terciario con disponibilidad de UCIN. Los tocolíticos no han demostrado mejorar los resultados neonatales.

Los **tolíticos más utilizados** en la actualidad son los bloqueantes del canal del calcio (nifedipino), antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban) y fármacos antiinflamatorios no esteroideos como los inhibidores de las prostaglandinas (indometacina). Los betabloqueantes (ritodrine) deberían ser evitados al existir alternativas igual de eficaces con mejor perfil de seguridad.

Respecto al **tolítico de elección**, el nifedipino y el atosiban presentan un perfil de eficacia similar (285). Ninguno de los dos mejora los resultados perinatales (mortalidad perinatal, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante) (286), y aunque el perfil de seguridad de atosiban es mejor que nifedipino, ya que se asocia a menor morbilidad materna, es un fármaco de administración endovenosa, a diferencia del nifedipino que se administra de forma oral.

La indometacina es el fármaco de elección cuando los síntomas aparecen en edades gestacionales precoces (< 24 semanas). Sin embargo, administrada más allá de las 32 semanas de gestación se asocia a un cierre prematuro del ductus arterioso.

En relación a la **combinación de fármacos**, la combinación de sulfato de magnesio con agonistas betaadrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio deberían evitarse ya que aumentan el riesgo de complicaciones maternas. Es segura la combinación de sulfato de magnesio y antagonistas de los receptores de la oxitocina o inhibidores de las prostaglandinas (287). No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de terapias combinadas con antagonistas de los receptores de la oxitocina y agentes bloqueantes del calcio en retrasar el parto pretérmino (288).

Por último, la **tocólisis de mantenimiento (> 48 h)** no ha demostrado retrasar el parto o mejorar los resultados neonatales (271).

Se recomienda utilizar **tocólisis durante 48 h** con el objetivo de que corticoides y sulfato de magnesio puedan ser administrados en gestantes con amenaza de parto pretérmino (**calidad alta. Nivel de recomendación fuerte**).

Aunque la **tocólisis de mantenimiento (> 48 h)** no ha demostrado retrasar el parto ni mejorar los resultados neonatales (calidad evidencia alta), en edades gestacionales precoces y siempre habiendo descartado contraindicaciones a la tocólisis podría valorarse un nuevo ciclo de tocólisis si reinicio de dinámica uterina (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**).

Como **contraindicaciones para el uso de los tocolíticos** se encuentran la pérdida del bienestar fetal, la sospecha de desprendimiento de placenta, la corioamnionitis clínica o la inestabilidad materna.

**Tipos de tocolíticos** (Tabla VIII):

- a) **Nifedipino**: la mayoría de literatura reportada se refiere a la posología en cápsulas orales. Aunque en la actualidad existe la posología en forma de solución oral. Los estudios de farmacocinética realizados muestran una mayor biodisponibilidad y una menor variabilidad interindividual con la solución oral. La solución oral dispone de la autorización para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino por la AEMPS por lo que no requiere documentación de uso fuera de indicación, documento que sí es necesario en el caso de utilizar la posología en cápsulas orales.
- b) **Antagonista de la oxitocina**: fármaco de elección en gestaciones múltiples, gestantes cardiopatas y aquellas con tratamiento antihipertensivo de base. Se administra en ciclos de 48 h. Según la ficha técnica podría repetirse hasta un total de 3 ciclos.
- c) **Inhibidor de las prostaglandinas**: tocolítico de elección por debajo de las 24.0 semanas y en cuadros de incompetencia cervical.

### 6.5.6. Progesterona

No existe evidencia suficiente para recomendar la administración de progesterona como tratamiento de mantenimiento en la amenaza de parto pretérmino (289).

A nivel nacional en 2016 (290), Palacio y cols. publicó un ensayo clínico randomizado multicéntrico doble ciego que evaluaba si la progesterona vaginal (200 mg/24 h) reducía el riesgo de parto pretérmino espontáneo en gestantes con amenaza de parto pretérmino que al alta médica presentaban una longitud cervical ecográfica  $\leq 25$  mm. El estudio concluyó que la progesterona no reducía el riesgo de parto pretérmino espontáneo, no alargaba la latencia desde el alta al parto ni la edad gestacional al parto y no mejoraba los resultados perinatales respecto de un placebo.

No se recomienda el uso de **progesterona** en gestantes tras un episodio de amenaza de parto pretérmino tratado (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

### 6.5.7. Pesario

Hasta el momento, únicamente se ha publicado un ensayo clínico nacional (291) que ha evaluado la eficacia del pesario en la reducción del parto pretérmino en gestantes con amenaza de parto pretérmino y una longitud cervical ecográfica corta al alta médica. En las gestantes con pe-

sario, Pratorona y cols. no observaron una reducción del parto pretérmino espontáneo antes de las 34.0 semanas ni una mejoría en los resultados perinatales. Pero sí observaron una disminución del parto pretérmino antes de las 37.0 semanas.

TABLA VIII  
TIPOS DE TOCOLÍTICOS

	Nifedipino	Antagonistas receptores de oxitocina	Indometacina
<b>Posología</b>	<p><b>Solución oral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosis inicial 2 ml (10 mg) vía oral seguido de 3 ml/6 h (15 mg) durante 48h (autorizado hasta 72 h). Si no respuesta al tratamiento inicial: añadir dosis de rescate 1,5 ml (7,5 mg) cada 15 min la primera hora (hasta un máximo de 4 dosis de rescate). No se deberá superar los 32 ml (160 mg) al día.</li> </ul> <p><b>Cápsulas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosis inicial de 20 mg vía oral seguida de 10-20 mg cada 4-6 h (dosis máxima 120 mg/d). Si no existe respuesta al tratamiento inicial puede añadirse 10 mg de dosis de rescate a los 20 minutos de la primera dosis y 10 mg en los siguientes 20 minutos (máximo 40 mg durante la primera hora). Si después de esta segunda dosis de rescate no hay respuesta, estaría indicado substituir el tocolítico a uno de administración endovenosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolus en 1 minuto de 0,9 ml de solución de 7,5 mg/ml (dosis total 6,75 mg)</li> <li>- Infusión de 2 viales de 5 ml (de 7,5 mg/ml) diluidos en 100 ml. Velocidad de infusión de 24 ml/h = 300 mcg/min (o 18 mg/hora) durante 3 horas = 54 mg.</li> <li>- Infusión de 2 viales de 5 ml (de 7,5 mg/ml) diluidos en 100 ml. Velocidad de infusión de 8 ml/hora = 100 mcg/min (o 6 mg/hora) durante 45 horas = 270 mg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dosis inicial de 100 mg vía rectal + 50 mg vía oral, posteriormente, 50 mg/6 h vía oral.</li> </ul>
<b>Efectos secundarios</b>	A dosis altas, disminución del reflejo osteotendinosos patelar, depresión respiratoria y oliguria. Con las dosis recomendadas estos efectos secundarios son raros.	- Escasos, aunque se ha descrito dolor torácico.	- Cefalea, mareos, vómitos, diarrea, estreñimiento (constipación), irritación del recto.
<b>Monitorización</b>	Control de pulso y tensión arterial cada 30 minutos la primera hora o mientras se utilice terapia intensiva. Si se estabiliza el cuadro, El control de las constantes se individualiza según el centro.	Control de tensión arterial y pulso cada 8 horas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar &gt; 32 semanas por restricción del ductus arterioso y oligoamnios.</li> <li>- En caso de administración requerirá de una monitorización ecográfica del líquido amniótico y del ductus arterioso (27.0-31.6 semanas).</li> <li>- Podría enmascarar un cuadro de corioamnionitis clínica por su efecto antiipirógeno.</li> </ul>

Están en marcha nuevos ensayos clínicos (292) que ayudarán a dar una recomendación más firme sobre la indicación del pesario cervical en este subgrupo de gestantes.

En el momento actual, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso del pesario en gestantes tras un episodio de amenaza de parto pretérmino tratado (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

### 6.5.8. Antibióticos

No se recomienda la administración indiscriminada de antibióticos profilácticos en las gestantes con amenaza de parto pretérmino, ya que a largo plazo se ha observado en los niños un aumento del riesgo de parálisis cerebral respecto aquellos cuyas madres recibieron placebo (RR 1,82; IC 95% 0,99-3,34) (1 ensayo, 3.173 niños) (268).

No se recomienda la administración profiláctica de antibióticos en gestantes con amenaza de parto pretérmino (**calidad evidencia alta. Grado recomendación fuerte**).

Se recomienda el uso de antibióticos en mujeres con amenaza de parto pretérmino en el tratamiento de la infección intraamniótica subclínica y corioamnionitis clínica (**calidad evidencia alta. Nivel de recomendación fuerte**).

## 6.6. INTERVENCIONES INTRAPARTO QUE MEJORAN EL PRONÓSTICO DE LOS FETOS PREMATUROS

### 6.6.1. Transferencia a centro nivel III con disponibilidad de UCIN. Comunicación y coordinación multidisciplinaria

Los neonatos prematuros son un grupo vulnerable a los cambios en la temperatura ambiental, tienen mayor riesgo de hipoglicemia, infecciones y dificultades en la lactancia materna. En el parto de un feto prematuro es básica la buena comunicación y coordinación multidisciplinaria: entre obstetras y neonatólogos para confirmar la disponibilidad de espacio en la UCIN, informar de las condiciones obstétricas, semanas de gestación, tratamiento recibido, así como pronóstico del parto. Entre neonatólogos y matronas para confirmar disponibilidad del material necesario en sala de partos, reanimación para el momento del nacimiento y disponibilidad de un obstetra/residente que atienda el parto. Entre obstetras y anesestesiólogos para informar de la vía del parto y las potenciales complicaciones que se puedan prever con el objetivo de optimizar el abordaje anestésico. Idealmente el neonatólogo debería estar en la sala de partos para valorar la estabilidad del recién nacido al nacimiento e iniciar los primeros cuidados.

### 6.6.2. Vía del parto en los fetos prematuros

En los partos en presentación podálica que se producen más allá de las 23.0 semanas y antes de las 26.0 existe controversia respecto la vía del parto.

El último metaanálisis (293) que incluye únicamente estudios observacionales sugiere la cesárea como vía de elección ya que dicho metaanálisis observó una menor incidencia de mortalidad intraparto, mortalidad neonatal, hemorragia intraventricular y trauma obstétrico. Sin embargo, el abordaje por cesárea se asoció a un aumento de las complicaciones respiratorias neonatales (dificultad respiratoria, necesidad de surfactante y de soporte respiratorio con presión positiva), así como la morbilidad materna (aumento de hemorragia posparto y de infección puerperal).

La edad gestacional y la presentación fetal son claves para decidir la vía del parto:

- Si el parto se produce **a partir de las 26.0 y antes de las 37.0 semanas** la vía del parto la determinará la presentación fetal:
  - o Si cefálica se optará por parto vaginal como vía de elección en ausencia de contraindicaciones maternas o fetales a la vía vaginal.
  - o En cambio, en presentaciones no cefálicas, la cesárea será el abordaje de elección del parto.
- En gestaciones entre las **23.0 y 25.6 semanas**:
  - o Cuando la presentación es cefálica, la vía de elección, salvo contraindicaciones maternas o fetales, es la vía vaginal.
  - o Dada la falta de evidencia clara, a la hora de decidir la vía del parto pretérmino entre 23.0-25.6 semanas en presentación podálica, nuestra recomendación será individualizar la situación en cada caso por los profesionales que atienden el parto valorando la edad gestacional, la progresión del parto, la experiencia del profesional que atiende dicho parto, y las características de la paciente (nulípara/multípara/antecedente cesárea previa).
  - o En el caso de situaciones no longitudinales a estas edades gestacionales tempranas el abordaje por cesárea es el de elección.

Se recomienda, ante gestaciones entre **23-25.6 semanas en presentación podálica, individualizar** la situación en cada caso por los profesionales que atienden el parto valorando la edad gestacional, la progresión del parto, la experiencia del profesional que atiende dicho parto, y las características de la paciente (nulípara/multípara/antecedente cesárea previa) (**calidad baja. Nivel de recomendación débil**).

## 6.7. INTERVENCIONES POSPARTO QUE MEJORAN EL PRONÓSTICO DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS: MEJOR TRANSFERENCIA A LA VIDA EXTRAUTERINA

### 6.7.1. Temperatura en sala de partos

Mantener una temperatura ambiental correcta en la sala de partos, cubrir la cabeza del bebé, promover el contacto piel con piel de la madre, utilización de bolsas isotérmicas en recién nacidos prematuros de menos 32 semanas o < 1.500 g previamente atemperadas a 26 °C, así como el calentamiento de la cuna son métodos simples que ayudan a mantener la temperatura corporal del bebé (294).

Las intervenciones que han mostrado una reducción de la hipotermia del recién nacido prematuro o con bajo peso son las bolsas isotérmicas, colchones precalentados y el contacto piel con piel (295) (25 estudios con 2.433 recién nacidos). En concreto, la utilización de bolsas isotérmicas regula la temperatura media corporal al ingreso en la UCIN y en las primeras 2 h después del parto y evita la hipotermia (definida como temperatura corporal < 36,5 °C o temperatura piel < 36 °C) (RR 0,67; IC 95% 0,62-0,72) (13 estudios).

Para mantener la temperatura corporal del recién nacido prematuro, se recomienda mantener una **temperatura ambiental correcta** en sala de partos y empezar medidas directas sobre el neonato tan pronto haya nacido, sin esperar el pinzamiento del cordón umbilical (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

Entre las medidas a realizar directamente sobre el recién nacido prematuro para evitar su enfriamiento se recomienda utilizar **bolsas isotérmicas en recién nacidos prematuros < 32 semanas o < 1.500 g previamente atemperadas a 26° C**. Si no es necesaria la bolsa por la edad gestacional, se cubrirá el cuerpo con mantas o sábanas secas precalentadas (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

En función de la edad gestacional y si la estabilidad del neonato lo permite (esta última valorada por el neonatólogo que asiste al parto), en los casos que sea posible se favorecerá el contacto **piel con piel** (ejemplo > 35 semanas o algunos casos de 32.0-34.6 semanas si recién nacido estable) (**calidad moderada. Nivel de recomendación fuerte**)

#### CLAMPAJE TARDÍO DEL CORDÓN UMBILICAL

El clampaje precoz de cordón umbilical ha sido la práctica habitual en el manejo del recién nacido prematuro en los últimos años ya que permitía una rápida transferencia del recién nacido al cuidado neonatal. Sin embargo, iniciar el cuidado neonatal mientras se espera al clampaje del cordón ha demostrado ser una práctica que mejora los resultados neonatales. Además, retrasar el clampaje del cordón umbilical permite aumentar el flujo de sangre procedente de la placenta y el cordón umbilical y mejora la transición del recién nacido a la vida extrauterina.

El clampaje tardío del cordón umbilical en el recién nacido prematuro reduce el riesgo de presentar hemorragia intraventricular (RR 0,83; IC 95% 0,70-0,99, 15 estudios, 2.333 niños). No obstante, cuando se tiene en cuenta el grado de severidad de la hemorragia, el clampaje tardío no reduce el riesgo de hemorragia intraventricular grado 3, 4 (RR 0,94; IC 95% 0,63-1,39, 10 estudios 2.058 niños).

La revisión de la Cochrane que incluye 48 estudios con 5.721 niños nacidos entre las 24-36.6 semanas (excluyendo múltiples) concluyó que el clampaje tardío reducía el número de niños que mueren antes del alta (media RR 0,73; IC 95% 0,54-0,98, 20 estudios, 2.680 niños). Sin embargo, no influía en el riesgo de enfermedad pulmonar crónica (RR 1,04; IC 95% 0,94-1,14), (6 estudios, 1.644 niños) (296).

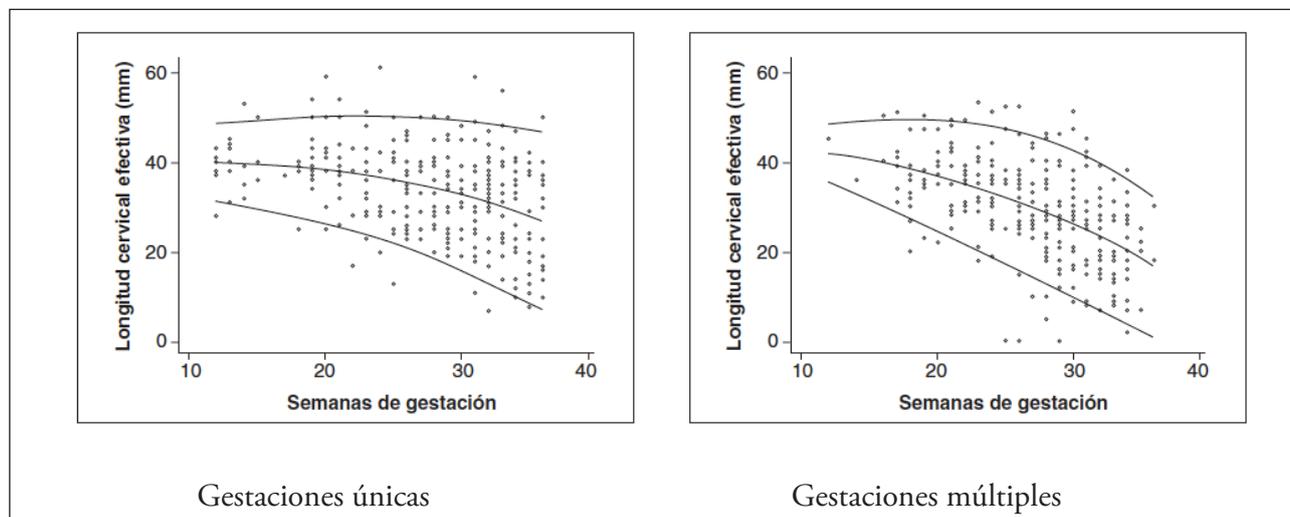
Por el momento, no existe suficiente evidencia que compare el “milking” de cordón umbilical con el clampaje tardío o precoz.

Se recomienda el clampaje tardío del cordón umbilical (mínimo 30 segundos) si el estado del prematuro lo permite. La estabilidad neonatal será valorada por el neonatólogo presente, en condiciones óptimas, en sala de partos (**calidad baja-moderada. Nivel de recomendación fuerte**).

## 7. ANEXOS

### 7.1. ANEXO. CURVAS DE NORMALIDAD DE LONGITUD CERVICAL

Curvas de normalidad de longitud cervical (mm) para gestaciones únicas y múltiples (239):



### 7.2. ANEXO 2. PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE GAP SEGO DE LA SECCIÓN DE MEDICINA PERINATAL

#### 7.2.1. Introducción

Las GAP son un “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes” (297). La SEGO desarrolla el programa de GAP con el objetivo de garantizar la equidad de atención sanitaria en su ámbito de influencia, científico y territorial, de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible.

Siguiendo el camino ya comenzado por otras secciones de la SEGO, el presente documento pretende desarrollar un procedimiento de elaboración de las GAP SEGO a cargo de la Sección de Medicina Perinatal (SEMEPE), de acuerdo con las recomendaciones publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (298).

#### 7.2.2. Misión y valores

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las GAP SEMEPE son:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.
- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.
- Fiabilidad: estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- Consenso: elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- Transparencia: concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final. De acuerdo con las recomendaciones (298), deben aparecer identifica-

das en la GAP todas las personas implicadas en la elaboración del documento, junto una declaración de potenciales conflictos de intereses.

### 7.2.2. Procedimiento de elaboración de las GAP SEGO-SEMEPE

La SEMEPE de la SEGO asume la coordinación de la elaboración de las GAP SEGO-SEMEPE en el ámbito de la Medicina Perinatal, atendiendo a las demandas y necesidades de los profesionales.

#### 7.2.2.1. Equipo de trabajo

La SEMEPE de la SEGO propondrá un equipo de trabajo para cada proceso asistencial (GAP).

- Autores: idealmente compuesto por 2 socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.
- Revisores: idealmente compuesto por 3-5 socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.
- Asesores externos: idealmente compuesto por socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.
- Coordinadores: idealmente compuesto por 1-2 miembros de la Junta Directiva de la SEMEPE u otros socios de la SEGO en los que se delegue esta tarea.

#### 7.2.2.2. Plan de trabajo

- La Junta Directiva de la SEMEPE designa a los coordinadores de la GAP y propone a un número pertinente de autores, revisores y asesores externos, de acuerdo a las características propias de cada guía, entre miembros de la SEGO con reconocida experiencia en el tema.
- Los autores son los responsables de:
  - Formulación de las preguntas clínicas.
  - Búsqueda y selección de la evidencia.
  - Elaboración de un primer documento de recomendaciones.
- Posteriormente, el primer documento es difundido entre los revisores, que realizarán una revisión crítica con el objetivo de sugerir potenciales modificaciones.
- Los autores realizarán una versión final del documento, una vez recibida la evaluación por parte de todos los miembros del comité de revisores.
- Esta versión final será de nuevo sometida a la valoración por parte de los revisores, asesores externos y coordinadores, para proceder a la aprobación final de la GAP SEMEPE.
- Dicho documento es adecuadamente maquetado y difundido, de acuerdo con la normativa de la SEGO, por los servicios centrales de la Sociedad.

### 7.2.3. Metodología

#### 7.2.3.1. Formulación de las preguntas clínicas y búsqueda de la evidencia

Como primer paso, el comité coordinador deberá plantear las preguntas clínicas relevantes que deben aparecer en la GAP, de acuerdo con las normas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados *outcomes*).

Las recomendaciones incluidas en las GAP SEMEPE deben estar basadas de forma prioritaria en resultados publicados por revisiones sistemáticas, estudios científicos de alto impacto y recomendaciones de organismos y asociaciones profesionales nacionales e internacionales de prestigio contrastado, con el fin de garantizar la mayor evidencia científica disponible.

### 7.2.3.2. Evaluación de calidad de la evidencia y fuerza de recomendación

Todas las recomendaciones incluidas en la GAP deben presentar tanto su nivel de evidencia como la fuerza de las recomendaciones.

El Ministerio de Sanidad (298) propone la metodología desarrollada por el grupo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) (299), para evaluar la calidad de la evidencia y formular las recomendaciones en las GAP. El grupo GRADE ha desarrollado una plataforma electrónica denominada Guidelines Development Tool (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/>), que puede facilitar la evaluación de la calidad de la evidencia.

La evidencia disponible para elaborar las recomendaciones debe ser puntuada del 1 a 9:

- Variables claves para tomar una decisión: puntuación de 7 a 9.
- Variables importantes (pero no claves): puntuación de 4 a 6.
- Variables poco importantes: puntuación de 1 a 3.

Calidad de la evidencia. Cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de los ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la tabla IX pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

TABLA IX  
SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); \*\* un RR estadísticamente significativo de  $> 2$  ( $< 0,5$ ), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; \*\*\* un RR estadísticamente significativo de  $> 5$  ( $< 0,2$ ), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez. Fuente: adaptado de (300). RR: riesgo relativo.

Fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles. Ambas categorías pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención (Tabla X).

TABLA X  
SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE RECOMENDACIÓN

	Pacientes	Clínicos	Gestores / planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: adaptado de (301).

### 7.2.3.3. Redacción y edición de las recomendaciones

El objetivo de las GAP SEMEPE es facilitar la asistencia clínica, por lo que deben ser una herramienta práctica y de ágil consulta. Se aconseja una redacción sencilla y precisa, centrada en las recomendaciones de actuación, evitando entrar en el desarrollo de conceptos fisiopatológicos.

De cara a una presentación sistemática y homogénea, se recomienda que las GAP SEGO-SEMEPE estén estructuradas en los siguientes apartados:

1. Justificación.
2. Objetivos.
3. Población diana/excepciones (ejemplo: gestación gemelar).
4. Definiciones.
5. Metodología en la búsqueda de la evidencia. Términos de búsqueda, fuentes de información, etc.
6. Recomendaciones. Desarrollo de las recomendaciones para cada una de las preguntas clínicas planteadas. Todas las recomendaciones deben tener su nivel de evidencia y grado de recomendación. Se aconseja una redacción concisa y directa, basada, en la medida de lo posible, en figuras con algoritmos de decisión de rápida consulta.
7. Tabla resumen de las recomendaciones expuestas.
8. Bibliografía. (Incluida durante el texto de la GAP).
9. Autores: nombre y filiación laboral de los autores, miembros del comité coordinador, comité de revisores y comité de asesores externos.
10. Conflictos de intereses.

En este caso, por razones editoriales, se ha ubicado primero el apartado 9, y se ha puesto la bibliografía al final, por detrás de los conflictos de intereses.

#### 7.2.3.4. *Evaluación por asesores externos y aprobación del documento*

El documento final elaborado por los autores tras las recomendaciones de los revisores externos debe ser evaluado y aprobado por los revisores, asesores externos y coordinadores.

### 2.4. Cronograma y revisión de las GAP SEMEPE

Se propone el siguiente cronograma de trabajo como esquema para la elaboración de las GAP SEMEPE:

Fase 1: elaboración de las preguntas clínicas, búsqueda de la evidencia y elaboración del primer documento por parte del comité coordinador: 4 meses.

Fase 2: revisión y recomendaciones por el comité de revisores: 1 mes.

Fase 3: elaboración del segundo documento por parte del comité de coordinación: 2 meses.

Fase 4: evaluación y aprobación del documento final por parte del comité de asesores externos: 1 mes.

Fase 5: edición y difusión de la GAP SEGO-SEMEPE por parte de los servicios centrales de la SEGO.

La actualización de las GAP SEMEPE es responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Es recomendable actualizar las GAP SEMEPE con una periodicidad bianual, o antes si la evolución científica o tecnológica lo aconseja. Toda actualización por parte del comité de coordinación debe ser de nuevo sometida a evaluación por parte del comité de revisores y aprobada por el comité de asesores externos.

## ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

AUC: área bajo la curva

c17-OHP: caproato de la 17 $\alpha$  hidroxiprogesterona

DHA: ácido docosahexaenoico

DM: diferencia de media

DR: diferencia de riesgo

EPA: ácido eicosapentaenóico

ETS: enfermedad de transmisión sexual

EV: endovenoso

FDA: Food and Drug Administration

FFN: fibronectina fetal

FIGO: Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras

GAP: Guía de Asistencia Práctica

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa muscular

LLETZ: *large loop excision of the transformation zone*

IM: intramuscular

LR: *likelihood ratio*

NST: registro cardiotocográfico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PAMG-1: *placental alpha microglobulin-1*

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

phIGFBP-1: *cervical phosphorylated insuline-like growth factor binding protein-1*

ROC: curva característica operativa del receptor

RR: riesgo relativo

SMFM: Sociedad de Medicina Materno-Fetal Americana

SOGC: Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos

TA: tensión arterial

UCIN: Unidad Cuidados Intensivos Neonatales

VO: vía oral

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Estadística. Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. Semestre enero 2019. Recuperado de: [https://www.inec.es/dyns/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177007&menu=resultados&sec=1254736195442&idp=1254735573002](https://www.inec.es/dyns/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&sec=1254736195442&idp=1254735573002).
- Yoshida S, Martinez J, Lawn JE, Wall S, Souza JP, Rudan I, et al. Setting research priorities to improve global newborn health and prevent stillbirths by 2025. *Journal of global health* 2016;6:010508.
- Lawn JE, Blencowe H, Kinney MV, Bianchi F, Graham WJ. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;36:169-83.
- Sotiriadis A, Petousis S, Thilaganathan B, Figueras F, Martins WP, Odibo AO, et al. Maternal and perinatal outcomes after elective induction of labor at 39 weeks in uncomplicated singleton pregnancy: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:26-35.
- Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to prevent preterm birth. *Frontiers in immunology* 2014;5:584.
- Sociedad Española de Neonatología. Disponible en: <https://www.seneo.es/Publicaciones>.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous pre-term birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:204-10.
- Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:405-15.
- Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: Vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med* 2013;41:27-44.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics TACoO, Gynecologists. Practice bulletin no. 130: Prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964-73.
- Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-21.
- McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576e1-6;discussion e6-7.
- Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015402.
- Menard MK, Newman RB, Keenan A, Ebeling M. Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1429-32.
- Facco FL, Nash K, Grobman WA. Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:253e1-3.
- Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:581e1-6.
- Purisch SE, Turitz AL, Elovitz MA, Levine LD. The effect of prior term birth on risk of recurrent spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2018;35:380-4.
- Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:191-5.
- Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:198-200.
- Kristensen J, Langhoff-Roos J, Wittrup M, Bock JE. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:640-4.
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gómez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: Influence of cone height. *Obstet Gynecol* 1997;90:978-82.
- Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1393-7.
- Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
- Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031-41.
- Airoldi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005;106:553-6.
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:558e1-5.
- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:371-82.
- Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29:665-83.
- Ridout AE, Ibeto LA, Ross GN, Cook JR, Sykes L, David AL, et al. Cervical length and quantitative fetal fibronectin in the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with congenital uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:341e1- e9.
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113 Suppl 3:17-42.
- Martín JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Matthews TJ, Osterman MJ. Births: Final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:1,3-71.
- Hamilton BE, Martín JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1-64.
- Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231-41.

35. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:S125-40.
36. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001055.
37. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2009;114:318-25.
38. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992;56:365-70.
39. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: Variation by ethnic group. *Obstet Gynecol.* 1997;89:206-12.
40. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-6.
41. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2010;27:293-8.
42. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: Retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:313.
43. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89 Suppl 1:S25-33.
44. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: A meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1809-23.
45. Schummers L, Hutcheon JA, Hernández-Díaz S, Williams PL, Hacker MR, VanderWeele TJ, et al. Association of short interpregnancy interval with pregnancy outcomes according to maternal age. *JAMA Intern Med* 2018;178:1661-70.
46. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1317-24.
47. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:60-6.
48. Collins JW, Jr., Hawkes EK. Racial differences in post-neonatal mortality in Chicago: What risk factors explain the black infant's disadvantage? *Ethn Health* 1997;2:117-25.
49. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 2014;345:760-5.
50. Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: The role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S264-6.
51. García-Blanco A, Diago V, Serrano de la Cruz V, Hervás D, Chafer-Pericas C, Vento M. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology* 2017;83:19-24.
52. Lima SAM, El Dib RP, Rodrigues MRK, Ferraz GAR, Molina AC, Neto CAP, et al. 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* 2018;13:e0200594.
53. Watson HA, Carter J, David AL, Seed PT, Shennan AH. Full dilation cesarean section: A risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017;96:1100-5.
54. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:41-56.
55. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:789-801.
56. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *NEJM* 1996;334:567-72.
57. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-30.
58. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseeu A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: Prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:312-7.
59. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:902-7.
60. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq 15$  mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-67.
61. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
62. De Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol* 2005;105:532-6.
63. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1360-5.
64. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for pre-term delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:859-67.
65. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:991-3.
66. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:402-9.
67. Riley L, Frigoletto FD, Jr., Benacerraf BR. The implications of sonographically identified cervical changes in patients not necessarily at risk for preterm birth. *J Ultrasound Med* 1992;11:75-9.
68. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097-103; discussion 104-6.

69. Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:184-7.
70. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, et al. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1996;5:305-9.
71. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: Sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:161-6.
72. Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks' gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998;92:31-7.
73. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:972-8.
74. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: Standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:217-9.
75. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creasas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate* 2005;88:42-5.
76. Leung TN, Pang MW, Leung TY, Poon CF, Wong SM, Lau TK. Cervical length at 18-22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:713-7.
77. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1342-7.
78. Theron G, Schabort C, Norman K, Thompson M, Geerts L. Centile charts of cervical length between 18 and 32 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103:144-8.
79. Haran G, Elbaz M, Fejgin MD, Biron-Shental T. A comparison of surface acquired uterine electromyography and intrauterine pressure catheter to assess uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:412e1-5.
80. Brook I, Feingold M, Schwartz A, Zakut H. Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy-a new diagnostic approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:640-3.
81. Zemlyn S. The length of the uterine cervix and its significance. *J Clin Ultrasound* 1981;9:267-9.
82. Bowie JD, Andreotti RF, Rosenberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy: The vertical cervix. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:737-40.
83. Vaalamo P, Kivikoski A. The incompetent cervix during pregnancy diagnosed by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:19-21.
84. Confino E, Mayden KL, Giglia RV, Vermesh M, Gleicher N. Pitfalls in sonographic imaging of the incompetent uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:593-7.
85. Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in 'at risk' patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:147-52.
86. Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:229-33.
87. Ayers JW, DeGroot RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: Diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):939-44.
88. Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N, Bistricki J. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound* 1988;16:383-91.
89. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:358-62.
90. Lim K, Butt K, Crane JM. No. 257-Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:e151-e64.
91. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD007235.
92. Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: Comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:335-40.
93. Hernández-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1682-9.
94. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: Problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:292-6.
95. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:140-4.
96. Naim A, Haberman S, Burgess T, Navizedeh N, Minkoff H. Changes in cervical length and the risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:887-9.
97. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:234 e1-5.
98. Iams JD. Cervical length-time to report the rate of change? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:443.
99. Salomon LJ, Díaz-García C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: Non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:459-64.
100. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:128e1-12.
101. Fichera A, Pagani G, Stagnati V, Cascella S, Faiola S, Gaini C, et al. Cervical-length measurement in mid-gestation to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic triplet pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:614-20.
102. Rosen H, Hirsch L, Freeman H, Barrett J, Melamed N. The role of serial measurements of cervical length in asymptomatic women with triplet pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:713-9.

103. Pils S, Springer S, Wehrmann V, Chalubinski K, Ott J. Cervical length dynamics in triplet pregnancies: A retrospective cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017;296:191-8.
104. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-trimester cervical length screening among asymptomatic women: An evaluation of risk-based strategies. *Obstet Gynecol* 2015;126:61-6.
105. Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. *BJOG* 2017;124:1038-45.
106. Vintzileos AM, Visser GH. Interventions for women with mid-trimester short cervix: Which ones work? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:295-300.
107. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine, International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128:80-2.
108. Society for Maternal-Fetal Medicine . McIntosh J, Feltoovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B2-7.
109. 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;214:365e1-5.
110. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1060-6.
111. Espinoza J, Goncalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM, et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:346-52.
112. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Goncalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:706-14.
113. Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O, et al. What is amniotic fluid 'sludge'? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:793-8.
114. Benacerraf BR, Gatter MA, Ginsburgh F. Ultrasound diagnosis of meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:570-2.
115. DeVore GR, Platt LD. Ultrasound appearance of particulate matter in amniotic cavity: vernix or meconium? *J Clin Ultrasound* 1986;14:229-30.
116. Sepulveda WH, Quiroz VH. Sonographic detection of echogenic amniotic fluid and its clinical significance. *J Perinat Med* 1989;17:333-5.
117. Sherer DM, Abramowicz JS, Smith SA, Woods JR, Jr. Sonographically homogeneous echogenic amniotic fluid in detecting meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1991;78(8):819-22.
118. Vohra N, Rochelson B, Smith-Levitin M. Three-dimensional sonographic findings in congenital (harlequin) ichthyosis. *J Ultrasound Med* 2003;22:737-9.
119. Kusanovic J, Romero R, Mittal P, Nhan-Chang C, Vaisbuch E, Erez O, et al. OC28.05: Sonographic "sludge" and "pseudo-sludge": microbiologic, molecular, immunologic and histologic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:55.
120. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111-34.
121. Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: Elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging* 1993;15:73-88.
122. Ophir J, Alam SK, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, et al. Elastography: Ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H* 1999;213:203-33.
123. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007;23:255-68.
124. Nowicki A, Dobruch-Sobczak K. Introduction to ultrasound elastography. *J Ultrason* 2016;16:113-24.
125. Garra BS. Elastography: Current status, future prospects, and making it work for you. *Ultrasound Q* 2011;27:177-86.
126. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-84.
127. Hernández-Andrade E, Romero R, Korzeniewski SJ, Ahn H, Aurióles-Garibay A, García M, et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2014;42:159-69.
128. Hernández-Andrade E, Maymon E, Luewan S, Bhatti G, Mehrmohammadi M, Erez O, et al. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18-24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2018;46:489-501.
129. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, et al. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16449.
130. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
131. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74.
132. Dos Santos F, Daru J, Rogozinska E, Cooper NAM. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:657-67.
133. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin-how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG* 2003;110 Suppl 20:66-70.
134. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017;41:445-51.
135. Matthews KC, Gupta S, Lam-Rachlin J, Saltzman DH, Rebarber A, Fox NS. The association between fetal fibronectin and spontaneous preterm birth in twin pregnancies with a shortened cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2564-8.
136. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD006843.

137. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1365-76.
138. Zork N, Gulersen M, Mardy A, Pessel C, Brubaker S, Vink J, et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length < 10 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;1-191.
139. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N, Seed P, Shennan A. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1576-9.
140. Fowler DJ, Nicolaidis KH, Miell JP. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1): A multifunctional role in the human female reproductive tract. *Hum Reprod Update* 2000;6:495-504.
141. Rutanen EM. Insulin-like growth factors in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:163-8.
142. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:57-73.
143. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaidis KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: Development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:549-54.
144. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Library of Medicine (US). Identificador NCT03062020. New tool to predict risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03062020?term=quantitative+fetal+fibronectin&rank=1>.
145. Tran TL, Jwala S, Terenna C, McGregor A, Das A, Baxter JK, et al. Evaluation of additive effect of quantitative fetal fibronectin to cervical length for prediction of spontaneous preterm birth among asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-7.
146. Watson HA, Seed PT, Carter J, Hezelgrave NL, Kuhrt K, Tribe RM, et al. Development and validation of predictive models for QUiPP App v.2: Tool for predicting pre-term birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:348-56.
147. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000262.
148. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: To screen or not to screen. *J Perinat Med* 2017;45:505-15.
149. Sahi SV, Rogozinska E, Sobhy S, Khan KS. Accuracy of tests used to detect infection with Chlamydia trachomatis in asymptomatic pregnant women: A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:375-82.
150. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2:4.
151. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, Limpens J, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta* 2019;79:30-9.
152. Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM, Group VR. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome* 2018;6:117.
153. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun* 2019;10:1305.
154. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: A case-control study. *BJOG* 2019;126:349-58.
155. Smaill FM, Vázquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
156. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A systematic review. *BMC pregnancy and childbirth* 2016;16:336.
157. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *Jama* 2019;322:1195-205.
158. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.
159. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: Analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013;381:223-34.
160. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107:29-36.
161. de la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005;293:1212-22.
162. Committee Opinion No. 721 Summary: Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130:929-30.
163. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of maternal cigarette smoking and smoking cessation with preterm birth. *JAMA Netw Open* 2019;2:e192514.
164. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010078.
165. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:611e1-8.
166. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, Kirby-McDonnell A, Polansky M. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;78:326-9.
167. Rahmati S, Azami M, Badfar G, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-11.
168. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD004905.
169. Nettleton JA. Omega-3 fatty acids: Comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *J Am Diet Assoc* 1991;91:331-7.

170. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG* 2000;107:382-95.
171. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:40-6.
172. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD003402.
173. Makrides M, Best K, Yelland L, McPhee A, Zhou S, Quinlivan J, et al. A randomized trial of prenatal n-3 fatty acid supplementation and preterm delivery. *NEJM* 2019;381:1035-45.
174. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012519.
175. Van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129:327-36.
176. Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Lowdose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:399e1-6.
177. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berghella V. Progesterone and preterm birth prevention: Translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-86.
178. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
179. O'Brien JM. The safety of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate administration for the prevention of preterm birth: An evidence-based assessment. *Am J Perinatol* 2012;29:665-72.
180. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Jr., Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, 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;37:127-36.
181. Walker M. FDA Panel Votes 9-7 to yank makena approval. *MedPage Today* 2019.
182. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, et al. In utero exposure to 17 alfa-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstetrics Gynecol* 2022;226:132 e1-14
183. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
184. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M, Obstetrix Collaborative Research N. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221e1-8.
185. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: An updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019;126:556-67.
186. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
187. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2017;14:e1002390.
188. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016;387:2106-16.
189. Winer N, Bretelle F, Senat MV, Bohec C, Deruelle P, Perrotin F, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:485 e1-10.
190. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124 e1-19.
191. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:235-42.
192. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161-80.
193. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): A randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
194. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: A randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013;120:50-7.
195. Dodd JM, Grivell RM, CM OB, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
196. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:303-14.
197. Senat MV, Porcher R, Winer N, Vayssiere C, Deruelle P, Capelle M, et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:194 e1-8.

198. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:390-9.
199. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
200. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007873.
201. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013;30:283-8.
202. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprak. *NEJM* 2016;374:1044-52.
203. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P, Italian Preterm Birth Prevention Working G. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2317-24.
204. Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): Randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:573-9.
205. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, et al. Pessary compared with vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and cervical length less than 38 mm: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2019;133:459-67.
206. Jin Z, Chen L, Qiao D, Tiwari A, Jaunky CD, Sun B, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1148-54.
207. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
208. Matthew K. Hoffman, MD, MPH1; Rebecca G. Clifton, PhD2; Joseph R. Biggio, MD, MS3; et al. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:340-348.
209. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matalana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3e1-9.
210. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProT-WIN): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1341-9.
211. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145-52.
212. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, Cooper D, Whyte S, Cunningham Burley S, et al. Open randomised trial of the (Arabin) pessary to prevent preterm birth in twin pregnancy with health economics and acceptability: STOPPIT-2-a study protocol. *BMJ Open* 2018;8:e026430.
213. American College of Obstetrics and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2014;123:372-9.
214. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No 373 - Insuffisance cervicale et cerclage cervical. *JOGC* 2019;41:248-63.
215. Debbs RH, de la Vega GA, Pearson S, Sehdev H, Marchiano D, Ludmir J. Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:317e1-4.
216. Burger NB, Einarsson JI, Brolmann HA, Vree FE, McElrath TF, Huirne JA. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: A multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:273e1-12.
217. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:468-73.
218. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181-9.
219. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106-12.
220. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
221. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, Marshalla M, Mastrogiannis D, Della Torre M. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:397e1-10.
222. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical examination-indicated cerclage: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126:125-35.
223. Gulersen M, Bornstein E, Romney A, et al. Cerclage in singleton gestations with an extremely short cervix (<=10 mm) and no history of spontaneous preterm birth. *Am J Obstetrics Gynecol MFM* 2021;3:100430.
224. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:633e1-8.
225. Diago Almela VJ, Martínez-Varea A, Perales-Puchalt A, Alonso-Díaz R, Perales A. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1563-8.
226. Mays JK, Figueroa R, Shah J, Khakoo H, Kaminsky S, Tejani N. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. *Obstet Gynecol* 2000;95:652-5.
227. Monckeberg M, Valdes R, Kusanovic JP, Scheperlel M, Nien JK, Pertossi E, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinatal Med* 2019;47:500-9.
228. Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:788e1-6.

229. Abbasi N, Barrett J, Melamed N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2195-201.
230. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:543-57e1.
231. Berghella V, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2287-90.
232. Sato Y, Hidaka N, Nakano T, Kido S, Hachisuga M, Fujita Y, et al. Efficacy of an Emergency Cervical Cerclage Using Absorbable Monofilament Sutures. *J Pregnancy* 2018;2018:4049792.
233. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:313-20.
234. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:146-51.
235. Hezelgrave NL, Watson HA, Ridout A, Diab F, Seed PT, Chin-Smith E, et al. Rationale and design of SUPPoRT: A multicentre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix. *BMC Pregnancy Child-birth* 2016;16:358.
236. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:10-25.
237. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martínez-Payo C, Ruiz-Antoran B, Adiego-Burgos B, Campillos-Maza JM, et al. Cervical pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:907-15.
238. De Franco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: Is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:233e1-6.
239. Crispi F, Llubra E, Pedrero C, Carreras E, Higuera T, Hermosilla E, et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47:264-71.
240. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:421-6.
241. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:322-9.
242. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:122e1-6.
243. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: A systematic review and cost analysis. *Health technology assessment* 2013;17:1-138.
244. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:431-8.
245. Kuhrt K, Hezelgrave N, Foster C, Seed PT, Shennan AH. Development and validation of a tool incorporating quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous pre-term birth in symptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:210-6.
246. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:442-51.
247. Gómez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-9.
248. Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014;123:1185-92.
249. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaidis KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:368-72.
250. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:426e1-7.
251. Carter J, Seed PT, Watson HA, David AL, Sandall J, Shennan AH, et al. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: Tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:357-67.
252. Cobo T, Aldecoa V, Figueras F, Herranz A, Ferrero S, Izquierdo M, et al. Development and validation of a multivariable prediction model of spontaneous preterm delivery and microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2020;S0002-9378:30241-6.
253. Cobo T, Vives I, Rodríguez-Trujillo A, Murillo C, Ángeles MA, Bosch J, et al. Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:570-9.
254. Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, et al. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intraamniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:441-7.
255. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:125e1-5.

256. Musilova I, Bestvina T, Stranik J, Stepan M, Jacobson B, Kacerovsky M. Transabdominal amniocentesis is a feasible and safe procedure in preterm prelabor rupture of membranes. *Fetal diagnosis and therapy* 2017;42:257-61.
257. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatrics and neonatology* 2018;59:231-7.
258. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gómez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:805-16.
259. Greig PC, Ernest JM, Teot L. Low amniotic fluid glucose levels are a specific but not a sensitive marker for subclinical intrauterine infections in patients in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:365-70; discussion 70-1.
260. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:385.e1-9.
261. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, et al. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;1-131.
262. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee J, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:142e1-22.
263. Johnson CT, Adami RR, Farzin A. Antibiotic therapy for chorioamnionitis to reduce the global burden of associated disease. *Front Pharmacol* 2017;8:97.
264. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:211-6.
265. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012505.
266. Aziz MM, Kulkarni A, Tunde-Agbede O, Benito CW, Oyelese Y. Are women with threatened preterm labor more dehydrated than women without it? *JOGNN* 2018;47:602-7.
267. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
268. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD012077.
269. Freeman CI, Hezelgrave NL, Shennan AH. Antenatal steroids for fetal lung maturity: Time to target more frequent doses to fewer women? *Obstet Med* 2015;8:172-6.
270. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD003935.
271. Rundell K, Panchal B. Preterm labor: Prevention and management. *Am Fam Physician* 2017;95:366-72.
272. Walters A, McKinlay C, Middleton P et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database System Rev* 2022;4(4):CD003935.
273. Zeballos Sarrato G, Avila-Alvarez A, Escrig Fernández R, et al. Guía española de estabilización y reanimación neonatal 2021. Análisis, adaptación y consenso sobre las recomendaciones internacionales. *Anales de pediatría* 2022;96(2):145e1-e9
274. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *NEJM* 2016;374:1311-20.
275. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:i5044.
276. Medicine FWGoGCPiM-F. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Obstet Gynecol* 2019;144:352-5.
277. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD006614.
278. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioural disorders in children. *JAMA* 2020; 323(19):1924-1933.
279. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regen Res* 2018;13:2044-9.
280. Shih STF, Tonmukayakul U, Imms C, Reddihough D, Graham HK, Cox L, et al. Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: A systematic review. *DMCN* 2018;60:543-58.
281. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *JOGC* 2019;41:505-22.
282. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609.
283. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
284. Huusom LD, Wolf HT. Antenatal magnesium sulfate treatment for women at risk of preterm birth is safe and might decrease the risk of cerebral palsy. *BMJ evidence-based medicine* 2018;23:195-6.
285. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:134e1-20.
286. Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2117-24.

287. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD002255.
288. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006169.
289. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006770.
290. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramírez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: A multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG* 2016;123:1990-9.
291. Pratcorona L, Goya M, Merced C, Rodó C, Llurba E, Higuera T, et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:99e1-16.
292. Hermans FJ, Schuit E, Opmeer BC, Oudijk MA, Bekker M, Woiski M, et al. Effectiveness of a cervical pessary for women who did not deliver 48 h after threatened preterm labor (Assessment of perinatal outcome after specific treatment in early labor: Apostel VI trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:154.
293. Grabovac M, Karim JN, Isayama T, Liyanage SK, McDonald SD. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2018;125:652-63.
294. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, Von Xylander S, de Graft Johnson J, Costello A, et al. Born too soon: Care for the preterm baby. *Reproductive Health* 2013;10Suppl1:S5.
295. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004210.
296. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rosselló JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *The Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD003248.
297. Institute of Medicine (US). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust [Internet]. Graham R, et al., editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponible en: <http://www.nap.edu/read/13058/chapter/1>
298. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016. [Citado en febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/?capitulo](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo)
299. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group, 2013. Disponible en: [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/design/client/handbook/handbook.htm](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.htm)
300. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
301. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.