

Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OPSA REGIONALES Américas

Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro



Catalogación en la fuente

Uruguay. Ministerio de Salud. Organización Panamericana de la Salud.

Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro. Montevideo: Ministerio de Salud, 2019. 75 p.

ISBN: 978-9974-8602-4-7

Salud materna. 2. Embarazo. 3. Trabajo de parto prematuro. I. Uruguay.

NLM: WQ 105

Autoridades Ministerio de Salud Pública

Dr. Jorge Basso Ministro de Salud Pública

Dr. Jorge Quian Subsecretario de Salud Pública

Dra. Raquel Rosa Directora General de la Salud

Dr. Gilberto Ríos Sub Dirección General de la Salud

Dra. Ana Visconti Área Programática Salud Sexual y Reproductiva

Dr. Rafael Aguirre Área Programática Salud Integral de la Mujer

Coordinación de la publicación

Dra. Ana Visconti

Dr. Rafael Aguirre

Redacción

Dr. Gerardo Vitureira.

Equipo técnico de trabajo y revisión

Dra. Ana Visconti. Área Programática Salud Sexual y Salud Reproductiva.

MSP / **Dr. Rafael Aguirre.** Área Programática Salud Integral de la Mujer. MSP

Dra. Claudia Romero. Área Programática Niñez. MSP / **Dra. Gabriela Amaya.**

Área Programática Niñez. MSP / **Dra. Andrea Devera.** Departamento Neo-

natología. Hospital de Clínicas / **Obst. Part. Eliana Martínez.** Escuela de Par-

teras / **Dra. María Adriana Iturralde.** Clínica Pediátrica "C". **Dra. Verónica**

Fiol Clínica Ginecotocológica "A". Asociación Uruguaya de Perinatología/

Dr. Juan Pablo Gesuele. Departamento de Neonatología. Centro Hospita-

lario Pereira Rossell / **Dr. Gerardo Vitureira.** Clínica Ginecotocológica "B".

Sociedad Ginecotocológica del Uruguay / **Obst. Part. Leticia Garcia.** Asocia-

ción Obstétrica del Uruguay / **Dr. Sergio Venturino.** Servicio de Pediatría y

Neonatología. ASSE Paysandú / **Dr. Fernando Silvera.** Servicio Neonatología.

Centro Hospitalario Pereyra Rossell. ASSE / **Dra. Coralito Lopez Silva.** Socie-

dad Uruguaya de Pediatría.

Índice

05 Prólogo

06 Introducción

10 Definición de factores de riesgo para el parto prematuro

28 Intervenciones dirigidas a la prevención del parto prematuro

34 Tratamiento de parto prematuro

46 Asistencia del parto prematuro

54 Recomendaciones finales

60 Bibliografía.

Prólogo

Uruguay ha logrado reducir la mortalidad infantil a 6.7% o en base a medidas socio sanitarias instaladas progresivamente. El número de nacimientos prematuros es de aproximadamente 9% de los nacimientos y el número total de recién nacidos ha disminuido progresivamente en los últimos años.

Si siempre es importante el cuidado del recién nacido para evitar morbilidades futuras, en las condiciones de nuestro país esto es de vital importancia, sobre todo en el cuidado de los niños nacidos antes de tiempo.

Este manual es un avance significativo para el equipo de salud en cuanto a las medidas obstétricas técnicas y medicamentosas para la protección tanto de la madre como del feto y el recién nacido y veo con sumo agrado el cuidado que han tenido los autores en la redacción del texto y en la abundante bibliografía que lo respalda.

Uno de los aspectos señalados es la necesidad de que los equipos de las maternidades tengan la experticia necesaria para recibir estos recién nacidos y en la importancia de la regionalización de los servicios.

En el país pese a que en muchas ciudades se producen uno o dos nacimientos por día, tienen más de una maternidad. Pese a los intentos que desde el MSP se han hecho para complementar servicios, público-privados o privados-privados, el espíritu de competencia de los prestadores no ha hecho posible avanzar en ese sentido. Es de esperar que la lógica impere en futuros intentos en dicho sentido y que cada vez más prime el sentido común, que beneficiará al binomio madre-recién nacido.

Cabe en nombre del Ministerio de Salud felicitar el esfuerzo de todos los participantes en la redacción de estas guías y esperar que sirvan a todos los integrantes del equipo de salud que atienden a las mujeres y sus hijos para brindarles cuidados de calidad.

Dr. Jorge Quian / Subsecretario del Ministerio de Salud Pública



Introducción



El nacimiento de pretérmino es un grave problema de salud pública que involucra varios componentes de alto impacto. Primeramente expone al recién nacido, desde el comienzo de su vida, a una serie de complicaciones que aumentan su morbimortalidad y pueden acarrear problemas de salud hasta la vida adulta. Se suma a esto el impacto para la madre, la familia y su entorno, lo que constituye una amenaza al concepto integral de salud, tal como es concebido mundialmente. Desde el punto de vista sanitario es un indicador cada vez más valorado, y ha sido objeto de atención un aumento en los costos de los sistemas de salud por la atención sanitaria de estas situaciones.

En todo el mundo, la tasa de nacimientos prematuros se estima en alrededor del 11% (5% en zonas de Europa, 18% en zonas de África), que equivale a que alrededor de 15 millones de niños nacen prematuros cada año. De estos, el 84% ocurre entre las 32 a 36 semanas de edad gestacional, el 10% ocurre entre 28 y 32 semanas y el 5 % ocurre antes de las 28 semanas.

En nuestro país, la tasa de parto prematuro se mantiene con valores estables cercanos al 9% de los nacimientos. En 2018 la tasa de prematurez a nivel nacional fue del 9,2% de los nacimientos, siendo a nivel público de 9,3% y en el subsector privado de 9,1%. Gran parte de la prematurez, en especial en el sector público, está relacionada con las condiciones de vida de la población y pone de manifiesto la necesidad de abordar causas de base multifactorial con un enfoque diferenciado.

Como es sabido, se considera un recién nacido de pretérmino al que nace antes de las 37 semanas de gestación, independientemente de la causa que lo origina.

Entre el 70 y el 80% de los nacimientos prematuros son espontáneos, es decir, se deben a un trabajo de parto prematuro (40 a 50%) o consecuente a una rotura prematura de membranas ovulares (20 a 30%).

El 20 a 30% restante de los nacimientos prematuros son pretérminos electivos, es decir, responden a problemas maternos o fetales que ponen en peligro la salud de la madre o del feto y llevan u obligan a la interrupción del embarazo. Entre ellos mencionamos: síndrome preeclampsia eclampsia, comorbilidades maternas, placenta previa, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino o gestación múltiple, por citar algunos ejemplos.

Si bien este documento centra su interés –por su impacto en la mortalidad– en aquellos nacimientos menores a las 32 semanas de edad gestacional y que se producen de manera espontánea, también se hará referencia a dos situaciones clínicas no menores en su incidencia que contribuyen de manera significativa a la morbilidad de la población: los pretérminos electivos, es decir, por indicación médica, así como también las complicaciones perinatales de los términos precoces menores de 39 semanas.







Definición de factores de riesgo para el parto prematuro



Existen muchos factores de riesgo para la prematurez. Su etiología es desconocida pero se esbozan algunas teorías. Probablemente ocurre cuando los factores uterinos locales estimulan prematuramente la contractilidad uterina o los factores supresores que inhiben el desencadenamiento del parto y mantienen la quietud uterina, son abolidos prematuramente.

Los cuatro principales factores que conducen al parto prematuro son la infección intrauterina, la hemorragia decidual, la sobredistención de la musculatura uterina y el estrés materno o fetal. También influyen la insuficiencia vascular útero-placentaria, la respuesta inflamatoria exagerada, los factores hormonales, la insuficiencia cervical y la predisposición genética.

Idealmente, la identificación de factores de riesgo modificables y no modificables para la prematurez, ya sea de manera preconcepcional o en las primeras semanas de gestación, conducirá a intervenciones que ayuden a prevenirla.

Sin embargo, lamentablemente pocas intervenciones han prolongado el embarazo una vez desencadenado el parto. Pese a los grandes esfuerzos para desarrollar y evaluar intervenciones eficientes que eviten el parto prematuro no se ha logrado el objetivo. Hay varias posibles razones que lo explican, entre ellas: 2/3 de los pretérminos ocurren en mujeres sin factores de riesgo conocido, la causalidad ha sido difícil de probar y no existe un modelo animal adecuado para estudiar. Es por ello que las intervenciones, una vez desencadenado el parto de pretérmino, están sobretodo dirigidas a reducir el impacto negativo del mismo en la salud materno perinatal, más que a evitar el nacimiento prematuro.

Los factores de riesgo mayores para el parto espontáneo de pretérmino ha sido documentado en diversos ensayos clínicos. El antecedente de un pre-

término expone a un riesgo de un nuevo pretérmino en un 15% y el antecedente de dos o más pretérminos previos incide en un 30% de recurrencia en sucesivas gestaciones [1,2]. Lo mismo ocurre con relación a los embarazos múltiples, el haber tenido un pretérmino múltiple predispone a que en la próxima gestación de embarazo único sea pretérmino [3,4]. Más significativo aun es el riesgo de prematuridad sobre una gestación múltiple en una mujer con antecedente de pretérmino, en una gesta previa de embarazo único. [5].

El factor de riesgo independiente de mayor peso es la historia reproductiva, en la que el antecedente de parto pretérmino espontáneo tiende a repetirse, incluso a la misma edad gestacional [6,7,8]. En este sentido, las pacientes de alto riesgo son aquellas con antecedentes de múltiples partos de pretérmino y aquellas que no han tenido un parto de término entre su pretérmino anterior y el embarazo actual.

Creemos importante ponderar los conceptos epigenéticos de la prematuridad como situaciones de riesgo, más allá de los clásicamente conocidos. El entorno prenatal se reconoce, cada vez más, como un importante predictor de riesgo inmediato y a largo plazo para el nacimiento prematuro.

La identificación temprana de madres con mayor riesgo de parto prematuro o de niños producto de un parto de pretérmino, puede facilitar intervenciones prenatales o posnatales efectivas. Es más, incluso ante la ausencia de un tratamiento preventivo completamente efectivo para la prematuridad, se pueden tomar medidas para disminuir el riesgo de la madre y el feto.

Las intervenciones para la madre deben incluir el control preventivo y preparación para el parto en un centro acondicionado para atender a mujeres y recién nacidos de alto riesgo de nacimiento prematuro. Las madres que

presentan más probabilidades de parto prematuro también deben beneficiarse de los programas de apoyo social prenatal. Las intervenciones para el feto deben incluir acciones clínicas para limitar las complicaciones potenciales de recién nacidos prematuros.

Entorno prenatal

El entorno prenatal influye y determina un aumento del riesgo materno de prematurez y del riesgo infantil para el desarrollo de enfermedades crónicas a lo largo de la vida. Se destaca el estado nutricional materno, el abuso problemático de sustancias, las infecciones y el estrés social, laboral y económico [9].

Los factores epigenéticos proporcionarían información sobre los mecanismos subyacentes a los cambios en la metilación del ADN que puede ser indicativo de un futuro riesgo para la salud. El cambio epigenético más ampliamente estudiado y que es afectado por el medio ambiente es la metilación del ADN, una modificación caracterizada por la adición de un grupo metilo a la posición 5' de una citoquina en un sitio de di-nucleótido de guanina - citosina.

Comprender cómo los factores de riesgo ambientales que afectan el ADN y la consecuente metilación del componente genético, nos permitiría evaluar biomarcadores propuestos para la prematurez. También se debe tener en cuenta que muchos de los factores de riesgo ambientales están relacionados entre sí y rara vez esto se refleja en estudios de una manera unitaria, considerando factores de riesgo individuales y de forma aislada.

Una de las vías más comunes que relacionan estos factores de riesgo con los recién nacidos prematuros incluye: activación de vías inflamatorias y

neuroendocrinas en respuesta al estrés, o factores relacionados con éste, lo que resulta en la activación de una cascada de citoquina-prostaglandina en respuesta a la infección [10].

La vinculación de una enfermedad materna con el parto de pretérmino sigue sin ser clara, pero la desregulación epigenética puede contribuir a una parte sustancial de este riesgo [11].

- **Estado nutricional materno.** Los trastornos alimentarios maternos, tales como la sobrealimentación y la desnutrición, pueden tener un impacto significativo en el resultado del embarazo, tanto para la madre como el feto y recién nacido [12,13].

El resultado materno primario asociado con bajo índice de masa corporal (IMC) menor de 19 kg/mt² fue el parto prematuro [12]. El riesgo de parto prematuro se asoció con el grado de desnutrición materna, pero esta asociación podría mitigarse mediante un aumento de peso adecuado durante la gestación [12].

Por otro lado, un alto IMC materno (mayor de 30 kg/mt²) también se asocia a prematurez. Pero en este caso, es fundamentalmente consecuencia de pretérminos electivos, ya sea por el desarrollo de síndrome preeclampsia eclampsia, diabetes e hipertensión arterial crónica.

Las mujeres con una nutrición adecuada y un índice de masa corporal entre 19 y 30 kg/mts² tienen mejores resultados de embarazo que las otras mujeres, lo que sugiere que las intervenciones nutricionales pueden tener un papel en la prevención de la prematurez.

La desnutrición materna se vincula a esta complicación [14]. En modelos

animales, la desnutrición durante el momento de la concepción produce una maduración acelerada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal fetal, un aumento precoz del cortisol fetal y parto de pretérmino [15,16]. En regiones del África subsahariana, los embarazos concebidos durante la estación lluviosa (en la que escasean los alimentos) eran significativamente más cortos que los concebidos cuando los alimentos abundaban [17]. Las observaciones de una duración gestacional más corta en periodos de hambruna también respaldan esta hipótesis [18].

Por lo tanto, llegar con una buena dieta e índice de masa corporal (normo peso) al momento de la concepción, podría ser importante en la prevención de algunos casos de prematurez. Sin embargo, los suplementos proteicos, los complementos vitamínicos y los energéticos no disminuyen la incidencia de prematurez en poblaciones sin desalimentación [19,20].

La deficiencia de ácido fólico se asocia con el aumento de la incidencia de depresión materna y vaginosis bacteriana, lo cual aumentaría el riesgo de prematurez [21,22].

La suplementación de folato también ha demostrado tener un impacto positivo en el feto al disminuir las tasas de prematuros, y la de niños con bajo peso y pequeños para la edad gestacional [21,23,24,25].

- **El tabaquismo** es un factor importante, prevenible y bien conocido, que contribuye a un aumento de la morbilidad y mortalidad materno perinatal [26]. Fumar puede causar complicaciones para el feto debido a la exposición a toxinas del tabaco, flujo sanguíneo umbilical deficiente, estrés oxidativo y cambios en la expresión génica [31,32]. Condiciones asociadas con el tabaquismo en el embarazo para el neonato incluyen prematurez, restricción del crecimiento fetal, síndrome de muerte súbita del lactante, óbito fetal,

hemorragia intraventricular, insuficiencia placentaria, leuco malacia paraventricular, displasia broncopulmonar, así como un rendimiento académico reducido y presión arterial elevada en la adolescencia [27,31,33,35].

El hábito tabáquico tiene una relación dosis-dependiente con el riesgo de parto de pretérmino [27,28,29,30]. Si bien éste puede explicarse por el aumento de las complicaciones obstétricas relacionadas con el tabaquismo, como desprendimiento de la placenta, placenta previa, rotura prematura de membranas y restricción del crecimiento intrauterino que llevan a aumentar la incidencia del pretérmino electivo, según algunos autores podría haber un efecto directo del tabaquismo en el desencadenamiento del trabajo de parto prematuro de manera espontánea [30].

- **El uso problemático de sustancias** aumenta el riesgo de prematurez, aunque resulta metodológicamente difícil separar el riesgo atribuible a la sustancia en sí, de los otros factores intercurrentes [28,30,36,38]. En un estudio, las mujeres con muestras de orina positivas a cocaína tenían cuatro veces más riesgo de desarrollar trabajo de parto prematuro [39]. Esta sustancia se vinculó en cerca del 60 % de las mujeres con trabajo de parto prematuro. En mujeres que usan drogas múltiples, se ha informado que el riesgo de prematurez varía del 25 al 63% [40,41].
- **El consumo de alcohol** en el embarazo es otro problema prevenible que contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad materna y neonatal [42]. El consumo de alcohol durante el embarazo está asociado con el parto de pretérmino, aborto espontáneo, síndrome alcohólico fetal, y mayor riesgo de trastornos del comportamiento infantil [42,43].
- **El estrés materno** durante el embarazo es un evento abrumadoramente común, cerca de un 70% de mujeres informaron, en un estudio, la ocurrencia

cia de un evento de vida estresante en el año anterior al nacimiento de su hijo, incluyendo estrés específico del embarazo y violencia de género [39].

El número de eventos de vida estresante fueron más altos para las mujeres con alto riesgo de complicaciones en el embarazo. Entre ellos se destacan, para una población estudiada, el ser menor de 25 años, bajo nivel educativo, raza afroamericana y no contar con pareja [39].

El estrés materno se ha asociado con una menor edad gestacional al parto, incluso en casos no estrictamente definidos como prematuros. Lobel y cols. informaron que el estrés específico del embarazo materno fue predictivo de edad gestacional baja. En mujeres que tenían una combinación de alto riesgo obstétrico y altos niveles de estrés, tuvieron partos en promedio nueve días antes que sus contrapartes de bajo estrés y bajo riesgo [44]. Los autores describieron que la asociación entre el estrés específico del embarazo y la edad gestacional seguía siendo significativa para prematuridad, aun después de controlar los factores de riesgo clásicos.

Los efectos del estrés materno se pueden ver a través de la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y activando así las vías inmunitarias inflamatorias [11]. El estrés promueve liberación de factor liberador de corticotropina (CRF), que estimula la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la circulación [38]. LA ACTH luego estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides, que luego se retroalimentan para inhibir la liberación de ACTH [38,40].

El cortisol se une al receptor de glucocorticoides (NR3C1), que luego puede translocarse al núcleo celular en sus genes diana o interactuar con otros factores de transcripción, como el NF- κ B [40]. La inmunosupresión a través de glucocorticoides se ha asociado con disminuciones en la producción y función de citoquinas, y acceso limitado de leucocitos a las regiones infla-

mas, con la consiguiente reducción de la respuesta inflamatoria [41,14]. Los niveles de ACTH, cortisol y proteína de unión a cortisol (CBP) aumentan durante el curso del embarazo [15]. La placenta también es capaz de sintetizar hormona liberadora de corticotropina (CRH) [16]. El aumento de esta hormona induce a una mayor secreción de ACTH y cortisol, que contribuye a un ciclo de retroalimentación positiva [45]. El neonato está protegido de niveles crecientes de cortisol por las acciones de 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD11B2), que convierte cortisol en cortisona [5]. Sin embargo, niveles muy altos de cortisol materno como los observados durante períodos de estrés materno, pueden anular las acciones protectoras de esta enzima, que proporciona un posible vínculo entre la metilación de HSD11B2 y el entorno intrauterino [17].

Otro estudio evalúa los resultados en mujeres embarazadas expuestas al huracán Andrew (Louisiana – EEUU – 1992), destacando los efectos del estado socioeconómico sobre el estrés. Este estudio mostró un aumento significativo en la tasa de nacimiento prematuro en las áreas afectadas, independientemente de la raza [46]. Sin embargo, el parto de pretérmino se incrementó solo en aquellas poblaciones afroamericanas que viven en áreas no afectadas. Los autores sugieren que porciones de la población más vulnerable que ya experimentan altos niveles de estrés y disparidad en la atención de salud, pueden ser desproporcionadamente afectados por un estrés agudo sobregregado.

Además del estrés agudo, el estrés crónico también contribuye a un entorno intrauterino adverso para el feto. Existe una relación del estrés crónico sobre los niveles de cortisol [47]. Sin embargo, es más probable que el estrés crónico produzca los tipos de cambios epigenéticos que pueden ser tomados como un biomarcador. Una fuente de estrés crónico es la violencia doméstica (VD), que se asocia con resultados adversos durante el embarazo, incluido el parto pretérmino, hemorragia obstétrica, preeclampsia, hemorragia

vaginal, hipertensión, rotura uterina, aborto espontáneo y muerte materna [48,49]. En un metaanálisis reciente, la VD se asoció de manera significativa, tanto con el parto de pretérmino como el bajo peso al nacer [50].

Los efectos de la VD pueden perpetuarse epigenéticamente en el feto y son todavía más evidentes en la adolescencia [51]. El adecuado abordaje de estas situaciones durante el embarazo puede mejorar algunos de los factores adversos maternos y neonatales asociados con el estrés prenatal materno [20,52].

Estudios evidenciaron que establecer redes de apoyo dirigidos a la madre durante el embarazo puede reducir los síntomas depresivos experimentados por ella. Esto es significativo ya que la depresión es un factor de riesgo para el parto de pretérmino, y la identificación de mujeres en riesgo de depresión durante el embarazo podría permitir la implementación de sistemas de apoyo y tratamiento para mejorar la calidad de vida materna y disminuir la tasa de prematuridad [53].

El apoyo en el embarazo también puede influir positivamente en los resultados del niño. Ghosh y cols. encontraron que el apoyo de la pareja durante el embarazo se asoció con tasas más bajas de parto de pretérmino en una población latina que reside en Los Ángeles [54]. En este estudio, mujeres con niveles moderados a altos de estrés tenían un mayor riesgo de parto prematuro, pero el apoyo de los compañeros redujo este riesgo.

Varias estrategias para reducir el estrés y proporcionar apoyo durante el embarazo han sido evaluadas, incluyendo yoga, terapia de masaje y grupo de cuidados prenatales [55,56]. Estos estudios han demostrado que los efectos negativos del estrés durante el embarazo pueden ser reducidos por ciertas intervenciones [55,57,58]. Estas intervenciones tienen efectos men-

surables en los niveles de serotonina, dopamina y cortisol, lo que podría ser un indicador de una intervención exitosa.

Etnia

En los Estados Unidos, los afroamericanos experimentan una incidencia de prematuridad 1,5 veces mayor que la población de caucásicos, más allá de su nivel socioeconómico [59,61]. Esta característica en la población de afroamericanos puede deberse a una serie de factores subyacentes, incluida una mayor activación de las vías inflamatorias, la exposición al estrés, el estado nutricional deficiente y una mayor tasa de infecciones del tracto genital [62,64]. También pueden experimentar desproporcionadamente problemas relacionados con la salud en respuesta a eventos vitales estresantes, como lo ilustra el estudio del huracán Andrew en el que solo las mujeres afroamericanas tenían tasas más altas de partos prematuros [46].

El estrés puede causar aceleración del envejecimiento celular a través del estrés oxidativo, con la consiguiente aceleración del “reloj epigenético” [65,66]. En decir que puede dar un aumento en la edad celular sobre la edad cronológica. Esta hipótesis ha sido respaldada mediante la demostración de una divergencia en el riesgo de pretérminos entre las cohortes afroamericanas y caucásicas que de otro modo no serían comparables. Por lo tanto, la aceleración de la edad celular puede estar asociada con complicaciones del embarazo en mujeres con niveles desproporcionadamente más altos de estrés [67].

Edad

La edad está vinculada al riesgo de prematuridad. En ambos extremos de la vida reproductiva, tanto en la adolescencia como la gestante añosa, tendrían

un aumento del riesgo [68]. En las primeras se plantean factores socioeconómicos ya previamente analizados, sumado a elementos de inmadurez fisiológica. En el otro extremo, las enfermedades crónicas preexistentes y la obesidad pueden ser una explicación para este aumento de la incidencia [69].

Alteraciones del aparato genital

- **Las intervenciones quirúrgicas** sobre el aparato genital, como el cono quirúrgico y el cono LEEP (en menor medida), tendrían una incidencia aumentada de riesgo de pretérmino. La dilatación y legrado quirúrgico se asocian, en algunos trabajos, a un mayor riesgo de ocurrencia de pretérminos en las futuras gestaciones.
- Otro factor de riesgo, últimamente muy ponderado, es la **longitud cervical en el embarazo**. La medición de la longitud del cérvix por ecografía entre las 16 a 24 semanas de edad gestacional en pacientes con antecedentes de prematuridad, podrá determinar las que se benefician de tratamiento profiláctico con progesterona. Los valores de corte de la longitud cervical en milímetros han sido discutidos por varios grupos de trabajo. Hoy generalmente se acepta que valores iguales o menores de 25 mm de longitud de cérvix, son un posible riesgo en sí mismos. La progesterona reduce en hasta un 30% el riesgo de presentar un nuevo nacimiento de pretérmino en mujeres que cursan un embarazo único con factores de riesgo de prematuridad. Las pacientes con historia reiterada de nacimientos de pretérminos en el segundo trimestre, asociados a dilatación cervical en ausencia de contracciones dolorosas, son las candidatas para valorar la realización de un cerclaje.
- En lo anatómico y estructural, las **malformaciones uterinas congénitas** son un factor de riesgo para la prematuridad [70,71]. El diagnóstico oportuno

y eventualmente la corrección quirúrgica, de corresponder, serían medidas efectivas para disminuir este riesgo.

- **La miomatosis uterina** eleva el riesgo de parto de pretérmino. La miomatosis múltiple, así como la existencia de un fibroma único mayor de 5 cm, parecen ser los factores de riesgo más importantes asociados a la ocurrencia de esta complicación. La miomectomía puede estar indicada en mujeres con pérdida recurrente de embarazos o las que tienen antecedentes de pretérmino. No se encuentra beneficio de dicha intervención en pacientes sin estos antecedentes.

Técnicas de reproducción asistida

Los embarazos producto de técnicas de reproducción asistida tienen un mayor riesgo de prematuridad, aun cuando se traten de gestaciones de un único embrión. Dicho aumento puede ser consecuente a los factores maternos previos como causa de infertilidad o derivados de los procedimientos. La reciente inclusión de los tratamientos de reproducción asistida en el sistema integrado de salud, al igual que lo ocurrido en otros países [72], puede resultar en un aumento de la tasa de embarazos múltiples. Este aumento, a su vez, puede estar acompañado a un aumento en el número de pretérminos, ya sean espontáneos o electivos. La limitación de la cantidad de embriones a transferir debe ser evaluada con vistas a minimizar este riesgo. Idealmente, el número de embriones a transferir debe ser uno.

Patologías obstétricas y maternas

- **La metrorragia del primer trimestre** a menudo se debe a una hemorragia decidual y se asocia con un aumento del riesgo de prematuridad. En un estudio observacional se demostró que los embarazos con esta complica-

ción tenían un riesgo aumentado para rotura prematura de membranas (OR 1,18; IC del 95%: 1,01-1,37), desprendimiento de la placenta (OR 1,48; IC del 95%: 1,30-1,68) y preeclampsia grave (OR 1,25, IC 95% 1,09-1,43) [56]. Dicha asociación fue más significativa para los casos de prematuros antes de las 34 semanas, que en los pretérminos tardíos (35-36 semanas) [73,74].

- Existen claras evidencias de la vinculación entre **infección e inflamación** y la prematurez, probablemente mediada por prostaglandinas. Los análisis anátomo-patológicos de las placentas de un grupo de pretérminos revelaron de manera consistente que entre un 20 a 75% tenían elementos histológicos de corioamnionitis y los cultivos de membrana eran positivos en 30 a 60 de los mismos [75,76]. En el Proyecto Colaborativo Perinatal se detectó corioamnionitis en el 6 % de 43.940 partos evaluados [77].
- La tasa de infección fue inversamente proporcional a la edad del prematuro: 15% a las 28 a 32 semanas, 8 % a las 33 a 36 semanas y 5 % después de las 36 semanas de gestación.
- No resulta evidente que el tratamiento de la **bacteriuria asintomática** se vincule directamente con una reducción de la incidencia de la prematurez. Por otro lado, el tratamiento de la misma disminuye la posibilidad de una infección urinaria alto o pielonefritis gravídica. Dicha complicación estaría involucrada con el nacimiento de pretérmino [78].
- Dos revisiones sistemáticas han informado una asociación entre la **enfermedad periodontal** y la prematurez, pero las mismas no arrojaron pruebas concluyentes respecto a que dicha complicación sea el resultado de la enfermedad periodontal directamente [79,80]. Las bacterias orales que se han asociado tanto con la enfermedad periodontal como con la prematurez son; *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nuclea-*

tum [81,82].

Aparentemente, la flora periodontal puede colonizar la unidad fetoplacentaria y causar inflamación local, o los mediadores inflamatorios a nivel periodontal pueden causar inflamación sistémica. Igualmente, la enfermedad periodontal ocurre en individuos con una predisposición genética hacia una respuesta inflamatoria exagerada local o sistémica a un estímulo bacteriano. Estas pacientes también podrían responder de manera inmunológicamente exagerada a bacterias vaginales con una mayor producción de citoquinas que llevan al trabajo de parto prematuro o eventualmente a rotura de membranas.

Por lo tanto, si bien la enfermedad periodontal y el trabajo de parto prematuro pueden vincularse epidemiológicamente, no existe evidencia causal directa demostrada hasta el momento. La Federación Europea de Periodoncia y la Academia Estadounidense de Periodoncia concluyeron, en el año 2013, que la terapia periodontal no reduce las tasas generales de prematuridad y de bajo peso al nacer [83]. Esta conclusión se basó en un metaanálisis de ensayos aleatorizados de alta calidad, que demostraron que no hay un efecto significativo del tratamiento periodontal en las tasas de prematuros o bajo peso al nacer [84,86].

Pese a ello, la evaluación odontológica y el correcto tratamiento de las patologías periodontal son parte del control ginecológico y del abordaje en salud.

- Se ha estudiado exhaustivamente una asociación entre el trabajo de parto prematuro y diversas **infecciones del tracto genital**, incluida la presencia de: estreptococos del grupo B [102], *Chlamydia trachomatis* [87,88], vaginosis bacteriana [89,90], *Neisseria gonorrhoea* [91], sífilis [92], *Trichomonas vaginalis* [93], *Ureaplasma* [94] y *Haemophilus influenzae* no encapsula-

do [95]. Sin embargo, las relaciones causales para la mayoría de estas infecciones y parto de pretérmino no han sido probadas y son aun controvertidas [96,98].

Esta situación ha llevado a que se valorara ensayos con cultivos rutinarios de exudados vaginales en las mujeres embarazadas, pero éstos no han aportado evidencia consistente para recomendarlos. Tampoco han sido efectivas las intervenciones de un tratamiento empírico antibiótico con tal fin.

Ante un diagnóstico clínico o paraclínico de vaginosis bacteriana, el tratamiento está plenamente indicado.

Un metaanálisis del año 2007 de 17 ensayos aleatorios evaluó el uso de antibióticos profilácticos para la prevención del parto de pretérmino [99]. Como resultado del mismo, se demostró que no hubo asociación significativa entre el tratamiento con antibióticos y la reducción de la prematurez, independientemente de los criterios utilizados para evaluar el riesgo, el fármaco antimicrobiano administrado o la edad gestacional al momento del tratamiento.

Periodo intergenésico corto

Un periodo intergenésico corto (menor a 12 meses) se ha asociado con un mayor riesgo de parto de pretérmino [100]. El riesgo es más alto en mujeres con antecedente de un prematuro [101]. Por otro lado, también un periodo intergenésico mayor de 60 meses, mostró significativamente un riesgo aumentado de prematurez en el siguiente embarazo (OR 1,20, IC 95% 1,17-1,24) [102].

Actividad física materna

No se ha establecido claramente una relación entre la actividad física materna relacionada con el trabajo durante el embarazo y el parto prematuro. Un metaanálisis de 21 estudios que incluyó a 146.457 mujeres, identificó un alto puntaje acumulativo de fatiga laboral como el factor de riesgo más importante para el parto de pretérmino [OR 1,63, IC 95% 1,33-1,98] [103].

En el mismo sentido, un estudio europeo señaló que tenían un mayor riesgo de prematuridad aquellas mujeres que trabajaban por más de 42 horas a la semana, con una permanencia laboral mayor de seis horas día, o aquellas que tenían una baja satisfacción laboral [104]. Sería importante valorar el tipo de trabajo que realiza, a qué esfuerzo está sometida su tarea, así como las condiciones generales del trabajo y su nivel de satisfacción.

En este punto podríamos agregar que, en general, en los embarazos de bajo riesgo, si la mujer embarazada tiene jornadas laborales no extenuantes, ni en horario, ni en esfuerzo físico, y la actividad se desempeña en un buen ambiente laboral, no tendría contraindicación para continuar trabajando hasta el final de la gestación. Mención especial merecen aquellas mujeres embarazadas que viven una situación laboral diferente a las descripta, o que tienen un antecedente de pretérmino.

El ejercicio durante embarazos no complicados no aumentó el riesgo de prematuridad y en algunos trabajos podría llegar a disminuirlo [105,106]. Las relaciones sexuales no son un factor de riesgo para prematuridad. Por lo tanto, la abstinencia sexual durante el embarazo no tiene ningún rol como estrategia para la prevención de la prematuridad [107,108].





Intervenciones dirigidas a la prevención del parto prematuro



Como hemos analizado anteriormente, existen pocas medidas que han logrado disminuir de manera significativa el nacimiento de un pretérmino. Resulta prioritario tratar de determinar las pacientes que tienen factores de riesgo para el pretérmino y, por otro lado, realizar las mejores intervenciones para que, una vez desencadenados los mecanismos de un nacimiento prematuro, disminuyan en la mayor medida posible las complicaciones.

Existen a nivel internacional múltiples guías para el abordaje de esta situación clínica que se orientan en tal sentido. Fundamentalmente nos basaremos en las de Guías del Colegio de Ginecología y Obstetricia de Norteamérica (ACOG) [109], e Inglés (RCOG) [110].

Hay prácticamente un consenso en catalogar a las pacientes que tienen un mayor riesgo de ocurrencia de un parto prematuro, las cuales tienen las siguientes características:

- Antecedente un pretérmino espontáneo.
- Rotura prematura de membranas antes de las 37 semanas.
- Cirugía previa en el cérvix uterino.
- Longitud de cérvix menor de 25mm medida por ultrasonido.

Para este tipo de pacientes se plantea:

- **Seguimiento prenatal más estrecho y frecuente**, tanto clínico como paraclínico.
- **Síntomas y signos de consulta precoz**: se debe insistir en los elementos de alerta (que deben determinar una rápida consulta), como cambios en el flujo vaginal, aparición de moco cervical o limos, dolor o molestias persistentes a nivel de hipogastrio o vagina, además de los clásicos signos como contracciones uterinas dolorosas, o que aun sin serlo, tengan un patrón rítmico o aumenten la frecuencia diaria.

- **Progesterona:** En los últimos años, el rol de la progesterona como una medida de impacto ha adquirido relevancia. Fundamentalmente, relacionada a las pacientes con embarazo único y con cuello corto (menor de 25mm medido por ultrasonido) y en aquellas que tienen el antecedente del nacimiento de un pretermino espontáneo. El mecanismo íntimo de acción de la droga no está claro, con relación a la prevención. Sí existe evidencia de que su utilización disminuye la incidencia, en pacientes seleccionadas, de un nacimiento de pretérmino. Los recién nacidos de las gestantes tratadas con progesterona tendrían menos morbilidad perinatal, con tasas significativamente reducidas de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de oxígeno suplementario. Por otro lado, en cuanto a la seguridad, si bien la virilización es un riesgo teórico en la utilización de esta droga en embarazos de fetos femeninos, la evidencia no ha confirmado esta hipótesis. El estudio OPPTIMUM [111] lo corrobora y sugiere que la suplementación de progesterona no incrementa el riesgo de complicaciones mayores en las mujeres o en los hijos hasta los dos años.

El tiempo de administración de la progesterona no debe exceder las 36 semanas en cualquiera de los casos.

En los estudios de Conde-Agudelo y cols. [112], han evaluado dos presentaciones de progesterona, la progesterona natural o micronizada y el caproato de hidroxiprogesterona.

La progesterona natural o micronizada se administra por vía vaginal. La ventaja de esta vía de administración es su alta biodisponibilidad uterina, ya que la exposición uterina ocurre antes del primer paso a través del hígado. La progesterona natural también tiene mayor afinidad de unión con los receptores nucleares de progesterona que el acetato de hidroxiprogesterona. Se han obtenidos similares resultados con una dosis entre 100 a 200 mg intravaginales en la noche.

Dentro de los efectos secundarios por esta vía, se refieren irritación vaginal y prurito que en ocasiones lleva a suspender el tratamiento. De todas maneras, esta baja incidencia de complicaciones es francamente superada por los efectos secundarios si se administra progesterona por vía oral, sin mencionar que no se ha evaluado su efectividad clínica por esta forma de administración. A nivel embrionario y fetal tiene una buena seguridad. Se ha evaluado su uso en el primer trimestre durante los tratamientos de reproducción asistida [incluso a dosis muy superiores] y en ensayos clínicos para esta indicación en segundo y tercer trimestre de gestación.

El caproato de hidroxiprogesterona, no disponible en nuestro medio, es un progestágeno sintético con una actividad androgénica mínima. Las dosis han sido variables a lo largo de los diferentes ensayos, recomendándose actualmente 250 mg semanales a partir de la semana 16 y hasta no más allá de las 36 semanas. Las contraindicaciones incluyen hipertensión no controlada, cáncer hormonosensible o enfermedad hepática. No ha demostrado un aumento de riesgo protrombótico en pacientes embarazadas

- En pacientes seleccionadas, el uso de **corticoides prenatales (CP)**, junto con la tocólisis y las políticas de regionalización y traslado a Unidades de cuidados neonatales, han demostrado que reducen no la incidencia pero sí la morbimortalidad de los prematuros.
- La utilización de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, ante la inminencia de un nacimiento prematuro antes de las 32 semanas, ha demostrado disminuir los casos de secuelas neurológicas, incluida la parálisis cerebral en los prematuros.

Por otro lado, ya hemos señalado que aproximadamente un tercio de los nacimientos de pretérmino ocurren de manera electiva, ante la decisión

clínica de interrupción de la gestación por razones maternas o fetales. La elaboración de guías clínicas referidas a las principales patologías maternas u obstétricas (estados hipertensivos del embarazo, RCIU, placenta previa, diabetes, cardiopatías, entre otras) que contribuyen de manera significativa a esta modalidad de pretérmino, es de capital importancia. Dichas guías o protocolos deben hacer hincapié fundamentalmente en el manejo clínico, las acciones para disminuir las complicaciones neonatales que no difieren de las medidas del pretérmino espontáneo en cuanto a inducción maduración pulmonar fetal (IMPF) y neuroprotección y el proponer un momento oportuno para nacer.







Tratamiento de parto prematuro

Es muy discutido si la entidad de amenaza de parto de pretérmino existe como tal. Si es importante que los clínicos determinen la diferencia entre lo que constituye un patrón contráctil inadecuado para la edad gestacional, es decir, aquella mujer embarazada antes de las 37 semanas de edad gestacional que tiene un aumento en las contracciones habituales, pero que no se acompañan de modificaciones cervicales, de las que en ese contexto presentan al examen clínico elementos de variaciones en longitud o permeabilidad del cérvix uterino. Esto tiene la dificultad práctica de conocer las características previas del cérvix y está sesgado por una valoración clínica subjetiva del examinador. Las recomendaciones actuales de la medición del cérvix por ultrasonido son una guía un poco más objetiva de su situación, lo que ayudaría a disminuir en parte esta subjetividad.

Lo importante clínicamente es tratar de determinar si se está ante la inminencia de un nacimiento de pretérmino o no. De ser así, el clínico debe simplemente pensar en una serie de medidas tendientes a evitar el nacimiento prematuro, de ser posible, y/o anteponerse con intervenciones para disminuir las complicaciones en caso de que las medidas primeras no sean efectivas y evolutivamente se produzca el nacimiento de un prematuro.

Es así que debe responderse preguntas tales como:

- ¿Debo realizar uteroinhibición?
- ¿Debo indicar CP?
- ¿Debo realizar neuroprotección?
- ¿Debo administrar antibióticos para la profilaxis de la infección neonatal por estreptococo β hemolítico?
- ¿Debo realizar alguna comunicación con vistas a la conducta?
- ¿Puedo recepcionar el nacimiento del pretérmino donde estoy realizando la asistencia, o debo trasladarlo?

Al respecto:

¿Debo realizar uteroinhibición?

Primeramente, resulta importante resaltar que la **uteroinhibición** no ha logrado demostrar un beneficio en sí misma como medida de disminuir el parto de pretérmino. Su finalidad, en resumen, se centra en lograr retrasar el nacimiento, fundamentalmente entre 24 a 48 hs y no más allá de los 7 días. Por ende, **su principal objetivo radica en dar tiempo para completar la administración de CP y eventual traslado a un centro de 3er nivel con Unidad neonatal**. Ambas medidas han logrado demostrar la disminución de la morbilidad neonatal [113-114].

En cuanto a la tocólisis, en el año 2013 las clínicas ginecotocológicas de la Facultad de Medicina y el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la UDELAR elaboraron el **manual "Uso racional de uteroinhibidores en la práctica clínica"**. En este documento se analiza, sobre la base de la evidencia existente, los diferentes fármacos a utilizar con este fin y se plantea un esquema y recomendaciones que compartiremos a continuación [115].

En embarazos de hasta 32 semanas, los fármacos más aceptados para la tocólisis son: la indometacina, la nifedipina y el atosiban.

Luego de las 32 semanas solo se recomiendan la nifedipina y el atosiban.

◆ **La indometacina**, como antiinflamatorio no esteroideo, inhibe la ciclooxigenasa y como esta enzima está directamente relacionada con la síntesis de prostaglandinas (que es uno de los agentes que desencadenan el trabajo de parto), tiene efecto tocolítico. Presenta:

- Ventajas frente a otros agentes tocolítico. Presenta una acción más rápida, en dos horas, pero no es más efectiva a corto o mediano plazo, es decir, más allá de los 7 días.
- Muy buena tolerancia.
- Seguridad fetal si se administra antes de las 32 semanas de edad gestacional.

La administración más utilizada es la presentación **intrarrectal a razón de 100 mg día por 48 hs o también puede ser vía oral con una dosis inicial de 50 mg y luego 25 mg cada 4 a 6 hs, durante 48 hs.**

◆ **Los calcioantagonistas**, por su efecto bloqueante de los canales de calcio, inhiben la contractilidad uterina. Específicamente, la **nifedipina** es un tocolítico ampliamente estudiado. Su eficacia ha sido demostrada al igual que su perfil de seguridad, lo que permiten colocar a esta droga como de primera línea como agente tocolítico en todas las guías internacionales.

Si bien existen varios tipo de liberación por vía oral, los estudios se centran en la forma oral de liberación rápida. Más allá de la tocólisis, en una revisión Cochrane del año 2003 se evidenció menor riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia interventricular neonatal comparadas con los demás tocolíticos [116]. Clásicamente hay dos preocupaciones en su uso: uno es el efecto hipotensor y su repercusión sobre el flujo útero placentario y otro la

interacción con el sulfato de magnesio. Varios estudios no lograron demostrar una disminución en el flujo uterino, ni en la estructura feto placentaria mediante el ecodoppler [117]. El uso concomitante con sulfato de magnesio tiene un riesgo teórico de mayor posibilidad de bloqueo neuromuscular e hipotensión, pero no ha sido demostrado en la práctica clínica.

Está formalmente contraindicado su uso en pacientes con cardiopatías tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, ángor inestable, infarto agudo de miocardio y estenosis aórtica severa. Se debe usar con reserva en pacientes diabéticas y en embarazos gemelares, por el riesgo de las pacientes de desarrollar edema pulmonar. En pacientes con presión arterial menor a 90/50 mmHg no se debe iniciar el tratamiento o suspender si ya se ha comenzado.

La dosis inicial habitualmente utilizada es **de 10 a 20 mg, seguidos de 10 mg cada 15 min, ajustando de acuerdo a la respuesta clínica de las contracciones uterinas, con un máximo de 40 mg en la primera hora y luego 20 mg cada 6-8 horas durante 48 horas [116].**

◆ **Atosiban** es un antagonista de los receptores de ocitocina que fue diseñado específicamente como tocolítico. Su acción es directa sobre dichos receptores miométriales y a partir de allí, inhiben la estimulación de esta hormona sobre el músculo uterino. Al ser órgano específico, no tiene otros efectos sistémicos. Si bien hay trabajos que muestran una disminución de peso de los recién nacidos de mujeres que fueron uteroinhibidas con atosiban, no existe una evidencia contundente. Su efectividad comparativa es igual a la de otros grupos de uteroinhibidores y dado su alto costo es reservado para casos en los que están contraindicados las demás opciones farmacológicas.

Su administración es intravenosa con una dosis carga de 6,75 mg en 1 minuto seguido de 18 mg/hora por 3 hs y un goteo de mantenimiento a razón de 6 mg/hora por 48hs, con una dosis máxima de 330 mg.

Se debe destacar, a partir de la revisión realizada por las cátedras ginecocológicas de la Facultad de Medicina, ciertos aspectos de importancia respecto a la utilización de otros fármacos.

- **El fenoterol, ampliamente usado en nuestro país como tocolítico, no está recomendado con tal fin.** Esto se debe fundamentalmente a la alta incidencia de efectos secundarios a nivel materno evidenciada en los estudios comparativos.
- **La progesterona, que tiene su lugar en la prevención de las pacientes con cérvix acortado, no debe ser utilizada como tocolítico ya que no presenta esta propiedad.** En la práctica vemos un aumento de su uso en situaciones clínicas frustras, es decir, que no constituyen una amenaza de parto de pretérmino, sino un patrón contráctil inadecuado o simplemente frente a molestias pélvicas.
- **No existiría un beneficio adicional con la terapia combinada de dos o más fármacos, con el fin de pretender potenciar el efecto tocolítico.**
- **Otras prácticas usuales como el reposo en cama y la hidratación intravenosa no son útiles ni han mostrado beneficios en la disminución del parto prematuro.**

En conclusión, un correcto diagnóstico de la entidad amenaza de parto de pretérmino, lleva a realizar una uteroinhibición con un fármaco seguro y efectivo con el objetivo fundamental de lograr detener el cuadro clínico al

menos por 48 horas a fin de poder realizar la inducción de la maduración fetal o eventualmente realizar el traslado a un centro de 3er nivel de atención antes de las 35 semanas de edad gestacional.

¿Debo indicar corticoides prenatales?

Como hemos señalado, la indicación de **corticoides prenatales (CP)** es una de las medidas –sin lugar a duda– que ha demostrado disminución de la morbimortalidad del pretérmino. La terapia con corticoides prenatales evidenció una disminución de morbilidades frecuentes del pretérmino y término precoz, tales como –fundamentalmente– la dificultad respiratoria y la necesidad de ingreso a cuidados intensivos.

Esto ha llevado a que **sea recomendado por la Organización Mundial de la Salud (PNMCH 2011; OMS 2015) como una intervención prioritaria en la prematurez.**

En tal sentido se han planteado diferentes esquemas posológicos para lograr tal objetivo, tanto con la betametasona como con la dexametasona, los dos glucocorticoides propuestos para la estimulación de neumocitos fetales tipo II.

Existe un consenso realizado por la Asociación Uruguaya de Perinatología (AUPER) con la participación de las cátedras de Ginecotología y los Departamentos de Neonatología y de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina – UDELAR, en donde se estableció un esquema para la realización de la inducción de la maduración pulmonar fetal que no difiere sustancialmente de los esquemas planteados a nivel internacional (109).

Se plantea:

- Iniciar IMPF entre las 24 semanas y 36 semanas y 6 días de edad gestacional si existe, a criterio del clínico, riesgo del nacimiento de un pretérmino dentro de los próximos 7 días.
- Entre las 23 semanas y las 23 semanas y 6 días se tendrá en cuenta el punto de periviabilidad del centro de cuidados neonatales donde esté internada la mujer embarazada y la participación de los padres en la toma de decisión.
- En el caso de que ya haya recibido corticoides por un episodio anterior (que diste más de 14 días) y ante un nuevo episodio que plantee la inminencia de un parto de pretérmino antes de las 34 semanas, se debe reiterar una nueva dosis de corticoides.
- Se aconseja, con el fin de disminuir la morbilidad perinatal del término precoz, realizar IMPF 12 hs antes de una cesárea de coordinación que se realice antes de las 38 semanas y 6 días de edad gestacional.

En cuanto a la droga elegida y sus diferentes posologías, no existen diferencias significativas entre ambas y se prioriza la disponibilidad en los diferentes centros.

El uso de corticoides prenatales en gestaciones de 22 y 23 semanas es motivo de debate. En aquellos centros en donde la viabilidad de estos embarazos es posible, su uso se ha relacionado a mejores resultados perinatales. La indicación debe ajustarse a las condiciones individuales de cada caso, los resultados perinatales del centro asistencial y el resultado de la consideración del caso en conjunto con la familia. Se destaca que el uso de CP no

condiciona necesariamente la toma de acciones como la decisión de la vía del nacimiento, la monitorización electrónica de la FCF, etc.

La dosis, para cada pulso de CP, es:

- **Dexametasona: 6mg intramuscular cada 12 hs por 48 hs.**
- **Betametasona: 12 mg intramuscular día por 48 hs.**

¿Debo realizar neuroprotección?

Ante la inminencia del nacimiento de un prematuro en las siguientes 24 hs, se debe atender la **neuroprotección del neonato**. El establecimiento de unidades neonatales de cuidados intensivos ha llevado, de manera consistente, a disminuir la morbimortalidad de los prematuros. Cada vez sobreviven más niños de pretérmino, lo que ha llevado a un mayor número de niños pequeños expuestos a las secuelas de mediano y largo plazo producto de la prematurez y el aumento de las discapacidades resultantes. La esfera neurológica es un punto clave en este sentido. En los últimos años, los esfuerzos tendientes a disminuir las posibles secuelas neurológicas han sido uno de los principales objetivos de los especialistas.

El uso de **sulfato de magnesio reduce la parálisis cerebral en el pretérmino. Está indicado entre las 24 semanas y 31 semanas y 6 días de edad gestacional, ante un nacimiento inminente dentro de las próximas 24 hs.** El efecto comenzaría, si se produce el nacimiento, como mínimo, luego de las primeras 4 hs de iniciada la administración de la medicación.

Sus dosis de administración son similares a las utilizadas en la preeclampsia, esto es:

- Dosis carga: 4 gr i/v.
- Dosis mantenimiento: 1gr/hora hasta el nacimiento.

¿Debo administrar antibióticos para la profilaxis de la infección neonatal por estreptococo β hemolítico?

Ante un franco trabajo de parto de pretérmino, está indicada la administración de antibióticos para la prevención de la infección neonatal por el estreptococo β hemolítico.

Se plantea que todos los servicios que puedan o deban atender pacientes embarazadas en situaciones de urgencia (servicios de emergencia de 2do y 3er nivel, servicios de traslados, maternidades, etc.) deben contar con disponibilidad inmediata de los siguientes fármacos:

- Indometacina supositorios.
- Nifedipina vía oral de liberación rápida.
- Sulfato de magnesio.
- Gluconato de calcio (como antídoto del sulfato de Mg).
- Dexametasona o betametasona.
- Antibióticos para la prevención de la infección por el estreptococo β hemolítico.

¿Debo realizar alguna comunicación con vistas a la conducta?

Es clave:

- Comunicación al equipo neonatal y la toma de decisiones en conjunto.
- Una adecuada referencia – contrareferencia de la paciente, adjuntando la resúmenes de alta o traslado, paraclínica, consentimientos, etc.
- Comunicación y participación de la usuaria y su familia de la toma de decisiones.





Asistencia del parto prematuro



Se han analizado las medidas tendientes a impedir el nacimiento de un prematuro. No menos importante es **prepararse para cuando estas acciones son infructuosas y a pesar de realizarse los máximos esfuerzos, el nacimiento se produce.**

Se debe hacer hincapié en algunos aspectos que son de vital importancia, tales como la capacitación de equipos entrenados en la asistencia y recepción del pretérmino.

Para ello es clave:

- Una adecuada gestión de los servicios de salud, acompañados de los recursos tecnológicos y la atención basada en los recursos y experiencia.
- El entrenamiento de los equipos de salud en el abordaje de estas situaciones.
- La aplicación de prácticas basadas en la evidencia.

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros es mayor en los centros con un buen volumen de número de partos de estas características y que cuentan con unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) [119-120].

Los trabajos clínicos refuerzan la idea de la implementación de políticas de regionalización y traslado adecuado y oportuno para optimizar los resultados perinatales.

La atención neonatal que no cumple con estas premisas está asociada con un aumento de la mortalidad. Un estudio de casos y controles del programa CEMACH en Gran Bretaña, que recolectó todas las muertes neonatales entre las 27 a 32 semanas (excluyendo aquellas debidas a malformaciones letales)

en el periodo 1998-2000, mostró que una atención neonatal deficiente se asoció con un aumento de la mortalidad infantil [121]. Los aspectos más críticos de la atención relacionados con la mortalidad fueron hipotermia y manejo cardioventilatorio deficiente.

La implementación de prácticas basadas en la evidencia mejora los resultados. Esto se evidenció en un estudio europeo que valoró la implementación de cuatro prácticas basadas en evidencia con una reducción de la mortalidad hospitalaria [RR 0,72; IC del 95%: 0,60-0,87] y el riesgo de morbilidad severa o ambos [RR 0,82, IC del 95% 0,73-0,92] [122]. Las prácticas basadas en la evidencia evaluadas fueron:

- ocurrencia del nacimiento en una maternidad con un nivel adecuado de atención neonatal,
- administración de corticoides prenatales,
- ligadura oportuna de cordón,
- medidas de prevención de la hipotermia,
- administración de surfactante dentro de las dos primeras horas y presión positiva continúa en las vías respiratorias nasales [CPAP].

El Comité de Feto y Recién Nacidos de la Academia Americana de Pediatría recomienda **sistemas regionalizados de atención perinatal, tratando de asegurar el cuidado de cada recién nacido en la instalación más apropiada** [123].

Es por ello que **se deben profundizar las acciones, en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), para establecer un sistema de traslados eficiente, la regionalización de la atención obstétrica, la existencia de equipos entrenados y coordinados y la disponibilidad de camas en UCIN acordes a las necesidades. La complementación y coordinación de servicios públi-**

cos y privados, en pos de estos objetivos, es la única alternativa en el marco de nuestro sistema de salud.

Traslado del pretérmino *in útero*.

El traslado del pretérmino *in útero* disminuye de manera significativa las complicaciones del traslado de un recién nacido de pretérmino y permite no separar al binomio materno - feto neonatal. De ser posible, debe ser la forma de traslado de elección.

Para ello se deberá evaluar el riesgo - beneficio del mismo. No está recomendado ante:

- alteración aguda de la salud fetal,
- trabajo de parto avanzado,
- inestabilidad hemodinámica maternofoetal.

El traslado debe ponderar la disponibilidad de camas en UCIN y la situación de salud materna, que muchas veces requiere también el traslado a un centro de alta complejidad. Aquí también la **regionalización de la atención obstétrica es de gran relevancia.**

Vía de finalización de la gestación de pretérmino

La vía de finalización del embarazo en la gestación de pretérmino, es decir, la elección de parto o cesárea, no deja de ser un tema complejo y controvertido. Esta controversia no responde sólo a la evidencia científica existente, sino que responde a lo que ella propone y a la realidad.

Inicialmente **si no hay una indicación formal de cesárea (bicesareada, podálica, etc.), se debe intentar un parto vaginal.** La cesárea electiva se asocia

con riesgos conocidos para la madre y no hay beneficios probados para el recién nacido pretérmino con bajo peso en presentación cefálica.

Cesárea

La justificación teórica de una cesárea de rutina en los pretérmino de muy bajo peso se basa en la hipótesis que esta podría prevenir la hipoxia, la asfixia y disminuir la incidencia hemorragia intraventricular [124-126]. Sin embargo, no existen pruebas sólidas que respalden esta hipótesis. La evidencia sugiere que la vía de parto no es un factor que afecte a la mortalidad perinatal o el neurodesarrollo.

Un factor técnico adicional, al considerar la vía de parto, es que en la cesárea de prematuros por debajo de las 28 a 30 semanas, es más probable que se requiera una incisión vertical corporal sobre el útero, ya que la extracción a través de un segmento (aun no formado) tiene el riesgo de ser más traumática. Esto agrega a la madre un mayor riesgo de complicaciones graves, como acretismo placentario y rotura uterina, en futuras gestas. Incluso una incisión transversal baja puede estar asociada con un mayor riesgo de rotura uterina en el futuro cuando se compara con la misma incisión en una gestación de término (1,8 % versus 0,4 %) [127].

Parto

Hace algunos años, era frecuente, la aplicación de fórceps o espátulas en los partos de pretérminos. La idea era disminuir la compresión de la cabeza fetal y así reducir el riesgo de hemorragia interventricular. No existe evidencia de calidad que demuestre que la reducción de la compresión de los tejidos del canal de parto sobre la cabeza fetal sea un factor determinante en la prevención del desarrollo de hemorragia intraventricular en fetos de

pretérmino [128]. Es por ello que **no se recomienda el parto instrumental con el objetivo de la neuroprotección. El vacuum está contraindicado en gestaciones por debajo de las 34 semanas de edad gestacional.**

El uso profiláctico de la episiotomía para el parto de los prematuros no está asociado con un mejor resultado neonatal [129 - 131].

Uno de los aspectos controversiales en los que la vía vaginal sea de elección para el nacimiento de un prematuro, es el aspecto de la vigilancia fetal intraparto. **La monitorización electrónica continua por debajo de las 34 semanas aumenta las posibilidades de interrupción por cesárea frente a un monitoreo poco alentador del trabajo de parto.** El feto prematuro produce patrones de frecuencia cardíaca fetal que son normales para la edad gestacional, pero ligeramente diferentes de los patrones típicos observados en el embarazo de término, dada la inmadurez de su sistema nervioso.

Antes de 25 semanas la frecuencia cardíaca fetal media es de 150 a 155 latidos/minuto, cayendo a 130 a 140 latidos/minuto a término. Previo a las 30 semanas, la frecuencia, la amplitud y la duración de las aceleraciones se reducen. Los fetos prematuros sin agravio pueden presentar pocas aceleraciones y el pico de las mismas puede ser de sólo 10 latidos/minuto por encima de la línea basal y la aceleración puede durar sólo 10 segundos. Incluso entre las 20 y 30 semanas pueden tener ocasionalmente desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal no asociadas con contracciones [132-136].

Si bien aún no está disponible en nuestro país, la vigilancia fetal por el análisis electrónico del segmento ST (STAN) tampoco es de utilidad en estos casos ya que su software no tiene datos almacenados por debajo de las 36 semanas que le den confianza a este dispositivo.

En conclusión, si bien la vía de finalización en el pretérmino es de preferencia vaginal, la vigilancia fetal intraparto puede tornarse un complejo desafío en edades gestacionales tempranas. La experiencia y criterio del equipo médico son factores determinantes. Una correcta orientación de la mujer embarazada y el acuerdo con ella de las decisiones a tomar son clave en este aspecto.







Recomendaciones finales

- Incidencia de prematuros cercana al 9% de todos los nacimientos en Uruguay. Del 70 al 80% son prematuros espontáneos, el 20 a 30 % restante son pretérminos electivos.
- Pocas intervenciones han prolongado el embarazo una vez desencadenado el parto prematuro.
- Los principales factores que conducen al parto prematuro son la infección intrauterina, la hemorragia decidual, la sobredistención de la musculatura uterina y el estrés materno o fetal. También influyen la insuficiencia vascular útero-placentaria, la respuesta inflamatoria exagerada, los factores hormonales, la insuficiencia cervical y la predisposición genética.
- El factor de riesgo independiente de mayor peso es el antecedente obstétrico de parto pretérmino espontáneo, el cual tiende a repetirse incluso a la misma edad gestacional.
- El entorno prenatal se reconoce, cada vez más, como un importante predictor de riesgo inmediato y a largo plazo para el nacimiento.
- Las posibles intervenciones para disminuir la morbimortalidad pueden incluir:
 - control preventivo;
 - preparación para el parto en un centro acondicionado y con personal capacitado para atender a mujeres de alto riesgo de prematurez y a los recién nacidos prematuros;
 - programas de apoyo social prenatal y el feto con intervenciones para limitar las complicaciones de la prematurez.
- No está clara la asociación entre enfermedad materna con el parto de

pretérmino, pero la desregulación epigenética podría contribuir a una parte sustancial de este riesgo.

- Tanto la desnutrición en el pretérmino espontáneo como el sobrepeso en el pretérmino electivo, son factores de riesgo frecuentemente asociados a la prematuridad.
- El tabaquismo, el alcohol y el consumo problemático de sustancias son los factores de riesgo modificables que mayores implicancias presentan.
- El estrés materno agudo, pero sobre todo el estrés crónico relacionado (entre otras causas) a la violencia doméstica, son relevantes en la ocurrencia del nacimiento de un pretérmino.
- Los extremos de la vida reproductiva tendrían relación con la prematuridad, tanto espontánea como electiva.
- Las técnicas de reproducción asistida con relación al número de embriones implantados, es una de las causas del aumento de la prematuridad a nivel mundial.
- Las malformaciones uterinas, las cirugías previas sobre el cérvix y la miomatosis múltiple o la presencia de un mioma predominante mayor de 5 cm, se relacionan con un aumento de la incidencia de prematuridad.
- Hay prácticamente un consenso en catalogar a las pacientes que tienen un mayor riesgo de ocurrencia de un parto prematuro, a partir de la presencia de alguna de las siguientes características:
 - antecedente un pretérmino espontáneo;

- rotura prematura de membranas de pretérmino;
 - cirugía previa en el cérvix uterino;
 - longitud cervical menor de 25 mm, medida por ultrasonido.
- En caso de una longitud cervical menor a 25 mm, la mujer embarazada debe recibir 100 o 200 mg de progesterona intravaginal diariamente, en la noche, hasta la semana 36. Esta medida tiene una efectividad de un 30% en reducir el riesgo de prematuridad.
- La historia previa de un prematuro espontáneo constituye un motivo, por sí mismo, para que la embarazada reciba progesterona como profilaxis de la prematuridad. En casos seleccionados se propondrá la realización de un cerclaje cervical.
- La elaboración de protocolos de determinadas patologías maternas u ovulares, es una de las medidas que ha demostrado disminuir la incidencia del pretérmino electivo.
- La uteroinhibición, la inducción de la maduración pulmonar fetal y la derivación oportuna a un centro con cuidados intensivos neonatales, son las medidas de mayor impacto para disminuir la morbimortalidad de la prematuridad.
- La nifedipina y la indometacina, antes de las 32 semanas, y la nifedipina y el atosiban, luego de ese tiempo, son los fármacos de elección para una adecuada uteroinhibición.
- Se debe realizar IMPF entre las 24 semanas y las 36 semanas y 6 días de edad gestacional, ante la sospecha clínica de que ocurra el nacimiento de un prematuro en los próximos 7 días.

- Entre las 23 semanas y las 23 semanas y 6 días se tendrá en cuenta el punto de periviabilidad del centro de cuidados neonatales y la participación de los padres en la toma de decisión.
- La dosis de dexametasona es de 6mg intramuscular cada 12 hs por 48 hs y la betametasona 12 mg intramuscular por día por 48 hs.
- En el caso de que ya haya recibido corticoides por un episodio anterior que diste más de 14 días, y vuelva a presentarse una inminencia de un parto de pretérmino antes de las 34 semanas, se debe reiterar un nuevo pulso de IMPF.
- Con el fin de disminuir la morbilidad perinatal del término precoz, se aconseja realizar la IMPF, como mínimo, antes de las 12 hs de una cesárea de coordinación y hasta las 38 semanas y 6 días de edad gestacional.
- La administración de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, ante la inminencia de un nacimiento prematuro antes de las 32 semanas, ha demostrado disminuir las secuelas neurológicas, incluida la parálisis cerebral de los mismos.
- Los servicios que puedan o deban atender pacientes embarazadas en situaciones de urgencia (servicios de emergencia de 2do y 3er nivel, servicios de traslado, maternidades, etc.) deben contar con disponibilidad inmediata de los siguientes fármacos:
 - Indometacina supositorios.
 - Nifedipina vía oral de liberación rápida.
 - Sulfato de magnesio.
 - Gluconato de calcio (como antídoto del sulfato de Mg).

- Dexametasona o Betametasona para administración I/M.
 - Antibióticos para la prevención de la infección por el estreptococo β hemolítico.
-
- Es importante profundizar los esfuerzos en la regionalización de las maternidades, sumado a una política de traslados eficiente con equipos entrenados y coordinados, como medida que ha demostrado optimizar los resultados perinatales.
-
- El traslado del pretérmino *in útero* se asocia a menor morbilidad, por lo cual debería ser una prioridad, de ser posible. La coordinación con el equipo neonatal resulta clave.
-
- La cesárea no ha demostrado ser la mejor vía de finalización de los prematuros independiente de la edad gestacional.
-
- La vigilancia fetal intraparto, con monitorización electrónica en los pretérminos severo, es todo un desafío que no presenta los mismos patrones diagnósticos de agravo que en un embarazo de término.
-
- Ni la instrumentación del parto ni la realización de episiotomía rutinaria, han demostrado mejores resultados perinatales.
-
- La discusión de la toma de decisión con la gestante, su familia y el equipo de asistencia perinatal son clave en la resolución del caso.



Bibliografía

1. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, 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.
2. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, et al. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:1708.
3. Rafael TJ, Hoffman MK, Leiby BE, Berghella V. Gestational age of previous twin preterm birth as a predictor for subsequent singleton preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:156.e1.
4. Schaaf JM, Hof MH, Mol BW, et al. Recurrence risk of preterm birth in subsequent singleton pregnancy after preterm twin delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:279.e1.
5. Schaaf JM, Hof MH, Mol BW, et al. Recurrence risk of preterm birth in subsequent twin pregnancy after preterm singleton delivery. *BJOG* 2012; 119:1624.
6. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98:379.
7. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112:516.
8. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1125.
9. Blencowe, H.; Cousens, S.; Chou, D.; Oestergaard, M.; Say, L.; Moller, A.B.; Kinney, M.; Lawn, J. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health* 2013. 10(Suppl 1):S2
10. Behrman, R.E.; Butler, A.S. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2007; p. 792.
11. Parets, S.E.; Bedient, C.E.; Menon, R.; Smith, A.K. Preterm birth and its long-term effects: Methylation to mechanisms. *Biology* 2014, 3, 498–513.
12. Salihi, H.M.; Mbah, A.K.; Alio, A.P.; Clayton, H.B.; Lynch, O. Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009, 144, 119–123.

13. Meenakshi; Srivastava, R.; Sharma, N.R.; Kushwaha, K.P.; Aditya, V. Obstetric behavior and pregnancy outcome in overweight and obese women: Maternal and fetal complications and risks in relation to maternal overweight and obesity. *J. Obstet. Gynaecol. India* 2012, 62, 276–280.
14. Boumpas, D.T.; Chrousos, G.P.; Wilder, R.L.; Cupps, T.R.; Balow, J.E. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Ann. Intern. Med.* 1993, 119, 1198–1208.
15. Bloch, M.; Daly, R.C.; Rubinow, D.R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr. Psychiatry* 2003, 44, 234–246.
16. Reis, F.M.; Fadalti, M.; Florio, P.; Petraglia, F. Putative role of placental corticotropin-releasing factor in the mechanisms of human parturition. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999, 6, 109–119.
17. Appleton, A.A.; Armstrong, D.A.; Lesseur, C.; Lee, J.; Padbury, J.F.; Lester, B.M.; Marsit, C.J. Patterning in placental 11- β hydroxysteroid dehydrogenase methylation according to prenatal socioeconomic adversity. *PLoS ONE* 2013, 8, e74691.
18. Vidal, A.C.; Benjamin Neelon, S.E.; Liu, Y.; Tuli, A.M.; Fuemmeler, B.F.; Hoyo, C.; Murtha, A.P.; Huang, Z.; Schildkraut, J.; Overcash, F.; et al. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans. *Genet. Epigenetics* 2014, 6, 37–44.
19. Cohen, S.; Kamarck, T.; Mermelstein, R. A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.* 1983, 385–396.
20. Dibaba, Y.; Fantahun, M.; Hindin, M.J. The association of unwanted pregnancy and social support with depressive symptoms in pregnancy: Evidence from rural southwestern ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013. 13:135
21. Li, Z.; Ye, R.; Zhang, L.; Li, H.; Liu, J.; Ren, A. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 2013, 61, 873–879.
22. Chong, M.F.; Wong, J.X.; Colega, M.; Chen, L.W.; van Dam, R.M.; Tan, C.S.; Lim, A.L.; Cai, S.; Broekman, B.F.; Lee, Y.S.; et al. Relationships of maternal folate and vitamin b12 status during pregnancy with perinatal depression: The gusto study. *J. Psychiatr. Res.* 2014, 55, 110–116.

23. Kim, M.W.; Ahn, K.H.; Ryu, K.J.; Hong, S.C.; Lee, J.S.; Nava-Ocampo, A.A.; Oh, M.J.; Kim, H.J. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS ONE* 2014, 9, e97273.
24. Siega-Riz, A.M.; Savitz, D.A.; Zeisel, S.H.; Thorp, J.M.; Herring, A. Second trimester folate status and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004, 191, 1851–1857.
25. Dunlop, A.L.; Kramer, M.R.; Hogue, C.J.; Menon, R.; Ramakrishan, U. Racial disparities in preterm birth: An overview of the potential role of nutrient deficiencies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011, 90, 1332–1341.
26. Tong, V.T.; Dietz, P.M.; Morrow, B.; D'Angelo, D.V.; Farr, S.L.; Rockhill, K.M.; England, L.J. Trends in smoking before, during, and after pregnancy-pregnancy risk assessment monitoring system, united states, 40 sites, 2000–2010. *MMWR Surveill. Summ.* 2013, 62, 1–19.
27. Aliyu, M.H.; Lynch, O.; Wilson, R.E.; Alio, A.P.; Kristensen, S.; Marty, P.J.; Whiteman, V.E.; Salihu, H.M. Association between tobacco use in pregnancy and placenta-associated syndromes: A population-based study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011, 283, 729–734.
28. Jasoni, C.L.; Sanders, T.R.; Kim, D.W. Do all roads lead to rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Front. Neurosci.* 2014, Feb 3;8:455
29. Lee, K.W.; Richmond, R.; Hu, P.; French, L.; Shin, J.; Bourdon, C.; Reischl, E.; Waldenberger, M.; Zeilinger, S.; Gaunt, T.; et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: Epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ. Health Perspect.* 2015, 123, 193–199.
30. Lundsberg, L.S.; Illuzzi, J.L.; Belanger, K.; Triche, E.W.; Bracken, M.B. Low-to-moderate prenatal alcohol consumption and the risk of selected birth outcomes: A prospective cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2015, Jan;25(1):46-54.e3
31. Aliyu, M.H.; Salihu, H.M.; Wilson, R.E.; Alio, A.P.; Kirby, R.S. The risk of intrapartum stillbirth among smokers of advanced maternal age. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008, 278, 39–45.
32. Shinjo, A.; Ventura, W.; Koide, K.; Hori, K.; Yotsumoto, J.; Matsuoka, R.; Ichizuka, K.; Sekizawa, A. Maternal smoking and placental expression of a panel of genes related to angiogenesis and oxidative stress in early pregnancy. *Fetal Diagn. Ther.* 2014, 35, 289–295.

33. Tong, V.T.; Dietz, P.M.; Morrow, B.; D'Angelo, D.V.; Farr, S.L.; Rockhill, K.M.; England, L.J. Trends in smoking before, during, and after pregnancy-pregnancy risk assessment monitoring system, united states, 40 sites, 2000–2010. *MMWR Surveill. Summ.* 2013, *62*, 1–19.
34. Marufu, T.C.; Ahankari, A.; Coleman, T.; Lewis, S. Maternal smoking and the risk of still birth: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015. Mar 13;15:239.
35. Hogberg, L.; Cnattingius, S.; Lundholm, C.; D'Onofrio, B.M.; Langstrom, N.; Iliadou, A.N. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J. Hypertens.* 2012, *30*, 693–699.
36. Flak, A.L.; Su, S.; Bertrand, J.; Denny, C.H.; Kesmodel, U.S.; Cogswell, M.E. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: A meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014, *38*, 214–226.
37. Harlaar, N.; Hutchison, K.E. Alcohol and the methylome: Design and analysis considerations for research using human samples. *Drug Alcohol Depend.* 2013, *133*, 305–316.
38. Dunn, A.J. The hpa axis and the immune system: A perspective. *NeuroImmune Biol.* 2007, *7*, 3–15.
39. Burns, E.R.; Farr, S.L.; Howards, P.P.; Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Stressful life events experienced by women in the year before their infants' births—United States, 2000–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015, *64*, 247–251.
40. Charmandari, E.; Tsigos, C.; Chrousos, G. Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol.* 2005, *67*, 259–284.
41. Tsigos, C.; Chrousos, G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 2002, *53*, 865–871.
42. Bhuvaneshwar, C.G.; Chang, G.; Epstein, L.A.; Stern, T.A. Alcohol use during pregnancy: Prevalence and impact. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2007, *9*, 455–460.
43. Mason, S.; Zhou, F.C. Editorial: Genetics and epigenetics of fetal alcohol spectrum disorders. *Front. Genet.* 2015. Apr 16;6:146.
44. Lobel, M.; Cannella, D.L.; Graham, J.E.; DeVincent, C.; Schneider, J.; Meyer, B.A. Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychol. Off. J. Div. Health Psychol. Am. Psychol. Assoc.* 2008, *27*, 604–615.
45. Duthie, L.; Reynolds, R.M. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in

pregnancy and postpartum: Influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology* 2013, 98, 106–115.

46. Antipova, A.; Curtis, A. The post-disaster negative health legacy: Pregnancy outcomes in Louisiana after hurricane Andrew. *Disasters* 2015, 39, 665–686.
47. Miller, G.E.; Chen, E.; Zhou, E.S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol. Bull.* 2007, 133, 25–45.
48. El Kady, D.; Gilbert, W.M.; Xing, G.; Smith, L.H. Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2005, 105, 357–363.
49. Han, A.; Stewart, D.E. Maternal and fetal outcomes of intimate partner violence associated with pregnancy in the Latin American and Caribbean region. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 2014, 124, 6–11.
50. Shah, P.S.; Shah, J.; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analyses. *J. Women's Health* 2010, 19, 2017–2031.
51. Radtke, K.M.; Ruf, M.; Gunter, H.M.; Dohrmann, K.; Schauer, M.; Meyer, A.; Elbert, T. Trans-generational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl. Psychiatry* 2011. Jul 19;1:e21.
52. Straughen, J.K.; Caldwell, C.H.; Young, A.A., Jr.; Misra, D.P. Partner support in a cohort of african american families and its influence on pregnancy outcomes and prenatal health behaviors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013. Oct 17;13:187.
53. Pires, R.; Araujo-Pedrosa, A.; Canavarro, M.C. Examining the links between perceived impact of pregnancy, depressive symptoms, and quality of life during adolescent pregnancy: The buffering role of social support. *Matern. Child Health J.* 2014, 18, 789–800.
54. Ghosh, J.K.; Wilhelm, M.H.; Dunkel-Schetter, C.; Lombardi, C.A.; Ritz, B.R. Paternal support and preterm birth, and the moderation of effects of chronic stress: A study in los angeles county mothers. *Arch. Women's Ment. Health* 2010, 13, 327–338.
55. Field, T. Prenatal depression effects on early development: A review. *Infant Behav. Dev.* 2011, 34, 1–14.
56. Walton, R.B.; Shaffer, S.; Heaton, J. Group prenatal care outcomes in a military population: A retrospective cohort study. *Mil. Med.* 2015, 180, 825–829.

57. Field, T.; Diego, M.; Hernandez-Reif, M.; Deeds, O.; Figueiredo, B. Pregnancy massage reduces prematurity, low birthweight and postpartum depression. *Infant Behav. Dev.* 2009, 32, 454–460.
58. Field, T.; Hernandez-Reif, M.; Diego, M.; Schanberg, S.; Kuhn, C. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *Int. J. Neurosc.* 2005, 115, 1397–1413.
59. Hamilton, B.E.; Martin, J.A.; Ventura, S.J. Births: Preliminary data for 2011. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2012, 61,1–20.
60. Goldenberg, R.L.; Cliver, S.P.; Mulvihill, F.X.; Hickey, C.A.; Hoffman, H.J.; Klerman, L.V.; Johnson, M.J. 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, 1317–1324.
61. Marret, S.; Ancel, P.Y.; Marpeau, L.; Marchand, L.; Pierrat, V.; Larroque, B.; Foix-L’Helias, L.; Thiriez, G.; Fresson, J.; Alberge, C.; et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30–34 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2007, 110, 72–80.
62. Behrman, R.E.; Butler, A.S. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2007; p. 792.
63. Hogan, V.K.; Richardson, J.L.; Ferre, C.D.; Durant, T.; Boisseau, M. A public health framework for addressing black and white disparities in preterm delivery. *J. Am. Med. Womens Assoc.* 2001, 56, 177–180.
64. Kramer, M.R.; Hogue, C.R. What causes racial disparities in very preterm birth? A biosocial perspective. *Epidemiol. Rev.* 2009, 31, 84–98.
65. Miller, M.W.; Sadeh, N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: Neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol. Psychiatry* 2014, 19, 1156–1162.
66. Boks, M.P.; van Mierlo, H.C.; Rutten, B.P.; Radstake, T.R.; DeWitte, L.; Geuze, E.; Horvath, S.; Schalkwyk, L.C.; Vinkers, C.H.; Broen, J.C.; et al. Longitudinal changes of telomere length and epigenetic age related to traumatic stress and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 51, 506–512.
67. Holzman, C.; Eyster, J.; Kleyn, M.; Messer, L.C.; Kaufman, J.S.; Laraia, B.A.; O’Campo, P.; Burke, J.G.; Culhane, J.; Elo, I.T. Maternal weathering and risk of preterm delivery. *Am. J.*

Public Health 2009, 99, 1864–1871.

68. Centers for Disease Control and Prevention. Preterm birth. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm> [Accessed on April 14, 2016].
69. Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, et al. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:826.
70. Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:309
71. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1212.
72. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:3.
73. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115:935.
74. Szymusik I, Bartnik P, Wypych K, et al. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. *J Perinat Med* 2015; 43:525
75. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341:660.
76. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002; 60:S19.
77. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1094.
78. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000490.
79. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113:135.
80. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:135.e1.
81. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3:233.
82. Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term

stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* 2004; 72:2272.

83. Sanz M, Kornman K, Working group 3 of joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40 Suppl 14:S164.
84. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c7017.
85. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, et al. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2012; 83:1508.
86. Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129060
87. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal *Chlamydia trachomatis* infections. *JAMA* 1982; 247:1585
88. Cohen I, Veille JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990; 263:3160
89. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737.
90. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, et al. High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. *Clin Infect Dis* 2015; 60:860.
91. Edwards LE, Barrada MI, Hamann AA, Hakanson EY. Gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:637
92. Watson-Jones D, Chungalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 186:940.
93. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, et al. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014; 41:369.
94. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, et al. Placental Infection With *Ureaplasma* species Is Associated With Histologic Chorioamnionitis and Adverse Outcomes in Moderately Pre-

term and Late-Preterm Infants. *J Infect Dis* 2016; 213:1340.

95. Collins S, Ramsay M, Slack MP, et al. Risk of invasive *Haemophilus influenzae* infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *JAMA* 2014; 311:1125
96. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, et al. Association between colonization with Group B *Streptococcus* and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958.
97. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, et al. Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:493.
98. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:342.e1.
99. Simcox R, Sin WT, Seed PT, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:368.
100. Wong LF, Wilkes J, Korgenski K, et al. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. *BJOG* 2016; 123:1772.
101. Rodrigues T, Barros H. Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136:184.
102. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1809.
103. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:623.
104. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:395
105. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, et al. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:561.
106. Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, et al. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG* 2017.
107. Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, et al. Sexual intercourse association with asymp-

tomatic bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1277.

108. Yost NP, Owen J, Berghella V, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006; 107:793.
109. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor *Obstetrics & Gynecology*: October 2016 - Volume 128 - Issue 4 - p e155–e164
110. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm labour and birth. www.nice.org.uk/guidance/qs135
111. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* [London, England]. 2016;387(10033):2106–2116. doi:10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
112. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011Feb;204(2):134–20.
113. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA* 2015; 314:1039.
114. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012; 129:1019.
115. Clinicas Ginecologicas A, B y C, Departamento de Farmacologia y Terapeutica Facultad de Medicina UdelaR. *Archivos de Ginecologia y Obstericia* 2012;50;2: 103-117.
116. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
117. Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Dec;24(7):761-5.
118. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Feb;204(2):134–20.
119. Marlow N, Bennett C, Draper ES, et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F181.
120. Jensen EA, Lorch SA. Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and

Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr* 2015; 169:e151906.

121. Acolet D, Elbourne D, McIntosh N, et al. Project 27/28: inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland. *Pediatrics* 2005; 116:1457.
122. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016; 354:i2976.
123. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus And Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2012; 130:587.
124. Anderson GD, Bada HS, Sibai BM, et al. The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1382.
125. Shaver DC, Bada HS, Korones SB, et al. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992; 80:831.
126. Wadhawan R, Vohr BR, Fanaroff AA, et al. Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:501.
127. Lannon SM, Guthrie KA, Vanderhoeven JP, Gammill HS. Uterine rupture risk after periviable cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1095.
128. de Crespigny LC, Robinson HP. Can obstetricians prevent neonatal intraventricular haemorrhage? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1983; 23:146.
129. Lobb MO, Duthie SJ, Cooke RW. The influence of episiotomy on the neonatal survival and incidence of periventricular haemorrhage in very-low-birth-weight infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 22:17.
130. The TG. Is routine episiotomy beneficial in the low birth weight delivery? *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31:135.
131. Welch RA, Bottoms SF. Reconsideration of head compression and intraventricular hemorrhage in the vertex very-low-birth-weight fetus. *Obstet Gynecol* 1986; 68:29.
132. Park MI, Hwang JH, Cha KJ, et al. Computerized analysis of fetal heart rate parameters by gestational age. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74:157.

133. Sorokin Y, Dierker LJ, Pillay SK, et al. The association between fetal heart rate patterns and fetal movements in pregnancies between 20 and 30 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:243.
134. Smith JH, Dawes GS, Redman CW. Low human fetal heart rate variation in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:656.
135. Druzin ML, Hutson JM, Edersheim TG. Relationship of baseline fetal heart rate to gestational age and fetal sex. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1102.
136. Afors K, Chandraharan E. Use of continuous electronic fetal monitoring in a preterm fetus: clinical dilemmas and recommendations for practice. *J Pregnancy* 2011; 2011:848794.
137. Fogarty, M., Osborn, D. A., Askie, L., Seidler, A. L., Hunter, K., Lui, K., & Tarnow-Mordi, W. (2018). Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(1), 1-18