



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL PARTO
PRETÉRMINO**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 20

Diciembre 2018

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Omar Fernando Yanque Robles, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Jorge Eduardo Arroyo Campuzano, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- César Hugo Rosales Carrillo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Jorge Alberto Mucho Lara, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Raúl César Alegría Guerrero, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Martina Leonila Zegarra Linares, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Marisol Olga Ramírez Linares, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Ana Cecilia Lino Salazar, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Pablo Ricardo Moreno Martínez, Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, EsSalud
- Daniel Serafín Ramos Espinoza, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Manuel Alejandro Caballero Noriega, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Gastón Chumbipuna Salsavilca, Hospital de Emergencias III Grau, EsSalud
- Jessica Zafra Tanaka, IETSI, EsSalud
- Alvaro Taype Rondán, IETSI, EsSalud
- Larissa Otero Vegas, consultor externo
- Alberto Martín Guerra García Campos, consultor externo
- Stefany Salvador Salvador, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisor Clínico Gineco Obstetra

Dr. Enrique Damián Gil Guevara, Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Director médico del Instituto Peruano de Medicina y Cirugía Fetal. Máster en Medicina Fetal, Kings College London. Diplomado en investigación, Harvard T. H. Chan School of Public Health.

Revisor Clínico Neonatólogo

Dr. Max Robert Roetter Palomino. Médico Pediatra Neonatólogo del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Revisor Externo

José Carlos Pacheco Romero, Doctor en Medicina, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Docente extraordinario experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Coordinador del grupo de Investigación en Medicina y Genética molecular materno perinatal, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Director de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, Past Presidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología (SPOG); Sociedad Peruana de Fertilidad Matrimonial; Red Peruana de Perinatología.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Parto Pretérmino: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2018”.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	7
II.	Flujograma de prevención y manejo inicial del parto pretérmino	11
III.	Generalidades	12
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	12
	b. Siglas y acrónimos	12
	c. Objetivo y población de la GPC	13
	d. Usuarios y ámbito de la GPC	13
IV.	Métodos	14
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local	14
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	15
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces ...	15
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	17
	e. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica	17
	f. Evaluación de las Guías de Práctica Clínica	20
	g. Búsqueda de artículos publicados en revistas científicas	21
	h. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta	21
	i. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.	21
	j. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.	23
	k. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	24
	l. Revisión externa	26
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia	27
	Pregunta 1. En gestantes con riesgo de PPT, ¿se debería usar progesterona o cerclaje como prevención secundaria?	27
	Pregunta 2. En gestantes en las que se sospeche de ruptura prematura de membranas pretérmino, ¿qué prueba se debería usar para realizar el diagnóstico?	35
	Pregunta 3. En gestantes en labor de PPT, ¿se debería brindar antibióticos profilácticos antes del parto?	38
	Pregunta 4. En gestantes con membranas intactas y síntomas de labor de PPT, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas para diagnosticar labor de PPT?	46
	Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de corticoesteroides para maduración fetal pulmonar para mejorar desenlaces maternos y neonatales?	51
	Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad clínica del sulfato de magnesio a mujeres en riesgo de PPT para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en niños nacidos pretérmino?	59
	Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los tocolíticos en mujeres con labor de PPT sospechado o confirmado para mejorar desenlaces maternos y neonatales?	64

Pregunta 8. En mujeres con sospecha o diagnóstico de labor de PPT (sin una indicación de cesárea), ¿se debería indicar la realización de cesárea o de parto vaginal?	68
Pregunta 9. En el RN PT, ¿se debería realizar un clampaje tardío del cordón umbilical?	71
Pregunta 10. En RN PT con síndrome de distrés respiratorio, ¿se debería usar terapia con presión positiva continua?	74
Pregunta 11. En RN PT nacidos antes de las 35 semanas, ¿cuál es la terapia con oxígeno óptima?	77
VI. Recomendaciones de investigación	80
VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	80
VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica	80
IX. Referencias bibliográficas	81

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL PARTO PRETÉRMINO
VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
1	<p>Brindar información y apoyo a gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o en quienes haya sido necesario planear un PPT (así como a sus familiares), que incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dar información oral y escrita • Describir los síntomas y signos de la labor de PPT • Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer • Dar información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se deberán expresar las cifras como frecuencias naturales (ej. 1 en 100) • Informar sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado • Informar sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT • Informar sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT) • Informar sobre cómo la gestante puede establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema. • Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales • Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra. • Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos 	BPC		
	En gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, recomendamos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal sugerimos progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).	R	Condiciona a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	La identificación del cérvix corto (<25mm) debería realizarse en la ecografía transvaginal del segundo trimestre, entre las 18 y 22 semanas de gestación.	BPC		

2	En gestantes con síntomas sugerentes de RPM pretérmino, realizar especuloscopia y, de observarse líquido amniótico, diagnosticar RPM pretérmino sin realizar otras pruebas para confirmar el diagnóstico de RPM.	BPC		
	En las pacientes en quienes no se observa pérdida de líquido amniótico al examen con espéculo, se sugiere complementar con otras pruebas de ayuda diagnóstica, y manejar en base al criterio del médico tratante.	BPC		
	Es importante la evaluación para la inclusión de la disponibilidad de IGFBP-1 o PAMG-1 para su uso en EsSalud.	RI		
3	En gestantes en labor de PPT con membranas intactas sin signos clínicos de infección, recomendamos no administrar antibióticos de manera rutinaria.	R	Fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	En gestantes con RPM pretérmino recomendamos administrar antibióticos.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En gestantes con RPM pretérmino sugerimos usar eritromicina como antibiótico de elección, a dosis de 250 mg vía oral cuatro veces por día, por diez días.	R	Condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	En gestantes con RPM pretérmino recomendamos no usar la combinación de amoxicilina - ácido clavulánico.	R	Fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	En gestantes con RPM pretérmino, en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral.	BPC		
	En gestantes con RPM pretérmino se debería monitorizar la presencia de signos de corioamnionitis y otras infecciones. Para ello, se debe combinar la evaluación clínica con proteína C reactiva, leucocitos y medición de latidos fetales con cardiotocografía. Tener en cuenta que cada prueba por separado no es suficiente para confirmar o excluir la infección intrauterina.	BPC		
	Si los resultados de la evaluación clínica o cualquiera de las pruebas no son consistentes entre ellos, se deberá observar a la paciente y considerar repetir las pruebas.	BPC		
4	En gestantes con síntomas de labor de PPT (contracciones uterinas) y membranas intactas, recomendamos realizar ecografía transvaginal para medir la longitud cervical.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Si la longitud cervical es menor a 15mm, recomendamos seguir el protocolo de PPT.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Si la longitud cervical se encuentra entre 15 a 30mm, recomendamos considerar seguir el protocolo de PPT.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Si la longitud cervical es mayor a 30mm, sugerimos no seguir el protocolo de PPT.	R	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Las ecografías deben ser realizadas por profesional médico entrenado y con experiencia en medición de longitud cervical.	BPC		
	En todas gestantes con sospecha de PPT y edad gestacional menor a 30 semanas, es preferible seguir el protocolo de PPT.	BPC		
5	En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24 ⁺⁰ a 33 ⁺⁶ semanas, en quienes el PPT es considerado inminente y no haya evidencia clínica de infección, recomendamos brindar corticoides prenatales.	R	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)

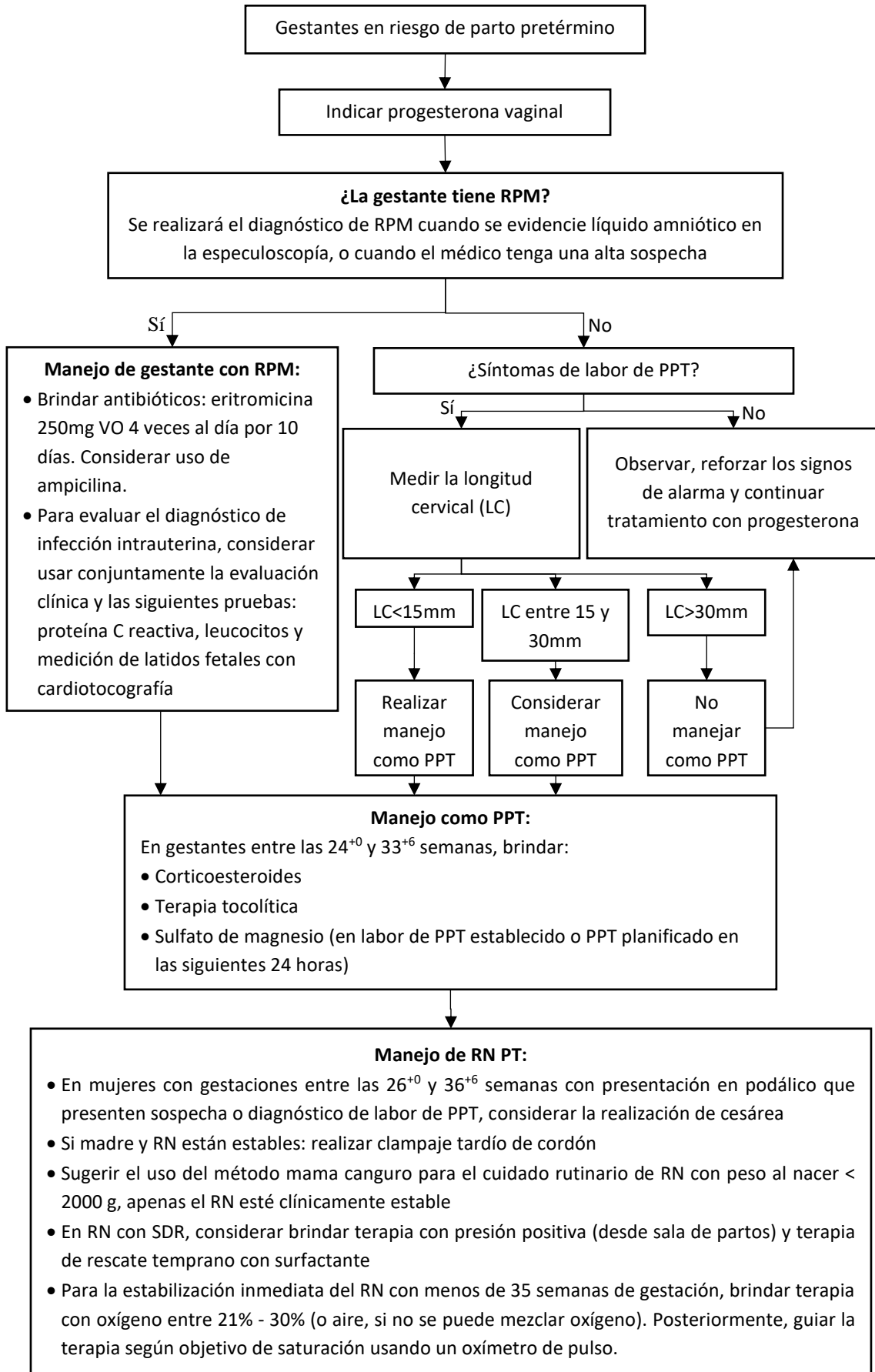
	En mujeres que serán sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34 ⁺⁰ a 36 ⁺⁶ semanas), sugerimos no brindar corticoides prenatales.	R	Condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Cuando se decida administrar corticoides prenatales, recomendamos brindar un ciclo de dexametasona intramuscular (IM) (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis).	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	Si el PPT no ocurre 7 días después del primer ciclo completado de corticoides y una evaluación clínica posterior demuestra que hay riesgo de PPT en los siguientes 7 días, sugerimos una única repetición del ciclo de corticoides prenatales.	R	Condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En mujeres elegibles, los corticoides prenatales deben ser administrados cuando el PPT se considere inminente en los próximos 7 días del inicio del tratamiento, incluso si se considera inminente en las próximas 24 horas.	BPC		
6	En mujeres con 24 ⁺⁰ a 29 ⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, recomendamos brindar sulfato de magnesio endovenoso.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En mujeres con 30 ⁺⁰ a 33 ⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, sugerimos brindar sulfato de magnesio endovenoso.	R	Condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En los dos casos mencionados, la posología del sulfato de magnesio endovenoso será la siguiente: 4g en bolo en 15 minutos, seguido por 1g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas (lo que suceda primero).	BPC		
	En mujeres que están recibiendo sulfato de magnesio, monitorizar signos clínicos de toxicidad de magnesio por lo menos cada 4 horas, incluyendo reflejos profundos (ej. patelares), estado del sensorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y diuresis. Si la mujer tiene o desarrolla signos de toxicidad por sulfato de magnesio, monitorizar más frecuentemente la toxicidad y considerar reducir su dosis.	BPC		
7	En mujeres con amenaza de labor de PPT entre las 24 ⁺⁰ y 33 ⁺⁶ semanas, sugerimos brindar terapia tocolítica por 48 horas con la finalidad de procurar retrasar el parto, lo cual permitirá administrar terapia con corticoesteroides y/o transferir al tercer nivel.	R	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) son los agentes tocolíticos de primera elección.	BPC		
	Después de 48 horas de terapia tocolítica, no indique terapia de mantenimiento tocolítica con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, puede considerar terapia tocolítica de mantenimiento con progesterona vía vaginal.	BPC		
8	En mujeres con gestaciones entre las 26 ⁺⁰ y 36 ⁺⁶ semanas con presentación en podálico que presenten sospecha o diagnóstico de labor de PPT, considerar la realización de cesárea.	BPC		
9	Si la madre y el RN PT están estables, recomendamos esperar por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos, antes de clampar el cordón.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

	Si un RN PT debe ser alejado de la madre para resucitación o hay sangrado materno significativo o cualquier otra emergencia que lo amerite, considerar ordeñar y clampar el cordón lo antes posible.	BPC		
	Posicionar al RN a la altura de o por debajo de la placenta antes de clampar el cordón.	BPC		
	Como parte del cuidado de RN con peso al nacer < 2000 g, sugerir el uso del método de “mamá canguro” apenas el RN esté clínicamente estable. Si no es posible realizar este método de “manera continuada”, también es útil realizarlo de “manera intermitente”.	BPC		
	Si el RN con peso al nacer < 2000 g no puede recibir el método de “mamá canguro”, brindarle atención en un ambiente termo-neutral, ya sea con radiadores de calefacción o incubadoras.	BPC		
	Durante la estabilización y transferencia del RN PT de 32 semanas o menos a unidades especializadas, envolverlo con cobertor plástico para prevenir hipotermia.	BPC		
10	Para el manejo de RN PT con SDR, recomendamos brindar terapia con presión positiva continua en vía aérea desde sala de partos.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	La terapia con presión positiva continua en vía aérea debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de SDR en RN PT.	BPC		
	Considerar administrar terapia de reemplazo con surfactante de rescate temprano (derivado de animales o sintéticos con proteínas) en las primeras 2 horas después del parto en RN PT con SDR, cuando sean atendidos en establecimientos de salud con capacidad de manejo.	BPC		
	No se debe administrar surfactante de manera profiláctica (antes del inicio del SDR en RN PT).	BPC		
11	Para la estabilización inmediata del RN de 35 semanas de gestación o menos, recomendamos usar terapia con oxígeno entre 21% - 30% (o aire, si no se puede mezclar oxígeno).	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Posteriormente, la terapia con oxígeno se guiará según objetivo de saturación usando un oxímetro de pulso.	BPC		

* Recomendación (R), punto de buena práctica clínica (BPC) o recomendación de implementación (RI)

** La fuerza, dirección y certeza de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

II. Flujograma de prevención y manejo inicial del parto pretérmino



III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El parto pretérmino (PPT) es el que ocurre antes de la semana 37 de gestación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el 9.6% de los recién nacidos (RN) en el año 2010 fueron prematuros, lo que representa cerca de 13 millones de nacimientos. De éstos, más de 11 millones se concentran en África y Asia, y cerca de 1 millón en Latinoamérica (1). En el mismo año se reportó que el PPT es un importante problema de salud pública, que está en aumento, y se asocia a mortalidad y morbilidad neonatal (2).

Los recién nacidos pretérmino (RN PT) son especialmente vulnerables a complicaciones respiratorias, infecciosas, vaso-proliferativas, neurológicas, de regulación térmica y de alimentación (3, 4). Sin embargo, la morbilidad y mortalidad infantil por el PPT se pueden reducir con intervenciones a gestantes antes y durante el parto, y al RN inmediatamente después del parto (5).

Concordantemente, en Perú, casi la tercera parte de las muertes neonatales que se produjeron en el 2017 tuvieron su origen en complicaciones relacionadas a la prematuridad e inmadurez (6).

Por ello, resulta necesario que el Seguro Social de Salud establezca lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales para la prevención y manejo del PPT.

b. Siglas y acrónimos

- AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado
- EsSalud: Seguro Social de Salud del Perú
- GEG: Grupo Elaborador de la GPC
- GIN: Guidelines International Network
- GPC: Guía de Práctica Clínica
- GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- KCE: Belgian Health Care Knowledge Centre
- MINSA: Ministerio de Salud
- NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
- PICO: Population, Intervention, Comparator, Outcome
- PPT: Parto pretérmino
- RN: Recién nacido
- RN PT: Recién nacidos pre-término
- RPM: Ruptura prematura de membranas
- Pubmed: Public Library of Medicine PubMed
- SDR: Síndrome de distrés respiratorio
- SIGN: The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- TripDatabase: Turning Research Into Practice Data base

c. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para la prevención y manejo del PPT, con el fin de contribuir a reducir las complicaciones y la mortalidad asociadas a esta condición
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes con riesgo de PPT, con síntomas de PPT o que hayan tenido PPT.

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con riesgo de PPT, en síntomas de PPT o que hayan tenido PPT.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos ginecólogos, pediatras, neonatólogos, emergenciólogos, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores, médicos generales, obstetras, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de gineco-obstetricia, y servicios o unidades de emergencia, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en PPT. El GEG-Local se conformó con fecha de 01 de marzo del 2018 y mediante Resolución de IETSI N° 010–IETSI-ESSALUD-2018. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG-Local se detallan en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC local

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Omar Yanque Robles	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Gineco obstetra	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Jorge Arroyo Campusano	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico – Gineco obstetra	
César Hugo Rosales Carrillo	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico – Gineco obstetra	
Raúl César Alegría Guerrero	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico – Gineco obstetra	
Martina Zegarra Linares	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Neonatólogo	
Marisol Olga Ramírez Linares	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Neonatólogo	
Jorge Alberto Mucho Lara	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico – Neonatólogo	
Ana Cecilia Lino Salazar	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico – Neonatólogo	
Pablo Ricardo Moreno Martínez	Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente	Experto Clínico – Gineco obstetra	
Daniel Serafín Ramos Espinoza	Hospital III Suárez Angamos	Experto Clínico – Gineco obstetra	
Manuel Alejandro Caballero Noriega	Hospital III Suárez Angamos	Experto Clínico – Gineco obstetra	
Gastón Chumbipuna Salsavilca	Hospital de Emergencias III Grau	Experto Clínico – Gineco obstetra	

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Jessica Zafra Tanaka	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Alvaro Taype Rondán	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Larissa Otero Vegas	Consultor	Metodólogo	
Alberto Martín Guerra García Campos	Consultor	Metodólogo	
Stefany Salvador Salvador	IETSI, EsSalud	Coordinación - Licenciada en obstetricia	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Coordinación - Médico Gestor en Salud	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG-Local firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones de formulación de recomendaciones. Todos los integrantes del GEG-Local afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

Este documento técnico ha sido financiado por IETSI, EsSalud, Perú.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Prevención secundaria	Pregunta 1. En gestantes con riesgo de PPT, ¿se debería usar progesterona o cerclaje como prevención secundaria?
Diagnóstico	Pregunta 2. En gestantes en las que se sospeche de ruptura prematura de membranas pretérmino, ¿qué prueba se debería usar para realizar el diagnóstico?
Manejo	Pregunta 3. En gestantes en labor de PPT, ¿se debería brindar antibióticos profilácticos antes del parto?
Diagnóstico	Pregunta 4. En gestantes con membranas intactas y síntomas de labor de PPT, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas para diagnosticar labor de PPT?
Manejo	Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de corticoesteroides para maduración fetal pulmonar para mejorar desenlaces maternos y neonatales?
	Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad clínica del sulfato de magnesio a mujeres en riesgo de PPT para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en niños nacidos pretérmino?
	Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los tocolíticos en mujeres con labor de PPT sospechado o confirmado para mejorar desenlaces maternos y neonatales?
	Pregunta 8. En mujeres con sospecha o diagnóstico de labor de PPT (sin una indicación de cesárea), ¿se debería indicar la realización de cesárea o de parto vaginal?
	Pregunta 9. En el RN PT, ¿se debería realizar un clampaje tardío del cordón umbilical?
	Pregunta 10. En RN PT con síndrome de distrés respiratorio, ¿se debería usar terapia con presión positiva continua?
	Pregunta 11. En RN PT nacidos antes de las 35 semanas, ¿cuál es la terapia con oxígeno óptima?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada una de ellas, considerando que éstas pueden albergar una o más preguntas PICO, con una población e intervención/exposición definidas, pudiendo tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG-Local usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Las preguntas PICO realizadas para cada pregunta clínica se muestran en el **Anexo N° 1**.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, para lo cual se buscó revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC; así como estudios primarios publicados como artículos científicos.

e. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda de GPC en tres fuentes:

1. Organismos Elaboradores de GPC
 - a. National Institute for Clinical Excellence, Inglaterra
 - b. Scottish Intercollegiate Network, Escocia
 - c. The New Zeland Guidelines Group, Nueva Zelanda
 - d. Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud, Colombia
2. Organismos internacionales recopiladores de GPC
 - a. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España
 - b. American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, EEUU
 - c. Guidelines International Network, EEUU
 - d. US National Guideline Clearinghouse, EEUU
3. Búsqueda de datos biomédicas
 - a. Medline
 - b. HTA Database
 - c. LILACS
 - d. SciELO

Se complementó con referencias adicionales brindadas por el GEG. La **Tabla N° 3** muestra las fuentes y las estrategias de búsqueda; en tanto que la **Tabla N° 4**, muestra las GPC encontradas.

Tabla N° 3: Búsqueda de GPC

	Términos de búsqueda	Resultados	Relevantes
Organismos recopiladores de GPC			
Biblioteca de GPC del Sistema Nacional de Salud (España)	“pretérmino” “pretérmino” “prematuro” y “parto”	3	0
American College of Physicians CPG	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	0	
Guidelines International Network (EEUU)	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	21	2
US National Guidelines	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	71	1

	Términos de búsqueda	Resultados	Relevantes
Clearinghouse (EEUU)			
Organismos elaboradores de GPC			
NICE (Inglaterra)	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	1	1
Scottish Intercollegiate Network (SIGN) (Escocia)	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	0	0
The New Zeland Guidelines Group (Nueva Zelanda)	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (birth OR delivery)	1	1
Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (Colombia)	Parto pretérmino O parto prematuro	1	0
Bases de datos biomédicas			
Medline	Search (((((((((((clinical guideline [Text Word]) OR clinical practice guideline[MeSH Terms]) OR practice guideline[MeSH Terms]) OR guideline[MeSH Terms]) OR guideline[Text Word]) OR practice guideline[Text Word]) OR clinical protocol*[Publication Type]) OR guideline[Publication Type]) OR clinical guideline[Publication Type])) AND (((Premature Birth[MeSH Terms]) OR Infant, Extremely Premature[MeSH Terms]) OR Obstetric Labor, Premature[MeSH Terms])) AND ((("english"[Language]) OR "spanish"[Language]) OR "french"[Language])) AND ("2012/01/01"[Date - Publication] : "2017/08/14"[Date - Publication])	165	19
HTA Database	((preterm OR pre term OR premature OR pre mature) AND (guideline))	21	0
LILACS	(tw:((ab:(((premature OR pre mature OR preterm OR pre term) AND (birth* OR deliver*))) AND (guideline))) OR (ti:(((premature OR pre mature OR	178	1

	Términos de búsqueda	Resultados	Relevantes
	preterm OR pre term) AND (birth* OR deliver*)) AND (guideline))))		
Scielo	(Preterm OR pre term OR premature OR pre mature)AND (birth OR delivery) AND (guideline OR clinical practice)	35	0
Referidas por expertos		2	2
Total			27
Duplicados			4
Total de títulos únicos			23

Tabla N° 4: GPC encontradas

N°	Título, organización
1	Preterm labour and birth, 2015. NICE, Inglaterra.
2	Guidelines for Consultation with Obstetric and Related Medical Services (Referral Guidelines) 2012. New Zeland.
3	Prevention of preterm birth in women at risk: Selected topics. KCE 2014
4	WHO 2015. Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes
5	American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor.
6	Clinical practice. Prevention of preterm parturition.
7	American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal– Fetal Medicine. Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation.
8	Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review.
9	Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth.
10	Improving delivery room management for very preterm infants.
11	Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes.
12	Management of preterm birth: best practices in prediction, prevention, and treatment
13	Management of preterm birth: best practices in prediction, prevention, and treatment.
14	Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth.
15	Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor.
16	Practice Bulletin No. 159 Summary: Management of Preterm Labor.
17	American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor.
18	Practice Bulletin No. 171 Summary: Management of Preterm Labor.

N°	Título, organización
19	American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes.
20	Preterm births, multiples, and fertility treatment: recommendations for changes to policy and clinical practices.
21	Preterm Labor: Prevention and Management.
22	Systematic Review and Quality Appraisal of International Guidelines on Perinatal Care of Extremely Premature Infants.
23	Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation.

f. Evaluación de las Guías de Práctica Clínica

Se encontraron 23 GPC cuya calidad preliminar se evaluó siguiendo los criterios del Documento Técnico:

- La búsqueda debe haber involucrado más de una base de datos,
- La búsqueda de evidencia primaria debe ser replicable,
- Debe describir el proceso de desarrollo de la GPC,
- Debe dar información sobre la conformación del grupo de autores y si las recomendaciones establecidas son basadas en evidencia.

Se incluyeron GPC con no más de 5 años de antigüedad y que siguieran la metodología GRADE en la elaboración de recomendaciones. De las 23 GPC, 3 pasaron esta evaluación preliminar y su calidad fue evaluada con el instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II* (AGREE II).

Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas:

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (7). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (8). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 5**.

La GPC de NICE solo considera el manejo del gineco obstetra, la GPC de la OMS considera el manejo del gineco obstetra y neonatólogo, y la GPC belga considera solamente el manejo del gineco obstetra.

Tabla N° 5: Puntajes en AGREE-II de las GPC pre-seleccionadas

Dominio AGREE II	Inglaterra, NICE, 2015	Bélgica, KCE, 2014	OMS, 2015
1. Alcances y objetivos	100%	100%	100%
2. Participación de los implicados	94%	72%	94%
3. Rigor metodológico	96%	85%	96%
4. Claridad en la presentación	100%	100%	94%
5. Aplicabilidad	71%	96%	92%
6. Independencia editorial	83%	100%	100%
7. Calidad global	83%	83%	83%

De esta manera, se seleccionaron las 3 GPC para responder al menos una de las preguntas de interés para la GPC local

g. Búsqueda de artículos publicados en revistas científicas

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados en revistas científicas, que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

h. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**).

i. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

a) Evaluación de riesgo de sesgo

En el caso de las RS, la calidad fue evaluada usando la herramienta “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” (AMSTAR) (<https://amstar.ca/>).

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de

sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (9)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (10)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (11)

b) Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (12). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro

contexto o presentaba inconsistencias. Estas nuevas tablas se muestran en el **Anexo N° 4**.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

j. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG-Local realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los expertos clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y aprobarla por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: los beneficios y daños de las opciones, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (12). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (12) (**Tabla N° 7**).

Tabla N° 7: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendación fuerte 	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendación condicional 	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> • A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> • En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

k. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre le GEG-Local y los expertos temáticos enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Carlos Francisco Pérez Aliaga	Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología	Médico especialista en Gineco - Obstetricia
Máximo Vega Alcázar	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Médico especialista en Gineco - Obstetricia
Silvia Rocío Chacón Byrne	Hospital II Alberto Barton Thompson	Médico especialista en Gineco - Obstetricia
Atilio Mario Castillo Sánchez	Hospital II Alberto Barton Thompson	Médico especialista en Neonatología
Gloria Janet Espinoza Román	Hospital II Lima Norte Callao "Luis Negreiros Vega"	Médico especialista en Pediatría
Martina Leonila Zegarra Linares	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico especialista en Neonatología
Omar Fernando Yanque Robles	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico especialista en Gineco - Obstetricia
Jorge Arroyo Campuzano	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Médico especialista en Gineco - Obstetricia

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre le GEG-Local y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 9**.

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Rita Meza Padilla	Gerencia Central de Prestaciones en Salud
Paola Paredes Rojas	Gerencia Central de Operaciones
Yessenia Nancy Rodríguez Campana	Sub Gerencia de Auditoría de Seguros

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con personas que han sido manejadas por síntomas de PPT, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la **Tabla N° 10**.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 10: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Hospital
Joel Jimenez Solórzano	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Victoria Asencios Quispe	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
David Valverde Carranza	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Sonia Escalante Colca	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Yanina Milagros Escate Matta	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Mirian Castañeda Sánchez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Nombre	Hospital
Yoko Long Campos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Luis Jack Orellana Ríos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Sofía Constantina Alarcón Tenorio	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Gina Pilar Gallegos Guerovich	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Janeth Carolina Reátegui Vásquez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Esguar Chiroque Gallardo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Gothy Krishmo Alvarón Fernández	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Marco Antonio Yaguno Rodas	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Carlos Rene Berrocal Capcha	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Gian Carlos Sánchez Ramos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

I. Revisión externa

El GEG-Local decidió que la revisión se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor Clínico Gineco Obstetra**

Dr. Enrique Damián Gil Guevara, Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Director médico del Instituto Peruano de Medicina y Cirugía Fetal. Máster en Medicina Fetal, Kings College London. Diplomado en investigación, Harvard T. H. Chan School of Public Health.

- **Revisor Clínico Neonatólogo**

Dr. Max Robert Roetter Palomino. Médico Pediatra Neonatólogo del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

- **Revisor Externo**

José Carlos Pacheco Romero, Doctor en Medicina, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Docente extraordinario experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Coordinador del grupo de Investigación en Medicina y Genética molecular materno perinatal, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Director de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, Past Presidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología (SPOG); Sociedad Peruana de Fertilidad Matrimonial; Red Peruana de Perinatología.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia

Pregunta 1. En gestantes con riesgo de PPT, ¿se debería usar progesterona o cerclaje como prevención secundaria?

Conceptos generales y específicos

Algunas gestantes tienen mayor riesgo de PPT, por antecedente o por acortamiento o dilatación prematura del cérvix durante la gestación. Para disminuir el riesgo de PPT en dichas gestantes se puede usar:

- Terapia profiláctica con progesterona (13).
- Cerclaje: usualmente indicado en gestantes con longitud cervical corta (<25 mm) medida por ecografía transvaginal entre las semanas 16 a 23 de gestación (13) y en gestantes con insuficiencia cervical definida por dilatación cervical por examen digital o con espéculo en las semanas 16 a 23 de gestación (14).

Se decidió evaluar dos preguntas PICO para responder a esta pregunta clínica: la primera sobre la eficacia y seguridad de progesterona, y la segunda sobre la eficacia y seguridad del cerclaje.

PICO N° 1: Progesterona

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II realizaron revisiones sistemáticas para responder esta pregunta: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). NICE encuentra la RS de Dodd 2013 (15) y la RS de Romero 2012 (16). Mientras que KCE encuentra la misma RS de Dodd 2013 y la actualiza con tres estudios: Bimbashi 2013 (17); Saleh GS 2012 (18) y Palacio 2016 (19) y una segunda revisión sistemática: Conde Agudelo 2013 (20). Debido a que los meta-análisis que realiza KCE incluyen los estudios que evalúa NICE, se tomó en cuenta la evidencia de KCE.

Actualización de la búsqueda

La GPC de KCE realizó la búsqueda desde 1980 hasta el 16 de junio del 2013 por lo que la actualización de la evidencia se hizo para artículos publicados entre el 16 de junio del 2013 y el 30 de agosto del 2017. Se encontró 221 registros, de los cuales se incluyó la RS de Romero 2016 (21) y el ECA de Norman (OPPTIMUM) 2016 (22) para la sección sobre progesterona:

- La RS de Romero, incluye 5 ECA de los cuáles 4 ya estaban incluidos en la RS de KCE (el quinto estudio fue el estudio OPPTIMUM).
- El ECA de Norman (OPPTIMUM) (n=1228 mujeres) evaluó el efecto a largo plazo (2 años) de la progesterona en niños cuyas madres habían sido expuestas a progesterona en la gestación. Sin embargo, encontró que la progesterona no redujo el riesgo de desenlaces obstétricos compuestos (incluyendo PPT), ni desenlaces neonatales, ni encontró efectos en el neurodesarrollo a largo plazo en el niño. Este estudio contradice la evidencia anterior en la que la progesterona sí reduce el PPT. Se debe considerar que este fue un ensayo pragmático en el que solo el 69% de las gestantes fue adherente al tratamiento

profiláctico con progesterona. Los autores de este estudio concluyen que se debe revisar el uso de progesterona para prevención de PPT. Sin embargo, también resaltan que la progesterona no tiene efectos adversos a largo plazo (a los 2 años), lo que no se sabía hasta este estudio.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones:

Para mujeres asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, se decidió usar los meta-análisis de KCE, que encontraron:

- En sus comparaciones de progesterona **vaginal** contra placebo o no tratamiento:
 - Menor riesgo de PPT <34 semanas: 4 estudios (49/454=10.79%; RR 0.21 IC 95% 0.10-0.44)
 - Menor riesgo de PPT <37 semanas: 5 estudios (364/1065=34.18%; RR 0.52, IC 95% 0.29-0.92)
 - Menor riesgo de requerir ventilación asistida: 1 estudio (16/141=11.35%; RR 0.24, IC 95% 0.07-0.81)
 - No encuentra diferencias para riesgo de SCR, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal, muerte perinatal, ni hemorragia intraventricular.
- En sus comparaciones de progesterona **oral** contra placebo o no tratamiento:
 - Menor riesgo de PPT <34 semanas en quienes usaron progesterona vaginal: 1 estudio (59/148=39.86%; RR 0.59 IC 95% 0.39-0.90)
 - No encontraron diferencia en el riesgo de PPT<37 semanas: 5 estudios (13/33=39.39%; RR 0.46 IC 95% 0.19-1.11)
 - Menor riesgo de SDR: 1 estudio (34/148=22.97%; RR 0.10 IC 95% 0.03-0.30)
 - No encuentra diferencias en uso de ventilación asistida, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal, muerte perinatal, ni hemorragia intraventricular.

Para mujeres con cérvix corto que recibieron **progesterona vaginal** en comparación con placebo o no tratamiento, se decidió usar:

- Para el desenlace de riesgo de PPT <34 semanas: la RS de Romero 2016, que combina 5 ECA y encuentra menor riesgo de PPT antes de las 34 semanas en las mujeres que recibieron progesterona vaginal en comparación con las mujeres que recibieron placebo (90/498=18.1% vs 131/476= 27.5%; RR 0.66, IC 95% 0.52-0.83).
- Para los demás desenlaces, debido a que no fueron evaluados por la RS de Romero, se decidió usar los meta-análisis de KCE, que encontraron, en mujeres que recibieron progesterona vaginal en comparación con quienes recibieron placebo o no tratamiento:
 - Menos riesgo de PPT <34 semanas: 1 estudio (71/250=28.40%; RR 0.58 IC 95% 0.38-0.87)
 - Menos riesgo de PPT <28 semanas: 1 estudio (35/458=7.64%; RR 0.50 IC 95% 0.25-0.97)
 - Menos riesgo de SDR (54/432=12.5%; RR 0.49 IC 95% 0.29-0.85)
 - No encuentra diferencias para riesgo de PPT < 37 semanas, muerte neonatal, muerte perinatal y enterocolitis necrotizante.

Cabe mencionar que la definición de cérvix corto fue la de cada estudio y fue variable, con cortes en 10, 15, 20, 25 y 30 mm.

PICO N° 2: Cerclaje

Resumen de las GPC:

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II realizaron revisiones sistemáticas sobre el uso de cerclaje como prevención del PPT: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). NICE encuentra 2 RS que comparan cerclaje cervical con no tratamiento en gestantes en riesgo de PPT (definido por historia previa o por medida de longitud cervical): Alfirevic 2012 (23) y Berghella 2011 (24). La RS de Alfirevic analiza 9 ECA, incluyendo todos los estudios reportados por la RS de Berghella. La guía KCE encuentra 2 RS sobre la efectividad del cerclaje (Alfiveric 2012 y Conde Agudelo 2013) y hace un meta análisis con los estudios individuales de ambas revisiones.

Actualización de la búsqueda:

La GPC de KCE realizó la búsqueda desde 1980 hasta el 16 de junio del 2013 por lo que la actualización de la evidencia se hizo para artículos publicados entre el 16 de junio del 2013 y el 30 de agosto del 2017. Se encontró 111 registros para cerclaje, de los cuales se incluyó un ECA de Otsuki (25):

- El ECA de Otsuki comparó dos técnicas de cerclaje y no cerclaje en gestantes con cérvix <25 mm entre la semana 16-26 de gestación (n=106) y encontró que la técnica Shirodkar redujo el riesgo de PPT antes de las 35 semanas.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones:

Para mujeres con antecedente de PPT, en comparación con gestantes que no tuvieron cerclaje, debido a que la guía NICE encuentra más estudios, los cuales incluyen a los de la guía KCE, se decidió usar sus metaanálisis, cuyos hallazgos fueron:

- No encontraron diferencia en PPT antes de las 37 semanas de gestación: 4 estudios (464/2045=22.69%; RR 0.86 IC 95% 0.59-1.27), ni antes de las 34 semanas de gestación: 3 estudios (244/1539=15.85%; RR 0.76, IC 95% 0.40-1.46)
- No encontraron diferencia en riesgo de muerte perinatal: 3 estudios: 32/1964 (RR 0.67, IC 95% 0.33-1.36)
- No encontraron diferencia para el riesgo de muertes perinatales y neonatales: 3 estudios (RR 0.80 IC 95% 0.58-1.10).

Para mujeres con alto riesgo y **cérvix corto identificado por ecografía transvaginal** que tuvieron cerclaje, en comparación con gestantes que no tuvieron cerclaje, se decidió usar los metaanálisis de KCE por ser los que contaron con más estudios, los cuales encontraron:

- Menos riesgo de PPT <37 semanas: 9 estudios (RR 0.80 IC 95% 0.69-0.95)
- Menos riesgo de PPT <34 semanas: 8 estudios (RR 0.79, IC 95% 0.68-0.93)
- No encontraron diferencia (aunque el valor fue límite) para todas las muertes perinatales: 8 estudios (RR 0.78, IC 95% 0.61-1.00).

- No se encuentran diferencias para PPT <28 semanas, desenlace compuesto de morbilidad neonatal severa, muerte neonatal antes del alta, SDR, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, y retinopatía.
- Mayor riesgo de fiebre en la madre (RR 2.39 IC 95% 1.35-4.23).
- No encontraron diferencias para el desenlace compuesto de eventos adversos maternos (descarga vaginal, sangrado, y fiebre que no requiere antibióticos) ni de ruptura prematura de membranas.

Beneficios y daños de las opciones:

Progesterona:

- En las gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal: la evidencia señala que la progesterona (de cualquier tipo, pero especialmente la vaginal) tiene:
 - **Beneficios:** menor riesgo del desenlace compuesto de PPT a ≤ 34 semanas o muerte fetal en comparación con placebo o con no recibir progesterona. La progesterona vaginal redujo el riesgo de PPT <37 semanas y la progesterona vía oral no.
 - **Daños:** No encuentra diferencias para riesgo de SDR, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal/perinatal, ni hemorragia intraventricular.
 - **Conclusión:** los beneficios de usar progesterona profiláctica superan los potenciales daños.
- En las gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, la evidencia señala que la progesterona (de cualquier tipo, pero especialmente la vaginal) tiene:
 - **Beneficios:** menor riesgo de PPT <34 semanas y < 37 semanas en comparación con placebo o con no recibir progesterona. Riesgo similar de muerte neonatal en los hijos de quienes recibieron progesterona en comparación con quienes recibieron placebo o no recibieron progesterona.
 - **Daños:** el meta análisis de KCE no reporta daños para este subgrupo de personas.
 - **Conclusión:** los beneficios de usar progesterona profiláctica superan los potenciales daños.

Cerclaje:

- En las gestantes asintomáticas con historia de PPT, la evidencia señala que el cerclaje:
 - **Beneficios:** riesgo similar de PPT <37 semanas, <34 semanas y <28 semanas en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje. Riesgo similar de muerte neonatal en los hijos de quienes tuvieron cerclaje en comparación con los hijos de quienes no tuvieron cerclaje.
 - **Daños:** hubo mayor riesgo de pirexia en las gestantes que tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje.
 - **Conclusión:** Los beneficios de cerclaje no superan los potenciales daños.
- En las gestantes con historia de PPT <32 semanas y con cérvix corto en la ecografía identificado antes de las 24 semanas

- **Beneficios:** hubo menor riesgo de PPT < 37 semanas y <34 semanas pero similar riesgo de PPT < 28 semanas en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje. El riesgo de muerte neonatal fue similar en los hijos de quienes tuvieron cerclaje en comparación con los hijos de quienes no tuvieron cerclaje.
- **Daños:** Hubo mayor riesgo de pirexia en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje.
- **Conclusión:** los beneficios del cerclaje podrían superar los daños potenciales del cerclaje.

Calidad de la evidencia:

- Progesterona:
 - La calidad de la evidencia sobre progesterona vaginal en mujeres con antecedente de PPT fue **baja** para el desenlace de PPT <34 semanas y **muy baja** para el desenlace de PPT <37 semanas (**Tabla GRADE 41 de la GPC KCE**).
 - La calidad de la evidencia sobre progesterona vaginal en mujeres con cérvix corto, fue **moderada** para el desenlace compuesto de PP<34 semanas y muerte neonatal (**Anexo N° 4**).
- Cerclaje:
 - Para cerclaje en mujeres con antecedente de PPT, la evidencia fue de **muy baja** calidad para muerte neonatal, PPT <37 semanas, PPT<34 semanas, y PPT<28 semanas y para pirexia en la madre (**Tabla GRADE 43 del suplemento de la GPC de KCE**).
 - Para cerclaje en mujeres con cérvix corto, la evidencia fue de **muy baja** calidad para muerte neonatal y para PPT<28 semanas, <34 semanas y <37 semanas. Asimismo, fue de baja calidad para pirexia en la madre (**Tablas GRADE 44 y 45 del suplemento de la GPC de KCE**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta (reducción del riesgo de PPT y muerte neonatal y perinatal) serían relevantes para las gestantes y sus familiares.

Se consideró que las pacientes preferirían tratamiento con progesterona que con cerclaje por ser este último más invasivo. Dentro de las tres vías de administración de progesterona se consideró que las pacientes preferían vía oral en vez de vaginal.

Aceptabilidad y factibilidad:

- **Progesterona:** El GEG-Local consideró que los médicos especialistas en gineco-obstetricia suelen indicar progesterona vaginal y, con menor frecuencia, progesterona oral. Asimismo, consideraron que la presentación de 200 mg no siempre está disponible, y se debe usar dos dosis de 100 mg.
- **Cerclaje:** El GEG-Local consideró que el cerclaje es un procedimiento complejo que se realiza de manera poco frecuente en establecimientos de EsSalud, y que son pocos los médicos especialistas en gineco-obstetricia que están entrenados para realizarlo; por lo que, de recomendarse, esta alternativa sería parcialmente aceptada por los especialistas.

Uso de recursos: La progesterona vaginal de 100 mg tiene un costo bajo por lo que no se consideró que ésta sea determinante para EsSalud. La realización de cerclaje es más cara porque involucra el uso de una sala de operaciones, mientras que la administración progesterona es un procedimiento ambulatorio.

De la evidencia a la recomendación:

- Progesterona en gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo:
 - **Dirección de la recomendación:** A pesar de que aún se tienen dudas sobre la eficacia de la progesterona, ya que la calidad de la evidencia fue entre baja y muy baja, el GEG-Local consideró que de ser eficaz, los beneficios serían muy altos; y que por otro lado no se han encontrado daños. Por ello, se decidió formular una **recomendación a favor del uso de progesterona**. En cuanto a la dosis, se consideró 200 mg por ser la más usada en los estudios (en nuestro contexto, esto significaría aplicar dos dosis de 100 mg).
 - **Otras consideraciones:** El GEG-Local observó que la evidencia seleccionada solo consideró un ECA para progesterona oral, por lo cual se consideró que esta vía aún no podría indicarse. Por ello, se decidió especificar el uso de progesterona vaginal. Además, dado que la mayoría de estudios incluyó el uso de progesterona desde el inicio del segundo trimestre hasta la semana 34, se consideró que este era el rango recomendable de prescripción.
 - **Fuerza de la recomendación:** Se consideró que progesterona sería preferido por los pacientes, y aceptado y factible por el personal de salud por lo que el GEG-Local consideró que se podría emitir una recomendación **fuerte**.
- Progesterona en gestantes asintomáticas con cérvix corto:
 - **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que la progesterona tiene un beneficio en reducir PPT < 34 y <28 semanas, y que no presenta mayores efectos secundarios. Por ello, se decidió formular una **recomendación a favor del uso de progesterona**.
 - **Fuerza de la recomendación:** el efecto de la progesterona en el subgrupo de mujeres asintomáticas con cérvix corto fue menor que en el subgrupo con antecedente de PPT. Sin embargo, dado que los intervalos de confianza fueron muy cercanos a la unidad, a que la calidad de la evidencia fue moderada, y a que la evidencia para distintos desenlaces se suele basar en un solo estudio; el GEG-local decidió formular una recomendación **condicional**.
- Cerclaje para gestantes asintomáticas con historia de PPT o de cuello corto:
 - La evidencia no muestra efecto del cerclaje para gestantes asintomáticas con historia de PPT, pero sí muestra un efecto marginal para gestantes con cuello corto. Sin embargo, el GEG-local consideró que, existiendo como alternativa la progesterona vaginal que es un procedimiento más sencillo y factible, se debería priorizar dicho manejo. Adicionalmente, se consideró que el cerclaje es un procedimiento complejo que se realiza de manera poco frecuente en establecimientos de EsSalud, por lo cual actualmente no se podría implementar de manera adecuada, y mencionar una recomendación acerca de dicho procedimiento podría incurrir en su uso indiscriminado, por lo cual se decidió **no emitir una recomendación** sobre el uso de esta técnica.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante emitir un punto de BPC sobre la necesidad de brindar información a las gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o que tengan un PPT planeado. Se consideró que el PPT es un evento con profundo impacto en la gestante, su pareja y familia. Asimismo, se revisaron los estudios que NICE cita al respecto: cinco estudios cualitativos que encuentran que las mujeres y sus familiares desean información clara y precisa sobre su condición, así como sobre la probabilidad de sobrevida y el pronóstico del RN PT (26-30), así como dos ECA, que no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre diferentes estrategias para la entrega de esta información, en depresión postparto (31) y satisfacción sobre el cuidado prenatal (32). De esta manera, se decidió adoptar lo establecido por la guía NICE, que incluye brindar:

- Información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se debería brindar valores como frecuencias naturales (ej. 1 en 100)
- Información sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado
- Información sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT
- Información sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT)
- Información sobre cómo establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema.
- Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales
- Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra.

Asimismo, el GEG-Local consideró importante incluir los siguientes puntos:

- Dar información oral y escrita
- Describir los síntomas y signos de la labor de PPT
- Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer
- Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos

2. El GEG-Local consideró importante resaltar que, para identificar cérvix corto (<25mm), la ecografía transvaginal debería realizarse en todas las gestantes durante el segundo trimestre entre las 18 y 22 semanas de gestación, similar a lo consensuado en otras GPC (33).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. Brindar información y apoyo a gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o en quienes haya sido necesario planear un PPT (así como a sus familiares), que incluya:
 - Dar información oral y escrita
 - Describir los síntomas y signos de la labor de PPT
 - Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer
 - Dar información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se deberán expresar las cifras como frecuencias naturales (ej. 1 en 100)
 - Informar sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado
 - Informar sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT
 - Informar sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT)
 - Informar sobre cómo la gestante puede establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema.
 - Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales
 - Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra.
 - Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos

Recomendaciones:

1. En gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, recomendamos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

2. En gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal sugerimos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica:

2. La identificación del cérvix corto (<25mm) debería realizarse en la ecografía transvaginal del segundo trimestre en todas las gestantes entre las 18 y 22 semanas de gestación.

Pregunta 2. En gestantes en las que se sospeche de ruptura prematura de membranas pretérmino, ¿qué prueba se debería usar para realizar el diagnóstico?

Conceptos generales y específicos

La ruptura prematura de membranas (RPM) se refiere a la ruptura de las membranas amniótica y coriónica que ocurre antes del inicio del trabajo de parto. Cuando ésta se presenta en gestantes con menos de 37 semanas, se llama RPM pretérmino y se asocia a infecciones maternas (corioamnionitis o endometritis) y fetales (sepsis).

Para el diagnóstico de RPM pretérmino, se suelen usar métodos como la identificación de líquido amniótico (positivo a los test de Fern y Nitrazina) que aparece por el canal cervical en el examen con espéculo, la prueba de alfa macroglobulina-1 (PAMG-1, por sus siglas en inglés) y la prueba de proteína similar a insulina unida al factor de crecimiento (IGFBP-1, por sus siglas en inglés) (34).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Una de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II realizó revisiones sistemáticas para responder esta pregunta: la guía NICE (2015), que encuentra la siguiente evidencia:

- Un estudio de series de casos de Jain 1998 (35) que incluyó a 100 gestantes con 28 a 42 semanas de gestación con historia de pérdida de líquido y examen físico negativo. Halló que IGFBP-1 tiene una sensibilidad de 97% y especificidad de 99% para diagnóstico de RPM.
- Un estudio de series de casos de Tagore 2010 (36) que incluyó a pacientes con historia de pérdida de líquido, independientemente del resultado del examen físico (especuloscopia). En 100 pacientes, halló que PAMG-1 tenía una sensibilidad de 92.7% y una especificidad de 100% para diagnóstico de RPM. En 94 pacientes, halló que IGFBP-1 tenía una sensibilidad de 87.5% y una especificidad de 94.4% para diagnóstico de RPM. En 98 pacientes, halló que nitrazina tenía una sensibilidad de 85% y una especificidad de 39.7% para diagnóstico de RPM.

Actualización de la búsqueda:

Se actualizó la búsqueda realizada por NICE, encontrando una RS (Palacio 2014 (37)) y dos estudios observacionales (Khooshideh 2015 para PAMG-1 (38); y Eleje 2017 para PAMG-1, alfafetoproteína (AFP), IGFBP-1 y una combinación de AFP con IGFBP-1 (39)).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

El GEG-Local decidió usar la RS de Palacio para determinar la sensibilidad y especificidad de PAMG-1 e IGFBP-1 debido a que es la revisión más reciente; y el estudio de Eleje para determinar la sensibilidad y especificidad de AFP y la combinación de AFP + IGFBP-1 por ser el único estudio encontrado al respecto.

- La RS de Palacio 2014 (37) estudió la sensibilidad y especificidad de PAMG-1 e IGFBP-1 para el diagnóstico de RPM. Esta RS halló los siguientes resultados para pacientes con sospecha de RPM, es decir, con un examen físico negativo:
 - PAMG-1: 1 MA (5 estudios observacionales, n=852) halló una sensibilidad de 96.8% (IC 95%: 94.5 a 98.1) y especificidad de 98.3% (IC 95%: 96.4 a 99.3%) para diagnóstico de RPM.
 - IGFBP-1: 1 MA (6 estudios observacionales, n=533) halló una sensibilidad de 92.1% (IC 95%: 87.7 a 95.1) y especificidad de 90.5% (IC 95%: 86.4 a 93.4%) para diagnóstico de RPM.
- El estudio de Eleje 2017 (39) (n=233) evaluó la sensibilidad y especificidad de PAMG-1, AFP, IGFBP-1 y una combinación de AFP con IGFBP-1. Este estudio incluyó pacientes con historia de pérdida de líquido independientemente del resultado del examen físico, pero también realizó un análisis de subgrupos de acuerdo a la edad gestacional (mayor o menor de 34 semanas).
 - AFP: Posee una sensibilidad de 95.8% (IC 95%: 92.9 a 98.7) y especificidad de 95.5% (IC 95%: 83.3 a 99.2) para diagnóstico de RPM.
 - AFP + IGFBP-1: Posee una sensibilidad de 97.9% (IC 95%: 94.4 a 99.3) y especificidad de 97.6% (IC 95%: 85.9 a 99.9) para diagnóstico de RPM.

Beneficios y daños de las opciones:

Se encontró que las tres pruebas tenían una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. PAMG-1 fue la que tuvo mayor perfil de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que la AFP tiene un solo estudio.

Si bien las pruebas evaluadas muestran ser potencialmente de utilidad para la práctica clínica, no se pudo emitir una recomendación puesto que ninguna de estas pruebas se encuentran disponibles en EsSalud ni en Perú en este momento, por ello se decidió establecer puntos de buena práctica clínica. Sin embargo, se decidió evaluar los otros factores de GRADE para la toma de decisiones, para poder emitir también una nota de implementación.

Calidad de la evidencia:

- PAMG-1: sensibilidad **muy baja**, especificidad **muy baja (Anexo N° 4)**
- IGFBP-1: sensibilidad **muy baja**, especificidad **muy baja (Anexo N° 4)**
- AFP: sensibilidad **muy baja**, especificidad **muy baja (Anexo N° 4)**
- AFP + IGFBP-1: sensibilidad **muy baja**, especificidad **muy baja (Anexo N° 4)**

Valores y preferencias:

El GEG-local consideró los desenlaces de desempeño de la prueba diagnóstica como prioritarios.

Aceptabilidad y factibilidad:

El GEG-Local consideró que los especialistas aceptarían la recomendación de realizar una prueba con algún marcador bioquímico en los casos en que el examen físico no sea suficiente para realizar el diagnóstico. Sin embargo, ninguna de las pruebas evaluadas (IGFBP-1, PAMG-1 y AFP)

se encuentran disponibles actualmente en los establecimientos de EsSalud y tanto la IGFBP-1 y PAMG-1 no se encuentran disponibles ni en laboratorios del Perú.

Uso de recursos:

El GEG-Local consideró que el costo de implementar una prueba puede ser menor a las consecuencias de no identificar una gestante con RPM pretérmino a hospitalizar y dar tratamiento innecesario a gestantes sin RPM pretérmino.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró que, en gestantes con síntomas sugerentes de RPM pretérmino, la observación de líquido amniótico en la especuloscopia puede ayudar a realizar el diagnóstico de RPM pretérmino y ofrecer manejo correspondiente. Además, se consideró que esta prueba tendría una alta especificidad, por lo cual no era necesario realizar otras pruebas para confirmar el diagnóstico de RPM.
2. El GEG-Local consideró que debido a que, en base a sus estimados, del 10 a 20% de las pacientes con historia de pérdida de líquido presentan un examen físico negativo, resulta importante contar con algún marcador bioquímico para tomar una decisión en este escenario. Se consideró que PAMG-1 poseía el mejor perfil de sensibilidad y especificidad en pacientes con examen físico negativo. Sin embargo, tanto PAMG-1 como IGFBP-1 serían útiles para identificar gestantes con RPM. Por ello, se decidió emitir un punto de BPC sobre el manejo a criterio del médico tratante en estos casos.
3. Teniendo en cuenta lo expuesto en el punto anterior, también se decidió emitir una nota de implementación resaltando la necesidad de implementar de forma progresiva la disponibilidad de IGFBP-1 o PAMG-1 para su uso en EsSalud.

Puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En gestantes con síntomas sugerentes de RPM pretérmino, realizar especuloscopia y, de observarse líquido amniótico, diagnosticar RPM pretérmino sin realizar otras pruebas para confirmar el diagnóstico de RPM.
2. En las pacientes en quienes no se observa pérdida de líquido amniótico al examen con espéculo, se sugiere complementar con otras pruebas de ayuda diagnóstica, y manejar en base al criterio del médico tratante.

Recomendación de implementación:

1. Es importante la evaluación para la inclusión de la disponibilidad de IGFBP-1 o PAMG-1 para su uso en EsSalud.

Pregunta 3. En gestantes en labor de PPT, ¿se debería brindar antibióticos profilácticos antes del parto?

Conceptos generales y específicos

El uso de antibióticos en RPM pretérmino se ha asociado con menor riesgo de parto pretérmino, corioamnionitis, infección neonatal, uso de terapia surfactante, terapia con oxígeno y ecografía cerebral anormal (40). Habitualmente, se utiliza azitromicina oral o ampicilina endovenosa, seguidas de amoxicilina vía oral. Esta combinación cubre los numerosos gérmenes que pueden estar involucrados (*Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, Estreptococo grupo B, bacilos aeróbicos gram negativos y algunos anaerobios) (41).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Una de las guías seleccionadas realiza revisiones sistemáticas para responder esta pregunta, la guía OMS (2015). Esta guía encuentra y utiliza dos RS, una para gestantes con membranas intactas y otra para gestantes con ruptura prematura de membranas. Además, compararon la efectividad de distintos regímenes de tratamiento antibiótico.

Gestantes con membranas intactas: En el caso de uso de antibióticos en gestantes con membranas intactas la guía OMS incluye la RS de Flenady 2013 (42) (14 ECA, n = 7800 gestantes). Los estudios incluidos en esta RS provienen de Canadá, Chile, Dinamarca, Alemania, Irán, Sudáfrica, Uruguay y el estudio ORACLE II en Inglaterra.

Gestantes con ruptura prematura de membranas: Sobre uso y tipo de antibióticos en gestantes en labor de PPT con RPM, la guía OMS utiliza la RS de Kenyon 2013 (43) (22 ECA, n=7000). Los estudios incluidos fueron realizados en EEUU, Dinamarca, Finlandia, Alemania, España, Turquía, Zimbabwe, Chile e Inglaterra.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico: La GPC realizó una revisión sistemática sobre la eficacia de distintos regímenes de tratamiento antibiótico en mujeres con PPT

Actualización de la búsqueda

Se actualizó la evidencia de la guía de OMS. Para ello se realizó una búsqueda desde octubre del 2013 hasta diciembre del 2017. Se realizó la búsqueda desde esa fecha debido que las RS utilizadas por OMS; Flenady 2013 y Kenyon 2013, tenían como fecha de última búsqueda octubre del 2013. Se encontró 732 títulos de los cuáles se incluyó 3 RS: Saccone 2015 (44), Wojcieszek 2014 (45) y Thinkhamprop 2015 (46).

La RS de Thinkhamrop (2015) comparó el uso de antibióticos profilácticos en el segundo y tercer trimestre a todas las gestantes (gestantes no seleccionadas) y a gestantes con riesgo de PPT definidas como las que tenían antecedente de PPT, antecedente de tener un RN con bajo peso al nacer, vaginosis bacteriana en la gestación actual o peso pre gestación menor a 50 kg. Los desenlaces maternos primarios fueron RPM pretérmino (<37 semanas), PPT, desenlace compuesto de sepsis puerperal y endometritis post parto. Los desenlaces neonatales primarios

fueron bajo peso al nacer, sepsis neonatal clínica y sepsis neonatal confirmada por hemocultivo. Esta revisión encuentra un beneficio de los antibióticos profilácticos en el segundo o tercer trimestre en reducir el PPT, pero este beneficio solo se observa en el subgrupo de mujeres que tienen riesgo de PPT por vaginosis bacteriana en la gestación actual.

La RS de Wojcieszek (2014) comparó el efecto de los antibióticos profilácticos con el no dar antibióticos o con dar placebo, en gestantes con RPM después de las 36 semanas de gestación (gestantes a término y casi a término). Los desenlaces principales fueron sepsis neonatal temprana (probable o definitiva), infecciones materna (corioamnionitis y/o endometritis), óbito fetal, mortalidad perinatal, mortalidad neonatal, desenlaces maternos severos (muerte, parto cardíaco, paro respiratorio, anafilaxia, ingreso a UCI). Incluyó 4 estudios con un número total de 2639. No encuentra diferencias entre los grupos comparados para los desenlaces de interés.

La RS de Saccone (2015) incluyó los 4 ECA de la RS de Wojcieszek y un ECA más; Walss Rodríguez 1988 (47) que había sido excluido de la RS previa por considerar que había insuficiente información para evaluar la calidad del estudio. Adicionalmente, la RS de Saccone presenta un análisis en el grupo de gestantes (a término y pretérmino) con RPM con una latencia mayor a 12 horas y encuentra que las que recibieron antibióticos profilácticos en comparación con no recibirlos o con placebo, tuvieron menor riesgo de corioamnionitis y endometritis.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Para esta GPC se consideró la evidencia de la RS de Flenady (2013) para gestantes con labor de PPT y membranas intactas y la RS de Kenyon (2013) para las gestantes con labor de PPT y RPM pretérmino. Para la comparación de regímenes de tratamiento antibiótico, se utilizó la RS que realizó la guía de la OMS, por no encontrarse evidencia más actualizada.

No se eligió la revisión de Wojcieszek (2014) ni la de Saccone (2015) puesto que solamente incluyeron gestantes en labor de PPT tardío o a término a diferencia de la RS de Flenady y Kenyon que cubrieron todas las edades gestacionales pretérmino. Asimismo, no se eligió la RS de Thinkhamrop (2015) puesto que tuvo como población gestantes en el segundo o tercer trimestre con o sin riesgo de PPT pero no en labor de PPT.

Gestantes con membranas intactas:

La RS de Flenady (2013) encuentra que, para mujeres que tuvieron labor pretérmino (contracciones uterinas y dilatación cervical) entre las 20 y 36 semanas de gestación con membranas intactas que recibieron tratamiento antibiótico (esquemas con: ampicilina, amoxicilina, eritromicina, clindamicina, mezloicilina, cetizoxime o metronidazol, y varias combinaciones de éstos) para mejorar desenlaces primarios y secundarios en comparación con placebo, encontraron:

- Mayor riesgo de muerte neonatal: 9 estudios (101/5183=1.94% vs. 24/2065=1.16%; RR 1.57 IC 95%: 1.03-2.40); número de pacientes que es necesario tratar para causar efectos adversos (daño) 149; IC 95%: 61-2500.
- No encontró diferencias en riesgo de muerte perinatal: 10 estudios (141/5213= 2.7% vs. 43/2091=0.04%; RR 1.22 IC 95%: 0.88-1.69)

- No encontró diferencias en riesgo de óbito fetal: 8 estudios (0.76% vs 0.96%; RR 0.73 IC 95%: 0.43-1.26)
- No encontró diferencias en mortalidad infantil después de 28 días: 1 estudio (78/3508=2.22 % vs. 24/1146=2.09%; RR 1.06 IC 95%: 0.68-1.67)
- Menor riesgo de infección materna (corioamnionitis / endometritis): 10 estudios (458/5246=8.7% vs 236/2125=11.1%; RR 0.74 IC 95%: 0.63-0.86; número de pacientes que es necesario tratar para obtener beneficio: 34, IC 95%: 24-63)
- No encontró diferencias en prolongación de la gestación, efectos adversos maternos, peso promedio al nacer, riesgo de peso inferior a 2500 g, admisión a unidad de cuidado especial o intensivo neonatal, discapacidad funcional o discapacidad moderada a severa a los siete años de edad

Gestantes con ruptura prematura de membranas:

La RS de Kenyon (2013) encontró que, para gestantes entre 20 y 37 semanas con RPM y labor de PPT que recibieron algún tratamiento antibiótico (de amplio espectro, eritromicina y combinaciones de éstos) para mejorar desenlaces primarios y secundarios relativos al PPT y sus fetos o RN, en comparación con placebo o no tratamiento, encontraron:

- No encontraron diferencia en muertes maternas: 3 estudios (0/39 vs 0/394). No hubo muertes en ninguno de los dos grupos en los 3 ECA que reportaron este desenlace.
- No encontraron diferencia en muerte perinatal: 18 estudios (299/4604 vs. 6.49% vs. 172/2268=7.58%; RR 0.89 IC 95% 0.74-1.08)
- Menor riesgo de corioamnionitis: 11 estudios (126/767=16.42% vs. 196/792= 24.74%; RR 0.66; IC 95%: 0.46-0.96).
- Menor riesgo de neumonía en el RN: 12 estudios (85/823=10.32% vs. 141/857=16.45%; RR 0.67 IC 95%: 0.52-0.85),
- Menor riesgo de tener un hemocultivo positivo: 3 estudios (234/3654=6.4% vs. 104/1307= 7.95% RR 0.79; IC 95%: 0.63-0.99)
- Menor riesgo de presentar anomalías cerebrales mayores: 12 estudios (240/4303=5.57% vs. 184/1986=9.26%; RR 0.81 IC 95%: 0.68-0.98)
- No encontraron diferencia en los siguientes desenlaces del RN: SDR, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI en RN y a los 7 años.
- No encontraron diferencia en los siguientes desenlaces de la madre: prolongación de la gestación y efectos adversos.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:

La RS que realizó la guía de la OMS, al comparar regímenes de tratamiento antibiótico (distintos tipos: penicilinas -excepto amoxicilina / clavulánico- y beta lactámicos -incluido amoxicilina / clavulánico- y macrólidos -incluido eritromicina; vs. placebo o la combinación de algunos) en gestantes entre 20 y 36 semanas en labor de PPT con ruptura prematura de membranas, para mejorar desenlaces primarios y secundarios relativos al PPT, encontró:

- No encontraron diferencias en muerte perinatal comparado con placebo: 18 estudios (299/4604=6.49% vs. 172/2268=7.58%; RR 0.89; IC 95%: 0.74-1.08)
- Mayor riesgo de parto a las 48 horas posteriores a recibir el antibiótico, en gestantes que recibieron eritromicina versus amoxicilina / clavulánico: 1 estudio

(414/1190=34.79% vs. 367/1205=30.45% RR 1.14 IC 95%: 1.02-1.28, pero sin diferencias a las 37 semanas.

- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante en RN cuyas madres recibieron beta lactámicos incluyendo amoxicilina / clavulánico versus placebo: 2 estudios (29/1236=2.34% vs. 3/644=0.46%; RR 4.72 IC 95%: 1.57-14.23) y en las que recibieron eritromicina versus amoxicilina / clavulánico: 1 estudio (11/1190=0.92% vs. 24/1205=1.99%; RR 0.46 IC 95%: 0.23-0.94)

Beneficios y daños de las opciones:

Gestantes con membranas intactas:

- **Beneficios del uso de antibióticos:** menor riesgo de infección materna, riesgo similar de PPT a las 37 o 36 semanas.
- **Daños del uso de antibióticos:** Mayor riesgo de muerte neonatal, pero riesgo similar de muerte perinatal, de óbito fetal y de mortalidad infantil.
- **Conclusión:** Si bien la evidencia sugiere beneficios, existe riesgo de mayor mortalidad neonatal.

Gestantes en labor de PPT con RPM

- **Beneficios del uso de antibióticos:** menor riesgo de corioamnionitis, menor riesgo de neumonía en el RN, menor riesgo de tener un hemocultivo positivo en el RN, menor riesgo de que el RN presente anomalías cerebrales mayores
- **Daños del uso de antibióticos:** no se reportó el incremento de riesgos para ningún desenlace negativo (mortalidad materna, muerte perinatal, SDR, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI en RN y a los 7 años).
- **Conclusión:** los beneficios de dar antibióticos profilácticos a gestantes con RPM pretérmino superan los riesgos.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:

Para las gestantes en labor de PPT con RPM, la evidencia señala que el uso de eritromicina, en comparación con el uso de amoxicilina-clavulánico:

- **Beneficios:** El riesgo de parto a las 48 horas de recibir el antibiótico fue mayor en el grupo de eritromicina. Sin embargo, el riesgo de parto antes de las 37 semanas fue similar.
- **Daños:** menor riesgo de enterocolitis necrotizante en RN que recibieron eritromicina en comparación con las RN que recibieron amoxicilina / clavulánico. No hubo diferencias en muerte perinatal.
- **Conclusión:** Si bien la eritromicina tuvo mayor riesgo de parto a las 48 horas de administración, en comparación con las que recibieron amoxicilina-clavulánico, tuvo menor riesgo de enterocolitis necrotizante, que es un peor desenlace. Por tanto se prefiere eritromicina.

Calidad de la evidencia:

- Gestantes con membranas intactas:
 - Para el desenlace compuesto de PPT <36 o <37 semanas fue **alta**
 - Para el parto a las 48 horas y para infección materna fue **alta**
 - Para los desenlaces de mortalidad perinatal y para reacción adversa a drogas en la madre que requiere suspender el tratamiento fue **moderada (Tabla GRADE 4ª de la GPC OMS)**.
- Gestantes con ruptura prematura de membranas:
 - Para el desenlace de PPT, corioamnionitis, parto a las 48 horas, anomalías cerebrales mayores, hemocultivo positivo en el RN, e infección neonatal incluyendo neumonía fue **alta**
 - Para muerte perinatal fue **moderada**
 - Para reacción adversa a drogas severa fue **baja (Tabla GRADE 5ª de la GPC OMS)**.
- Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:
 - Para muerte perinatal, parto a las 48 horas y para enterocolitis necrotizante fue **moderada (Tabla GRADE 5b de la GPC OMS)**.

Valores y preferencias: El GEG-local consideró que los desenlaces maternos (PPT, infección materna, reacciones adversas) y neonatales (muerte, morbilidad severa incluyendo infección) eran los más importantes para gestantes con RPM pretérmino.

Aceptabilidad y factibilidad: El dar antibióticos a gestantes con RPM pretérmino, es la práctica común en nuestro contexto. La eritromicina está disponible en ESSALUD. El no dar antibióticos a gestantes con sospecha de parto pretérmino con membranas intactas y sin signos de infección es aceptable y la práctica común en ESSALUD según el GEG-local por lo que esta recomendación sería aceptable y factible.

Uso de recursos: La eritromicina está disponible en ESSALUD; de acuerdo a la Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud (48) su costo es de 0.42 soles por tableta de 500 mg.; la amoxicilina / ácido clavulánico tiene un costo similar: 0.5 soles por tableta de 500 mg / 125 mg). La eritromicina se usa para diversas infecciones por lo que se considera que su uso no estaría limitado por los recursos disponibles.

De la evidencia a la recomendación

Gestantes con membranas intactas:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que los beneficios de tratar a las gestantes con membranas intactas (reducir infección materna) son escasos y que existe riesgo de causar daño, por lo que se establece una recomendación **en contra**.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que esta recomendación está basada en evidencia de calidad moderada a alta, se decidió emitir una recomendación **fuerte**.

Gestantes con ruptura prematura de membranas:

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el beneficio de dar antibióticos profilácticos a las gestantes con RPM pretérmino, es muy superior a los riesgos ya que previene la corioamnionitis que tiene considerable riesgo para la madre y el feto, por lo que se establece una recomendación **a favor**.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG-local consideró que esta recomendación se basa en evidencia de calidad entre alta y moderada, por lo que estableció una recomendación **fuerte**.

Uso de eritromicina como primera opción

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que el uso de eritromicina tiene mejores desenlaces y menos efectos adversos (enterocolitis necrotizante) que el uso de amoxicilina con ácido clavulánico en las gestantes con RPM pretérmino por lo que se estableció una **recomendación a favor** del uso de eritromicina. Si bien algunas guías recomiendan la combinación de eritromicina con ampicilina, las revisiones evaluadas no han encontrado estudios que hayan comparado eritromicina y ampicilina con eritromicina sola. Asimismo, se consideró pertinente mencionar la posología usada por el estudio más grande realizado sobre el tema (ORACLE): 250 mg vía oral cuatro veces por día, por diez días.
- **Fuerza de la recomendación:** La evidencia fue de calidad moderada. Sin embargo, debido a que la elección del régimen antibiótico puede variar según el perfil microbiano y la sensibilidad a antimicrobianos, por lo cual se estableció una recomendación **condicional**.

Uso de amoxicilina - ácido clavulánico

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que el uso de amoxicilina con ácido clavulánico tiene más efectos adversos (enterocolitis necrotizante) que otros antibióticos en las gestantes con RPM pretérmino por lo que se estableció una **recomendación en contra** del uso de amoxicilina con ácido clavulánico.
- **Fuerza de la recomendación:** La evidencia fue de calidad moderada por lo que se estableció una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local considera que lo ideal es que el uso de antibióticos se base en el perfil de resistencia local. Sin embargo, debido a la falta de esta información en la mayoría de establecimientos de salud, se decidió emitir un BPC donde se especifica que en gestantes con RPM pretérmino en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, se puede brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral, según los esquemas consensuados en otras GPC (49).
2. El GEG-Local consideró que las gestantes con RPM pretérmino tienen alto riesgo de infección intrauterina, también llamada corioamnionitis (50). Por ello, optó por realizar un punto de BPC sobre cómo realizar el diagnóstico de infección uterina en esta población. Para ello, consideró lo planteado por la GPC NICE 2015, que evalúa el rendimiento diagnóstico de diversos parámetros maternos, encontrando que la

proteína C reactiva tuvo una sensibilidad entre 37 y 94%, una especificidad entre 32 y 100%, el conteo de leucocitos en sangre tuvo una sensibilidad entre 7 y 80%, una especificidad de 62 a 97.5%, la cardiotocografía anormal tuvo una sensibilidad entre 8 y 60%, una especificidad de 41.3% a 100%, la temperatura materna tuvo una sensibilidad de 17% (8.09%-26.83%) y una especificidad de 97% (92.07%-100%); y el uso combinado de proteína C reactiva, temperatura materna y recuento de leucocitos reportó buen rendimiento para la predicción de corioamnionitis (área bajo la curva 0.697). En base a esto, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso combinado de estas pruebas para diagnóstico de corioamnionitis.

3. Asimismo, si los resultados de la evaluación clínica o cualquiera de las pruebas no son consistentes entre ellos, se decidió prudente observar y considerar repetir las pruebas.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En gestantes en labor de PPT con membranas intactas sin signos clínicos de infección, recomendamos no administrar antibióticos de manera rutinaria.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

2. En gestantes con RPM pretérmino recomendamos administrar antibióticos.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

3. En gestantes con RPM pretérmino sugerimos usar eritromicina como antibiótico de elección, a dosis de 250 mg vía oral cuatro veces por día, por diez días.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

4. En gestantes con RPM pretérmino recomendamos no usar la combinación de amoxicilina - ácido clavulánico.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

1. En gestantes con RPM pretérmino, en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral.
2. En gestantes con RPM pretérmino se debería monitorizar la presencia de signos de corioamnionitis y otras infecciones. Para ello, se debe combinar la evaluación clínica con proteína C reactiva, leucocitos y medición de latidos fetales con cardiotocografía. Tener en cuenta que cada prueba por separado no es suficiente para confirmar o excluir la infección intrauterina.

3. Si los resultados de la evaluación clínica o cualquiera de las pruebas no son consistentes entre ellos, se deberá observar a la paciente y considerar repetir las pruebas.

Pregunta 4. En gestantes con membranas intactas y síntomas de labor de PPT, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas para diagnosticar labor de PPT?

Conceptos generales y específicos

En gestantes con menos de 37 semanas de gestación que presentan contracciones es difícil identificar aquellas que progresarán a un PPT y con frecuencia, los síntomas de labor de PPT no progresan a PPT. Una RS (51) reportó que la prevalencia de PPT a los 7 días de seguimiento en gestantes con síntomas varió entre 1.8 a 29.7%. Por tanto, se presentan dos problemas importantes en este escenario; 1) el uso de medidas innecesarias (hospitalización, tocólisis, corticoterapia y antibióticoterapia) en gestantes con riesgo bajo de desarrollar PPT, y 2) la no identificación de gestantes en riesgo que podrían potencialmente beneficiarse de estas intervenciones. Se ha sugerido el uso de la longitud cervical o marcadores bioquímicos como fibronectina fetal para predecir la progresión del trabajo de parto (52).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos guías seleccionadas abordan esta pregunta, la guía NICE 2015 y la guía KCE 2014 aunque con enfoques diferentes. La guía NICE responde la pregunta tal cual está planteada en esta guía y busca la precisión diagnóstica de cada prueba mencionada. Mientras que la guía KCE 2014 aborda dos preguntas 1) ¿cuál es el valor predictivo y la efectividad de la fibronectina fetal y de la prueba pHIGFBP en gestantes con contracciones sintomáticas? y 2) ¿cuál es el valor predictivo y la efectividad de la ecografía transvaginal y medición de longitud cervical en gestantes asintomáticas con historia de PPT y en gestantes con sospecha de labor de PPT? Por ello, se decidió revisar la evidencia encontrada por la GPC de NICE:

- Con respecto a fibronectina, NICE halló estudios de cohorte que evaluaron su uso para predecir PPT a las 48 horas y a los siete días. Los resultados de estos estudios fueron inconsistentes.
- Con respecto a longitud cervical con punto de corte de 15 mm, NICE halló estudios de cohorte que evaluaron su uso para predecir PPT a las 48 horas y a los siete días. Se halló likelihood ratios positivos moderadamente útiles y likelihood ratios negativos moderadamente útiles y muy útiles para predicción a las 48 horas. Los resultados para la predicción a los siete días fueron inconsistentes hallando likelihood ratios positivos y negativos no útiles a muy útiles.

Actualización de la búsqueda

Se actualizó la evidencia de la GPC de NICE, encontrando una RS que evaluó la utilidad de longitud cervical comparado con fibronectina fetal para predecir PPT: la RS de Boots 2014 (53).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Para responder esta pregunta se consideró la evidencia de la RS de Boots 2014 (53) por ser la más actual y ya que presenta resultados de la sensibilidad y especificidad de longitud cervical a distintos puntos de corte. Esta RS tuvo como objetivo estudiar la sensibilidad y especificidad de

la longitud cervical, movimientos fetales y fibronectina para predecir PPT en gestantes que se presentaban con sintomatología. Este estudio halló lo siguiente:

- Predicción a las 48 horas:
 - Fibronectina: 1 MA (4 estudios observacionales) halló una sensibilidad de 62% (IC 95%: 43 a 78%) y especificidad de 81% (IC 95%: 74 a 86%).
 - Longitud cervical (punto de corte de 15mm): 1 MA (9 estudios observacionales) halló una sensibilidad de 77% (IC 95%: 54 a 90%) y especificidad de 88% (IC 95%: 84 a 91%).
- Predicción a los 7 días:
 - Fibronectina: 1 MA (38 estudios observacionales) halló una sensibilidad de 75% (IC 95%: 69 a 80%) y especificidad de 79% (IC 95%: 76 a 83%).
 - Longitud cervical (punto de corte de 15mm): 1 MA (24 estudios observacionales) halló una sensibilidad de 74% (IC 95%: 58 a 85%) y especificidad de 89% (IC 95%: 85 a 92%).
 - Longitud cervical (punto de corte de 30mm): 1 MA (5 estudios observacionales) halló una sensibilidad de 95% (IC 95%: 90 a 97%) y especificidad de 46% (IC 95%: 42 a 50%).

Beneficios y daños de las opciones:

En gestantes con síntomas de labor de PPT (contracciones uterinas) y membranas intactas se halló que la longitud cervical y la fibronectina presentaron valores de sensibilidad y especificidad aceptables para predecir PPT.

Calidad de la evidencia:

- Para uso de fibronectina para predicción de parto a los 7 días: **Muy baja (Anexo N° 4)**
- Para uso de fibronectina para predicción de parto a las 48 horas: **Muy baja (Anexo N° 4)**
- Para uso de longitud cervical (15mm) para predicción de parto a los 7 días: **Muy baja (Anexo N° 4)**
- Para uso de longitud cervical (15mm) para predicción de parto a las 48 horas: **Muy baja (Anexo N° 4)**
- Para uso de longitud cervical (30mm) para predicción de parto a los 7 días: **Muy baja (Anexo N° 4)**

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró los desenlaces de desempeño de la prueba diagnóstica como prioritarios. El GEG-Local consideró que para algunas gestantes puede resultar incómoda la realización de una ecografía transvaginal para determinar la longitud cervical, pero estarían dispuestas a realizarse este examen al comprender que esto podría evitar más intervenciones innecesarias.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que los especialistas aceptarían la recomendación de realizar una ecografía para determinar la longitud cervical. Además, la mayoría de especialistas se encuentran capacitados para la realización de esta prueba. Con

respecto a fibronectina, esta prueba no se encuentra disponible en los establecimientos de salud por lo que su uso no sería factible.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el costo de realizar intervenciones innecesarias a las gestantes era mayor que el costo de realizar una ecografía con medición de la longitud cervical. Con respecto a fibronectina, al no estar disponible en el seguro social, su implementación podría generar costos altos.

De la evidencia a la recomendación:

Realizar longitud cervical:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que del total de gestantes que presentan contracciones, la prevalencia de PPT es baja. Debido a ello, un gran porcentaje de gestantes pueden recibir intervenciones innecesarias. Es por ello que es necesario utilizar alguna prueba para identificar las pacientes con alto riesgo de PPT. Se halló que la longitud cervical y la fibronectina presentaron valores de sensibilidad y especificidad aceptables. Debido a que la ecografía se encuentra disponible en la mayoría de los establecimientos de salud, y la fibronectina no se encuentra disponible y no es superior en términos de sensibilidad o especificidad a la longitud cervical para predecir PPT, el GEG-Local optó por emitir una recomendación **a favor** del uso de longitud cervical para determinar el riesgo de PPT.
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que resultaba necesario contar con una prueba para evitar intervenciones innecesarias, por lo cual se decidió asignarle a esta recomendación una fuerza de recomendación **fuerte**.

Cuando la longitud cervical por ecografía transvaginal es menor a 15 mm:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia muestra que el punto de corte de 15 mm de longitud cervical por ecografía transvaginal para predecir PPT tuvo una buena capacidad para la predicción a los 7 días. Por ello, se decidió emitir una recomendación **a favor** de seguir el protocolo de PPT en estas gestantes.
- **Fuerza de la recomendación:** La calidad de la evidencia para esta recomendación fue muy baja. Sin embargo, debido al posible efecto adverso de dejar sin tratamiento a una gestante que tenga longitud cervical menor a 15mm, el GEG local consideró asignarle a esta recomendación una fuerza **fuerte**.

Cuando la longitud cervical se encuentre entre 15 y 30mm:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que, si bien el punto de corte de 15mm posee una buena especificidad, su sensibilidad no es tan buena. Por lo que gestantes con longitudes cervicales mayores a 15mm podrían estar en riesgo de progresar a PPT y no ser diagnosticadas como tal. Por ello, se estableció una recomendación **a favor** de considerar seguir el protocolo de PPT.
- **Fuerza de la recomendación:** La calidad de la evidencia para esta recomendación fue muy baja. Sin embargo, debido a los posibles efectos adversos de que dejar sin

tratamiento a una gestante que tenga longitud cervical entre 15mm y 30mm, el GEG local consideró asignarle a esta recomendación una fuerza **fuerte**.

Cuando la longitud cervical sea mayor a 30mm:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia muestra que, para el punto de corte de 30 mm, se encuentra una baja especificidad para predecir PPT, por lo cual se decidió emitir una recomendación **en contra** de seguir el protocolo de PPT de rutina en esta población.
- **Fuerza de la recomendación:** La calidad de la evidencia para esta recomendación fue muy baja, por lo cual se decidió establecer una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-local refirió que la longitud cervical está limitada por la falta de disponibilidad de ecógrafos y porque no se puede asegurar las competencias de todo el profesional médico en medición de longitud cervical en ecografía transvaginal. Entrenar y certificar al personal médico y en especial a todos los gineco obstetras de EsSalud sería positivo para que la recomendación se pueda cumplir y beneficiar a las pacientes.
2. Debido al mal pronóstico que se presenta en los neonatos con menos de 30 semanas de gestación y la necesidad de actuar con prontitud, el GEG-Local consideró pertinente adoptar la recomendación de la GPC NICE de manejar a las pacientes con esta edad gestacional y sospecha de PPT como un PPT, independientemente de la longitud cervical.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En gestantes con síntomas de labor de PPT (contracciones uterinas) y membranas intactas, recomendamos realizar ecografía transvaginal para medir la longitud cervical.
Recomendación fuerte a favor
Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖
2. Si la longitud cervical es menor a 15mm, recomendamos seguir el protocolo de PPT.
Recomendación fuerte a favor
Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖
3. Si la longitud cervical se encuentra entre 15 a 30mm, recomendamos considerar seguir el protocolo de PPT.
Recomendación fuerte a favor
Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖
4. Si la longitud cervical es mayor a 30mm, sugerimos no seguir el protocolo de PPT.
Recomendación condicional a favor
Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. Las ecografías deben ser realizadas por profesional médico entrenado y con experiencia en medición de longitud cervical.
2. En todas gestantes con sospecha de PPT y edad gestacional menor a 30 semanas, es preferible seguir el protocolo de PPT.

Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de corticoesteroides para maduración fetal pulmonar para mejorar desenlaces maternos y neonatales?

Conceptos generales y específicos

El uso de corticoides para madurar los pulmones de un feto pretérmino se conoce desde 1972 cuando se llevó a cabo el primer ECA sobre esta intervención (54). La terapia prenatal con corticoides se recomienda a gestantes en riesgo de parto antes de las 34 semanas (55).

En gestantes en riesgo, sospecha o con síntomas de labor de PPT que recibieron corticoides y no llegaron al parto en los días siguientes, existen discrepancias respecto al beneficio adicional en la maduración pulmonar que tendrían cursos repetidos de corticoides.

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Las tres GPC incluidas abordan esta pregunta. De estas, la GPC de OMS fue la que realizó su búsqueda sistemática en una fecha más actualizada. Dicha GPC utiliza 5 revisiones sistemáticas para emitir sus recomendaciones: Roberts 2006 (56), Amiya 2014 (57), Sotiriadis 2009 (58), Brownfoot 2013 (59) y Crowther 2011 (60).

Actualización de la búsqueda

Se realizó una búsqueda para actualizar la evidencia de la GPC de la OMS, que realiza sus búsquedas hasta el 17 de febrero del 2016. En esta búsqueda se encontró la RS de Roberts 2017 (61).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

El GEG-Local decidió utilizar las 4 RS utilizadas por la OMS (exceptuando la RS de Roberts 2006), y la actualización de la RS de Roberts 2017 (que es una actualización de la RS de Roberts 2006), para la toma de decisiones para esta pregunta:

- Para la eficacia de corticoides para maduración pulmonar fetal: la RS de Roberts 2017
- Para el uso de corticoides en gestantes con corioamnionitis: la RS de Amiya 2014
- Para el uso de corticoides en gestantes sometidas a parto abdominal electivo en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas): la RS de Sotiriadis
- Para seleccionar el tipo de corticoide y esquema de uso: la RS de Brownfoot 2013
- Para el uso de cursos repetidos de corticoides prenatales: la RS de Crowther 2011

Corticoides para maduración pulmonar fetal

La RS de Roberts 2017 incluye 30 estudios en mujeres con gestación única o múltiple, sea por labor espontánea, RPM pretérmino o PPT planificado para comparar el uso de corticoides (betametasona, dexametasona o hidrocortisona) con placebo o no tratamiento, la mayoría con un curso único de corticoides y algunos con cursos repetidos. Además, los estudios incluidos en esta RS reclutaron mujeres entre las 24⁺⁰ a las 37⁺⁰ semanas de gestación.

En RN PT nacidos de gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con los RN PT cuyas madres recibieron placebo o no tratamiento, se encontró:

- Menor riesgo de muerte perinatal: 15 estudios (264/3384=7.80% vs 344/3345=10.28%; RR 0.72 IC 95% 0.58-0.89)
- Menor riesgo de muerte neonatal: 22 estudios, (212/3625=5.84% vs 306/3563=8.59%; RR 0.69 IC 95% 0.59-0.81)
- No encontraron diferencia en riesgo de muerte fetal: 15 estudios (87/3384=2.57% vs 90/3345=2.69% RR 0.98 IC 95% 0.74-1.30)
- Menor riesgo de SDR: 28 estudios (465/3913=11.88% vs 682/3851=17.7%; RR 0.66 IC 95% 0.56-0.77)
- Menor riesgo de SDR moderado / severo: 6 estudios (81/835=9.7% vs 145/851=16.57% RR 0.59 IC 95% 0.38-0.91)
- Menor riesgo de hemorragia intraventricular: 16 estudios (90/3068=2.93% vs 155/3025=5.12%; RR 0.55 IC 95% 0.40-0.76)
- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante: 10 estudios (27/2380=1.13% vs 53/2322=2.28%; RR 0.50 IC 95% 0.32-0.78)

En gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron:

- No encontraron diferencias en el riesgo de muerte materna: 5 estudios, n=3392 (1/1715=0.06% vs 1/1677=0.06%; RR 0.98 IC 95% 0.06-15.50)
- Mayor riesgo de intolerancia a la glucosa: 1 estudio (16/61=26.23% vs 6/62=9.68%; RR 2.71 IC 95% 1.14-6.46)
- No encontraron diferencias en el riesgo de corioamnionitis: 15 estudios (111/2777=3.99% vs 133/2769=4.80%; RR 0.83 IC 95% 0.66-1.06)
- No encontraron diferencias en el riesgo de endometritis: 10 estudios (77/2023=3.81% vs 66/2027=3.26%; RR 1.2 IC 95% 0.87-1.63)

Cabe resaltar que la RS de Roberts, incluye el estudio de Althabe 2014 (62) que encuentra resultados contradictorios con respecto al resto de ensayos incluidos. Este es un ensayo aleatorizado por conglomerados pragmático (n = 100 000). En la mayoría de lugares donde se realizó el estudio no había unidades especializadas para el cuidado de los RN PT. Este estudio encontró que en RN de gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con los RN de gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, se presentó mayor riesgo de muerte neonatal global, aunque no encontraron diferencias en el riesgo de muerte neonatal en RN PT (los que estaban por debajo del percentil 5). Además, en gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron mayor riesgo de sospecha de infección entre las que tuvieron RN PT (los que estaban por debajo del percentil 5).

En base a la controversia generada por los hallazgos del estudio pragmático multicéntrico de Alhtabe 2014 y las dudas sobre las recomendaciones sobre uso de corticoides que se deben de dar para hospitales de menor nivel de complejidad, la OMS está desarrollando ensayos (ACTION

I y ACTION II) para determinar la eficacia de corticoides en lugares de bajos recursos. La evidencia de estos dos estudios deberá considerarse en la actualización de esta GPC.

Corticoides en gestantes con corioamnionitis

La RS de Amiya 2014 (57) aborda la efectividad de los corticoides prenatales en gestantes con corioamnionitis en riesgo de PPT inminente.

En RN PT nacidos de gestantes con diagnóstico de corioamnionitis y PPT inminente, que recibieron corticoides prenatales, en comparación con los RN PT de gestantes que no recibieron corticoides prenatales o recibieron placebo, encontraron:

- Menos muerte neonatal: 6 estudios observacionales (64/638=10.0% vs. 89/518 =17.2%. OR 0.49 IC 95% 0.34-0.73)

Corticoides en gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas)

La RS de Sotiriadis (2009) sobre el uso de corticoides para prevenir morbilidad neonatal respiratoria en gestantes sometidas a cesárea electiva incluyó un ECA. En RN de gestantes que tuvieron cesárea pretérmino que recibieron betametasona, en comparación con RN de gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron:

- Menor riesgo de admisión a la unidad de cuidados intensivos por morbilidad respiratoria: 1 estudio (n=942; RR 0.15 IC 95% 0.03-0.64)
- No encontraron diferencias en riesgo de SDR del RN, necesidad de ventilación mecánica, ni duración de la hospitalización en cuidados intensivos.

Tipo de corticoide y esquema de uso

La RS de Brownfoot 2013 (59) (10 ECA) evaluó el tipo y esquema de uso de corticoides (dexametasona y betametasona) para maduración pulmonar fetal en gestantes en riesgo de PPT. En RN de gestantes con riesgo de PPT inminente que recibieron dexametasona para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron betametasona:

- No encontraron diferencias en riesgo de muerte neonatal: 4 estudios (8/278=2.88% vs 6/318=1.89%; RR 1.41 IC 95% 0.54–3.67)
- No encontraron diferencias en prolongación de la gestación, SDR ni sepsis neonatal.

En RN de gestantes con riesgo de PPT inminente que recibieron dexametasona por vía oral para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron dexametasona por vía intramuscular:

- No encontraron diferencias en muerte neonatal: 1 estudio (7/99=7.07% vs 4/84=4.76% RR 1.48 IC 95% 0.45-4.90).
- Mayor riesgo de sepsis neonatal: 1 estudio (10/99=10.10% vs 1/84=1.19%; RR 8.48 IC 95% 1.11-64.93).

Cursos repetidos de corticoides prenatales

La RS de Crowther 2011 (60) evaluó cursos repetidos de corticoides para maduración pulmonar fetal. Encontró que, en RN de gestantes en riesgo de PPT que recibieron cursos únicos de corticoides, en comparación con los RN que recibieron cursos múltiples:

- No encontraron diferencias en riesgo de mortalidad neonatal: 7 estudios (47/1352=3.47% vs 52/1361=3.82%; RR 0.91 0.62-1.34), ni fetal: 7 estudios (4/1375=0.29% vs 5/1380=0.36%; RR 0.82 IC 95% 0.24-2.84)
- Menor riesgo de SDR severo: 8 estudios (463/1603=28.84% vs 565/1603=35.25%; RR 0.83 IC 95% 0.75-0.91)
- No encontraron diferencias en la prolongación de la gestación, ni infección materna, ni en efectos adversos maternos.

Beneficios y daños de las opciones:

Sobre uso de corticoides prenatales en comparación con no usar corticoides para maduración pulmonar fetal a gestantes en riesgo inminente de PPT:

- **Beneficios:** hubo menos riesgo de muertes perinatales, muertes neonatales, SDR, SDR severo, hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrotizante en los RN de madres en labor de PPT inminente que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides o recibieron placebo. No hubo diferencias en muertes fetales ni en muertes maternas.
- **Daños:** no hubo diferencia en la presencia de corioamnionitis ni presencia de endometritis en las gestantes en labor de PPT inminente que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides o recibieron placebo. Sin embargo, se encontró mayor riesgo de intolerancia a la glucosa.
- **Conclusión:** los beneficios de dar corticoides prenatales a gestantes con labor de PPT inminente, son muy superiores a los posibles daños.

Gestantes con corioamnionitis que puedan tener PPT:

- **Beneficios:** La RS de estudios observacionales (Amiya 2016) encontró menos muerte neonatal en los RN de gestantes en labor de PPT inminente con corioamnionitis que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides prenatales.
- **Daños:** No hay evidencia de daños. La revisión de Amiya no incluyó desenlaces adversos en la madre.
- **Conclusión:** No hay evidencia de beneficios ni de potenciales daños en usar corticoides prenatales en gestantes con corioamnionitis y PPT inminente.

Gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas):

- **Beneficios:** Se encontró que, en la evidencia proporcionada por un solo ensayo clínico, recibir corticoides estuvo asociado a menor riesgo de admisión a la unidad de cuidados intensivos por morbilidad respiratoria. No encontraron diferencias en riesgo de SDR del

RN, necesidad de ventilación mecánica, ni duración de la hospitalización en cuidados intensivos.

- **Daños:** No se encontró evidencia.
- **Conclusión:** Debido a que la evidencia proviene de un solo ensayo clínico, que no reportó diferencias en mortalidad neonatal o perinatal, resulta necesario futuros estudios para determinar los beneficios y daños en usar corticoides prenatales en gestantes sometidas a parto abdominal.

Tipo de corticoide y esquema de uso

- **Beneficios:** hubo menos sepsis neonatal en los RN cuyas madres recibieron dexametasona IM en comparación con quienes lo recibieron por vía oral. No hubo diferencias en muerte neonatal ni prolongación de la gestación al usar dexametasona o betametasona.
- **Daños:** No hubo diferencias en los daños en las madres o RN cuyas madres recibieron dexametasona prenatal en comparación con betametasona.
- **Conclusión:** No hubo diferencias en los beneficios y daños de los dos corticoides. Sí hubo beneficios en usar dexametasona IM en lugar de oral.

Cursos repetidos de corticoides prenatales

- **Beneficios:** hubo menos riesgo de SDR en el RN cuya madre recibió un único curso a repetición de corticoides en comparación con los que recibieron un único curso.
- **Daños:** No hubo evidencia de daños.
- **Conclusión:** los beneficios de un único curso a repetición de corticoides serían más grandes que los daños.

Calidad de la evidencia:

- **Corticoides para maduración pulmonar fetal:** La RS de Roberts 2017 fue de calidad **moderada** para mortalidad materna, corioamnionitis, endometritis, y para el resto de desenlaces neonatales incluyendo muerte perinatal y SDR (**Tabla GRADE realizada por la RS de Roberts 2017**).
- **En gestantes con corioamnionitis:** La RS de Amiya para subgrupos (gestantes con corioamnionitis) fue de calidad **muy baja** para todos los desenlaces (**Tabla GRADE 1g GPC OMS**).
- **En gestantes sometidas a cesárea:** La RS de Sotiriadis (para gestantes sometidas a parto abdominal) fue de calidad **muy baja** para todos los desenlaces (**Tabla GRADE 1g GPC OMS**).
- **Tipo de corticoide:** La RS de Brownfoot sobre el tipo de corticoide y el régimen fue de calidad **moderada** para muerte neonatal y **baja** para síndrome de SDR (**Tabla GRADE 1k, GPC OMS**).
- **Cursos repetidos de corticoides:** La RS de Crowther sobre cursos repetidos de corticoides prenatales en gestantes en riesgo de PPT fue de calidad **moderada** para el desenlace de muerte neonatal y alta para el desenlace de SDR y **baja** para desenlaces maternos (**tabla GRADE 1l GPC OMS**).

Valores y preferencias: El GEG-local refirió que las mujeres en riesgo de PPT suelen aceptar el uso de corticoides cuando se les explica los beneficios que podría tener en el feto sin causar efectos adversos en la madre.

Aceptabilidad y factibilidad: El uso de corticoides prenatales para maduración fetal es una práctica común en EsSalud por lo que el GEG-local considera que sería factible y aceptable por el personal.

Uso de recursos: Los corticoides están disponibles en EsSalud, se usan para múltiples patologías y el costo no es alto por lo que los recursos no serían una limitación en la implementación.

De la evidencia a la recomendación

Sobre uso de corticoides prenatales en comparación con no usar corticoides para maduración pulmonar fetal a gestantes en riesgo inminente de PPT:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia demuestra que el uso de corticoides prenatales en mujeres en riesgo de PPT desde las 24 a las 34 semanas de gestación reduce la muerte neonatal y la morbilidad neonatal severa sin causar daños en la madre por lo que se establece una recomendación **a favor** de su uso.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando el beneficio de reducir mortalidad neonatal y la calidad de evidencia moderada para desenlaces en el RN para desenlaces maternos, se establece una recomendación **fuerte**.

Gestantes con corioamnionitis que puedan tener PPT:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que en gestantes con RPM pretérmino con signos clínicos de infección podrían beneficiarse de usar corticoides prenatales. Sin embargo, en el contexto del mencionado estudio pragmático Althabe 2014, el GEG-Local consideró que no se puede saber con certeza si hay daños en el uso de corticoides en presencia de corioamnionitis. Por ello, se consideró no realizar una recomendación especial para este grupo.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la evidencia no incluyó desenlaces adversos, y a la necesidad de recurrir indirectamente al estudio de Althabe, se decidió establecer una recomendación **condicional**.

Gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas):

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia para la efectividad de los corticoides en este subgrupo es escasa, y sugiere que podrían haber beneficios pero no hay estudios suficientes para descartar que se puedan generar daños, por lo que se decidió establecer una recomendación **en contra** del uso de corticoides antenatales en esta población.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que algunos RN de partos abdominales en gestaciones pretérmino tardías sí podrían beneficiarse de recibir corticoides prenatales sin perjudicar a la madre, y que la calidad de evidencia fue muy baja, la recomendación en contra que se estableció fue **condicional**.

Tipo de corticoide y esquema de uso

- **Dirección de la recomendación:** no existe evidencia comparativa sobre la eficacia de la dexametasona y otros corticoides, pero se consideró que la dexametasona es de bajo costo y por lo tanto accesible. Asimismo, la mayoría de estudios usaron un máximo de 24 mg, ya sea dexametasona dividido en 4 dosis (cuatro dosis de 6 mg IM cada 12 horas) o betametasona en dos dosis (dos dosis de 12 mg IM cada 24 horas) fueron los regímenes más comunes. El cómo se divide la dosis debe considerar en cuánto tiempo se cree que va a ocurrir el parto para intentar asegurar que la madre reciba la dosis completa (24 mg) o la mayor cantidad de la dosis completa, antes del PPT. Por lo tanto, se estableció una recomendación **a favor** del uso de dexametasona intramuscular (IM) o betametasona IM (24 mg en total, divididos en dosis) como corticoides prenatales antenatal de elección cuando el PPT es inminente.
- **Fuerza de la recomendación:** se consideró que los beneficios de recibir la dosis completa de corticoides prenatales (24 mg) sobre la que se tiene evidencia de beneficios en el neonato eran muy grandes y que la dexametasona es ampliamente asequible, y la calidad de evidencia fue moderada, por lo que se estableció una recomendación **fuerte**.

Cursos repetidos de corticoides prenatales

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el uso de corticoides prenatales en este subgrupo fue escasa, sin efectos en la mortalidad neonatal. Sin embargo, sí tuvo efectos pequeños pero significativos en reducir la morbilidad neonatal severa, y no tuvo efectos adversos en la madre. Por lo tanto, se estableció una recomendación **a favor** de un único repetido de corticoides prenatales si el PPT no ocurre 7 días después de la dosis inicial y una evaluación clínica posterior demuestra que hay riesgo de PPT en los siguientes 7 días.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que algunas mujeres y sus fetos podrían beneficiarse de un curso repetido de corticoides prenatales, pero otros no, en base a la evidencia existente de calidad moderada para desenlaces neonatales y baja para desenlaces maternos, se estableció una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante recalcar que, en mujeres elegibles para recibir corticoides prenatales, éstos deben ser administrados cuando el PPT se considere inminente dentro de los siguientes 7 días, incluso si se considera inminente dentro de las próximas 24 horas; tal como lo recomienda la GPC de la OMS.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24⁺⁰ a 33⁺⁶ semanas, en quienes el PPT es considerado inminente y no haya evidencia clínica de infección, recomendamos brindar corticoides prenatales.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

2. En mujeres que serán sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34⁺⁰ a 36⁺⁶ semanas), sugerimos no brindar corticoides prenatales.

Recomendación condicional en contra

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

3. Cuando se decida administrar corticoides prenatales, recomendamos brindar un ciclo de dexametasona intramuscular (IM) (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis).

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

4. Si el PPT no ocurre 7 días después del primer ciclo completado de corticoides y una evaluación clínica posterior demuestra que hay riesgo de PPT en los siguientes 7 días, sugerimos una única repetición del ciclo de corticoides prenatales.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. En mujeres elegibles, los corticoides prenatales deben ser administrados cuando el PPT se considere inminente en los próximos 7 días del inicio del tratamiento, incluso si se considera inminente en las próximas 24 horas.

Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad clínica del sulfato de magnesio a mujeres en riesgo de PPT para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en niños nacidos pretérmino?

Conceptos generales y específicos

Entre las complicaciones más frecuentes de los RN PT se encuentran las neurológicas, especialmente la parálisis cerebral. Proteger el sistema nervioso del feto es fundamental y el sulfato de magnesio ha sido usado para este fin, aunque su mecanismo de acción no se ha esclarecido (63, 64).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Tres de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las guías de KCE (2014), OMS (2015) y NICE (2015). Se decidió ahondar en las recomendaciones de la GPC de NICE, por ser la que realizó metaanálisis para esta pregunta.

La GPC NICE formula sus recomendaciones en base a los meta-análisis de 6 ECA: Crowther 2003, Marret 2007, Mittendorf 2002, Rouse 2008, Marret 2008 y Doyle 2014. Estos últimos fueron seguimientos de los ECA de Marret y Crowther.

Actualización de la búsqueda

La GPC NICE hizo la búsqueda hasta el 8 de marzo del 2015, sin límite inferior. Se actualizó la búsqueda desde esa fecha hasta el 2 de octubre del 2017. Se encontró 83 títulos y se incluyó 3 estudios: Hirtz 2015 (65), Turitz 2016 (66) y Drassinower 2015 (67).

- Hirtz 2015 (n=100) realizó un análisis retrospectivo de un ECA y comparó anomalías craneales en la ecografía y parálisis cerebral en el RN de madres que recibieron sulfato de magnesio en comparación con madres que recibieron placebo.
 - No hubo diferencias en las características de la ecografía craneal entre los dos grupos, para todos los RN.
 - En los RN < 32 semanas de gestación que recibieron sulfato de magnesio, hubo menos lesiones ecodensas (10/777=1.3% vs 28/836=3.3%; OR 0.38 IC 95% 0.19-0.79) en la ecografía craneal en comparación con los RN < 32 semanas de gestación que recibieron placebo.
- Turitz 2016 (n=906) realizó un análisis secundario de un ECA que comparó parálisis cerebral de cualquier severidad hasta los 2 años de vida. En niños cuyas madres habían recibido la última infusión de sulfato de magnesio < 12 horas antes del PPT en comparación con niños cuyas madres recibieron la última infusión de sulfato de magnesio >12 horas antes del PPT, encontraron:
 - Menor riesgo de parálisis cerebral hasta los dos años: 13/568=2.3 vs. 15/338=4.4% (OR 0.41, IC 95% 0.18-0.91)
- Drassinower 2015 (n=1074) realizó un análisis secundario de un ECA que comparó el riesgo de un desenlace compuesto sobre resucitación neonatal (Apgar <7 a los 5 minutos, administración de oxígeno en la sala de parto/operaciones, intubación, compresiones cardíacas, hipotensión, hipotonicidad) en RN de madres que habían recibido sulfato de magnesio y en RN de madres que recibieron placebo.

- No hubo diferencias en el desenlace compuesto sobre resucitación neonatal en los RN cuyas madres recibieron sulfato de magnesio (324/461=70.3% vs 437/586= 74.6%; RR 0.92 IC 95% 0.79-1.08).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Debido a que los tres estudios encontrados no añadían información relevante para la toma de decisiones, se decidió usar el meta análisis de la GPC NICE para esta pregunta.

La GPC NICE encuentra que, hijos pretérmino de mujeres en riesgo de PPT que fueron tratadas con sulfato de magnesio durante la gestación para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos, en comparación con los que no fueron tratados con sulfato de magnesio, tuvieron:

- Menos riesgo de desarrollar parálisis cerebral: 4 ECA (102/2130=4.8% vs. 146/2184=6.7%; RR 0.71 IC 95%: 0.56-0.91).
- Menos riesgo de diagnóstico de parálisis cerebral a los dos años de edad: 2 ECA (35/1661=2.1% vs. 59/1715=3.4%; RR 0.61 IC 95%: 0.40-0.92).
- No encontró diferencias para riesgo de óbito fetal: 3 ECA (16/2160=0.74% vs. 22/2214=0.99%; RR 0.74 IC 95%: 0.39-1.4), ni para el total de mortalidad neonatal, perinatal y pediátrica: 4 estudios (226/2190=10.3% vs. 242/2243=10.8%; RR 0.95 IC 95%:0.8-1.13).
- No encontró diferencias de riesgo para hemorragia intracraneal y leucomalacia peri ventricular, disfunción motora severa a largo plazo, retraso en el desarrollo o dificultad en visión o audición

En mujeres en riesgo de PPT que fueron tratadas con sulfato de magnesio durante la gestación para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en el RN PT, en comparación con quienes no fueron tratadas con sulfato de magnesio, encontraron:

- Más riesgo de experimentar cualquier efecto adverso: 2 ECA (1309/1613=81.2% vs.339/1652=20.5%; RR 3.82 IC 95%: 1.38-10.59)
- Más riesgo de experimentar efectos adversos que provoquen la interrupción de la infusión: 2 ECA (123/1613=7.6% vs. 44/1652=2.7%; RR 2.81 IC 95%: 2.01-3.93)
- Más riesgo de experimentar efectos adversos que provoquen descenso de la presión diastólica en más de 15 mm Hg: 1 ECA (77/535=14.4% vs. 52/527=9,9%; RR 1.46 IC 95%: 1.05-2.03)
- No encontró diferencias en hipotensión como efecto adverso.

Para el sub grupo de estudios que aleatorizaron mujeres a la intervención con sulfato de magnesio después de las 30 semanas de gestación, encontraron:

- No hubo diferencia en el riesgo de ser diagnosticado con parálisis cerebral, en neonatos cuyas madres recibieron sulfato de magnesio, en comparación con los neonatos cuyas madres no recibieron sulfato de magnesio: 1 ECA (36/620=5.8% vs. 42/621=6.8%; RR 0.86 IC 95%: 0.56-1.32)

Para el sub grupo de estudios que aleatorizaron mujeres a la intervención con sulfato de magnesio antes de las 28 semanas de gestación, o a control, encontraron:

- Menos riesgo de ser diagnosticado con parálisis cerebral a los 2 años en neonatos cuyas madres recibieron sulfato de magnesio, en comparación con los que no fueron tratados con sulfato de magnesio: 1 ECA (12/442=2.7% vs. 30/496=6%; RR 0.45 IC 95%: 0.23-0.87)

Beneficios y daños de las opciones

- **Beneficios:** Brindar sulfato de magnesio se ha asociado a menos riesgo de parálisis cerebral en el RN y en el niño a los dos años de edad.
- **Daños:** Brindar sulfato de magnesio se ha asociado a más riesgo de efectos adversos que lleven a la interrupción del medicamento en la gestante y más riesgo del descenso de la presión diastólica en las gestantes.
- **Conclusión:** se consideró que los beneficios en el RN y niño superan los riesgos en la gestante.

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia para el efecto del sulfato de magnesio endovenoso fue:

- Para la parálisis cerebral al nacer: **baja** (Tabla GRADE 78 GPC NICE)
- Para la parálisis cerebral a los dos años: **moderada** (Tabla GRADE 79 GPC NICE)
- Para cualquier efecto adverso materno y para la caída de la presión diastólica: **baja** (Tabla GRADE 80 GPC NICE)
- Para efectos adversos maternos que lleven a suspensión de la infusión: **moderada** (Tabla GRADE 80 GPC NICE)

Valores y preferencias: el GEG-local consideró que los desenlaces evaluados son importantes para las gestantes. Además, consideró que, cuando las gestantes en riesgo de PPT son informadas sobre los beneficios y potenciales riesgos del sulfato de magnesio, la mayoría de madres acepta su uso.

Aceptabilidad y factibilidad: el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector se usa en la rutina del cuidado de gestantes en riesgo de PPT por lo que se consideró que su uso sería aceptado por los especialistas.

Uso de recursos: El costo del sulfato de magnesio es bajo, pero a este se le debe añadir el costo de la monitorización (recursos humanos y pruebas diagnósticas) de eventos adversos en la madre. Sin embargo, estos costos serían menores que el costo del cuidado de un niño con parálisis cerebral.

De la evidencia a la recomendación

Gestantes con 24-29 semanas:

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el sulfato de magnesio previene la parálisis cerebral en niños nacidos de madres con gestaciones pretérmino antes de la semana 30, por lo que se establece una recomendación **a favor** de ofrecer sulfato de magnesio endovenoso para neuroprotección del RN en gestantes con 24-29 semanas en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas.
- **Fuerza de la recomendación:** a pesar de la calidad de evidencia baja, considerando la importancia del desenlace que se está previniendo (parálisis cerebral en el niño), se estableció una recomendación **fuerte**.

Gestantes con 30-33 semanas:

- **Dirección de la recomendación:** los estudios incluidos en los metaanálisis para sustentar esta recomendación y la anterior, fueron hechos en mujeres <34 semanas, y se observó un beneficio en todas. Pero para el subgrupo después de las 30 semanas, solo se encontró un ensayo clínico no mostró beneficio. Ante esta evidencia contradictoria, se decidió tomar en cuenta el potencial beneficio neuroprotector del sulfato de magnesio en dicho subgrupo, por lo que se decidió establecer una recomendación **a favor** de considerar sulfato de magnesio endovenoso para neuroprotección del RN en gestantes entre semana 30 y 33 en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que los fetos de algunas mujeres con gestaciones 30-33 semanas podría verse beneficiado, pero otros no, y a que aún existe evidencia contradictoria sobre la eficacia en este subgrupo, se estableció una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró que es importante señalar una dosis para la administración de sulfato de magnesio. Debido a que la mayoría de estudios incluyó la dosis de 4g endovenoso en bolo seguido por 1 g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas, se optó por usar esta dosis.
2. El GEG-Local consideró que sería importante resaltar la frecuencia y signos a monitorizar en las gestantes con terapia con sulfato de magnesio. Asimismo, se optó por adoptar la recomendación de la GPC NICE de monitorizar más frecuentemente la toxicidad por magnesio y considerar reducir la dosis si la gestante tiene o desarrolla signos de toxicidad.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres con 24⁺⁰ a 29⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, recomendamos brindar sulfato de magnesio endovenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

2. En mujeres con 30⁺⁰ a 33⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, sugerimos brindar sulfato de magnesio endovenoso.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. En los dos casos mencionados, la posología del sulfato de magnesio endovenoso será la siguiente: 4g en bolo en 15 minutos, seguido por 1g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas (lo que suceda primero).
2. En mujeres que están recibiendo sulfato de magnesio, monitorizar signos clínicos de toxicidad de magnesio por lo menos cada 4 horas, incluyendo reflejos profundos (ej. patelares), estado del sensorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y diuresis. Si la mujer tiene o desarrolla signos de toxicidad por sulfato de magnesio, monitorizar más frecuentemente la toxicidad y considerar reducir su dosis.

Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los tocolíticos en mujeres con labor de PPT sospechado o confirmado para mejorar desenlaces maternos y neonatales?

Conceptos generales y específicos

En mujeres en labor de PPT la tocólisis puede ser útil para retrasar el parto (68), brindando así tiempo para realizar una adecuada administración de corticoesteroides y referir a la gestante a un nivel de atención con unidades especializadas (69).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). Se decidió tomar en consideración la GPC KCE (2014) debido a ser aquella que incluye más tipos de tocolíticos.

Actualización de la búsqueda

Se actualizó la evidencia desde el 5 de junio del 2013 hasta el 2 de octubre del 2017. Se encontró 360 títulos de los cuáles se incluyó 10 estudios, Colón 2016 (70), Nijman 2017 (71), Caliskan 2015 (72), Wood 2017 (73), Alavi 2015 (74), Hernández 2017 (75), Van Vliet 2016 (76), Van Vliet 2016 (77) (mismo autor que el anterior), Aggarwal 2018 (78) y Verdurmen 2017 (79).

- Colón, ECA n=30, sobre terapia tocolítica con sulfato de magnesio versus placebo en pacientes con desprendimiento de placenta pretérmino no severa: no encontraron diferencia en prolongación de la gestación, ni en riesgo de efectos adversos.
- Nijman, n=117, análisis secundario de desenlaces neonatales (injurias cerebrales) del ensayo clínico aleatorizado APOSTEL III, gestantes con 32 semanas o menos, que recibieron nifedipino vs atosiban. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Caliskan ECA n=41. Gliceril trinitrato vs sulfato de magnesio para tocólisis. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación; encontraron menos eventos adversos con el gliceril nitrato.
- Wood. ECA n=41 progesterona como mantenimiento en labor de PPT detenida. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Alavi. ECA n=70. Isoxsuprine (beta mimético) vs no tratamiento, en gestantes con labor de PPT detenida con sulfato de magnesio. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Hernández, ECA en gemelar, n=57. Progesterona vaginal como terapia de mantenimiento vs placebo en mujeres que han recibido Atosiban. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Aggarwal, ECA n=50, nifedipino de mantenimiento. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación ni en desenlaces neonatales.
- Van Vliet, n=170, seguimiento 2 años del ECA APOSTEL II, nifedipino de mantenimiento vs placebo. En niños que recibieron nifedipino más problemas motores finos (OR 3.43, 95%CI 1.29-9.14)

- Verdurmen, RS de 6 ECA, n=169, sobre efecto de tocolíticos en feto. No hubo efectos significativos con nifedipino, atosiban e indometacina. Aumento en latidos con fenoterol y ritodrina
- Van Vliet, APOSTEL III ECA n=545. Nifedipino vs Atosiban de mantenimiento. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Se decidió usar la evidencia de la GPC KCE, debido a que se consideró que la nueva evidencia encontrada no aportaba a la toma de decisiones.

La GPC KCE usa principalmente la RS de Haas 2012 (80). La RS y meta-análisis en red (*network meta analysis*) de Haas 2012 sobre tipo de terapia tocolítica en PPT incluye 95 ECA. Los meta-análisis previos sobre tocólisis comparaban un agente de tocolítico versus placebo, pero no comparaba los agentes entre sí. Los resultados se presentaron por agente tocolítico (tabla 1 del artículo Haas 2012).

En gestantes con amenaza o labor de PPT los siguientes agentes tocolíticos fueron superiores al placebo para retrasar el parto por 48 horas:

- Betamiméticos (OR=2.41; 95%CI : 1.27; 4.55)
- Inhibidores de prostaglandinas (OR=5.39; 95%CI: 2.14; 12.34)
- Bloqueadores de canales de calcio (OR=2.71; 95%CI: 1.17; 5.91)
- Sulfato de magnesio (OR=2.76; 95%CI: 1.58; 4.94)
- Bloqueadores de receptores de oxitocina (OR=2.02; 95%CI: 1.10; 3.80).

En RN de gestantes con amenaza o labor de PPT, no encontraron diferencias en la frecuencia de SDR, en comparación con los RN de madres que recibieron placebo o no tratamiento, en los siguientes agentes tocolíticos:

- Betamiméticos (OR=0.85; 95%CI: 0.50-1.45)
- Inhibidores de prostaglandinas prostaglandin inhibitors (OR=0.87; 95%CI: 0.40-1.75)
- Bloqueadores de canales de calcio (OR=0.71; 95%CI: 0.37-1.49)
- Sulfato de magnesio (OR=0.99; 95%CI: 0.58-1.71)
- Bloqueadores de receptores de oxitocina (OR=0.89; 95%CI: 0.55-1.37).

No hubo efectos significativos en la mortalidad neonatal ni en eventos adversos severos en el grupo que recibió algún agente tocolítico en comparación con los que recibieron placebo.

Beneficios y daños de las opciones

En las gestantes que recibieron terapia tocolítica en mujeres:

- **Beneficios:** los siguientes tocolíticos: inhibidores de prostaglandinas, betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores de receptores de oxitocina retrasaron el parto por más de 48 horas.

- **Daños:** No hubo efectos significativos en la mortalidad neonatal ni en eventos adversos severos en el grupo que recibió algún agente tocolítico en comparación con los que recibieron placebo.
- **Conclusión:** Los cinco tipos de tocolíticos estudiados retrasaron el parto por más de 48 horas. Los Inhibidores de prostaglandinas y los Bloqueadores de canales de calcio fueron los tocolíticos más seguros.

Calidad de la evidencia:

Para la evaluación de la calidad de la evidencia proveniente de la RS de Haas 2012, se creó una tabla GRADE para cada comparación (tocolítico versus placebo). Se consideró que la evidencia era indirecta debido a que provino de un meta-análisis en red. La calidad de la evidencia para cada comparación fue **muy baja** para todas las comparaciones de dicha RS (**Anexo N° 4**).

Valores y preferencias: el GEG-local consideró que las madres preferirán recibir intervenciones que puedan favorecer los desenlaces neonatales sin causar daños, por lo tanto, se espera que las mujeres acepten la terapia tocolítica, si esta va a permitir transferirla a un centro de mayor complejidad o recibir corticoides prenatales o sulfato de magnesio prenatal.

Aceptabilidad y factibilidad: Las recomendaciones sobre el uso de bloqueadores de calcio y antagonistas de oxitocina son aceptables por los especialistas de EsSalud. Sin embargo los antagonistas de oxitocina se administran por vía endovenosa en varias fases, incluida perfusión continua; así mismo su uso no se encuentra disponible en EsSalud. Por ello, podría no ser factible su utilización.

Uso de recursos: los costos de los agentes tocolíticos recomendados no son altos. La GPC NICE encontró que los bloqueadores de canales de calcio y los nitratos fueron los agentes tocolíticos más costo-efectivos.

De la evidencia a la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** Cabe resaltar que la terapia tocolítica por sí sola no disminuye los desenlaces negativos. Sin embargo, la evidencia sugiere que la terapia tocolítica demora el PPT por más de 48 horas lo que permitiría transferir a la paciente a un centro de mayor complejidad y prescribir corticoides y sulfato de magnesio para mejorar desenlaces neonatales. Por lo tanto, se decidió establecer una recomendación **a favor** de brindar terapia tocolítica.
- **Fuerza de la recomendación:** la evidencia sobre el beneficio de los tocolíticos fue indirecta, ya que se basa en comparaciones indirectas por lo que se formuló una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. Si bien todos los agentes tocolíticos parecen tener efectos, el GEG-Local consideró que se deberían preferir los bloqueadores de canales de calcio puesto que los otros agentes podrían ser más difíciles de administrar o pueden presentar más efectos secundarios.

2. El GEG-Local decidió adoptar la recomendación de la GPC de KCE de no indicar terapia de mantenimiento con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni nifedipino a gestantes con sospecha de labor de PPT. Sin embargo, se puede considerar terapia de mantenimiento con progesterona. Esto en base a consenso por expertos.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres con amenaza de labor de PPT entre las 24⁺⁰ y 33⁺⁶ semanas, sugerimos brindar terapia tocolítica por 48 horas con la finalidad de procurar retrasar el parto, lo cual permitirá administrar terapia con corticoesteroides y/o transferir al tercer nivel.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. Los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) son los agentes tocolíticos de primera elección.
2. Después de 48 horas de terapia tocolítica, no indique terapia de mantenimiento tocolítica con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, puede considerar terapia tocolítica de mantenimiento con progesterona vía vaginal.

Pregunta 8. En mujeres con sospecha o diagnóstico de labor de PPT (sin una indicación de cesárea), ¿se debería indicar la realización de cesárea o de parto vaginal?

Conceptos generales y específicos

La elección de la modalidad de parto para gestaciones que terminan antes de las 37 semanas de es relevante para las gestantes y médicos. Aunque se usa ampliamente, no son claros los beneficios de la cesárea electiva en PPT, ni en presentación cefálica ni podálica (81, 82).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos de las guías seleccionadas abordaron esta pregunta, la guía NICE 2015 y la guía OMS 2013. Se usó la evidencia de la GPC de OMS, debido a que fue aquella que evaluó efectos secundarios.

Actualización de la búsqueda

Al actualizar la búsqueda realizada por la GPC de OMS, se encontró la RS de Bergenhenegouwen 2014 (83).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Se decidió tomar la evidencia presentada por la GPC de OMS y por la RS de Bergenhenegouwen 2014.

La GPC de OMS se basó en la RS de Alfirevic 2013 (84) de 4 ECA hechos en Singapur, Inglaterra y EEUU (85-88).

En gestantes con embarazo único < 37 semanas de edad gestacional con sospecha o en labor de PPT que tuvieron cesárea planeada inmediata (planeada apenas la trabajo de parto ha empezado) en comparación con quienes tuvieron parto vaginal anticipado, encontraron los siguientes desenlaces maternos y neonatales:

- Mayor riesgo de infección materna: 2 estudios (10/53=18.87% vs. 4/50=8%; RR 2.63 IC 95%: 1.02–6.78)
- No encontró diferencia en muerte perinatal (2/46=4.35% vs. 8/43=18.6 %; RR 0.29, IC 95%: 0.07–1.14), ni morbilidad neonatal severa: SDR, convulsiones, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, Apgar a los 5 minutos; tampoco en morbilidad a largo plazo.
- No encontró diferencias en riesgo de infección de herida, ni de permanecer hospitalizada por más de 10 días

En el subgrupo de gestantes con fetos en presentación podálica tuvieron que tuvieron cesárea planeada inmediata, en comparación con quienes tuvieron parto vaginal anticipado, encontraron:

- Mayor riesgo de complicaciones mayores post parto (como: dehiscencia de herida, trombosis venosa profunda, shock tóxico y sepsis puerperal): 3 estudios (7/58=12.06% vs. 0/58=0%; RR 7.21 IC 95%: 1.37-38.08)
- Mayor riesgo de fiebre puerperal: 2 estudios (11/46=23.91% vs. 4/43=9.3%; RR 2.98 IC 95%: 1.18-7.53)
- Similar riesgo de mortalidad neonatal: 2 estudios (1/23=4.34% vs 6/29=21.4%; RR 0.28 IC 95%: 0.05-1.49).

No hubo análisis por subgrupo de edad gestacional debido al bajo de la tamaño muestra.

La RS de Bergenhenegouwen 2014 evaluó siete estudios observacionales, y encontró que, en gestación podálica pretérmino:

- La mortalidad neonatal fue menor en el grupo que recibió cesárea en comparación con el grupo en el que se realizó parto vaginal (RR: 0.63, IC 95%: 0.48-0.81).
- La mortalidad total fue menor en el grupo que recibió cesárea en comparación con el grupo en el que se realizó parto vaginal (RR: 0.63, IC 95%: 0.44-0.92).

Beneficios y daños de las opciones:

El GEG-Local consideró que los meta-análisis de la RS de Alfirevic 2013 se basaban en un tamaño de muestra muy reducido, e incluía mayormente ECA truncados (que no terminaron con el seguimiento por cuestionamientos durante su desarrollo). Con respecto a la RS de Bergenhenegouwen 2014, solo incluyó estudios observacionales. Por ello, se consideró que actualmente no era posible tomar una decisión en base a evidencias, y se decidió no emitir recomendaciones para esta pregunta, sino puntos de BPC.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

La RS de Alfirevic 2013 no encuentra diferencia en los desenlaces de interés en gestantes en trabajo de parto pretérmino. Sin embargo, esto se basa en estudios con muy bajo tamaño de muestra, por lo cual se decidió no emitir una recomendación al respecto.

La RS de Alfirevic 2013 sugiere que en caso de presentaciones podálicas, las personas sometidas a cesárea tendrían más riesgo de complicaciones post-parto y fiebre puerperal. Sin embargo, la RS de Bergenhenegouwen 2014 sugiere que la mortalidad neonatal y la mortalidad general es menor en el grupo de cesárea, aunque esta RS se basa en estudios observacionales. En cuanto a las preferencias de los pacientes, el GEG-local mencionó que, en ocasiones, las madres de RN PT podálicos que han tenido complicaciones neurológicas, asocian las complicaciones al paso de la cabeza fetal por el canal de parto, por lo que suelen preferir cesárea. En este contexto, se decidió adoptar la recomendación de la GPC NICE, de considerar cesárea en mujeres que presenten con sospecha, diagnóstico o labor de PPT establecido entre las semanas 26 y 36 de gestación con presentación en podálico

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En mujeres con gestaciones entre las 26⁺⁰ y 36⁺⁶ semanas con presentación en podálico que presenten sospecha o diagnóstico de labor de PPT, considerar la realización de cesárea.

Pregunta 9. En el RN PT, ¿se debería realizar un clampaje tardío del cordón umbilical?

Conceptos generales y específicos

Cortar el cordón umbilical inmediatamente después del parto reduce el flujo sanguíneo de la placenta. Por otro lado, el clampaje tardío u optimizado del cordón umbilical, que definiremos como realizado después de 30 segundos y hasta 3 minutos después del parto, ha mostrado disminuir mortalidad, necesidad de transfusiones sanguíneas y hemorragia intra ventricular, aunque también se ha reportado mayor riesgo de ictericia y retraso en eventuales maniobras de resucitación (89).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Solo la guía NICE 2015 abordó esta pregunta. Para formular sus recomendaciones, incluyó 4 estudios: la RS de Rabe 2012 (90), dos ECA de los EEUU: March 2011 (91) y Elimian 2014 (92) y un ECA de la India: Ranjit 2014 (93). La guía NICE presenta un meta-análisis resumiendo todos estos estudios.

Actualización de la búsqueda:

Se actualizó la evidencia de la GCP de NICE, pero no se encontró ningún artículo posterior que cumpliera con los criterios de inclusión.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Debido a que no se encontraron nuevos estudios para esta pregunta, se decidió usar los meta-análisis hechos para la GPC NICE.

Para mujeres que tuvieron PPT en los que el cordón fue clampado tardíamente (entre 30 segundos y 3 minutos después del nacimiento), en comparación a cuando fue clampado tempranamente (desde 5 hasta 30 segundos después del nacimiento) encontraron:

- No encontró diferencias para mortalidad infantil: 14 estudios (10/363=2.8% vs. 22/399=5.5%; RR 0.51 IC 95% 0.26-1.01)
- Menor riesgo de hemorragia intraventricular (de cualquier grado) en neonatos que tuvieron clampaje tardío en comparación con los que tuvieron clampaje temprano: 11 estudios (35/304=11.5% vs. 57/329=17.3%; RR 0.59 IC 95% 0.41-0.84)
- Menor riesgo de requerir transfusión por anemia en neonatos que tuvieron clampaje tardío en comparación con los que tuvieron clampaje temprano: 9 estudios (61/207=29.5% vs. 91/223=40.8%; RR 0.66 IC 95% 0.52-0.82)
- Mayor hematocrito a las 4 horas de vida en neonatos que tuvieron clampaje tardío en comparación con los que tuvieron clampaje temprano: 5 estudios (82% vs. 91%; diferencia de medias: 5.4% , de 3.62 a 7.17)
- Mayor hematocrito a las 24 horas de vida en neonatos que tuvieron clampaje temprano en comparación con los que tuvieron clampaje tardío: 3 estudios (163 % vs 130%; diferencia de medias: 5.33% mayor, de 3.91 a 6.76)

- No hubo diferencias en el riesgo de requerir ventilación mecánica para SDR, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular severa y puntaje Apgar (menor de 8) a los 5 minutos en neonatos con clampaje tardío vs. clampaje temprano.

Beneficios y daños de las opciones

En los RN PT y madres estables, espere por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos, antes de clampar el cordón:

- **Beneficios:** Menor riesgo de hemorragia intraventricular (de cualquier grado), menor riesgo de requerir transfusión por anemia, mayor hematocrito a las 4 horas de vida, y mayor hematocrito a las 24 horas de vida en neonatos que tuvieron un clampaje tardío en comparación a los que tuvieron clampaje temprano. No se encontró diferencias para mortalidad infantil.
- **Daños:** no se reportaron daños.
- **Conclusión:** en RN PT estables, los beneficios del clampaje tardío, superan los daños.

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia fue **baja o muy baja** para los estudios incluidos en la guía NICE (tabla GRADE 95 y 96 de la GPC NICE).

Valores y preferencias: los desenlaces de mortalidad materna y neonatal fueron considerados prioritarios. Los desenlaces de anemia en el RN fueron considerados importantes.

Aceptabilidad y factibilidad: el clampaje tardío es una práctica frecuente en ESSALUD por lo que la intervención es aceptable y factible. El clampaje tardío toma más tiempo (30 segundos a 3 minutos) que el clampaje temprano. Esto debe ser explicado a la gestante y a su familia, dado que podría considerarse que no se está actuando rápidamente luego del nacimiento del RN.

Uso de recursos: los recursos para clampaje temprano o tardío son los mismos.

De la evidencia a la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** Los efectos deseables (evitar anemia en el RN) de clampar tardíamente el cordón están por encima de los indeseables (esperar 30 segundos a 3 minutos), siempre y cuando el RN y la madre estén estables, por lo que se estableció una recomendación **a favor** de esperar por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos, antes de clampar el cordón; siempre que la madre y el RN PT se encuentren estables.
- **Fuerza de la recomendación:** a pesar de basarse en evidencia de baja calidad, por el beneficio del clampaje tardío y la ausencia de riesgos o daños (en niños y madres estables), se estableció una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante resaltar que el clampaje tardío presenta beneficios para el RN que superan los daños, excepto cuando el RN o la madre requiere atención

de emergencia, caso en el cual los beneficios del clampaje tardío no superarían los daños. En estos casos el médico tratante podría considerar ordeñar y luego clampar el cordón lo antes posible.

2. El GEG-Local estableció que se debe posicionar al RN a la altura de o por debajo de la placenta antes de clampar el cordón.
3. El GEG-Local consideró que, puesto que los RN PT se encuentran en mayor riesgo de hipotermia, y ésta se asocia a mayor mortalidad, riesgo de hemorragia intraventricular y pulmonar, así como a alteraciones metabólicas como hipoglicemia o acidosis (94, 95), era necesario emitir un punto de BPC sobre el cuidado térmico. Al respecto, se decidió adoptar las recomendaciones de la GPC de OMS, que opta por el método de “mamá canguro” en base a tres RS (96-98).
4. Asimismo, se adoptó la recomendación que, cuando no se pueda realizar el método continuo, se pueda usar el método mama canguro intermitente. Debido a que este último también parece tener beneficios.
5. Finalmente, se consideró importante resaltar el uso de calentadores radiantes y bolsas de plástico para el cuidado término de los RN PT, que parecen tener una eficacia tan buena como el uso de incubadora, siendo menos costosos.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendación:

1. Si la madre y el RN PT están estables, recomendamos esperar por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos, antes de clampar el cordón.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. Si un RN PT debe ser alejado de la madre para resucitación o hay sangrado materno significativo o cualquier otra emergencia que lo amerite, considerar ordeñar y clampar el cordón lo antes posible.
2. Posicionar al RN a la altura de o por debajo de la placenta antes de clampar el cordón.
3. Como parte del cuidado de RN con peso al nacer < 2000 g, sugerir el uso del método de “mamá canguro” apenas el RN esté clínicamente estable. Si no es posible realizar este método de “manera continuada”, también es útil realizarlo de “manera intermitente”.
4. Si el RN con peso al nacer < 2000 g no puede recibir el método de “mamá canguro”, brindarle atención en un ambiente termo-neutral, ya sea con radiadores de calefacción o incubadoras.
5. Durante la estabilización y transferencia del RN PT de 32 semanas o menos a unidades especializadas, envolverlo con cobertor plástico para prevenir hipotermia.

Pregunta 10. En RN PT con síndrome de distrés respiratorio, ¿se debería usar terapia con presión positiva continua?

Conceptos generales y específicos

La terapia con presión positiva continua en vía aérea (CPAP; por sus siglas en inglés) y otras formas de presión distendida continua se usan en el manejo inicial del síndrome de distrés respiratorio (SDR) en RN PT (99). Y en el sub grupo de RN PT que requiere ventilación mecánica la terapia con sustancia surfactante reduce la mortalidad y morbilidad por SDR (100). El cuidado de estos pacientes se realiza en establecimientos de salud que cuentan con unidades especializadas.

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Una de las guías seleccionadas abordó esta pregunta: la GPC de OMS, que basa sus recomendaciones en la RS de Ho 2002 (101)

Actualización de la búsqueda

En la actualización de la búsqueda no se encontró ningún estudio nuevo que responda esta pregunta.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

La RS de Ho, 2002 incluyó 6 estudios en RN PT con signos clínicos o radiológicos de SDR. Las intervenciones para aplicación de presión de distensión continua incluyeron: CPAP o presión positiva continua. CPAP fue aplicado vía máscara, tubo naso faríngeo o cánula nasal. Estas fueron comparadas con oxígeno por máscara facial, reservorio o cánula.

En los RN PT que recibieron CPAP para manejo del SDR en comparación con terapia con oxígeno encontraron:

- Menor riesgo de muerte neonatal: 6 estudios (32/179=17.9% vs 16/176=9.1%; RR 0.52 IC 95%: 0.32–0.87) y menor riesgo para el desenlace combinado de muerte y necesidad de ventilación asistida (RR 0.65, IC 95%: 0.52–0.81)
- Menor riesgo de falla respiratoria que necesita ventilación asistida: 5 estudios (56/154=36.4% vs 84/160=52.5%; RR 0.72 IC 95%: 0.56–0.91)
- Mayor riesgo de fugas de aire: 6 estudios (25/172=14.5% vs 11/179=6.1%; RR 2.42 IC 95%: 1.26–4.65)
- No encontraron diferencia en necesidad de terapia surfactante ni en riesgo de displasia broncopulmonar (DBP)

Beneficios y daños de las opciones

Para los RN PT la evidencia señala que el uso de CPAP para manejo del SDR tiene:

- **Beneficios:** menor riesgo de muerte neonatal, menor riesgo de falla respiratoria que necesita ventilación asistida, riesgo similar de necesidad de terapia surfactante, riesgo similar de displasia broncopulmonar (DBP) y de necesidad de terapia surfactante, en comparación con quienes recibieron oxígeno.
- **Daños:** mayor riesgo de neumotórax y mayor riesgo de fugas de aire, en comparación con quienes recibieron oxígeno.
- **Conclusión:** los beneficios del uso del CPAP superan a los daños.

Calidad de la evidencia:

Para la terapia con CPAP la evidencia para el desenlace de mortalidad neonatal fue de calidad **baja** (tabla GRADE 8A de la GPC OMS).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que el uso de CPAP es cada vez más conocido para pacientes y familiares y puede ser aceptado por las madres de los RN PT si se le explican los beneficios que presenta.

Aceptabilidad y factibilidad: La terapia temprana con CPAP y es utilizada en instituciones con unidades especializadas. Se trata de una técnica ampliamente utilizada por pediatras neonatólogos.

Uso de recursos: La terapia con CPAP, como otras técnicas de presión distendida continua, implica la presencia de equipamiento y profesionales especializados que tienen alto costo.

De la evidencia a la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** aunque hay mayor riesgo de neumotórax la evidencia también sugiere beneficios importantes como reducción de mortalidad neonatal, de necesidad de ventilación asistida y de falla respiratoria que necesita ventilación asistida; por lo que se hace una recomendación **a favor** de la terapia con presión positiva continua en vía aérea en RN PT con SDR, desde sala de partos.
- **Fuerza de la recomendación:** si bien la evidencia para reducción de mortalidad neonatal con terapia con presión positiva continua en vía aérea es de calidad baja, el efecto es importante y prioritario. El GEG consideró que, en lugares donde pueda ser implementado considerando los costos altos, la recomendación es **fuerte**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró pertinente resaltar que, en RN PT con SDR, se debe iniciar terapia con CPAP tan pronto como se haga el diagnóstico, debido a su potencial beneficio para disminuir la falla respiratoria con ventilación mecánica.
2. Se consideró importante emitir un punto de BPC adoptando la recomendación de la GPC de OMS, sobre el uso terapia de reemplazo con surfactante en RN PT con SDR intubados y en ventilación mecánica. Debido a la importancia de comenzar tempranamente este manejo para maximizar su eficacia, el GEG-Local consideró importante mencionar que en RN PT con SDR intubados y en ventilación mecánica atendidos en establecimientos

de salud con capacidad de manejo se administre surfactante en las primeras 2 horas después del parto. Asimismo, puesto que no podía priorizar un tipo de surfactante sobre el otro ya que esto dependía de la disponibilidad de recursos, se aclaró que se podía usar el surfactante derivado de animales o sintéticos con proteínas.

3. Finalmente, el GEG-Local consideró importante resaltar que la administración de surfactante no debe hacerse de manera profiláctica o antes del inicio del SDR, debido a que no reporta tener beneficios en esta población y puede tener riesgos como el desarrollo de pneumotórax.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. Para el manejo de RN PT con SDR, recomendamos brindar terapia con presión positiva continua en vía aérea desde sala de partos.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. La terapia con presión positiva continua en vía aérea debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de SDR en RN PT.
2. Considerar administrar terapia de reemplazo con surfactante de rescate temprano (derivado de animales o sintéticos con proteínas) en las primeras 2 horas después del parto en RN PT con SDR que se encuentren en ventilación mecánica, cuando sean atendidos en establecimientos de salud con capacidad de manejo.
3. No se debe administrar surfactante de manera profiláctica (antes del inicio del SDR en RN PT).

Pregunta 11. En RN PT nacidos antes de las 35 semanas, ¿cuál es la terapia con oxígeno óptima?

Conceptos generales y específicos

La terapia con oxígeno es parte del manejo inmediato del RN PT. En RN a término o pretérmino que no reciben terapia con oxígeno la saturación de oxígeno en hemoglobina (SpO₂) alcanza o supera el 80% en los 10 primeros minutos post parto (102). El nivel óptimo de SpO₂ en RN PT que reciben terapia con oxígeno no se ha establecido plenamente, a pesar de la información aportada por diversos estudios (103). Lo usual es iniciar oxígeno al 100% o en altas concentraciones. Recientemente se ha propuesto guiar la administración de oxígeno, desde menores concentraciones, para optimizar la terapia (104).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Solo la GPC de OMS abordó esta pregunta. Para formular estas recomendaciones la guía OMS utiliza la RS de Brown 2012 (105) sobre concentraciones bajas vs altas de oxígeno en la estabilización al nacimiento vía ventilación con presión positiva (VPP) en RN PT. La revisión incluye 6 ECA, la mayoría en países de alto ingresos y neonatos < 35 semanas. Los distintos estudios incluyen concentraciones bajas de oxígeno (desde aire ambiente hasta ≤ 50%) y concentraciones altas (aire ambiente > 50%).

Actualización de la búsqueda:

Se actualizó la evidencia de la GCP de OMS, pero no se encontró ningún artículo posterior que cumpliera con los criterios de inclusión.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Debido a que no se encontraron nuevos estudios para esta pregunta, se decidió usar la RS de Brown 2012 encontrada por la GPC de OMS.

Esta RS encuentra que, en RN PT que recibieron oxígeno a concentraciones bajas para la estabilización inmediata al nacimiento, vía ventilación con presión positiva (VPP), en comparación con quienes recibieron concentraciones altas de oxígeno:

- Se tuvo menor riesgo de muerte neonatal: 6 estudios (28/219=12.78% vs 45/265=16.98%; RR 0.65 IC 95%: 0.43–0.98).
- no se encontraron diferencias en el riesgo de DBP, retinopatía, prematuridad, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular severa, proporción de RN que alcanzan el objetivo en la saturación de oxígeno 10 minutos después del nacimiento, y duración de ventilación mecánica o necesidad de intubación endotraqueal durante la resucitación

Beneficios y daños de las opciones

Para los RN PT la evidencia señala que el uso de terapia con oxígeno a menos del 50%, o aire si no hay oxígeno mezclado, para la estabilización inmediata al nacimiento, presenta:

- **Beneficios:** menor riesgo de muerte neonatal y riesgo similar de DBP, retinopatía, prematuridad, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular severa, proporción de RN que alcanzan el objetivo en la saturación de oxígeno 10 minutos después del nacimiento, y duración de ventilación mecánica o necesidad de intubación endotraqueal durante la resucitación; en comparación con quienes recibieron concentraciones altas de oxígeno
- **Daños:** no se reportaron daños
- **Conclusión:** la evidencia muestra que los beneficios del uso de terapia con oxígeno al 50% superan a los daños.

Calidad de la evidencia: Para terapia con oxígeno a menos del 50% o aire la evidencia para el desenlace de mortalidad neonatal fue de calidad **muy baja** (ver tabla GRADE, pág. 103 de GPC OMS).

Valores y preferencias: Utilizar terapia con oxígeno a menos del 50% o aire para la estabilización inmediata al nacimiento es una medida que podrían aceptar los pacientes, si son informados sobre su conveniencia respecto a mayores concentraciones.

Aceptabilidad y factibilidad: La terapia temprana con terapia con oxígeno a menos del 50% o aire para la estabilización inmediata al nacimiento sería aceptable para el personal de salud, de acuerdo a la consideración del GEG local.

Uso de recursos: La terapia con oxígeno a menos del 50% o aire para la estabilización inmediata al nacimiento no implica costo adicional, más bien tiende a gastar menos oxígeno.

De la evidencia a la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** Al comparar concentraciones mayores con concentraciones menores de oxígeno al 50%, aunque hay riesgo similar en varios desenlaces la evidencia sugiere beneficios importantes como reducción de mortalidad neonatal; por lo que se hace una recomendación **a favor de** empezar terapia con oxígeno a concentraciones bajas en RN PT ≤ 35 semanas (aunque los estudios tuvieron edades gestacionales heterogéneas, se decidió tomar este punto de corte por ser el sugerido por la American Heart Association (106)). Debido a que la mayoría de los estudios grandes de la revisión tomada en cuenta utilizaron concentraciones de oxígeno de 21% - 30%, se estableció esta concentración.
- **Fuerza de la recomendación:** la evidencia para la reducción de mortalidad neonatal con terapia con oxígeno al 30% o aire es de calidad muy baja, pero es de fácil aplicación, posiblemente ahorra recursos y el posible efecto es favorable por lo que la recomendación es **fuerte**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante mencionar que, luego de aplicar la recomendación correspondiente a esta pregunta, la terapia con oxígeno se guiará según objetivo de saturación mediante la aplicación de un oxímetro de pulso.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. Para la estabilización inmediata del RN con menos de 35 semanas de gestación o menos, recomendamos usar terapia con oxígeno entre 21% - 30% (o aire, si no se puede mezclar oxígeno).

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. Posteriormente, la terapia con oxígeno se guiará según objetivo de saturación usando un oxímetro de pulso.

VI. Recomendaciones de investigación

- Determinar la frecuencia de PPT así como la viabilidad neonatal por edad gestacional.
- Determinar los factores asociados al PPT en cada establecimiento de ESSALUD de manera que se pueda reconocer a las gestantes de alto riesgo.
- Evaluar si el manejo de PPT está siendo realizado de acuerdo a la presente GPC.

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

Es especialmente importante considerar la actualización de la recomendación sobre corticoides con los resultados de los estudios ACTION I y II iniciados en el 2017 por la OMS en alianza con otras instituciones, para determinar los efectos deseables y adversos neonatales y maternos del uso de corticoides en hospitales de países de bajos y medianos recursos. Estos estudios surgen a raíz de la controversia entre las recomendaciones internacionales que se aplican en todos los países desarrollados basadas en la revisión Cochrane de Roberts et al (última actualización en el 2017), y el ensayo por conglomerados pragmático multicéntrico por Althabe et al, en el que hubo más muertes neonatales en el grupo que usó los corticoides, como está descrito en la recomendación.

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores operativos de la GPC serán los siguientes:

1. Porcentaje de gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo o con cérvix corto, a quienes se brindó progesterona vaginal (200 mg, una vez al día desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).
2. Porcentaje de gestantes con RPM pretérmino a quienes se administró eritromicina.
3. Porcentaje de gestantes con síntomas de labor de PPT en quienes el manejo se base en la longitud cervical evaluada con ecografía transvaginal.
4. Porcentaje de mujeres con edad gestacional de 24+0 a 33+6 semanas en quienes el PPT es considerado inminente y no haya evidencia clínica de infección, a quienes se haya brindado corticoides prenatales.
5. Porcentaje de mujeres con 24+0 a 29+6 semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, a quienes se haya brindado sulfato de magnesio endovenoso.
6. Porcentaje de mujeres con amenaza de labor de PPT entre las 23+5 y 34+5 semanas, a quienes se haya brindado terapia tocolítica.
7. Porcentaje de partos en los cuales el clampaje del cordón se haya realizado esperando por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos.
8. Porcentaje de RN PT con SDR, que han recibido presión positiva continua en vía aérea.
9. Porcentaje de RN PT con SDR, que han recibido terapia de reemplazo con surfactante.
10. Porcentaje de RN de 35 semanas de gestación o menos, que han recibido terapia con oxígeno al 30% (o aire, si no se puede mezclar oxígeno).

IX. Referencias bibliográficas

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88:31-8.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2006;91(4):F238-F44.
4. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(9):e0184993.
5. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9607):164-75.
6. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú Vol 26 - SE 49 2017 [Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/49.pdf>].
7. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
8. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
10. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
11. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
12. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
13. Mesiano S, Weatherborn M. Rationale for Current and Future Progestin-Based Therapies to Prevent Preterm Birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018.
14. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical examination–indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(1):125-35.
15. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *The Cochrane Library*. 2013.
16. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;206(2):124. e1-. e19.

17. Bimbashi A, Ndoni E, Dokle A. Progesterone for prevention of preterm birth. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013;41:783.
18. Saleh Gargari S, Habibolahi M, Zonobi Z, Khani Z, Sarfjoo FS, Kazemi Robati A, et al. Outcome of vaginal progesterone as a tocolytic agent: randomized clinical trial. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012;2012.
19. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(12):1990-9.
20. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(1):42. e1-. e18.
21. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(3):308-17.
22. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *The lancet*. 2016;387(10033):2106-16.
23. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;4.
24. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(3):663-71.
25. Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, Shinozuka N, Kawabata I, Makino Y, et al. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(2):148-57.
26. Gupton A, Heaman M. Learning needs of hospitalized women at risk for preterm birth. *Applied Nursing Research*. 1994;7(3):118-24.
27. Gaucher N, Payot A. From powerlessness to empowerment: Mothers expect more than information from the prenatal consultation for preterm labour. *Paediatrics & child health*. 2011;16(10):638-42.
28. Griffin T, Kavanaugh K, Soto CF, White M. Parental evaluation of a tour of the neonatal intensive care unit during a high-risk pregnancy. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 1997;26(1):59-65.
29. Sawyer A, Rabe H, Abbott J, Gyte G, Duley L, Ayers S, et al. Parents' experiences and satisfaction with care during the birth of their very preterm baby: a qualitative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(5):637-43.
30. Young E, Tsai E, O'Riordan A. A qualitative study of predelivery counselling for extreme prematurity. *Paediatrics & child health*. 2012;17(8):432-6.
31. Oakley A, Rajan L, Grant A. Social support and pregnancy outcome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(2):155-62.
32. Villar J, Farnot U, Barros F, Victora C, Langer A, Belizan JM. A randomized trial of psychosocial support during high-risk pregnancies. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(18):1266-71.
33. Salomon L, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen S, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;37(1):116-26.
34. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology,

- diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *Journal of perinatal medicine*. 2017.
35. Jain K, Morris PG. A clinical study to evaluate the usefulness of the MAST test in diagnosing pre-labour rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;18(1):33-6.
 36. Tagore S, Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med*. 2010;38(6):609-12.
 37. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:183.
 38. Khooshideh M, Radi V, Hosseini R, Hosseini L. The accuracy of placental alpha-microglobuline-1 test in diagnosis of premature rupture of the membranes. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(6):355-60.
 39. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Ikechebelu JI, Ezeama CO, Ezebialu IU, et al. Accuracy and response time of dual biomarker model of insulin-like growth factor binding protein-1/alpha fetoprotein (Amnioquick duo+) in comparison to placental alpha-microglobulin-1 test in diagnosis of premature rupture of membranes. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(5):825-33.
 40. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12):Cd001058.
 41. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsathong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(17):2727-37.
 42. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12):Cd000246.
 43. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9261):989-94.
 44. Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(5):627.e1-9.
 45. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):Cd001807.
 46. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(6):Cd002250.
 47. Walss Rodriguez RJ, Navarro Castanon J. [Prophylactic antibiotics in premature rupture of the membranes]. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 1988;56:339-42.
 48. Farmacia Institucional DIGEMID. Lista de Precios 02 de abril de 2018. [Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/LISTADO_MEDICAMENTOS_FARMACIA_INSTITUCIONAL_DIGEMID.pdf
 49. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e165.
 50. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(3):426-36.

51. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(3):631-40.
52. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2009;22(8):633-5.
53. Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(1):54.e1-.e10.
54. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
55. Schmitz T. [Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(10):1399-417.
56. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd004454.
57. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147604.
58. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):Cd006614.
59. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(8):Cd006764.
60. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):Cd003935.
61. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. 2017.
62. Althabe F, Belizan JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9968):629-39.
63. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2007;12(4):311-7.
64. Costantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2011;38(2):351-66, xi.
65. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, DiPietro M, Seibert J, Rouse DJ, et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(4):834-9.e3.
66. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(4):508.e1-6.

67. Drassinower D, Friedman AM, Levin H, Obican SG, Gyamfi-Bannerman C. Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(3):424.e1-5.
68. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(3):585-94.
69. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *The New England journal of medicine*. 2007;357(5):477-87.
70. Colon I, Berletti M, Garabedian MJ, Wilcox N, Williams K, El-Sayed YY, et al. Randomized, Double-Blinded Trial of Magnesium Sulfate Tocolysis versus Intravenous Normal Saline for Preterm Nonsevere Placental Abruptio. *American journal of perinatology*. 2016;33(7):696-702.
71. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN, de Haan TR, Vijlbrief DC, Mol BW, et al. The effects of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: a secondary analysis of the APOSTEL III trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017.
72. Caliskan S, Narin MA, Dede FS, Narin R, Dede H, Kandemir O. Glyceryl trinitrate for the treatment of preterm labor. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(3):174-8.
73. Wood S, Rabi Y, Tang S, Brant R, Ross S. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):258.
74. Alavi A, Rajaei M, Amirian M, Mahboobi H, Jahanshahi KA, Faghihi A. Effect of Maintenance Therapy with Isoxsuprine in the Prevention of Preterm Labor: Randomized controlled trial. *Electronic physician*. 2015;7(4):1144-9.
75. Hernandez WR, Francisco RPV, Bittar RE, Gomez UT, Zugaib M, Brizot ML. Effect of vaginal progesterone in tocolytic therapy during preterm labor in twin pregnancies: Secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(10):1536-42.
76. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10033):2117-24.
77. van Vliet E, Dijkema GH, Schuit E, Heida KY, Roos C, van der Post J, et al. Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;123(11):1753-60.
78. Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):177-84.
79. Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, van Laar J, Oei SG. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(20):2387-94.
80. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e6226.
81. Goldenberg RL, Nelson KG. The unanticipated breech presentation in labor. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1984;27(1):95-105.
82. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):117.e1-8.

83. Bergenhenegouwen L, Meertens L, Schaaf J, Nijhuis J, Mol B, Kok M, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;172:1-6.
84. Alfircvic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(9):Cd000078.
85. Zlatnik FJ. The Iowa premature breech trial. *American journal of perinatology*. 1993;10(1):60-3.
86. Wallace RL, Schifrin BS, Paul RH. The delivery route for very-low-birth-weight infants. A preliminary report of a randomized, prospective study. *The Journal of reproductive medicine*. 1984;29(10):736-40.
87. Viegas OA, Ingemarsson I, Sim LP, Singh K, Cheng M, Ratnam SS, et al. Collaborative study on preterm breeches: vaginal delivery versus caesarean section. *Asia-Oceania journal of obstetrics and gynaecology*. 1985;11(3):349-55.
88. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(7):684-9.
89. Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutchon DJ, et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1):47-56.
90. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(8):Cd003248.
91. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, de Veciana M. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2013;33(10):763-7.
92. Elimian A, Goodman J, Escobedo M, Nightingale L, Knudtson E, Williams M. Immediate compared with delayed cord clamping in the preterm neonate: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(6):1075-9.
93. Ranjit T, Nesargi S, Rao PN, Sahoo JP, Ashok C, Chandrakala BS, et al. Effect of early versus delayed cord clamping on hematological status of preterm infants at 6 wk of age. *Indian journal of pediatrics*. 2015;82(1):29-34.
94. de Almeida MF, Guinsburg R, Sancho GA, Rosa IR, Lamy ZC, Martinez FE, et al. Hypothermia and early neonatal mortality in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(2):271-5.e1.
95. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31 Suppl 1:S49-56.
96. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(8):Cd002771.
97. Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd000435.
98. Oatley HK, Blencowe H, Lawn JE. The effect of coverings, including plastic bags and wraps, on mortality and morbidity in preterm and full-term neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2016;36 Suppl 1:S83-9.
99. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133(1):171-4.
100. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2005;25 Suppl 2:S40-4.
101. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(2):Cd002271.

102. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1340-7.
103. Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics*. 2016;137(1).
104. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
105. Brown JV, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W. Lower versus higher oxygen concentration for delivery room stabilisation of preterm neonates: systematic review. *PLoS One*. 2012;7(12):e52033.
106. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(18 suppl 2):S543-S60.