

MINIPROTOCOLO OBSTETRICIA

AMENAZA DE PARTO PREMATURO

1. Definición del problema:

El parto pretérmino es aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación. La amenaza de parto prematuro (APP) es el comienzo del trabajo de parto antes del término. Su etiología es compleja y multifactorial, pueden intervenir factores inflamatorios, infecciosos, isquémicos, inmunológicos, mecánicos y hormonales.

La prematuridad es la causa más frecuente de morbilidad perinatal. Es responsable del 75% de las muertes neonatales no vinculadas a malformaciones congénitas. Las principales complicaciones asociadas a la prematuridad son el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, persistencia del ductus arterioso, retinopatía y sepsis. También existe mayor riesgo de deficiencias neurológicas, como parálisis cerebral, ceguera, sordera o disfunción cognitiva.

La amenaza de parto prematuro es una de las mayores causas de hospitalización en la mujer embarazada, y conlleva aumento de costes y riesgos derivados del ingreso. Se estima que la mitad de las pacientes ingresadas por APP tienen partos a término, y en aproximadamente un 30% de las dinámicas uterinas prematuras se produce cese espontáneo de dicha dinámica. Por ello es necesario identificar correctamente a este subgrupo de embarazadas y evitar actuaciones e ingresos innecesarios.

2. Ámbito de aplicación y población diana

- Gestantes de 23+0 a 36+6 semanas de gestación que acuden a urgencias por sensación de dinámica uterina.
- Sospecha de dinámica durante anamnesis (molestias similares a menstruación, dolor lumbar, sensación de presión vaginal o perineal, secreciones con tinción hemática...) y/o se objetiva dinámica durante el registro cardiotocográfico inicial.

3. Plan de actuación:

3. 1. Anamnesis:

Se investigarán factores de riesgo (*anexo 1*) clasificando a las pacientes en alto y bajo riesgo. Se datará la gestación, revisando ecografía de primer trimestre si es necesario.

3. 2. Exploración inicial:

- Toma de constantes: temperatura, tensión arterial y pulso.

- Exploración física: altura del fondo uterino, tono, irritabilidad uterina y estática fetal. Descartar otro origen del dolor (peritonismo, cólico renal...).
- Espéculo: descartar amniorrea, metrorragias, prolapso de bolsa...
- Ecografía obstétrica básica: comprobar vitalidad fetal, número de fetos, presentación fetal, localización placentaria e índice de líquido amniótico (ILA).
- Ecografía transvaginal (si $\leq 34+6$ semanas): se medirá la longitud cervical de forma estandarizada (*anexo 2*) evaluando la embudización del cérvix (funnel), presencia de agregados densos suspendidos en el líquido amniótico próximos al orificio cervical interno (sludge) y descartando placenta o vasa previa.
- Tacto vaginal: si longitud cervical < 10 mm o $\geq 35+0$ semanas de gestación se valorará la dilatación, borramiento, posición y consistencia cervical.
- Test bioquímicos: si membranas íntegras, y ausencia de sangrado vaginal y de fluidos seminales en últimas 48 horas. Existen varios disponibles en el mercado: fibronectina fetal (fFN), proteína 1 ligada al factor de crecimiento insulínico (IGFBP-1) y α microglobulina 1 placentaria (PAMG-1). Se debe aplicar la torunda en el fondo de saco vaginal posterior con ayuda de un espéculo evitando en lo posible la manipulación cervical previa (tactos, ecografías, lubricantes...) para evitar reducir su valor predictivo.

3. 3. Algoritmo diagnóstico (*anexo 3*):

Se estima que más del 90% de las pacientes que consultan por dinámica uterina no precisan ingreso. Tras la evaluación inicial se ingresará a las pacientes con diagnóstico de APP, y aquellas que no cumplan criterios diagnósticos pasarán a observación durante un mínimo de 2 horas. Se define APP como la presencia de dinámica uterina asociada a las siguientes modificaciones cervicales:

- Longitud cervical < 25 mm en $\leq 31+6$ semanas
- Longitud cervical < 15 mm de la semana 32 a la 34+6
- Dilatación > 2 cm y borramiento $> 80\%$ en $\geq 35+0$ semanas

En gestaciones gemelares hay menos datos disponibles para determinar adecuados puntos de corte de la longitud cervical¹. Se recomienda realizar test de fibronectina si longitud cervical entre 25 y 35mm. Si positivo, comenzar tratamiento. Si negativo y persisten contracciones regulares, aumentar el periodo de observación hasta 4-6 horas y alta si no se producen modificaciones cervicales².

Tras decidir el ingreso con diagnóstico de APP o para observación se realizarán las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea con hemograma, coagulación y bioquímica básica con PCR.
- Estudio básico de orina y urocultivo

- Exudado vagino-rectal para despistaje del Streptococco grupo B (SGB) salvo que se haya tomado en las cinco semanas previas³.
- Exudados endocervicales y vaginales para detección de mycoplasma y ureaplasma, en casos seleccionados con diagnóstico de APP y sospecha clínica.
- Ecografía obstétrica: biometrías, peso fetal estimado y estudio Doppler si bajo peso para la edad gestacional (< percentil 15).

4. Algoritmo terapéutico:

Una vez decidido el ingreso se debe informar a la gestante de la probabilidad de parto pretérmino dependiendo de la longitud cervical (*anexo 4*) y explicar la necesidad de ingreso para monitorización y/o tratamiento.

4. 1 Maduración pulmonar:

Administrar corticoides para maduración pulmonar en gestaciones únicas o múltiples con diagnóstico de APP entre las 23+0 y 34+6 semanas de gestación⁴.

- Pauta: dexametasona 12 gramos vía intramuscular en urgencias, una vez extraída la analítica ya que aumenta los leucocitos un 30% en las primeras 24 h hasta los 3 días leucocitosis. Posteriormente segunda dosis a las 24 horas.
- Beneficios: disminuye la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria, mejora la estabilidad circulatoria en los recién nacidos prematuros, disminuyendo las tasas de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, ingresos en unidad de cuidados intensivos, infecciones sistémicas y de forma global disminuye la mortalidad.
- Contraindicaciones: cetoacidosis diabéticas, infecciones sistémicas graves, malformación fetal incompatible con la vida. El parto inminente en menos de una hora sería una contraindicación relativa.
- Precauciones: extremar el control glucémico en pacientes diabéticas para evitar cetoacidosis, incrementando 25% la insulina basal nocturna.

4. 2 Neuroprotección fetal:

Administrar sulfato de magnesio si riesgo de parto inminente (dilatación ≥ 4 cm y dinámica regular a pesar de tocolisis) en gestantes entre 23+0 y 31+6 semanas.

- Pauta: dosis inicial de 4,5 g de sulfato de magnesio diluidos en 100 mL de suero salino fisiológico a pasar en 20-30 minutos por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento de 15 g de sulfato de magnesio diluidos en un volumen de 600 mL a pasar a ritmo de 1 g/h hasta completar 24 h o hasta el parto.

- Beneficios: disminuye un 30% el riesgo de parálisis cerebral y de disfunción motora gruesa en un 40%. El número de mujeres necesario a tratar para beneficiar a un recién nacido (NNT) es de 63, por lo que debe ofrecerse⁵.
- Contraindicaciones: miastenia gravis, cardiopatía grave, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalemia, hipocalcemia), parto previsto en menos de 2 horas (dilatación mayor a 8 cm) y fetos con indicación de limitación del esfuerzo terapéutico.
- Precauciones: monitorizar el estado materno-fetal cada 4 horas registrando la frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, reflejos tendinosos, saturación de oxígeno y diuresis.
- Criterios para la retirada del fármaco: suspender si hipotensión arterial materna (disminución de tensión arterial diastólica (TAD) >15 mmHg respecto a TAD basal), frecuencia respiratoria inferior a 12 por minuto, reflejo patelar ausente y/o diuresis < 100 ml en 4 horas.

4.3 Tocolisis

Se administrará en urgencias la dosis inicial del tocolítico de elección, según el tipo de paciente (ver a continuación). Posteriormente se iniciará la pauta de mantenimiento tras los resultados de la analítica en la que se descarte corioamnionitis. El objetivo de los tocolíticos es la inhibición de la dinámica uterina para completar la tanda de maduración pulmonar fetal⁶ y/o la neuroprofilaxis y/o prolongar la gestación en casos de APP originados por patología materna autolimitada (pielonefritis, cirugía abdominal...).

La terapia tocolítica se administrará durante un máximo de 48 horas, ya que la administración prolongada durante 7 días no ha demostrado tener un claro efecto en la reducción de las tasas de prematuridad ni de la morbimortalidad perinatal⁷⁻⁹. No se recomienda el uso rutinario de la hidratación oral o intravenosa ya que no tiene efectos tocolíticos, ni reduce la incidencia de parto pretérmino, por lo que no debe administrarse salvo en casos de deshidratación¹⁰.

Fármacos que han demostrado utilidad útero-inhibidora:

- a) **Nifedipino, solución oral (Nife-par[®])**
 - Bloqueante de los canales de calcio.
 - Pauta: dosis inicial de 2 mL (10 mg) vía oral, seguido de 1,5 mL (7,5 mg) cada 15 minutos si persiste la dinámica, hasta un máximo de 8 mL (40 mg) la primera hora. Dosis de mantenimiento: 3 mL (15mg) cada 6-8 horas.
 - Indicaciones: gestaciones únicas, con normopeso (IMC ≤ 25) y edad ≤ 35 años.
 - Contraindicaciones: patología fetal y/o materna

b) Atosiban:

- Antagonista de los receptores de oxitocina
- Pauta: dosis inicial de 6,75 mg a pasar en 1 minuto por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento de 300 µg/min, 3 horas. Posteriormente 100 µg/min, 45 horas.
- Indicaciones: gestaciones en las que se contraindica nifedipino (gestaciones múltiples, patología materna y/o fetal, edad >35 años...)
- Contraindicaciones: hipersensibilidad al atosiban.

c) Indometacina:

- Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas
- Pauta: dosis inicial de 50-100 mg vía oral o rectal, seguido de 25-50 mg cada 6 horas vía oral o 100 mg cada 12 horas vía rectal.
- Indicaciones: considerar su uso en gestaciones <24 semanas y APP secundaria a mioma uterino doloroso.
- Contraindicaciones: edad gestacional ≥32 semanas, ILA menor a 5, disfunción hepática o renal, úlcera gástrica, asma inducida por fármacos, alteraciones de la coagulación o trombopenia.
- Precauciones: se monitorizará ILA y Doppler del ductus arterioso cada 24-48 horas. Se suspenderá tratamiento si ILA <5 y/o IP del ductus <2cm/seg.

4. 4 Antibioterapia

Iniciar profilaxis para SGB con Penicilina 5 millones UI vía intravenosa si dilatación >2 cm en pacientes portadoras de SGB o en aquellas con exudado desconocido, y posteriormente Penicilina 2,5 millones UI cada 4 horas. En caso de alergias el fármaco de elección es clindamicina 900 mg cada 8 horas iv si se dispone de antibiograma sensible o vancomicina 1g cada 12 horas iv si resistencia a clindamicina o ausencia de antibiograma. La antibioterapia profiláctica debe suspenderse si se determina que la paciente no presenta un verdadero trabajo de parto o si el resultado del cultivo es negativo.

Fuera de esta indicación, no se ha demostrado beneficio de la antibioterapia en cuanto a prolongación de la gestación, prevención del parto pretérmino, distrés respiratorio o sepsis neonatal¹¹. Por el contrario, se ha encontrado asociación con daño a largo plazo (parálisis cerebral y discapacidad funcional) en estudios de seguimiento durante 7 años, y aumento de riesgo de muerte neonatal, mientras que la reducción de riesgo de infección materna presenta posibles sesgos de publicación¹².

Considerar antibioterapia en pacientes con prolapso de bolsa amniótica con la misma pauta que en rotura de membranas pretérmino, aunque la indicación es controvertida sin el diagnóstico previo de corioamnionitis clínica o subclínica, o hallazgo de datos de inflamación en el líquido amniótico.

5. Evolución y pronóstico:

Durante el ingreso en planta se indicará reposo absoluto y se realizará RCTG diario. Se tratará a la paciente según los resultados de microbiología. Se vigilarán signos de alarma por los que se debe avisar al ginecólogo de guardia: aumento de la intensidad, frecuencia y regularidad de la dinámica uterina, y/o aparición de sangrado o sensación de amniorrea.

5. 1 Evolución a parto en curso:

Se suspenderá tocolisis y asistirá el parto, iniciando profilaxis para Streptococco grupo B. Si han pasado 24 horas o más desde la finalización de la neuroprofilaxis se puede consensuar reiniciar nuevo ciclo.

5. 2 Sospecha de corioamnionitis:

Suspender tocolisis y finalizar gestación. Se puede discutir la indicación de amniocentesis en los casos individualizados en los que se sospeche una corioamnionitis subclínica.

5. 3 Cese de la DU tras ciclo de tocolisis:

Se iniciará la deambulación de la paciente, vigilando aparición de dinámica uterina y comprobando la longitud cervical a las 24h de la finalización del tocolítico. Si la longitud cervical se mantiene estable, se dará el alta. En casos seleccionados con acortamiento cervical se puede considerar la colocación de un pesario obstétrico.

5. 4 Persistencia de dinámica tras primer ciclo de tocolisis:

Individualización de cada caso en función de la edad gestacional de la paciente. Se realizarán analíticas para descartar corioamnionitis subclínica. Se deja a criterio del facultativo la indicación de un segundo o tercer ciclo y/o el cambio a un fármaco de segunda línea.

Se ha propuesto realizar amniocentesis tras el fracaso tocolítico de primera elección, para excluir infección subclínica antes de administrar un segundo tocolítico, ya que en estos casos el 65% de los cultivos son positivos¹³. Los grupos que defienden la amniocentesis diagnóstica sugieren que se realice en gestaciones únicas si la paciente presenta factores de riesgo, tales como edad gestacional menor a 28 semanas¹⁴ o menor a 32 semanas en los casos en los que no exista otra etiología que justifique la dinámica uterina¹⁵. En gestaciones mayores a 32 semanas o múltiples no se propondrá amniocentesis ya que la prevalencia de infección intraamniótica es baja, aunque podrá ser valorada si existe sospecha clínica de infección (PCR en aumento, febrícula...).

Actualmente se están desarrollando métodos no invasivos que pueden ser de utilidad para diagnosticar inflamación intraamniótica, basados en:

- Edad gestacional, longitud cervical y leucocitos maternos¹⁶.
- Proteínas cervicales con buena correlación con las proteínas intraamnióticas, concretamente IL17 y MCP1¹⁷.

5. 5. Pacientes ingresadas para observación:

Se indica deambulación en planta y se realizará una nueva medición de la longitud cervical a las 24h. Si se mantiene estable, se dará el alta a la paciente.

6. Recomendaciones al alta:

No existe evidencia que apoye que el mantenimiento del ingreso hospitalario aumente disminuya el parto pretérmino con respecto a las gestantes que son dadas de altas con control ambulatorio tras finalizar la terapia corticoidea. En gestaciones gemelares el riesgo de parto prematuro <34 semanas está incrementado en las que se ingresaban de forma profiláctica en comparación con las que ingresaban al aparecer complicaciones¹⁸. El seguimiento por tanto se realizará de forma ambulatoria, concertando al alta una visita de control en plazo de 1 semana en la consulta de Fisiopatología fetal para aquellas pacientes de alto riesgo y/o diagnóstico de APP. En las pacientes que acuden a urgencias por dinámica se aconsejará control en 1-2 semanas en su matrona u obstetra de área.

6. 1 Actividad física:

Se aconseja que las pacientes tras un episodio de APP modifiquen su actividad física, evitando el trabajo físicamente extenuante, bipedestación prolongada, trabajo nocturno o a turnos, ya que estas condiciones están asociadas a riesgo de parto prematuro¹⁹. No existe evidencia de que el reposo en cama sea efectivo en la prevención del parto pretérmino, por lo que no está indicado debido al riesgo de pérdida de masa ósea y muscular y de trombosis venosa profunda²⁰.

6.2 Actividad sexual:

Debido al aumento de la actividad miométrica producida por el coito²¹, se suele aconsejar evitar relaciones sexuales tras un episodio de APP, con un nivel de evidencia bajo.

6.3 Progestágenos:

La evidencia disponible es contradictoria al respecto²²⁻²⁴, pero debido a la baja tasa de reacciones adversas se puede considerar indicar tratamiento al alta con 200 mg de progesterona vaginal cada 24 horas hasta semana 36 o hasta nueva valoración obstétrica.

6.4 Educación para la salud:

Se explicarán signos de alarma por los que acudir a urgencias: aumento de la intensidad, frecuencia (1 contracción cada 10min) y regularidad de la dinámica uterina, aparición de sangrado y/o sensación de amniorrea. Se realizará educación sanitaria para eliminar factores de riesgo modificables, haciendo hincapié en el abandono del hábito tabáquico.

ANEXO 1

ALTO RIESGO:

- Antecedentes de parto prematuro espontáneo previo
- Antecedentes de incompetencia cervical
- Gestación múltiple
- Antecedente de amenaza de parto prematuro en gestación actual
- Portadora de cerclaje o pesario
- Cirugía fetal en el embarazo
- Conización previa (controvertida)

OTROS:

- Tabaquismo
- Cirugía abdominal en el embarazo actual
- Anomalías uterinas (útero miomatoso, bicorne...)
- Intervalo intergenésico <6 meses
- Fecundación in vitro
- Historia familiar de partos prematuros
- Alteraciones de la cantidad de líquido amniótico
- Infección: vaginosis, pielonefritis, apendicitis, enfermedad periodontal
- Enfermedades crónicas maternas: Diabetes Mellitus, HTA, asma, enfermedad tiroidea
- IMC bajo y déficits nutricionales
- Raza africana
- Sangrado en primer y tercer trimestre
- Antecedente de 2 o más abortos en el segundo trimestre

ANEXO 2

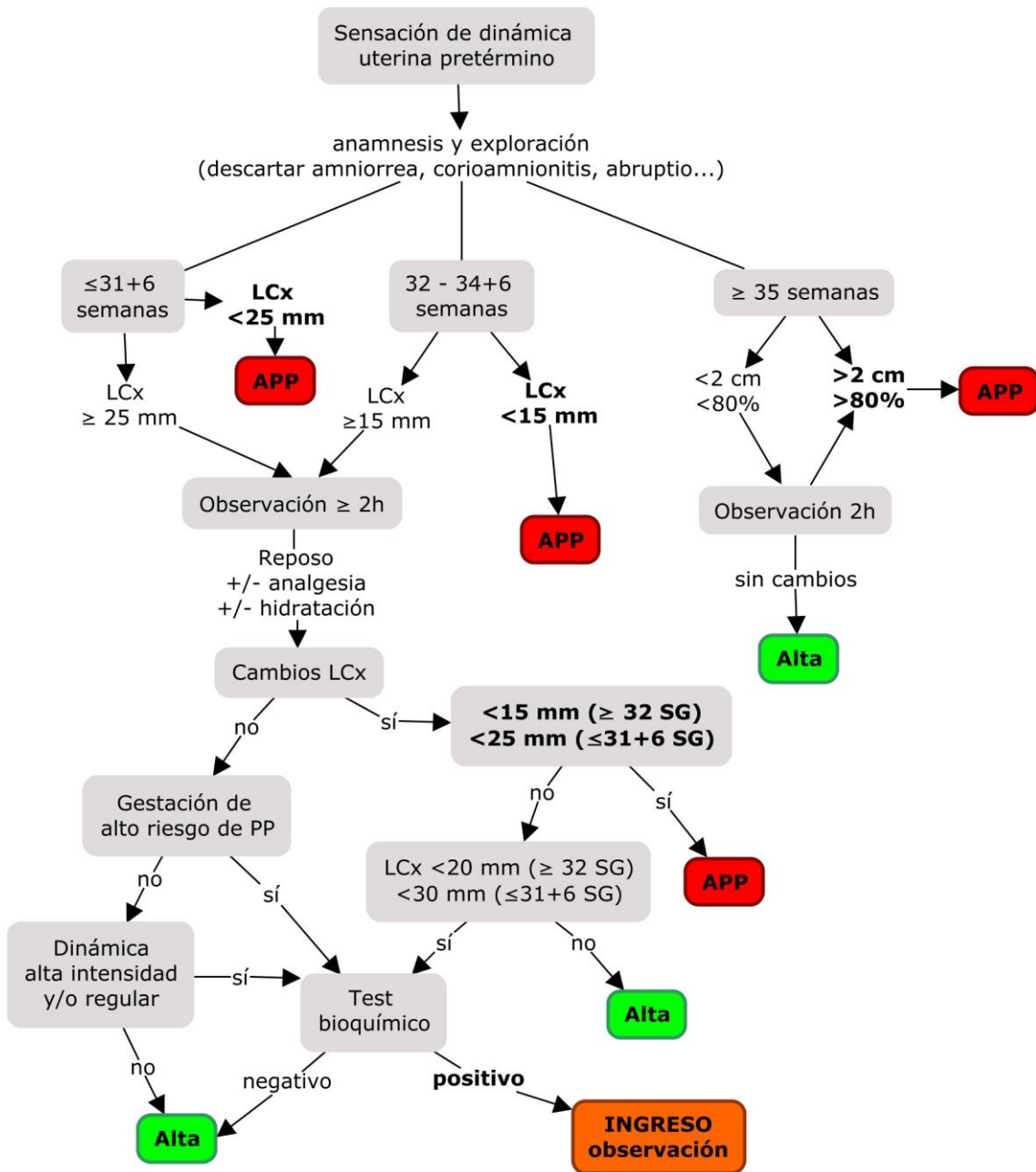
Medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal²⁵.

1. Vejiga vacía
2. Corte sagital longitudinal del cérvix (visualización del canal endocervical completo y labio anterior cervical del mismo grosor que el labio posterior cervical)
3. Imagen ampliada (ocupando 80% de la pantalla)
4. Mínima presión del transductor sobre el cérvix
5. Medición del orificio cervical interno (OCI) a orificio cervical externo (OCE)
6. Presión fúndica 15 segundos.
7. Realizar tres mediciones: escoger la más corta
8. Duración de la exploración ≥ 5 minutos

Otros marcadores ecográficos de riesgo de APP:

- Funneling: embudización del cérvix. Es clínicamente irrelevante si la longitud cervical es >25 mm, pero aumenta el riesgo si <25 mm. Evaluar mediante la semejanza con la forma de las letras “T”, “Y”, “V” y “U”, siendo la forma “U” la de mayor riesgo para parto pretérmino²⁶.
- Sludge: agregados densos en suspensión en el líquido amniótico próximos al OCI. Es un factor de riesgo independiente para parto pretérmino, invasión microbiana del líquido amniótico, corioamnionitis y rotura prematura de membranas²⁷. Tiene una mayor tasa de detección de parto prematuro si la longitud cervical < 25 mm.

ANEXO 3



LCx: longitud cervical

PP: parto prematuro

APP: amenaza de parto prematuro

SG: semanas de gestación

ANEXO 4

Valor pronóstico de diferentes puntos de corte de la longitud cervical:

CERVIX		Parto <48 h.	Parto <7 días	Parto <32 sem.	Parto <34 sem.
<15 mm	S	71,1 (59,5-80,9)	59,9 (52,7-66,8)	63,0 (44,2-78,5)	46,2 (34,8-57,8)
	E	86,6 (84,6-88,5)	90,5 (89,0-91,9)	91,7 (86,4-95,1)	93,7 (90,7-96,0)
	LR +		5,71 (3,77-8,65)		4,31 (2,73-6,82)
	LR -		0,51 (0,33-0,88)		0,63 (0,38-1,04)
<20 mm	S	86,8 (71,9-95,6)	75,4 (66,6-82,9)		49,4 (37,9-60,9)
	E	72,2 (69,1-75,2)	79,6 (77,1-81,9)		93,1 (89,7-95,7)
	LR +		3,74 (2,77-5,05)		6,04 (0,85-43,1)
	LR -		0,33 (0,15-0,73)		0,63 (0,31-1,28)
<25 mm	S	88,0 (68,8-97,5)	78,3 (67,9-86,6)		64,3 (53,1-74,4)
	E	58,9 (54,1-63,6)	70,8 (67,4-74,0)		68,4 (64,6-71,9)
	LR +		2,77 (2,15-3,59)		2,22 (1,43-3,44)
	LR -		0,33 (0,22-0,50)		0,54 (0,41-0,72)
<30 mm	S	88,2 (65,7-96,7)	93,8 (79,9-98,3)		
	E	40,0 (35,1-45,0)	41,9 (36,9-47,0)		
	LR +				
	LR -				

Los números entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%.

S: sensibilidad, E: especificidad, LR+: cociente de probabilidad positivo (likelihood ratio),

LR-: cociente de probabilidad negativo (likelihood ratio).

Extraído de: *Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):54-64.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox NS, Saltzman DH, Fishman A, Klauser CK, Gupta S, Rebarber A. Gestational age at cervical length and fetal fibronectin assessment and the incidence of spontaneous preterm birth in twins. *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):977-84.
2. Lockwood, C. (2018). Diagnosis of preterm labor. [online] UpToDate. Available at: https://www-uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/diagnosis-of-preterm-labor?search=preterm%20labour&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H18 [Accessed 9 Jun. 2018].
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
4. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 171. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e155-64.
5. Constantine M, Weiner S. Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 354-364.
6. RCOG Green-top Guideline No.1b. Tocolysis for women in preterm labour. 2011.
7. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD004352.
8. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1173-83.
9. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585-94.
10. Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (11):CD003096.
11. King JF, Flenady V, Murray L. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD000246.
12. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Profilactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (12):CD000246
13. Guinn D, King A, Wheeler M, Sullivan L. Utility of amniocentesis in afebrile women with preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001;97(4, Sup 1):47-48.

14. Martínez Varea A, Diago Almela VJ. Manejo de la amenaza de parto prematuro. En: Pellicer A, Hidalgo JJ, Perales A, Díaz C (coord.). *Obstetricia y ginecología: guía de actuación*. Madrid: Médica Panamericana; 2013. p. 539-41
15. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. *Protocolos de Medicina Fetal y Perinatal: Amenaza de Parto Pretérmino (actualizado 2016)*.
16. Jung HJ et al. Non-invasive prediction of intra-amniotic inflammation in women with preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Jan;37(1):82-7.
17. Holst RM et al. Prediction of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labour: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *BJOG* 2011 Jan;118(2):240-9
18. Da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E, Tanigaki S. Bed rest with and without hospitalization in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012031.
19. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):623-35.
20. Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003581.
21. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD003093.
22. Borna S1, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;48(1):58-63.
23. Martínez de Tejada B1, Karolinski A, Ocampo MC, Latorra C, Hösli I, Fernández D et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG*. 2015 Jan;122(1):80-91
24. 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*. 2016;123(12):1990-9.
25. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33:317-24.
26. Zilianti M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med*. 1995;14(10):719.
27. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):706