



LINEAMIENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y ATENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

Índice

Parto prematuro	3
Introducción	3
Prevención de la prematuridad	4
Diagnóstico clínico de la amenaza de parto prematuro	5
Predictores ecográficos de la APP	6
Predictores bioquímicos de la APP	7
Tocolíticos	7
Tocolíticos: ¿cuál usar?	8
Daños colaterales y Tocolíticos	9
Beta Agonistas	9
Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)	13
Bloqueantes cálcicos	14
Sulfato de magnesio	15
Antagonistas de la ocitocina (ATOSIBAN)	15
Contraindicaciones generales específicas	18
¿Es útil la tocólisis de mantenimiento?	19
¿Cuándo suspender el tratamiento tocolítico?	19
Situaciones especiales en las que se debe evaluar riesgo/beneficio	19
Lecturas Recomendadas	20
Corticoides prenatales	23
Introducción	23
Efectos fisiológicos en el Parénquima pulmonar	23
Efectos sobre el surfactante	24
Otros efectos en las células del pulmón	24
Efectos sobre otros tejidos	24
Efectos clínicos de los corticoides prenatales	25
Recomendaciones del consenso del NIH (Instituto Nacional de Salud)	26
Efectos de la terapia sobre los niveles de cortisol endógeno	27
Riesgo/beneficio en la ruptura prematura de membranas	27
Riesgo/beneficio en otras patologías maternas	28



Tipo de corticoides.....	28
Vía de administración y momento del tratamiento	28
Ciclos repetidos y dosis de rescate.....	29
Beneficios en recién nacidos con más de 34 semanas de edad gestacional.....	31
Beneficios en recién nacidos con menos de 24 semanas de edad gestacional.....	31
Conclusiones.....	32
Lecturas recomendadas.....	32
Sulfato de Magnesio y neuroprotección en prematuros	34
Lecturas recomendadas.....	36
Vía de parto y nacimiento prematuro.....	37
Lecturas recomendadas.....	39



PARTO PREMATURO

INTRODUCCIÓN

El parto de pretérmino (pPT) es aquel que ocurre antes que se completen las 37 semanas de gestación (Organización Mundial de la Salud, 1993).

En nuestro país, entre los indicadores de salud materno infantil 2010 publicados por el Ministerio de Salud de la Nación, aparecen datos de los porcentajes de nacidos vivos con menos de 1500 gramos (1.1%) y con menos de 2500 gramos (7.3%); con variaciones regionales esencialmente atribuibles a diferencias en el nivel socioeconómico de la población y la accesibilidad a la atención médica. Estos indicadores, que definen muy bajo y bajo peso al nacer, no permiten distinguir qué porción corresponde a los prematuros y cuál a las restricciones del crecimiento intrauterino.

EL pPT es el principal determinante de morbi-mortalidad neonatal y posneonatal (Cuadro1) especialmente en edades gestacionales menores de 32 semanas. Es el mayor problema de la medicina perinatal, por su impacto en el porvenir individual, familiar, social y sobre los recursos económicos necesarios para financiar los sistemas de salud.

Cuadro 1: Morbilidad asociada a prematurez con riesgo directamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer:

En el corto plazo	Síndrome de dificultad respiratoria, hemorragias intraventriculares, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis y persistencia del ductus arterioso.
En el largo plazo	Parálisis cerebral, retraso mental, trastornos en el neurodesarrollo, discapacidad auditiva y retinopatía del prematuro.

Por ejemplo, la parálisis cerebral, definida como una disfunción motora no-progresiva, complica aproximadamente al 2% de los nacidos vivos. El riesgo relativo de un recién nacido pretérmino de desarrollarla es 40 veces más alto que el de uno de término. Aproximadamente 8-10% de los niños con peso al nacer menor de 1000 gramos pueden presentarla.

La prematurez es **el mayor desafío actual de la medicina perinatal** y uno de los más serios problemas de la medicina en general, toda vez que esta entidad aqueja a por lo menos el 10% de los recién nacidos.



PREVENCIÓN DE LA PREMATUREZ

Las estrategias de prevención, **se dividen en primarias, secundarias y terciarias.**

La **prevención primaria** es la eliminación o reducción del riesgo en la toda la población. Requiere, además de atención primaria de la salud y una adecuada alimentación, un buen conocimiento de las patologías y un esfuerzo sanitario y educativo para modificar conductas y eliminar factores de riesgo en la población “blanco”. Son ejemplos de la misma: la prevención del tabaquismo y de las enfermedades de transmisión sexual y/u otras infecciones, la promoción del planeamiento de los embarazos para reducir el estrés y mejorar la nutrición, y la implementación de políticas que defiendan las necesidades de la embarazada por sobre las exigencias del mercado laboral.

La **prevención secundaria** selecciona pacientes con riesgo aumentado, para su seguimiento y tratamiento profiláctico (Cuadro 2). Requiere instrumentos efectivos para el tamizaje de casos en riesgo e intervenciones capaces de evitarlo o reducirlo. Incluye:

- a) Procesos de tamizaje poblacional y/o control prenatal.
- b) Programas de educación sanitaria sobre la situación de riesgo, signos de alerta y conductas a tomar rápidamente por la paciente.
- c) Medicaciones de tipo profiláctico (tocolíticos, progesterona suplementaria y antibioticoterapia).
- d) Indicaciones de cambios de hábitos de vida como reducción de la actividad física general, laboral y sexual.

Cuadro 2: Factores de Riesgo asociados a la prematurez

Activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal fetal o materno	<ol style="list-style-type: none">1. Estrés vital o familiar materno.2. Estrés fetal asociado a restricción del crecimiento intrauterino.3. Consumo de drogas ilegales.4. Tabaquismo.
Inflamación amniocoriodecidual	<ol style="list-style-type: none">1. Vaginosis bacteriana especialmente con antecedentes de pPT.2. Enfermedades de transmisión sexual.3. Infecciones urinarias.4. Infecciones sistémicas o enfermedades febriles.
Hemorragia decidual	<ol style="list-style-type: none">1. Abuso en el hogar- violencia.2. Cirugía abdominopelviana actual.3. Traumatismos o accidentes.4. Sangrado vaginal luego de las 12 semanas.



Distensión uterina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polihidramnios. 2. Embarazo múltiple. 3. Anomalías uterinas. 4. Miomatosis.
Patologías maternas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos hipertensivos. 2. Diabetes. 3. Enfermedades autoinmunes y cardiopulmonares severas. 4. Coagulopatías. 5. Desórdenes tromboembólicos hereditarios.
Factores histórico-epidemiológicos de asociación compleja.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes de pPT. 2. Inestabilidad de pareja. 3. Analfabetismo o estudios primarios incompletos. 4. Edad <18 ó >35 años. 5. Antecedentes de cirugías cervicales (conización, LEEP) 6. Miomectomías. 7. Aborto habitual del 1er trimestre o pérdida de embarazo en 2do trimestre.

Lamentablemente, todavía es pobre el resultado obtenido solamente por prevención secundaria. Los sistemas de “scoring” o algoritmos de prevención desarrollados desde la década del 70 solo lograron pequeñas mejoras en los índices epidemiológicos.

La **prevención terciaria** (pacientes sintomáticas con amenaza de parto pretérmino) comprende todas las acciones médicas que permiten disminuir en forma eficaz la morbimortalidad perinatal asociada. Incluye la tocólisis, tema que abordaremos más adelante.

En resumen, todos los profesionales deberían conocer los aspectos básicos de la prevención:

1. Identificación de factores de riesgo en visita pregestacional o primera visita de control prenatal, realización de intervenciones posibles y derivaciones adecuadas. Es aconsejable el estudio ecográfico precoz para estimar con precisión la edad gestacional.
2. Evaluación del riesgo en cada consulta.
3. Iniciar tratamiento apropiado y adecuado a cada caso apenas se identifique el cuadro de amenaza de parto prematuro (APP).

La detección temprana del pPT es habitualmente difícil pues los signos y síntomas iniciales son, en general, de carácter leve y pueden corresponder a cuadros observables también en una embarazada normal.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO

La amenaza de parto prematuro (APP) es un síndrome de etiología compleja en el que casi siempre intervienen varios factores. Muchas embarazadas pueden manifestar síntomas en la consulta, mientras que otras ignoran o subvaloran algunas señales tempranas y alarmantes de APP. Por otro lado, la dificultad en asegurar en la práctica diaria el diagnóstico, puede llevar a casos de sobretratamiento en una proporción de casos difícil de estimar.



Al igual que la determinación del riesgo en prematuridad, el diagnóstico de APP puede ser difícil de establecer y varía según los distintos autores.

Se basa en la aparición de contracciones uterinas y en la presencia de modificaciones cervicales, en embarazos entre 20 y 37 semanas de EG.

El International Preterm Labour Council recomienda utilizar el siguiente encuadre diagnóstico:

1. Contracciones que sean dolorosas, perceptibles, que duren más de 30 segundos y se presenten con una frecuencia por lo menos de 4/20 minutos ó 6/60 minutos y membranas rotas.
2. Membranas íntegras y dilatación > 2cm o borramiento > 80%
3. Evidencias de cambios en la posición, consistencia, longitud y/o dilatación del cérvix durante la observación (evaluación manual o ecográfica).
4. La fibronectina fetal o IGFBP1 puede ser utilizada como adyuvante, aunque todavía no se recomienda su uso rutinario.

El Depto. de Salud de EE.UU., a través de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ) reconociendo que los criterios varían según los ámbitos médicos considerados, define APP para las investigaciones como:

5. Contracciones que suceden entre las semanas 20-36 con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en una hora con el agregado de por lo menos uno de los siguientes: Cambio cervical en un período de tiempo o Dilatación ≥ 2.0 cm.

En nuestro medio, el Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación publicó la Propuesta Normativa Perinatal (octubre 2003) donde se define el cuadro de APP:

6. Edad del embarazo: entre 20 y 36 semanas.
7. Contracciones uterinas dolorosas y detectables por palpación abdominal. Su frecuencia deberá exceder los valores normales para la edad del embarazo. Si la frecuencia contráctil por hora supera el percentilo 90 para la edad gestacional (varía entre 5 a las 28 semanas, 8 entre la 31 y la 33 y 9 entre las 34 y 36 sem.) y persiste después de una hora de observación, se considera necesario intervenir. Se basa en la aplicación del patrón de frecuencia contráctil, tomado en decúbito lateral izquierdo en una serie de embarazadas sin patología conocida, estudiadas semanalmente.
8. Cambios cervicales: borramiento, dilatación, posición (no establece límites precisos). Solamente si la dilatación es mayor de 4 cm se considera trabajo de parto.

PREDICTORES ECOGRÁFICOS DE LA APP

Los estudios publicados de ultrasonografía cervical por vía transvaginal muestran diferentes umbrales, dependiendo del grupo de pacientes analizadas (sintomáticas vs. no sintomáticas) y del objetivo buscado (asegurar la detección del pPT en mujeres con sintomatología vs. predicción del mismo en pacientes asintomáticas y ambulatorias).

La medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal tiene utilidad clínica. Las pacientes con más de 25-30 mm tienen bajo riesgo para nacimiento pretérmino y necesitan menos días de hospitalización.

Los equipos y el personal necesarios para la realización del examen ecográfico transvaginal deberían estar disponibles durante todo el día. Sin embargo, la mayoría de los centros de atención obstétrica de nuestro país carecen de esos recursos humanos y materiales.



PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE LA APP

Muchos predictores bioquímicos han sido estudiados. La mayoría de ellos están relacionados con los principales mecanismos etiopatogénicos (estrés materno-fetal y mecanismo inflamatorio) y sus consecuencias (aumento de las contracciones uterinas y modificaciones cervicales con disrupción de la unión corio-decidual).

Algunos de estos marcadores pueden ser realizados por vía general como sangre, saliva, etc. y otros, localmente en las secreciones cérvico-vaginales.

En relación al estrés materno-fetal se evaluaron el CRH (hormona estimulante de la liberación de corticotrofina) en plasma materno, el aumento de la relación entre el cortisol y la proteína ligadora del CRH y el estriol en sangre, saliva, orina, etc.

La disrupción de la unión coriodescidual, provocada por las modificaciones cervicales y las contracciones uterinas, produce la liberación de compuestos por las células deciduales. Estos pueden ser detectados en las secreciones cervicovaginales mediante pruebas sencillas y de lectura rápida de anticuerpos monoclonales específicos. Las más ampliamente estudiadas son la **fibronectina fetal (fFN)** y la Proteína ligadora del factor de crecimiento insulino símil fosforilada (**IGFBP-1**)

Los beneficios del empleo de estos marcadores se limitan a su muy alto valor predictivo negativo acerca de la ocurrencia del parto dentro de los siguientes 7-10 días.

Sin embargo, aun en aquellos centros que disponen de pruebas rápidas para fFN y IGFBP-1, un resultado negativo no es utilizado para desestimar las intervenciones aceptadas como efectivas (administración de corticoides, tocolisis, etc.).

Lo mismo se aplica a la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal (> 30mm)

MUY IMPORTANTE

El diagnóstico temprano en pacientes sintomáticas por criterios clínicos habilita la inmediata aplicación de tocolíticos posibilitando realizar otras intervenciones comprobadamente efectivas para reducir la morbimortalidad perinatal.

No es requisito emplear marcadores ecográficos y/o bioquímicos

TOCOLÍTICOS

Actualmente, se entiende por terapéutica tocolítica ó tocolisis (TCLS), al uso de distintos agentes farmacológicos o no, con el fin de inhibir las contracciones uterinas del pPT.

Todas las intervenciones apuntan a reducir la fuerza y frecuencia de las contracciones uterinas, demorar el nacimiento y tratar de optimizar el estado fetal del posible futuro recién nacido prematuro.



Variadas estrategias y diversos agentes se han utilizado sin que, hasta la fecha, se hayan podido obtener definiciones terminantes en cuanto a la conducta médica aconsejable. Si bien se ha avanzado mucho en el conocimiento de la APP, todavía es necesario ampliar la investigación clínica, para mejorar el dilema que hoy plantea en la práctica. La administración de agentes tocolíticos farmacológicos es un procedimiento complejo que requiere ser realizado en internación y por personal familiarizado con sus implicancias y complicaciones.

La evaluación permanente del riesgo materno y fetal debe ser una constante y, si logramos aunar a ella una adecuada selección de las pacientes a tratar, estaremos ante un tratamiento relativamente seguro.

Los agentes tocolíticos disminuyen la capacidad contráctil uterina, buscando disminuir frecuencia e intensidad hasta lograr, en los casos exitosos, la detención de la misma.

Se han utilizado diversos fármacos y de distintas maneras.

Objetivos de la tocolisis (*Tocolysis for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. February 2011. Green-top Guideline No. 1b, Recomendación Nivel A*):

1. Retrasar el parto al menos 48 horas, para permitir la administración y efecto máximo de los corticoides buscando disminuir el riesgo de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratorio y hemorragia intraventricular.
2. Proveer tiempo para concretar la transferencia intrauterina del feto a un centro con unidad de cuidados intensivos neonatales.
1. Prolongar el embarazo cuando hay causas subyacentes y autolimitadas de APP.

Son materia de discusión, los límites de la tocolisis, según la edad gestacional.

La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en las semanas 35 de EG y aun en la 36 oscila alrededor del 3-5 % y la incidencia de apneas del recién nacido en alrededor del 2%, por lo que es discutible limitar su uso hasta las 34 semanas, especialmente si la edad gestacional es incierta (amenorrea de la lactancia, uso previo de anticonceptivos, confirmación ecográfica tardía, etc).

El límite inferior genera una discusión, técnica y ética, que no ha permitido aún consensuarlo. Aún contando con unidad de terapia intensiva neonatal de alta complejidad, para alcanzar una probabilidad de supervivencia del 50% de los neonatos en los años 1960, 1990 y 2000 se debían prolongar los embarazos por lo menos hasta las semanas 30-31, 25-26 y 23 respectivamente.

TOCOLÍTICOS: ¿CUÁL USAR?

Desde el punto de vista teórico el agente tocolítico ideal debería:

1. Retrasar el nacimiento.
2. Ser seguro para la madre y el feto.
3. Ser capaz de modificar los resultados perinatales.



Entre los principales grupos de Drogas Tocolíticas encontramos:

1. Etanol (en desuso).
2. Agonistas β -miméticos.
3. Sulfato de Magnesio.
4. Bloqueadores de los canales del Calcio.
5. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
6. Antagonistas de ocitocina.

Se han estudiado otras intervenciones o agentes tocolíticos no farmacológicos como reposo en cama, reposo pélvico, reposo sexual, hidratación, etc. sin que puedan adjudicarse a ellos algún efecto tocolítico beneficioso. De todas maneras se suelen indicar en forma general, acompañando al uso de las drogas.

DAÑOS COLATERALES Y TOCOLÍTICOS

El análisis de todo tratamiento médico debe tener en cuenta, además de la eficacia y efectividad del mismo, el daño real o potencial asociado a su utilización. El mismo puede observarse en órganos o funciones distantes de aquellos tomados como objetivo terapéutico o consistir en serias reacciones alérgicas.

1. El nivel de daño o efecto indeseable tolerable es muy variable en la literatura publicada.
2. Los eventos adversos serios, como alteraciones cardiopulmonares maternas o fetales, si bien son infrecuentes pueden ser graves (una incidencia del 1% o menos puede no detectarse en una muestra pequeña). Los efectos indeseables menores son comunes y generalmente benignos.
3. No se recomienda el uso concomitante o asociado de tocolíticos ya que se pueden amplificar sus potenciales efectos adversos.

BETA AGONISTAS

Dentro de este grupo, las drogas utilizadas son:

1. Ritodrina (más ampliamente utilizada)
2. Terbutalina
3. Isoxsuprina
4. Fenoterol
5. Hexoprenalina
6. Orciprenalina
7. Salbutamol

Con respecto a su **mecanismo de acción**, hasta hoy hay descriptos tres tipos de receptores beta-adrenérgicos en el ser humano:

1. Beta 1: se hallan especialmente en corazón, intestino delgado y tejido graso.
2. Beta 2: útero, vasos sanguíneos, bronquiolos e hígado.
3. Beta 3: algunos tipos de adipocitos.

Se relaciona estructuralmente con las catecolaminas y cuando son administrados en vivo, estimulan a todos estos receptores. Aunque algunos hayan sido propuestos como agentes selectivos beta 2 o de acción



selectiva sedante de la musculatura uterina, las dosis utilizadas estimulan todos los receptores y son la causa de los efectos colaterales indeseables asociados a su uso.

Los beta agonistas aumentan el AMP cíclico intracelular en el músculo uterino lo que provoca una disminución del calcio libre, impidiendo la contracción miometrial.

Tratamiento del episodio agudo: Ej.con Ritodrina

1. Perfusión IV continua inicial de 50 microg/min aumentando hasta 350 microg/ min (máx).
1. Disminución de dosis según efecto uterino favorable.
2. Niveles séricos para inhibir la actividad uterina: 20-50 mg/ml

En cuanto a su **eficacia**, está demostrado que el tratamiento tocolítico agudo con β agonistas es eficaz para retrasar el parto al menos 48 horas. No hay evidencias que muestren, en forma estadísticamente significativa, reducción de la morbi-mortalidad perinatal ni de la tasa de pPT. Cabe consignar que la mayoría de los estudios se realizaron antes de que otras medidas, hoy reconocidas como eficaces para disminuir la morbimortalidad perinatal como el tratamiento con corticoides prenatales, traslado materno y profilaxis de infecciones por EGB, tuviesen difusión y utilización generalizada.

Tampoco hay evidencias suficientes que aconsejen la utilización de un tratamiento de mantenimiento, luego de superado el episodio agudo. Por lo tanto, su uso debe limitarse a indicaciones precisas, ya que, sus efectos adversos están bien reconocidos, son frecuentes y en algunos casos de extrema gravedad.

Previo a la administración de β agonistas debe realizarse una evaluación estricta de las contraindicaciones y un examen cardiológico que permita descartar patologías que puedan desencadenar un efecto adverso de gravedad. Generalmente, las complicaciones más severas aparecen luego de 24 horas de tratamiento.

Es importante recordar que un electrocardiograma normal no excluye enfermedad cardíaca subyacente ni predice una adecuada evolución hemodinámica.

En el Cuadro 3 detallamos las contraindicaciones absolutas y relativas de los betas agonistas y en el Cuadro 4 los efectos adversos maternos más frecuentemente observados.

Cuadro 3: Contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento con beta agonistas

Contraindicaciones absolutas	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad cardíaca (isquémica, estructural o arritmia).2. Hipertensión arterial significativa.3. Diabetes mal controlada.4. Hemorragia de la segunda mitad del embarazo.5. Hipertiroidismo.
Contraindicaciones relativas	<ol style="list-style-type: none">1. Diabetes controlada.2. Antecedentes jaquecosos.3. Fiebre.4. Hipertensión arterial.5. Anemia severa.

Cuadro 4: Efectos adversos maternos.



Cardiopulmonares	1. Arritmias cardíacas. 2. Isquemia de miocardio. 3. Edema agudo de pulmón. 4. Muerte materna.
Metabólicos	1. Hiperglucemia-hiperinsulinemia. 2. Hipokalemia. 3. Aumento de ácido láctico.

El Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG-UK) recomienda monitorizar las pacientes con:

1. frecuencia cardíaca materna cada 15 minutos
2. auscultación cardíaca y pulmonar cada 4 horas
3. estricto control del balance hídrico y electrolítico (kalemia), urea, hemograma y hematocrito cada 24 horas.
4. glucemia en sangre materna cada 4.

El edema pulmonar agudo secundario al uso de betamiméticos es una complicación poco frecuente (entre 1/80-1/400 casos según la literatura) pero de importante gravedad. En general ocurre en pacientes que reciben excesiva hidratación endovenosa (balance positivo) o que presentan alguna cardiopatía no detectada previamente.

Estudios estadísticos calculan una incidencia teórica de edema de pulmón de 4% de la población en tratamiento IV con ritodrina.

Se ha visto una mayor incidencia de esta grave complicación en *embarazos múltiples*, ya que en ellos existe un mayor volumen plasmático materno y un hiperaldosteronismo, que potencian el riesgo. Otros factores asociados descriptos son las transfusiones sanguíneas y las infecciones maternas. En relación al uso de corticoides, la mínima actividad mineralocorticoidea de los dos más utilizados hace poco probable que tengan efecto en esta complicación.

La mortalidad materna reportada en tratamientos con ritodrina está generalmente asociada a edema agudo de pulmón o arritmias cardíacas. Por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse si se superan los 110 lat/min maternos o frente a la aparición de dificultad respiratoria. La aparición de precordialgia obliga a suspender la administración en forma inmediata e indicar oxigenoterapia urgente (acortamiento de diástole por taquiarritmia e isquemia de miocardio).

La hipokalemia, resultante del aumento de la insulínemia y la glucemia maternas, es consecuencia del pasaje intracelular del K⁺ y suele compensarse luego de 6 a 12 hs. de suspendida la medicación.

King y Chalmers en una investigación clínica aleatorizada observaron los efectos producidos por las drogas beta-agonistas en comparación con pacientes que recibieron placebo (Cuadro 5):

Cuadro 5

Efecto adverso	Grupo con B-agonistas	Grupo placebo
Palpitaciones	48%	5%



Temblor	39%	4%
Náuseas	20%	12%
Cefalea	23%	6%
Dolor Torácico	10%	1%
Edema agudo de pulmón	1 caso en 425 pacientes	Ningún caso en 427 pacientes

En cuanto a los **efectos adversos fetales y neonatales**, los betaagonistas atraviesan rápidamente la placenta y producen, en el feto, los mismos efectos que en la madre:

1. *Taquicardia y taquiarritmia fetal:*

Se han descrito una gran variedad de alteraciones del ritmo cardíaco fetal, que van desde la taquicardia supraventricular al aleteo atrial que ceden luego de 3 a 15 días de suprimida la terapia beta agonista. El desarrollo de hipertrofia septal cardíaca se correlaciona con la duración de la terapia y suele resolverse, en general, alrededor de los tres a seis meses de edad.

2. *Pueden contribuir a la hipoglucemia del RNPT:*

Esta complicación suele aparecer luego de tratamientos que superan las 48 horas de duración. Es transitoria y originada en una hiperinsulinemia inducida por el fármaco.

Comentario importante: "La ritodrina, como tocolítico intravenoso, ha estado disponible en USA hasta agosto de 1999, siendo luego discontinuada por los laboratorios que la producían. Como consecuencia, se extendió el empleo de la terbutalina. Un Anuncio de Seguridad del 17/02/2011 de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) advierte que la terbutalina intravenosa no debería usarse por más de 48-72 horas ya que, aun tomando todas las precauciones mencionadas en el uso de betamiméticos, existen riesgos de severos problemas cardíacos y de muerte materna. Agrega que la terbutalina por vía oral no debería ser indicada ni para prevención ni tratamiento de la APP.



ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)

Actúan mediante el bloqueo de la conversión periférica de ácido araquidónico en prostaglandinas, que son mediadores de las contracciones uterinas y las modificaciones cervicales. Se incluyen aquí distintos fármacos: aspirina, indometacina, etc.

Dentro de este grupo la Indometacina es la más utilizada desde 1970. La evidencia de su eficacia es insuficiente, pero es claro que los efectos adversos maternos son menores que los de los beta agonistas (se detallan más adelante en el Cuadro 6).

Su uso por más de 48 horas aumenta el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso, vasoconstricción renal, oligoamnios, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante, por lo que no debe utilizarse más allá de ese tiempo.

A pesar de que la indometacina alcanza rápidamente la circulación fetal, el momento de comienzo del oligoamnios es impredecible.

Generalmente se resuelve luego de 48 horas de suspendida la medicación; pero se han reportado anurias persistentes, lesiones renales y muertes neonatales con la exposición intrauterina a la droga. Estos efectos adversos fetales se asocian principalmente a dosis altas y tiempo de exposición prolongado. Contraindican su utilización la presencia de oligoamnios previo o patología cardíaca fetal ductus dependiente. En el Cuadro 7 detallamos las contraindicaciones.

La indometacina se utiliza por vía rectal u oral a dosis de 100 mg / día.

Cuadro 6: Efectos adversos de la indometacina.

Maternos	<ol style="list-style-type: none">3. Trastornos gastrointestinales.4. Sangrado.5. Trombocitopenia.6. Broncoespasmo.7. Daño renal.8. Efecto antipirético (enmascarador).
Feto-neonatales	<ol style="list-style-type: none">1. Oligoamnios.2. Cierre prematuro del ductus fetal.3. Hipertensión pulmonar neonatal.4. Enterocolitis necrotizante.5. Ictericia.6. Hemorragia cerebral.



Cuadro 7: Contraindicaciones del tratamiento con indometacina

Maternas	1. Úlcera gastroduodenal. 2. Enfermedad Renal o Hepática. 3. Colagenopatías.
Fetales	1. Restricción del crecimiento intrauterino. 2. Anomalías renales. 3. Oligoamnios. 4. Embarazo múltiple. 5. Ecocardiograma fetal patológico.

Advertencias sobre el uso de Indometacina:

1. Debe limitarse a embarazos menores de 32 semanas, pues luego de esa edad, la patología ductal en fetos expuestos es muy frecuente.
2. El volumen de líquido amniótico debe ser normal previo al inicio del tratamiento, comprobar su estabilidad a las 48 y 72 horas posteriores al mismo.
3. El tratamiento no debe prolongarse más allá de las 48 horas. Si excepcionalmente esto ocurriera, debe realizarse ecocardiograma fetal.
4. Debe ser suspendida ante parto inminente.
5. No deben superarse las dosis recomendadas.

BLOQUEANTES CÁLCICOS

Actúan impidiendo el pasaje de calcio a la célula. De esta manera, disminuye la contractilidad en los tejidos musculares cardíaco, vascular y uterino, con una eficacia comparable a la de los betas agonistas.

La nifedipina, el bloqueante cálcico más utilizado, tiene la ventaja de su administración oral. Es una droga económica y con pocos efectos adversos, en especial si se la compara con los beta adrenérgicos.

La dosis inicial sugerida es 20 mgr, seguida por 10-20 mgr cada 6-8 horas. Ajustarlo, según la actividad uterina, durante 48 horas. Una dosis diaria superior a 60 mgr incrementa de tres o cuatro veces los efectos adversos.

Los efectos adversos de la nifedipina son escasos, y dependen del efecto vasodilatador periférico de la droga (no solo actúa a nivel del músculo uterino, sino también a nivel del músculo liso vascular).

Los más importantes son la hipotensión y la taquicardia materna (en respuesta a la vasodilatación periférica) y la aparición de cefalea, zumbidos y “calores”, en especial si se emplea **en forma sublingual, vía que está expresamente contraindicada en embarazadas.**

No se aconseja asociarla a otros tocolíticos, ya que se potencian los efectos adversos. **Está formalmente contraindicada su asociación con sulfato de Mg, llamado por algunos como**



bloqueante del canal del Calcio “primitivo”, porque puede provocar bloqueo neuromuscular y serio colapso cardiovascular.

SULFATO DE MAGNESIO

El magnesio (Mg) es, al igual que el calcio (Ca), un catión bivalente. Ejerce su acción miorelajante compitiendo con el calcio más que interactuando con sus receptores. Los sitios primarios de competencia son los depósitos intracelulares del retículo sarcoplásmico. Cuando alcanza un nivel plasmático suficiente el Mg desplaza moléculas de Ca que, de otra forma, estarían almacenadas y manejando la interacción actina-miosina.

Como el Mg no puede reemplazar al Ca en su rol facilitador de las contracciones, una disminución relativa del mismo alarga el tiempo requerido entre contracciones para repolarizar las unidades contráctiles, disminuyendo la fuerza de las contracciones.

1. **Una concentración plasmática de Mg entre 4 a 8 mEq/L (2 a 4 veces su valor fisiológico) inhibe la actividad uterina.**
2. **Dosis inicial: 4 gr IV muy lenta.**
3. **Dosis de mantenimiento: 2 gr/hora en infusión endovenosa, durante 48 horas.**

El sulfato de Mg, se conoce como droga tocolítica desde 1977 y, aunque es utilizada como una de las medicaciones de elección en otros medios (EEUU) por tener menos efectos adversos que los betaagonistas, su eficacia es menor. Es muy importante el control estricto y frecuente de la paciente: diuresis horaria (como su eliminación es renal, la oligoanuria eleva la magnesemia), reflejos y frecuencias respiratoria y cardíaca.

La revisión realizada por la *Cochrane Database* concluye que el sulfato de Mg es inefectivo para prevenir el nacimiento en la APP.

Con respecto a los **efectos adversos**, tienen una incidencia del 7% y están relacionados directamente con las dosis utilizadas. Los más importantes son: *rubor, letargo, náuseas y vómitos, mareos, debilidad muscular, “falta de aire” y excepcionalmente edema agudo de pulmón y paro cardíaco.*

ANTAGONISTAS DE LA OCITOCINA (ATOSIBAN):

La ocitocina es una hormona hipofisiaria involucrada en la producción de las contracciones del útero cuyas fibras musculares poseen receptores específicos que posibilitan la acción hormonal. Actualmente existen antagonistas específicos que modifican la secuencia de aminoácidos de la molécula natural. Se ha acumulado experiencia clínica con su uso desde el año 1987.

En cuanto a su **mecanismo de acción**, el Atosiban es un antagonista selectivo de la molécula de ocitocina, que se une a los receptores uterinos de la misma. Su diseño químico permite bloquear la interacción



receptor de ocitocina-ocitocina al ocupar su rol en esta ecuación fisiológica y de esta forma inhibir las contracciones uterinas de una mujer con APP.

El European atosiban study group y Worldwide atosiban study compararon la eficacia del atosiban con los beta- agonistas, en relación a la prolongación del embarazo entre 48 hs y 7 días. Mostraron resultados similares para ambos medicamentos pero, a diferencia de los beta agonistas, el atosiban fue mejor tolerado y no fue necesario discontinuar su uso por la aparición de efectos adversos de importancia. (Cuadro 8)

Cuadro 8: Atosiban versus beta- agonistas.

Efecto adverso	Atosiban (%)	Beta- agonistas (%)
Dolor torácico	1	5
Palpitaciones	2	16
Taquicardia	6	76
Hipotensión	3	6
Náuseas	12	16
Vómitos	7	22
Cefalea	10	19
Edema agudo de pulmón	1 caso*	2 casos

*En el caso de edema agudo de pulmón en el grupo de pacientes que recibió atosiban, también había recibido salbutamol por 7 días.

Estas características de seguridad clínica unidas a su mecanismo de acción permiten manejar racionalmente el cuadro de APP con riesgo mínimo.

El atosiban se asocia a escasos y mínimos efectos adversos.

En cambio otras terapias tocolíticas ofrecen un perfil de efectos colaterales no ocultables al obstetra experimentado.

El esquema de administración aconsejado consta de tres pasos:

1. Primer paso: inyección IV en bolo en 1 minuto a 0.9 ml con 6.75 mg.
2. Segundo paso: "Dosis de carga": infusión de 18 mg/hora durante 3 horas (a 24 ml/hora).
3. Tercer paso: "Dosis de mantenimiento": infusión a 6 mg/hora hasta un máximo de 45 horas (a 8 ml/hora).
4. NO DEBEN EXCEDERSE LAS 48 HORAS DE TRATAMIENTO.
5. LA DOSIS TOTAL NO DEBE SUPERAR LOS 330 MG.



Los estudios anteriormente mencionados mostraron que el atosiban es, al menos tan eficaz como los β -agonistas para retrasar el parto 48 horas, con un perfil de seguridad similar en los neonatos. Es significativamente más seguro para la madre, con una disminución de 10 veces (de 80% al 8%) de efectos adversos cardiovasculares y una disminución estadísticamente significativa de 15 veces (del 15% al 1%) en la necesidad de discontinuar el tratamiento en razón de los efectos secundarios indeseables.

Este perfil de seguridad, ha llevado al RCOG (UK) a aconsejar el uso de atosiban y nifedipina, ya que son drogas con menores efectos adversos y una efectividad comparable a la ritodrina, que no sería actualmente la mejor opción.

Recomiendan, en base a la mejor evidencia médica actualmente disponible, al atosiban como droga de primera línea para el tratamiento del pPT. La nifedipina no está autorizada en el Reino Unido como tocolítico aunque tiene como ventajas la vía oral y el bajo costo.

En resumen, para evaluar la elección del agente tocolítico analizaremos separadamente los efectos adversos colaterales de los diferentes grupos de fármacos tocolíticos disponibles en nuestro país (Cuadro 9).

Cuadro 9: Efectos adversos de los agentes tocolíticos disponibles en nuestro país.

<i>Ritodrina y otros Beta-agonistas</i>	<u>Maternos</u> : Taquicardia, edema agudo de pulmón, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipokalemia, antidiuresis, alteración de la función tiroidea, temblores, palpitaciones, hipotensión, nerviosismo, náuseas o vómitos, fiebre, alucinaciones.
	<u>Fetoneonatales</u> : Taquicardia neonatal, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirubinemia, hipotensión arterial, hemorragia intraventricular (?)
<i>Sulfato de Magnesio</i>	<u>Maternos</u> : “calores” súbitos, letargo, cefaleas, debilidad muscular, diplopía, sequedad de mucosas, edema agudo de pulmón, paro cardíaco, colapso cardiovascular
<i>Bloqueadores de los canales del Calcio</i>	<u>Maternos</u> : “Calores”, cefaleas, zumbidos, náuseas e hipotensión transitoria (especialmente en pacientes con enfermedad renal), colapso cardiovascular (en uso conjunto con sulfato de Magnesio)
	<u>Fetoneonatales</u> : No se han documentado.
<i>Indometacina</i>	<u>Maternos</u> : Náuseas, ardor retroesternal.



	<p><u>Fetoneonatales</u>: Estrechamiento o cierre del Ductus arterioso, hipertensión pulmonar, disminución reversible de la función renal con oligoamnios, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia y enteritis necrotizante.</p>
--	---

CONTRAINDICACIONES GENERALES Y ESPECÍFICAS

Las contraindicaciones *generales* para la terapia tocolítica incluyen:

1. Preeclampsia severa
2. Abruption placentae
3. Infección intrauterina
4. Anormalidades congénitas o cromosómicas incompatibles con la vida
5. Dilatación cervical avanzada
6. Evidencias de compromiso de la salud fetal o insuficiencia placentaria.

Por otro lado, existen las siguientes contraindicaciones maternas para los distintos agentes tocolíticos (Cuadro10).

Cuadro 10: Contraindicaciones maternas de los diferentes agentes tocolíticos

Betaagonistas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arritmias cardíacas 2. Enfermedad tiroidea no controlada 3. DBT
Sulfato de Mg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Miastenia gravis 2. Insuficiencia renal 3. Bloqueos cardíacos
Bloqueantes cálcicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad cardíaca 2. Uso concomitante de Sulfato de Mg.
Inhibidores de la Prostaglandina sintetasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiencia renal o hepática 2. Síndrome ácido-sensitivo 3. Úlcera péptica activa 4. Trastornos de la coagulación o trombocitopenia 5. Asma bronquial sensible a AINEs u otras alergias.



¿ES ÚTIL LA TOCÓLISIS DE MANTENIMIENTO?

Los estudios aleatorizados sobre el uso de terapia de mantenimiento (luego de haber cesado la contracciones y completado un curso de corticoides) con beta agonistas, sulfato de magnesio y otras drogas no demuestran prevenir ni la recurrencia de la APP ni el pPT y sus consecuencias. **Por lo tanto no se aconseja su uso.**

Recientes comunicaciones permiten mantener abierta la discusión, acerca de alguna utilidad de los antagonistas de la ocitocina, en la APP en los límites de la viabilidad.

SUMARIO DE RECOMENDACIONES:

1. El equipo médico actuante debería basar la elección del tocolítico en su disponibilidad y experiencia clínica.
2. Los β agonistas han mostrado no ser la mejor opción.
3. La nifedipina y el atosiban tienen una efectividad comparable para retrasar el nacimiento hasta 7 días, con menor cantidad de efectos adversos maternos.
4. La nifedipina tiene como ventajas la vía oral y el bajo costo.
5. El reposo en cama, la hidratación y el reposo pélvico no parecen mejorar el índice de nacimientos prematuros, por lo tanto no deberían ser sistemáticamente recomendados.
6. Los antibióticos no prolongan el embarazo con membranas íntegras y deberían ser reservados para la profilaxis del estreptococo beta hemolítico.
7. El tratamiento de mantenimiento y la repetición del mismo, no mejoran el desenlace perinatal, por lo tanto no deberían ser usados como una práctica general.
8. Los tocolíticos prolongan la gestación entre 2-7 días, lo que permitiría la administración de corticoides y la derivación a un centro de nivel terciario.

¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO?

Se debe suspender el tratamiento instituido, ya sea por fracaso del mismo, errores de evaluación previos a su iniciación o aparición de contraindicaciones durante su implementación:

1. Cuando la dilatación cervical >4 cm.
2. Ante una persistencia del cuadro de APP con dilatación <4 cm: reevaluar estado fetal (pruebas de vitalidad), infección ovular (repetir examen clínico, amniocentesis, cultivos), posibilidad de desprendimiento normoplacentario.
3. No “combinar” fármacos ante el fracaso de la TCLS

SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE SE DEBE EVALUAR RIESGO/BENEFICIO.

1. Tocolisis y embarazo múltiple:



Se recomienda un uso racional y cuidadoso de los agentes tocolíticos, ya que es un factor amplificador de los efectos colaterales indeseables, lo cual torna especialmente riesgoso el uso de beta-agonistas. A diferencia de los embarazos con feto único, en los embarazos múltiples, no hay evidencias suficientes en relación a sus beneficios. *El embarazo múltiple es asimismo, un conocido factor de riesgo para la aparición del edema agudo de pulmón, especialmente cuando se agrega hidratación parenteral excesiva.*

Ante la decisión de iniciarlos, en embarazos triples o superiores se debería interrogar acerca de náuseas, dolor epigástrico u otros síntomas inusuales ya que tienen, aún antes de la aparición de preeclampsia, riesgo incrementado de *Síndrome de HELLP*.

Asimismo, la alta incidencia de *diabetes gestacional y trastornos hipertensivos* en embarazos triples o superiores requieren detección y monitoreo de estas complicaciones, que limitan fuertemente la elección del agente tocolítico.

2. Tocolisis y Rotura prematura de las membranas:

La aparición de contracciones regulares en un embarazo pretérmino con rotura prematura de membranas se asocia frecuentemente a infección intrauterina, por lo tanto no debería efectuarse tratamiento tocolítico. Recordar los Criterios de Gibbs para detección de **corioamnionitis** (Cuadro 11). La aparición de dos o más de ellos permitirían diagnosticar esta complicación.

Cuadro 11: Criterios de Gibbs

1. FCF: >160 lat/min
2. T° axilar > 38 ° C
3. FC materna: > 120 lat/min
4. Recuento de glóbulos blancos: ≥ 15000
5. Útero doloroso
6. Amniorrea maloliente o purulenta

También se aconseja tener en cuenta otros elementos diagnósticos de menor jerarquía: Proteína C reactiva +, cifras crecientes de Eritrosedimentación, NST no reactivo, dinámica uterina irregular.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2003 May. 9 p. (ACOG Practice Bulletin; no. 43).
2. Arnon S, Dolfin T. et al-Preterm labor at 34-36 w: should be arrested? Paediatric Perinatol. Epidemiol.2001; 15:252.



3. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E: The combination of magnesium sulphate and nifedipine: A cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:262.
4. Berkman, ND, Thorp, JM Jr, Hartmann, KE, et al. Management of preterm labor. Evidence Report/Technology Assessment No. 18 (Prepared by Research Triangle Institute under Contract No. 290-97-0011). AHRQ Publication No. 01-E021. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality. December 2000.
5. Berkman, ND, Thorp, JM. Jr et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1648-59.
6. Costeloe K., Hennessy E., Gibson A. et al- The EPICure study: outcomes to discharge from Hospital for infants born at the threshold of viability-*Pediatrics* 2000;106:659-671.
7. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
8. Crowther C. A., Hiller J. E., Doyle I.W. Magnesium Sulphate for Preventing Preterm Birth in Threatened preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software Ltd.
9. Elfer S.B., Moutquin J.M., Farine D. et al- Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. *Br J. Obstet. Gynaecol.* 2002;109:740-745.
10. Elliott J: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 47:277.
11. Finnstrom O., Olausson P.O., Sedin G. et al- The Swedish national prospective study on ELBW infants. Incidence, mortality, morbidity, and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997;86:503-511.
12. Worldwide atosiban study, "Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour," *Br.J. Obstet Gynaecol* 2001; 108:133-142.
13. European atosiban study group, "the oxytocin antagonist atosiban versus the β -agonist terbutaline in the treatment of preterm labor", *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:413-422
14. Higby K, Xenakis EM, Paverstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247.
15. Honest, H.; Bachman, L.; Gupta, J. et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm delivery. *Br Med J* 2002; 325:301.
16. Lamont R. F. and the Internacional preterm labour council. Guidelines. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynecology* .September 2003; Vol 23, n° 5: 469-478.
17. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:313-7.
18. Madden C, Owen J, Hauth JC: Magnesium tocolysis: serum levels versus success. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1177.
19. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección precoz por *Estreptococo β Hemolítico del Grupo B (EGB)*. Octubre de 2004.
20. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, et al: The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: A randomised placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:467.
21. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader Hj, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90:230-4.
22. Propuesta Normativa Perinatal. Tomo 2 –Atención de las Patologías Prevalentes- Ministerio de Salud de la Nación, octubre 2003; pag.95.



23. 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; 182:1173- 83.
24. Royal College of obstetricians and Gynecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline N° 1 (b) October 2002.
25. Rust OA, Bofill JA et al. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:838-42.
26. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342:15.
27. Snyder SW, Cardwell MS: Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:35.
28. King J., Chalmers E.-The Canadian Preterm Labor Investigators Group Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992;327:308.
29. Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, et al: The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2000; 95:291.
30. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al: The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256.
31. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E: The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 35-41.
32. Inhibition of acute preterm labor. Up to date. Caritis, Simhan, Lockwood, Barss. Last literature review version, enero 2011.
33. Tocolysis for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. February 2011. Green-top Guideline No. 1b.



CORTICOIDES PRENATALES

INTRODUCCIÓN

En 1972, el primer estudio clínico aleatorizado sobre la utilización de corticoides prenatales en humanos demostró que su administración 24 horas antes del parto, disminuía la mortalidad y la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de edad gestacional.

Múltiples investigaciones continuaron demostrando la efectividad de esta terapia en la maduración del pulmón. Sin embargo, más de veinte años pasaron entre el primer ensayo clínico, que había demostrado que los corticoides prenatales reducían significativamente la mortalidad en prematuros, y su uso habitual. Veamos a continuación las bases científicas y aplicación clínica de la administración prenatal de glucocorticoides.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS EN EL PARÉNQUIMA PULMONAR

Los efectos fisiológicos de los glucocorticoides en el pulmón en desarrollo han sido extensamente estudiados en varios modelos animales. En estudios iniciales con conejos y corderos, se observó que **la terapia con corticoides estimulaba el desarrollo estructural del parénquima pulmonar, involucrando tanto a las células de los espacios aéreos como al mesénquima**. Se ha visto también que los glucocorticoides **aumentan la distensibilidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo, independientemente de los efectos sobre el surfactante**. Además, **disminuyen el pasaje de proteínas desde la vasculatura pulmonar hasta los espacios aéreos, y es posible que aceleren la eliminación de líquido pulmonar antes del parto**. En la tabla 1 se resumen estos efectos.

Tabla 1. Efectos fisiológicos de los glucocorticoides en el pulmón fetal

1.	Promueven la maduración de la estructura parenquimatosa pulmonar
2.	Incrementan la respuesta al tratamiento con surfactante exógeno
3.	Aumentan el surfactante alveolar y tisular
4.	Incrementan la distensibilidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo
5.	Disminuyen la permeabilidad vascular.
6.	Aumentan el clearance de agua libre.
7.	Mejoran la función respiratoria y sobrevida después del parto prematuro



EFFECTOS SOBRE EL SURFACTANTE

Los efectos estimulantes de los corticoides sobre el sistema surfactante han sido examinados en detalle, tanto *in vivo* como en cultivos tisulares. La composición y función del surfactante inducido por el tratamiento con glucocorticoides son idénticas a la del surfactante producido en forma espontánea en el organismo sin esta estimulación. **En cultivos de tejidos de pulmón fetal humano, la dexametasona aumenta el contenido de las proteínas fisiológicamente activas del surfactante A, B, C y D, y estimula la producción de enzimas claves en la síntesis de fosfolípidos. También aumenta el contenido de fosfatidilcolina saturada en el tejido pulmonar y alveolar.**

OTROS EFECTOS EN LAS CÉLULAS DEL PULMÓN

La gran variedad de sistemas bioquímicos del pulmón regulados por los glucocorticoides se refleja en el **amplio espectro de proteínas inducidas por los mismos**. En varias especies animales, producen aumento de la actividad de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa. También inducen las ATPasas Na⁺ y K⁺ y la subunidad alfa de los canales de sodio. **Todas estas proteínas están involucradas en el clearance de líquido pulmonar desde los espacios aéreos.**

Cada uno de estos efectos de los glucocorticoides representa una maduración precoz de la actividad enzimática, hecho que posiblemente contribuya a mejorar la transición a la vida extrauterina e inicio de la respiración.

EFFECTOS SOBRE OTROS TEJIDOS

Los glucocorticoides estimulan la diferenciación celular y causan cambios precoces en las proteínas reguladoras del desarrollo en por lo menos 16 diferentes tipos de tejidos.

Esta aceleración en el proceso de diferenciación no altera su secuencia normal. Las primeras observaciones de estos efectos se encontraron en estudios de fetos animales en los que se observó que:

1. **Mejoran las funciones digestivas con aumento en la maduración glandular e inducción de enzimas digestivas.**
2. **En el hígado fetal, aceleran la síntesis y depósitos de glucógeno, la aparición de canalículos biliares e inducen una variedad de enzimas.**
3. **En el páncreas fetal, aumentan el número de enzimas y la respuesta de la insulina a la glucosa.**
4. **En el riñón, tendrían un efecto en el desarrollo, que se manifiesta a través de un aumento en la filtración glomerular y reabsorción de sodio.**
5. **En las adrenales fetales, aumentan la respuesta a la ACTH e incrementan el contenido de epinefrina, provocando una maduración de las respuestas a las catecolaminas en el nacimiento de animales prematuros.**

Todas estas observaciones reafirman la importancia de estos fármacos en la preparación del organismo para su transición a la vida extrauterina.



EFFECTOS CLÍNICOS DE LOS CORTICOIDES PRENATALES

La terapia con corticoides prenatales es una de las intervenciones perinatales más probada y efectiva en la disminución de la morbilidad neonatal precoz.

Los metaanálisis de los estudios publicados sobre el empleo de un solo curso de corticoides prenatales demuestran claramente los beneficios en los resultados neonatales para niños nacidos antes de las 34 semanas de edad gestacional.

En la tabla 2 se resumen estos beneficios.

Tabla 2. Beneficios clínicos del uso de corticoides prenatales

1. Reducen en un 50% la incidencia global de síndrome de dificultad respiratoria en niños nacidos entre las 24 horas y los 7 días después del tratamiento.
2. Reducen significativamente la mortalidad neonatal.
3. Disminuyen la incidencia de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular.
4. Reducen la necesidad de terapia con surfactante exógeno, así como también mejoran la respuesta al mismo.

Algunos estudios con animales reportados en 1998 y estudios multicéntricos posteriores sobre surfactante exógeno, así como un estudio aleatorizado de corticoides prenatales y surfactante en casos de recién nacidos pretérmino humanos, han dejado claro que **los corticoides prenatales potencian la respuesta pulmonar del surfactante**. Los mismos efectos se observan en embarazadas tratadas a menos de 24 horas del nacimiento.

Los corticoides prenatales maduran también otros órganos además del pulmón. A continuación, damos algunos ejemplos de estos efectos:

1. Se ha observado que los **recién nacidos prematuros de muy bajo peso tienen valores más altos y más estables de tensión arterial al momento de nacer y durante las primeras 24 horas de edad**. Este hecho da como resultado una significativa reducción en el volumen de líquidos y drogas vasoactivas requeridos durante la reanimación en el grupo tratado comparado con el grupo de niños no tratados.
2. Afectan la homeostasis del agua y sodio en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso. **Los bebés tratados con un ciclo de estos corticoides tienen menor pérdida insensible de agua, menor incidencia de hipernatremia, mejor diuresis y natriuresis**. Estos efectos parecen mediados por maduración del epitelio pulmonar y renal, aumento de la actividad de ATPasa Na⁺ y K⁺, diferenciación de las células renales con aumento de la actividad de la adenilato ciclasa y alteración de la función tubular proximal.
3. Varias investigaciones han encontrado una **disminución en la incidencia de ductus arterioso permeable** que requiere tratamiento.
4. Si bien es controvertido, **algunos autores han reportado disminución en la incidencia de enterocolitis necrotizante en el grupo de niños tratados**.



5. Algunos estudios han evaluado, durante más de 20 años, la evolución de los niños que estuvieron expuestos a corticoides antenatales, determinándose que con la administración de un ciclo de estos, **no se presentaban efectos adversos a largo plazo en la función pulmonar, crecimiento físico o neurodesarrollo.**

RECOMENDACIONES DEL CONSENSO DEL NIH (Instituto Nacional de Salud)

En 1994, a partir de las conclusiones del Consenso del Instituto Nacional de Salud, realizado en Estados Unidos, comienza a aumentar el porcentaje de mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro que reciben corticoides prenatales.

En esa conferencia, el panel de expertos revisó los resultados de los estudios efectuados entre 1972 y 1993 y basándose en la evidencia disponible concluyó: **“La terapia con corticoides prenatales para la maduración fetal reduce la mortalidad e incidencia del síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular en bebés prematuros. Estos beneficios comprenden un amplio grupo de edad gestacional (24 a 34 semanas) y no están limitados por sexo o raza. Aunque los efectos beneficiosos son mayores cuando el tratamiento comienza más de 24 horas antes del nacimiento, con menos de 24 horas también mejoran los resultados.** Los beneficios de los corticoides prenatales se suman a los de la **terapia con surfactante.** Cuando hay ruptura prematura de membranas, los corticoides disminuyen la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte neonatal aunque en menor grado que con membranas integrales. **No está claro si esta terapia modifica la incidencia de infección neonatal. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intraventricular y muerte por nacimiento prematuro es mayor que el riesgo de infección. En resumen, la terapia con corticoides prenatales está indicada a mujeres con riesgo de parto prematuro, con pocas excepciones, y da como resultado una importante disminución de la mortalidad y morbilidad, como también de los costos del cuidado médico.** El uso de corticoides prenatales para la maduración fetal es un raro ejemplo en la medicina de cómo la tecnología lleva a una importante disminución en los costos además de lograr una mejoría en la salud”. En la tabla 3 se resumen estas recomendaciones.

Tabla 3. Recomendaciones del Consenso de 1994 (adaptación)

1. Todos los fetos de entre 24 y 34 semanas en riesgo de parto prematuro deberían ser considerados candidatos a recibir esta terapia.
2. La decisión de administrar corticoides prenatales no debe alterarse por la raza o sexo del feto ni por la disponibilidad de terapia con surfactante.
3. Los pacientes candidatos para tratamiento tocolítico también deberían considerarse candidatos para esta terapia.
4. El tratamiento debe administrarse a menos que el parto sea inminente o haya evidencia de efectos adversos para la madre.
5. El tratamiento está recomendado en casos de ruptura prematura de membranas en embarazos menores a 30-32 semanas de edad gestacional en ausencia de signos clínicos de corioamnionitis.

En agosto del 2000, un nuevo Consenso reafirmó estas recomendaciones.



Además, estableció que la evidencia publicada hasta ese momento sobre los beneficios y riesgos de los ciclos repetidos y dosis de rescate, era insuficiente para establecer su uso en la práctica clínica y solo deberían indicarse en pacientes enrolados en estudios clínicos.

EFFECTOS DE LA TERAPIA SOBRE LOS NIVELES DE CORTISOL ENDÓGENO

Debido a los conocidos efectos de los esteroides postnatales sobre el crecimiento, desarrollo neurológico y susceptibilidad frente a infecciones, es apropiado suponer que exponer a la madre y al feto a altos niveles de corticoides podría llevar a una supresión suprarrenal. Un ciclo de betametasona prenatal causa una supresión transitoria de la corteza adrenal materna y fetal e inhibición de la producción de ACTH.

Los niveles de cortisol materno comienzan a disminuir aproximadamente a las 2 horas de iniciado el tratamiento y son menores de 5 µg/dl a las 12 horas, comparados con los 30 µg/dl antes del tratamiento. Estos niveles vuelven a valores comprendidos dentro del rango normal, 48 horas después de la última dosis de betametasona. Los niveles de cortisol en el feto disminuyen aproximadamente 55% entre las 6 y las 18 horas después de la primera dosis de betametasona, y vuelven a los niveles de niños no tratados 5 días después de la última dosis. A pesar de la inhibición fetal adrenal, los niños que nacen poco después de un ciclo de terapia con betametasona responden normalmente al estrés con aumento en los niveles de cortisol endógeno, similares a los de los niños con estrés no tratados. Además, si se les administra ACTH en el primer día y hasta 4 semanas después del nacimiento, presentan similares incrementos en los niveles de cortisol plasmático que los niños que no recibieron tratamiento prenatal.

Por lo tanto, **la exposición a corticoides prenatales provocaría una inhibición transitoria de las adrenales fetales pero no alteraría su respuesta.**

RIESGO / BENEFICIO EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

El uso de corticoides prenatales, cuando hay ruptura prematura de membranas (RPM), continúa siendo un tema de discusión. Algunos reportes sugieren un aumento en la incidencia de infección debido a sus efectos sobre el sistema inmunológico. Sin embargo, un metaanálisis en el que se incluyeron 318 embarazadas con RPM no confirmó estos hallazgos.

Por otro lado, el uso de corticoides no interfiere en el diagnóstico de infección, si bien puede observarse un aumento transitorio del número de glóbulos blancos maternos después de recibirlos.

Con respecto a su uso en caso de corioamnionitis clínica o histológica, en noviembre de 2010, Been y colaboradores publican un metanálisis de 7 estudios observacionales encontrando, en las pacientes con corioamnionitis histológica, una reducción de la mortalidad (RR = 0.45; 95% CI = 0.30–0.68; P = 0.0001), del síndrome de dificultad respiratoria (RR = 0.53; 95% CI = 0.40–0.71; P < 0.0001), del ductus arterioso permeable (RR = 0.56; 95% CI = 0.37–0.85; P = 0.007) y de la hemorragia intraventricular (RR = 0.35; 95% CI = 0.18–0.66; P = 0.001). Cuando el diagnóstico de la corioamnionitis fue clínico, se observó disminución de hemorragia intraventricular severa (RR = 0.29; 95% CI = 0.10–0.89; P = 0.03) y leucomalacia periventricular (RR = 0.35; 95% CI = 0.14–0.85; P = 0.02). Este metanálisis sugiere que la administración de corticoides en este grupo de pacientes sería una terapia segura y efectiva, que reduciría las complicaciones neonatales asociadas al parto prematuro.



En resumen, la evidencia actualmente disponible indica que el empleo de corticoides prenatales en presencia de RPM ofrece importantes beneficios respecto de la morbilidad y mortalidad neonatales, sin aumentar el riesgo de infección para la madre y el bebé.

RIESGO / BENEFICIO EN OTRAS PATOLOGÍAS MATERNAS

Los corticoides prenatales generalmente causan **alteraciones en el control de los niveles de glucemia de las embarazadas diabéticas**. Sin embargo, debido a la mayor incidencia de nacimiento prematuro y síndrome de dificultad respiratoria que presentan los hijos de madre diabética, es importante que la terapia con corticoides se indique de la misma forma que en otras situaciones de amenaza de parto prematuro. Habitualmente **se propone el uso de insulina endovenosa o el aumento de las dosis de insulina subcutánea para prevenir la aparición de complicaciones**. En el caso de **hipertensión materna, si bien los datos son insuficientes, es también adecuado indicar maduración pulmonar fetal**.

TIPO DE CORTICOIDES

La **betametasona y dexametasona** son los corticoides más estudiados y preferentemente utilizados. Ambos fármacos tienen actividad biológica semejante, atraviesan la placenta y poseen escasa actividad mineralocorticoide. Hay dos formas de evaluarlos: un análisis indirecto que compara ambos corticoides con placebo y otra que incluye estudios clínicos aleatorizados que comparan betametasona vs dexametasona. La comparación indirecta fue realizada por Roberts en el año 2006 (revisión Cochrane), mostró menos síndrome de dificultad respiratoria en el grupo de betametasona. Por el contrario una reciente revisión Cochrane realizó la comparación directa de ambas drogas. Reportó menos hemorragia intraventricular severa en el grupo que había recibido dexametasona. (Tabla 4)

Si bien ambos fármacos han mostrado ser efectivos en la reducción de la morbimortalidad neonatal, no está claro aún cuál de ellos sería el óptimo para usar en el tratamiento prenatal. Cada servicio deberá evaluar, de acuerdo a su experiencia y disponibilidad, el que utilizará.

Tabla 4: Riesgo Relativo de Dexametasona versus Betametasona (IC 95 %)

Resultados	Comparación directa	Comparación indirecta
SDR	1.06 (0.88-1.28)	1.44 (1.14-1.78)
HIV severa	0.40 (0.13-1.24)	0.47 (0.09-2.33)
Muerte fetal o neonatal	1.28 (0.46-3.52)	0.96 (0.71-1.30)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y MOMENTO DEL TRATAMIENTO

El estudio inicial de Liggins sugirió que los corticoides antenatales eran más efectivos cuando se administraban entre las 24 horas y los 10 días antes del nacimiento. Sin embargo, algunos estudios realizados con animales tratados con betametasona en varios momentos antes del parto prematuro,



mostraron que había una mejoría en la distensibilidad pulmonar 15 horas después de la administración de corticoides, cambios que se produjeron sin un significativo aumento en los componentes del surfactante.

Estas comprobaciones sugieren que es apropiado iniciar esta terapia aun cuando se prevea que el parto se producirá en menos de 24 horas.

Con respecto a la vía de administración, un estudio reciente sugiere que la administración oral de dexametasona no parece tener el mismo efecto protector. **La recomendación actual es la elección de la vía intramuscular.**

En la tabla 5 se detallan las propuestas de tratamiento, y las dosis y vías de administración.

Tabla 5: Dosis e intervalos recomendados de tratamiento

Droga	Vía de administración	Dosis	Número de dosis totales	Intervalo
Betametasona	intramuscular	12 mg	2	Cada 24 horas
Dexametasona	intramuscular	8 mg	3	Cada 8 horas

CICLOS REPETIDOS Y DOSIS DE RESCATE

Extrapolando los beneficios de un solo curso de corticoides antenatales, se ha sugerido que deberían indicarse cursos repetidos a mujeres que continúan con riesgo aumentado de parto prematuro 7 a 10 días después del primer ciclo de tratamiento.

Según datos de una encuesta realizada por la Sociedad de Obstetricia de EE.UU, en 1995 a 963 de sus miembros, el 96% respondió que administraba más de un ciclo, el 92 % repetía semanalmente la terapia mientras persistía la amenaza de parto prematuro, el 50% la repetía aun cuando la amenaza de parto prematuro había desaparecido, y el 58% administraba hasta un máximo de 6 o más ciclos.

Sin embargo, se ha reportado que los ciclos reiterados de glucocorticoides pueden provocar efectos desfavorables en el crecimiento y desarrollo. Jobe comprobó, con la administración de ciclos repetidos en casos de ovejas embarazadas, una disminución del crecimiento fetal. Otros estudios mostraron que la exposición a 3 ciclos de corticoides prenatales provoca retardo de crecimiento intrauterino, con una disminución del 19% en el peso de nacimiento aun cuando el embarazo llegue al término. Estos hallazgos coinciden con los conocidos efectos de los glucocorticoides en la inhibición de la síntesis de ADN en varios tejidos.

Además, la prolongada exposición intrauterina a elevados niveles de glucocorticoides podría alterar la formación de alvéolos pulmonares, aumentar el riesgo de infección por inmunosupresión y desencadenar complicaciones cardiovasculares a largo plazo, como hipertensión o hipertrofia cardíaca.

Por otro lado, la mayoría de los estudios clínicos ha sugerido que el mayor efecto del tratamiento con corticoides, tal como la producción de surfactante, disminuye luego de los 7 a 10 días de aplicado.

En la última década, varios estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados compararon los cursos simples de tratamiento con diferentes esquemas de cursos o ciclos repetidos.

La revisión Cochrane sobre el tema que incluyó estos estudios, concluyó que los cursos repetidos de corticoides se asocian con reducción en la aparición de distress respiratorio

(RR 0.82; CI 0.72-0.93), en la frecuencia de enfermedad pulmonar neonatal severa (RR 0.60; CI 0.48-0.75) y morbilidad neonatal en general (RR 0.79; CI 0.67-0.93). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en



cuanto a enfermedad pulmonar crónica, mortalidad perinatal, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular e infección materna. En resumen, los datos de esta revisión sugieren que las dosis repetidas mejorarían los resultados neonatales a corto plazo pero no determinan si el uso de dosis repetidas es seguro.

La evaluación final de la eficacia y seguridad de repetir las dosis de corticoides antenatales está relacionada con el impacto a largo plazo. Los tres estudios multicéntricos más grandes plantearon evaluar los resultados de neurodesarrollo, crecimiento y parámetros de salud a los 2/ 3 años y a los 7/ 8 años de edad.

En abril de 2010 Bevilacqua y colaboradores publicaron un metaanálisis que incluyó 5227 niños. Mostró que los cursos repetidos disminuyen el riesgo de SDR, necesidad de ARM y tratamiento con surfactante pero no disminuyó el de síndrome de dificultad respiratoria severo, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro ni muerte estratificada por edad gestacional. Por otro lado, la utilización de series múltiples se asoció a una reducción estadísticamente significativa de peso y perímetro cefálico al nacer. Concluyen que las series repetidas de corticoides prenatales no ofrecen ventajas sobre morbilidad neonatal, aun considerando algunos beneficios a corto plazo y que los datos sobre seguridad a largo plazo son aún insuficientes.

En resumen, a pesar de la evidencia presentada por los últimos estudios publicados, no se han modificado las recomendaciones del consenso del 2000. Idealmente, el tratamiento con corticoides prenatales debe indicarse si el nacimiento ocurre entre las 24 horas y los siete días de iniciado.

Se ha sugerido que podría ser útil indicar “dosis de rescate” cuando el nacimiento no se produce dentro de los 7 a 10 días de un primer curso de tratamiento y el parto es inminente. De esta manera se evitaría el uso rutinario de ciclos repetidos y maximizarían los efectos de la terapia con corticoides. Sin embargo, suele ser difícil predecir con seguridad el momento en que se producirá el parto prematuro. A modo de ejemplo, en el año 2010 Davidson publicó un trabajo retrospectivo que mostró que solo el 17,9% de 692 embarazadas que habían recibido un curso de corticoides eran candidatas para recibir rescate.

La eficacia de este enfoque fue reportada en 2009 por Garite y colaboradores quienes indicaron un curso repetido de placebo o betametasona a embarazadas que continuaban con riesgo de parto prematuro luego de 2 semanas de un esquema inicial. El grupo que recibió betametasona o “grupo rescate”, tuvo menor morbilidad (RR 0.65 CI 0.44-0.97) y menos necesidad de surfactante (RR 0.64; CI 0.43-0.98). No hubo diferencias en DBP, necesidad de apoyo ventilatorio, peso de nacimiento o frecuencia de RCIU entre ambos grupos. Los autores sugieren que esta estrategia mejoraría el pronóstico neonatal en embarazos de menos de 33 semanas de edad gestacional, sin aumentar el riesgo en el corto plazo.



BENEFICIOS EN RECIÉN NACIDOS CON MÁS DE 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

La mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad de los corticoides prenatales incluyeron embarazos de hasta 34 semanas de edad gestacional. Sin embargo, el riesgo de enfermedad pulmonar y morbilidad neonatal asociada persiste más allá de esta edad gestacional.

Datos preliminares sugieren que los corticoides reducirían la morbilidad respiratoria en esta población a través de dos mecanismos: aumentando la producción de surfactante y mejorando la eliminación del líquido pulmonar. En un análisis de cohorte retrospectivo Ventolini y colaboradores reportaron que los niños nacidos en el periodo cercano al término que habían recibido corticoides antenatales entre las 24 y 34 semanas, mostraban una reducción significativa en la incidencia de distress respiratorio (24.4 % versus 81.3 %) y enfermedad de membrana hialina (7.5% versus 35.5 %). Feitosa Porto publicó en el año 2011 un estudio prospectivo, aleatorizado que incluyó 273 mujeres con embarazos entre 34 y 36 semanas de EG. No mostró ninguna diferencia, entre el grupo placebo y el tratado, en síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria, uso de surfactante ni tipo de soporte respiratorio

Actualmente, miembros del Maternal Fetal Medicine Units Network en colaboración con el Instituto Nacional de Sangre, Corazón y Pulmón han iniciado un estudio prospectivo aleatorizado de corticoides prenatales (**Antenatal Late Preterm Steroids**) en mujeres, sin tratamiento previo con corticoides, con posibilidad de tener un parto entre las 34 y 36 semanas de edad gestacional. El objetivo es determinar la necesidad de apoyo respiratorio en esta población. Incluirá 2800 recién nacidos únicos o múltiples. Se estima terminar el reclutamiento en el año 2014.

BENEFICIOS EN RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 24 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

Si bien algunos estudios retrospectivos muestran algún beneficio sobre morbilidad en edades gestacionales menores a 24 semanas, estos son escasos y con poca cantidad de pacientes. Se podría evaluar su uso solo en situaciones de parto inminente y si se ha decidido realizar reanimación y manejo activo del recién nacido.



CONCLUSIONES

1. La utilización de corticoides prenatales es una de las terapias más probadas y efectivas en la disminución de la morbimortalidad neonatal.
2. Todos los fetos de entre 24 y 34 semanas en riesgo de parto prematuro deberían ser considerados candidatos a recibir esta terapia (Serie única).
3. Aunque los efectos beneficiosos son mayores cuando el tratamiento comienza más de 24 horas antes del nacimiento, con menos de 24 horas también mejoran los resultados.
4. En RPM: indicar serie única entre 24 y 32 semanas de edad gestacional y considerarlo entre las 32 y 34 semanas.
5. No hay datos suficientes que avalen su uso antes del límite de la viabilidad, ni después de las 34 semanas de EG
6. Considerar "rescate" si la EG es < 33 semanas, recibió una serie de tratamiento 14 días antes y existe fuerte riesgo de parto dentro de los 7 días.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. *Pediatr Rev.* 2000; 1(5): E 83-90.
2. Merrill JD, Ballard RA. Antenatal hormone therapy for fetal lung maturation. *Clin Perinatol.* 1998; 25 (4): 983-97.
3. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173 (1):254-62.
4. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA.* 1995; 273:413-8.
5. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:144-50.
6. Elisa Bevilacqua, Roberto Brunelli, Maurizio M. Anceschi. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* 2010; 23(4): 244–260.
7. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972; 50: 515-25.
8. Ronald J. Wapner, MD, Yoram Sorokin, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 633–42
9. Ronald J. Wapner, Yoram Sorokin, Lisa Mele, Francee Johnson, Donald J. Dudley, Catherine Y. Spong, Alan M. Peaceman, Kenneth J. Leveno, Fergal Malone, Steve N. Caritis, Brian Mercer, Margaret Harper, Dwight J. Rouse, John M. Thorp, Susan Ramin, Marshall W. Carpenter, and Steven G. Gabbe, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357:1190-8.



10. Crowther C., Haslam RR, Hiller J et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-9
11. Caroline A. Crowther, Lex W. Doyle, Ross R. Haslam, Janet E. Hiller, Jane E. Harding and Jeffrey S. Robinson, for the ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 Years of Age after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357:1179-89.
12. Murphy K y col. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth.(MACS): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;372:2143-51
13. Elizabeth V. Asztalos, Kellie E. Murphy, Mary E. Hannah, Andrew R. Willan, Stephen G. Matthews, Arne Ohlsson, Edmond N. Kelly, Saroj Saigal, Susan Ross, Marie-France Delisle, Kofi Amankwah, Patricia Guselle, Amiram Gafni, Shoo K. Lee, B. Anthony Armson, Renee Sananes, Laura Tomat and for the Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study: 2-Year Outcomes. *Pediatrics* 2010; 126:e1045-e1055.
14. Beenm JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118 :113–122.
15. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub2
16. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark, for the Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a “rescue course” of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.e1-9
17. Davidson C, Monga M, Ellison D and Vidaeff A. Continuation of Pregnancy After Antenatal Corticosteroid Administration. Opportunity for Rescue? *J Reprod Med* 2010;55:14-18
18. Feitosa Porto A M, Coutinho I, Barros Correia J, Ramos Amorim M. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696
19. Hayes y col. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:921-6
20. Mori R, Kusuda S, and Fujimura M, on behalf of the Neonatal Research Network Japan. Antenatal Corticosteroids Promote Survival of Extremely Preterm Infants Born at 22 to 23 Weeks of Gestation. *J Pediatrics* 2011;159:110-4
21. Roberts D, Dalziel S. Corticosteroides prenatales para la aceleración de la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD004454.
22. Antenatal Corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement*. 2000; 17 (2):1-10.
23. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 4: CD006764.
24. Wapner R, Jobe A. Controversy: Antenatal Steroids. *Clin Perinatol* 2011;38:529-45



SULFATO DE MAGNESIO Y NEUROPROTECCIÓN EN PREMATUROS.

La parálisis cerebral (PC) y la disfunción cognitiva son las secuelas neurológicas más graves y frecuentes en los recién nacidos extremadamente prematuros.

Actualmente, la PC es la discapacidad motora de origen cerebral no progresiva de mayor prevalencia en la infancia (1.5 a 3.6 por 1000 RN vivos) y engloba un grupo de afecciones neuromusculares caracterizadas por desórdenes crónicos de los movimientos o de la postura con espasticidad muscular o parálisis.

Aunque en la mayoría de los casos, es de causa desconocida, es claro que tanto el nacimiento prematuro como el bajo peso al nacer son los dos factores de riesgo más importantes para su desarrollo y representan entre el 17 y el 32% de todos los casos respectivamente.

Además, si consideramos el riesgo de acuerdo a las semanas de edad gestacional, este es de aproximadamente 10% en la semana 28, 6% entre las semanas 28 y 29 y de 1,4% entre semanas 30 y 33, siendo aún mayor en embarazos múltiples.

Por otro lado, la hemorragia intraventricular (HIV), también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de parálisis cerebral que aumenta a medida que disminuye la edad gestacional.

Dada la mayor sobrevivencia de los bebés prematuros, cualquier estrategia de tratamiento que logre reducir la prevalencia de las secuelas a largo plazo, tendrá un impacto importante en la calidad de vida de estos bebés y sus familias.

Desde hace más de 2 décadas, varios autores han relacionado el uso prenatal de sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia y la reducción significativa de HIV y parálisis cerebral.

El sulfato de magnesio produce estabilidad hemodinámica, garantizando la presión arterial, generando un efecto vasodilatador cerebral, y mejorando el flujo sanguíneo. Además inhibe el flujo de calcio mediante el bloqueo de receptores de ácido N-metil-D asparto produciendo estabilización neuronal. En estudios animales se ha observado disminución de radicales libres y aumento de citoquinas inflamatorias.

El sulfato de magnesio es ampliamente utilizado en la práctica obstétrica como anticonvulsivante. Se indica tanto en el tratamiento de la eclampsia como en la prevención de la misma en mujeres con preeclampsia.

En 1995 Karin Nelson y colaboradores, en un estudio caso-control sobre 155.636 recién nacidos con peso menor a 1500 g, mostró que la exposición prenatal a sulfato de magnesio se asociaba a una reducción significativa de parálisis cerebral moderada a severa. Luego de esta publicación, cinco estudios prospectivos y aleatorizados han reportado el pronóstico a largo plazo de niños expuestos prenatalmente a sulfato de magnesio. En tres de ellos fue usado como neuroprotección: el BEAM publicado en el año 2008, el ACTOMgSO₄ en el 2003 y el PREMAG en el 2007. Un cuarto estudio, MagNET evaluó la acción del sulfato de magnesio en dos ramas: como tocolítico y como neuroprotector. Estos estudios difirieron en varios aspectos como características de las pacientes incluidas y protocolos de utilización (dosis, intervalos, etc.).



Si bien la mayoría de ellos mostró mejoría en el resultado primario estudiado (muerte y parálisis cerebral), esta fue en general no significativa. Hubo beneficios significativos en otros resultados secundarios como disfunción motora gruesa.

Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas, que incluyeron todos los estudios mencionados, fueron posteriormente realizados con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de esta terapia.

La revisión Cochrane del año 2009 incluyó mujeres con amenaza de parto prematuro de 37 semanas de edad gestacional o menos. Se evaluaron 5 estudios con un total de 6.145 recién nacidos

El análisis de los datos mostró que el tratamiento prenatal con sulfato de magnesio redujo de manera significativa el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora gruesa pero no modificó la mortalidad u otras deficiencias o discapacidades neurológicas en los primeros años de vida. El número necesario a tratar (NNT) de mujeres, con riesgo de parto prematuro menor de 37 semanas, para prevenir un caso de parálisis cerebral fue 63. Los autores concluyen que estos datos confirman el efecto neuroprotector del tratamiento prenatal con sulfato de magnesio administrado a las mujeres con riesgo de parto prematuro.

En el año 209 Agustín Conde-Agudelo y colaboradores publican una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, para determinar si el sulfato de magnesio administrado a las mujeres en riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación podía reducir el riesgo de parálisis cerebral. Este metanálisis incluyó 4.796 mujeres y 5357 recién nacidos y mostró resultados similares: disminución de parálisis cerebral moderada o severa y de disfunción motora gruesa, sin reducción en la mortalidad durante el primer año de vida. En este metaanálisis el NNT necesario para prevenir un caso de parálisis cerebral, fue 52.

En el mismo año Costantine y colaboradores reportaron que el NNT para prevenir un caso de PC, analizando solo embarazos de menos de 30 semanas fue 46.

Recientemente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y su Comité de Obstetricia Práctica han señalado que la evidencia disponible sugiere que el sulfato de magnesio reduciría el riesgo de PC cuando es administrado ante la amenaza de parto prematuro. También reconocen que ninguno de los estudios publicados muestra beneficios en cuanto a sus objetivos primarios cuando son analizados individualmente y que es difícil recomendar algún esquema de tratamiento.

En relación a efectos maternos adversos, los trabajos no mostraron diferencias significativas entre las madres tratadas con sulfato de magnesio vs placebo en complicaciones severas como: muerte, edema de pulmón, paro cardíaco o respiratorio, depresión respiratoria, hemorragia pos-parto severa ni índice de cesáreas. Solo reportaron aumento de algunos efectos secundarios al uso de la droga como náuseas, vómitos, sudoración y sofocos.

En conclusión, el tratamiento con sulfato de magnesio es relativamente seguro para la madre y no presenta riesgo evidente sobre la mortalidad infantil. El NNT necesario para prevenir un caso de parálisis cerebral es comparable al encontrado en la prevención de la eclampsia. Ante la amenaza de parto prematuro, podría considerarse su uso discutiendo con la paciente los riesgos y beneficios potenciales de esta terapia.



LECTURAS RECOMENDADAS

1. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995;95:263–9
2. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111–8.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669–76.
4. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114:289–99.
5. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al, PREMAG Trial Group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007; 114:310–8.
6. Rouse, D. Hirtz, D y colaboradores for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895-905.
7. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD004661.
8. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks’ gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:595–609.
9. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 354–64.
10. Maged M. C, Drever N. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate and Neuroprotection in Preterm Infants. *Obstet Gynecol Clin N Am* 38 2011; 351–366.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion 2010. Número 455.



VIA DE PARTO Y NACIMIENTO PREMATURO.

Múltiples investigaciones han tratado de definir cuál es la vía de parto más apropiada para el nacimiento de los recién nacidos prematuros. Existe discusión acerca de si la cesárea electiva en esta población de riesgo podría tener un efecto protector sobre el desarrollo de hemorragia intraventricular, reduciría el estrés hipóxico y el trauma intracraneano.

A pesar de la controversia, en los últimos años, se observa un considerable y progresivo aumento del número de cesáreas electivas, en muchos casos sin una indicación clínica u obstétrica que lo justifique. En nuestro país, en la década del 70 el porcentaje de nacimientos por cesárea era de alrededor del 10 % y actualmente, oscila entre 20 a 60%.

En los Estados Unidos, un estudio recientemente publicado, evaluó los cambios temporales en los porcentajes de cesáreas, entre 1990 y 2004 y su asociación con la tasa de nacimientos prematuros y morbimortalidad neonatal y perinatal. Los resultados mostraron un aumento de las tasas de nacimiento por cesárea en poblaciones de prematuros de 24 a 27, 28 a 33, y 34 a 36 semanas de edad gestacional a 50,6%, 40,7% y 35,8% respectivamente. Por otro lado, este aumento del número de cesáreas se asoció con una reducción de muertes fetales entre un 5,8 a 23,1% entre las poblaciones antes mencionadas, siendo la reducción mayor a mayor edad gestacional. Basándose en estos datos, los autores concluyen que las crecientes tasas de cesárea han mejorado la sobrevida perinatal debido a la disminución de las tasas de mortalidad en prematuros extremos.

Sin embargo, otras publicaciones no muestran iguales resultados.

La revisión Cochrane del año 2008 que incluyó seis estudios y 122 mujeres, concluye que no existen pruebas suficientes para indicar cesárea electiva como vía de nacimiento para recién nacidos prematuros.

Más aún, en un estudio retrospectivo, Arpino y col señalan que la cesárea electiva no reduce la mortalidad global en los recién nacidos prematuros, ni tendría un efecto protector en el desarrollo de hemorragia intraventricular.

En cuanto al rol protector del nacimiento por cesárea en la aparición de hemorragia intraventricular (HIV) grave en prematuros, hay estudios que sugieren que estos recién nacidos podrían beneficiarse también cuando están en posición cefálica.

Sin embargo la evidencia actualmente disponible muestra resultados contrapuestos, no siendo suficientes para recomendarla.

En relación a vía de parto en presentación pelviana, la mayoría de los datos disponibles provienen de estudios en embarazos de término.

Conde-Agudelo y colaboradores reportaron que, independientemente de la edad gestacional, el riesgo de muerte intraparto, fue casi diez veces más alto para los fetos en presentación podálica que para los que estaban en cefálica.



La revisión Cochrane del año 2008 que incluyó 2396 pacientes, comparó en embarazos de término únicos en presentación podálica, nacimiento por vía vaginal vs cesáreas.

Mostró una reducción significativa, en el grupo de cesáreas programadas, de muerte perinatal o neonatal y morbilidad neonatal grave (riesgo relativo 0.33 IC del 95% 0,19 a

0,56), con cierto aumento de la morbilidad materna en el corto plazo. A los 3 meses del parto, la incontinencia urinaria era menor en el grupo de cesárea programada.

El seguimiento a los dos años, del Term Breech Trial, no mostró diferencias en el resultado combinado de muerte o retraso madurativo en los recién nacidos ni en morbilidad materna.

La pregunta sobre cuál es la vía de parto recomendada en embarazos prematuros gemelares, no ha sido aún respondida.

En el año 2003 Karen Hogle y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, en recién nacidos prematuros gemelares menores a 32 semanas de gestación y a 1500 gramos de peso de nacimiento, sobre cesárea programada vs parto vaginal. Se incluyeron 1932 recién nacidos, no hubo diferencias significativas en la mortalidad perinatal o neonatal (OR 2.06 95% IC 0.29-14.66) ni en morbilidad materna. Sin embargo la cesárea programada disminuyó el riesgo de puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos, sobre todo con el primer gemelar en posición podálica.

Está en marcha un ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico (Twin Birth

Study) que evaluará, en gemelares entre 32 a 38 semanas con el primero en cefálica, cesárea programada vs. parto vaginal. El objetivo primario es mortalidad perinatal y neonatal y morbilidad neonatal severa, los secundarios son (a los 2 años) muerte y

neurodesarrollo de los niños e incontinencia urinaria y/o rectal materna . Tal vez este estudio, que ya terminó el reclutamiento, pueda responder la pregunta.

En conclusión, los datos publicados no permiten formular recomendaciones en cuanto a la vía de nacimiento, en presentación cefálica, en embarazos únicos o múltiples o en recién nacidos prematuros extremos. Aunque hay estudios que sugieren que la cesárea para el nacimiento de un RNPT extremo en cefálica puede asociarse con menor mortalidad y HIV, la evidencia para recomendarla de rutina es débil. Con los datos disponibles actualmente, la cesárea es la vía de nacimiento elegida ante un recién nacido de término en presentación podálica, salvo condiciones obstétricas, o de infraestructura hospitalaria que determinen un cambio en dicha conducta. Esta práctica se extiende, en la mayoría de los Servicios, a los recién nacidos prematuros que se encuentran en presentación podálica.

Cada paciente debería ser evaluado en forma conjunta por el Equipo Perinatal.

La decisión de la vía de parto debe basarse en tratar de disminuir la morbimortalidad neonatal sin olvidar los efectos adversos sobre futuros embarazos.



LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ananth CV, Vintzileos AM. Trends in cesarean delivery at preterm gestation and association with perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:505.e1-8.
2. Grant A, Glazener CMA. Cesárea electiva versus abordaje expectante para el parto de un bebé pequeño. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2008.
3. Ray B and Ward Platt M P. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F140–F143.
4. Kayem G, Baumann R, Goffinet F, et al. Early preterm breech delivery: is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:289.e1-289.e6.
5. Arpino C et al. Does cesarean section prevent mortality and cerebral ultrasound abnormalities in preterm newborns? *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, February 2007; 20(2): 151–159.
6. Conde-Agudelo A. Cesárea programada para parto en presentación podálica a término: Comentario de la BSR (última revisión: 8 de septiembre de 2003). *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
7. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2000; 79:371-378.
8. Hofmeyr GJ, Hannah ME. Cesárea programada para parto en presentación podálica a término. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.
9. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA et al. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a multicentre trial. *Lancet* 2000; 356:1375-1383.
10. [Hannah ME](#), [Whyte H](#), [Hannah WJ](#), [Hewson S](#), [Amankwah K](#), [Cheng M](#), [Gafni A](#), [Guselle P](#), [Helewa M](#), [Hodnett ED](#), [Hutton E](#), [Kung R](#), [McKay D](#), [Ross S](#), [Saigal S](#), [Willan A](#); [Term Breech Trial Collaborative Group](#) Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. [Am J Obstet Gynecol](#). 2004; 191:917-27.
11. [Whyte H](#), [Hannah ME](#), [Saigal S](#), [Hannah WJ](#), [Hewson S](#), [Amankwah K](#), [Cheng M](#), [Gafni A](#), [Guselle P](#), [Helewa M](#), [Hodnett ED](#), [Hutton E](#), [Kung R](#), [McKay D](#), [Ross S](#), [Willan A](#); [Term Breech Trial Collaborative Group](#) Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. [Am J Obstet Gynecol](#). 2004; 191:864-71.
12. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:220-227
13. Cruikshank DP. Intrapartum management of twin gestations. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1167.
14. Dodd JM, Crowther CA. Evidence-based care of women with multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005; 19:131–153.
15. Canadian Institutes of Health Research: The Twin Birth Study: A Trial Comparing Planned Vaginal Birth to Elective Caesarean Section of Twins Clinical Trials: NCT00187369.