

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Avances en el tratamiento de la prematuridad

Egilea /Autora:

Iciar Martín Roca

Zuzendaria / Directora:

Almudena Ramos Uriarte

© 2020, Iciar Martín Roca

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Almudena Ramos Uriarte, profesora adjunta en el Departamento de Neurociencias, docente en el área de Anatomía y Embriología y, tutora de mi Trabajo de Fin de Grado; por haberme ayudado a experimentar de primera mano el desarrollo de una revisión, desde su inicio con la búsqueda bibliográfica hasta su redacción y publicación final. Gracias de corazón por su dedicación, disponibilidad y profesionalidad a lo largo de todo el proyecto. Quiero agradecer también a mi familia, sobre todo a mi padre, por el apoyo, amor y ánimo recibidos.

ABSTRACT:

Introducción: La prematuridad, proceso con alta prevalencia hoy en día, tiene un origen multifactorial que resulta en la activación de la vía común del parto. En consecuencia, se observan complicaciones y enfermedades estrechamente asociadas a esta, como la enterocolitis necrotizante, por lo que su diagnóstico precoz y la clasificación de la gestante según el riesgo que presente es importante para establecer una estrategia terapéutica. Objetivos: Observando la alta prevalencia con diferencias geográficas, en este documento se ha realizado una comparación racial, junto con un estudio de los tratamientos disponibles actualmente y una futura opción terapéutica, la placenta artificial. Material y métodos: La búsqueda bibliográfica se ha realizado siguiendo los apartados en los que se basa este documento utilizando motores de búsqueda y bases de datos: PubMed, ClinicalKey, UptoDate y Cochrane. Resultados: El parto prematuro que alcanza una tasa de 11,1% a nivel mundial, presenta una prevalencia variable según factores como el nivel socioeconómico o la genética, pudiendo observarse mayor tendencia a padecerlo en mujeres de raza negra. Ante esta alta prevalencia se realiza la búsqueda, obteniendo como opciones terapéuticas preventivas más eficaces el control de factores de riesgo, la progesterona y el cerclaje profiláctico; mientras que, en el tratamiento reactivo, la maduración fetal, mediante sulfato de magnesio y corticoterapia, acompañado de una administración de tocolíticos, resulta la mejor elección. Actualmente, se haya en proceso de desarrollo la llamada placenta artificial, materia de estudio que podrá disminuir la morbimortalidad de la prematuridad, y que se basa en un circuito cerrado de “líquido amniótico” y de oxigenación sin bombeo en el que se halla el feto.

ÍNDICE:

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Generalidades.....	1
1.1.1	Concepto	1
1.1.2	Mecanismo de “vía común del parto”	1
1.1.3	Epidemiología	2
1.2	Etiología.....	3
1.2.1	Infección intraamniótica o intraplacentaria.....	4
1.2.1	Trastornos vasculares	4
1.2.2	Senescencia decidual.....	5
1.2.3	Patología cervical.....	5
1.2.4	Hiperdistensión uterina	5
1.2.5	Tolerancia materno-fetal	6
1.3	Factores de riesgo	6
1.4	Manifestaciones clínicas	6
1.5	Diagnóstico	7
1.5.1	Protocolo ante gestante sintomática.....	9
2	OBJETIVOS	10
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4	RESULTADOS.....	11
4.1	Análisis de la disparidad racial	13
4.2	Terapia actual.....	15
4.2.1	Tratamiento profiláctico.....	15
4.2.2	Tratamiento reactivo	18
4.2.2.1	Corticoides	19
4.2.2.2	Sulfato de magnesio	20
4.2.2.3	Tocolíticos.....	21
4.2.2.4	Antibioticoterapia.....	22
4.2.2.5	Cerclaje cervical.....	22
4.2.2.6	Transferencia materna.....	23
4.2.2.7	UCI.....	23
4.2.2.8	Otras medidas.....	24
4.3	Avances terapéuticos: placenta artificial.....	25
4.3.1	Biobag®.....	26
4.3.2	EVE: ambiente extrauterino ex – vivo.....	30

5	DISCUSIÓN	32
6	CONCLUSIONES	39
7	BIBLIOGRAFÍA	39
8	ANEXOS	51

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

1.1.1 Concepto

El parto prematuro es aquel nacimiento que se produce antes de las 37 semanas de embarazo (1) y después de la semana 20 de gestación (2); cumpliendo con los límites de periviabilidad definidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) desde la semana 20 hasta la 25+6d (3).

El trabajo de parto prematuro se puede clasificar dependiendo del peso fetal y de la edad gestacional. En lo que respecta a la distribución según el peso, es posible encontrar bebés de bajo peso (<2500g), de muy bajo peso (<1500g) y de extremo bajo peso (<1000g) (4). Sin embargo, el bebé de bajo peso no necesariamente tiene que ser prematuro, por lo que la clasificación utilizada en este documento será la basada en la edad gestacional (3), definida como la edad del feto en términos de duración del embarazo en semanas, medida desde el primer día del último período menstrual (FUR) (5). Es posible determinarla según FUR, según medidas biométricas de ultrasonido o una combinación de ambas; pudiendo haber una diferencia entre ambos métodos de 2 a 7 días (6).

Esta clasificación, cataloga los partos como prematuro tardío (desde la semana 34 hasta la 36+6d), prematuro moderado (desde la semana 32 hasta la 33+6d), muy prematuro (nacimiento antes de la semana 32) y extremadamente prematuro (edad gestacional menor de 28 semanas) (4). Además, recientemente, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) propuso un nuevo subgrupo, nacimientos entre las 37 y 39 semanas de gestación denominándoles "a término temprano" (7).

1.1.2 Mecanismo de “vía común del parto”

El parto prematuro resulta de la activación patológica de los diversos componentes de la vía común del parto, que se fundamenta en la contractilidad uterina, la maduración cervical y la rotura de membranas (8).

Hay evidencia de que el feto puede contribuir a cambios en la actividad uterina por la distensión mecánica del útero, producción de hormonas esteroideas placentarias o por la secreción de hormonas neurohipofisarias y otros estimuladores de la síntesis de prostaglandinas (8). Se admite que la vía común final del parto es la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal fetal; culminando en la secreción de cortisol fetal (9).

Sin embargo, dependiendo del proceso que haga llegar a este resultado, podemos catalogarlos en parto por rotura prematura de membranas (PROM), parto por indicación médica o iatrogénico; suponiendo cada agrupación cerca de un cuarto de los casos registrados, y en parto prematuro espontáneo, que constituye aproximadamente el 50% de los casos (10), y del que trata el presente trabajo.

1.1.3 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la tasa mundial de parto prematuro es de 11,1% (unos 15 millones de bebés), ampliándose las disparidades raciales desde 1990 (11–14). Esta se ve impactada por la natalidad múltiple, que supone el 3% de todos los nacimientos, constituyendo aproximadamente el 30% de los nacimientos antes de las 34 semanas y el 20% de los prematuros tardíos (6).

En lo que respecta a Europa, un estudio determina que la proporción de partos pretérminos espontáneos es entre 3.7% y 7.5% (15). Además, una revisión reciente que computaba partos no múltiples de más de 500g y de edad gestacional mayor a 22 semanas, estimó una incidencia de parto pretérmino en España del 6.7% que disminuye en comparación a la del 2004 (8,1%) (16,17). Este dato se asocia sobre todo a factores maternos como la edad extrema, la inmigración, el bajo nivel educativo, ser madres solteras y la residencia en grandes ciudades. En el caso de España, es de reseñar el significativo aumento de la edad unido a la importante disminución del índice de natalidad que se ha convertido en una de las más bajas de todo el mundo (16). Asimismo, la disminución de la tasa comentada se complementa analizando las mujeres españolas sin antecedentes de parto pretérmino, donde el colectivo de mayores de 35 años suponen un 30% (18).

En los Estados Unidos, la tasa de natalidad prematura, que había aumentado constantemente durante la década de los 90 y principios de la siguiente, comenzó a

disminuir. Sin embargo, desde hace unos años esa progresión se ha estancado (4), siendo en la actualidad del 9,6 al 11.5% (8,12,19,20). Ese primer ascenso puede explicarse, entre otros factores, por una mejora de los métodos diagnósticos y terapéuticos; un mayor uso de los tratamientos contra la infecundidad, que dan lugar a una mayor tasa de embarazos múltiples (4); y los cambios en las prácticas obstétricas, como el aumento de las cesáreas pretérmino (11). No obstante, a partir del año 2013, la tasa de prematuridad disminuyó gracias a la mejoría en los tratamientos de fecundidad, reduciéndose el riesgo de gestaciones múltiples y a la mayor utilización de estrategias para prevenir el parto prematuro recidivante (2). En este país se estima el costo asociado con el parto prematuro en 2005 en al menos 26.200 M\$(3)

La tasa mundial de mortalidad neonatal, muerte del recién nacido en el primer mes, es del 19‰ (3), siendo la prematuridad causa del 70% de esas muertes. Además, es causa del 36% de las muertes infantiles totales y del 25-50% de casos de deterioro neurológico a largo plazo (21). La edad gestacional, al igual que el bajo peso, tiene gran influencia en la mortalidad, teniendo una relación inversamente proporcional (4). La supervivencia a las 22 semanas de gestación es de un 6% y alcanza el 90% a las 28 semanas con atención en unidades de cuidados intensivos (2). Las tasas de morbilidad van paralelas a las de mortalidad, influenciadas también por el tipo de gestación (únicas o múltiples), los trastornos maternos o fetales, la proximidad de una unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales y la localización geográfica (2). Otros factores a tener en cuenta pueden ser el sexo del bebé, teniendo los varones una mortalidad más alta que las niñas (3), o la existencia de anomalías congénitas (4).

1.2 Etiología

El trabajo de parto prematuro espontáneo se trata a menudo como si fuese una sola condición, aunque existe evidencia de que se trata de un síndrome atribuible a múltiples procesos patológicos. Entre ellos, cabe destacar la infección intraamniótica (única relacionada causalmente con el parto prematuro espontáneo), los trastornos vasculares, la senescencia decidual, la patología cervical, la hiperdistensión uterina y la alteración de la tolerancia materno-fetal (22).

1.2.1 Infección intraamniótica o intraplacentaria

Estudios microbiológicos e histopatológicos indican que, la infección intraamniótica está presente hasta en el 40% de los partos prematuros (3). Los microorganismos aislados en el líquido amniótico son similares a los que se encuentran en el tracto genital inferior, por lo que, la vía ascendente se considera la vía más común de infección (22). Entre los microorganismos más frecuentes están *Mycoplasma Hominis* y *U. Urealyticum* (2). Los cultivos positivos se incrementan a medida que la edad gestacional disminuye, pasando del 20-30% tras las 30 semanas hasta el 60% a las 23-24 semanas de gestación (9). Este proceso se puede dar también por infección o inflamación de cualquier otro órgano cercano a la zona genital (como infección del tracto urinario o infección abdominal) o enfermedad periodontal con susceptibilidad compartida, cuyo tratamiento no reduce el riesgo (1).

El inicio de trabajo de parto en respuesta a la infección se trata de un mecanismo de defensa del huésped para la supervivencia de la madre y la viabilidad del feto. Los microorganismos en la decidua estimulan la reacción inflamatoria local produciendo mediadores inflamatorios, como citoquinas, quimiocinas, prostaglandinas y proteasas que conducen a la activación de la vía común del parto (22). Además, estos microorganismos, en el 30% de los casos de infección intraplacentaria (2), pueden atravesar las membranas intactas y acceder al feto provocando un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SIRF). El SIRF conduce a complicaciones neonatales, como la disfunción orgánica múltiple o la muerte, acompañándose de funiculitis y vasculitis coriónica (22).

1.2.2 Trastornos vasculares

Durante el embarazo normal, la invasión del citotrofoblasto transforma fisiológicamente las arterias espirales uterinas, vasos de alta resistencia, en conductos de gran diámetro y baja resistencia que perfunden las vellosidades coriónicas de la placenta (22). Aproximadamente el 30% de los partos prematuros presentan lesiones placentarias consistentes en la subperfusión vascular materna (22). La isquemia uteroplacentaria se puede dar por fallo en la transformación fisiológica del segmento miometrial de las arterias espirales (Figura 1 de Anexos), aterosclerosis o trombosis (2).

1.2.3 Senescencia decidual

En torno al momento de la implantación, para que ésta se produzca de forma exitosa, se produce la decidualización, proceso mediante el cual el endometrio sufre cambios anatómicos y funcionales consistentes en la diferenciación de células estromales uterinas en células deciduales. La proteína supresora de tumores p53 desempeña un papel importante en el crecimiento decidual, y su delección causa insuficiencia de implantación (22). La senescencia decidual solamente se ha objetivado en la placa basal de los partos prematuros (23).

1.2.4 Patología cervical

La longitud cervicouterina determinada mediante ecografía transvaginal se relaciona inversamente con el riesgo de parto prematuro. Las mujeres cuya longitud cervical a las 22-24 semanas de gestación se sitúa en el percentil 10 o por debajo (25 mm mediante ecografía vaginal) presentan un riesgo 6,5 veces mayor de parto pretérmino antes de las 35 semanas de gestación (24). El acortamiento cervicouterino se trata de un proceso activo, por lo que una detección de un cuello acortado en el segundo trimestre evidencia un trabajo de parto ya comenzado, como se observa en la Figura 2 y Tabla 1 de los Anexos (24). Además, cualquier patología cervical, anomalía congénita del útero que pueda afectar en la competencia o intervenciones cervicouterinas pueden promover el trabajo de parto prematuro (25).

1.2.1 Tolerancia materno-fetal

Un embarazo exitoso necesita de una tolerancia inmune materno-fetal, que puede conducir a un estado patológico con características de rechazo de aloinjerto si está alterada (2). Es relevante en el caso de la cirugía fetal o trasplante de células madre (22). La corioamnionitis crónica se trata de la lesión placentaria más común en el parto prematuro espontáneo tardío y una de sus causas más comunes es la sensibilización materna a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) fetales (26).

1.2.2 Hiperdistensión uterina

La distensión excesiva del útero, como ocurre en el caso de gestaciones múltiples o

polihidramnios, se ve implicada en el parto prematuro espontáneo. La distensión puede estimular la contractilidad uterina y una liberación de factores de inflamación (2,22).

1.3 Factores de riesgo

Es posible encontrar diferentes factores de riesgo que predisponen al parto prematuro. Se pueden clasificar en factores predisponentes y de causa iatrogénica, y muchos de ellos son prevenibles por lo que es importante su detección (1).

En lo que respecta a las situaciones predisponentes, estas se pueden clasificar en factores demográficos y maternos, comportamentales y obstétricos. Dentro de los primeros se encuentran las razas no caucásicas, el intervalo menor a 6 meses entre embarazos, un índice de masa corporal (IMC) menor a 19 previo al embarazo, edades extremas (menor a 17 años o mayor a 35 años), un nivel socioeconómico bajo, traumatismos o cirugías abdominales durante el embarazo. Entre los factores comportamentales, destacan por su importancia el hábito tabáquico, el abuso de sustancias y las situaciones de estrés que vive la gestante. Por último, los factores obstétricos incluyen las siguientes situaciones: infección, anomalías uterinas, cérvix corto antes el embarazo (<3cm), parto prematuro o muerte fetal anterior, uso de tecnología de reproducción asistida o sangrado vaginal (1–3,10,27).

Por otra parte, se encuentran los partos de causa iatrogénica, donde la salud materna o la viabilidad fetal están en peligro. Entre las patologías maternas que podrían impulsar a la provocación del parto están la diabetes mellitus pregestacional o gestacional, la hipertensión crónica o aguda, la preeclampsia, trastornos médicos como convulsiones o tromboembolismo; o trastornos obstétricos, como los trastornos placentarios (placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta) (2). Asimismo, situaciones con afectación fetal, aguda o crónica, pueden llevar a la inducción del parto. Entre ellas se encuentran el crecimiento intrauterino reducido, las anomalías congénitas, el polihidramnios o el oligohidramnios (exceso y déficit de líquido amniótico respectivamente) o el síndrome de transfusión feto-fetal (2).

1.4 Manifestaciones clínicas

A nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de mortalidad neonatal y la

segunda causa de muerte en niños menores de cinco años. Además de la gran tasa de mortalidad, se sabe que el bebé prematuro tiene mayor riesgo de padecer ciertas patologías (28). Entre estas predominan las siguientes: síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) que supone la causa más común de ingreso en la UCI en prematuros de 34 a 36 semanas (10), enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, infección de aparición tardía, pérdida de audición o dificultades en el aprendizaje (8).

En los casos de supervivencia, destacan las alteraciones neurológicas con una relación estrecha con la edad gestacional. Es posible que se presenten como una hemorragia intraventricular o como una hidrocefalia hemorrágica. En los casos más graves el bebé puede llegar a sufrir diversos grados de parálisis cerebral, déficits motores y neurosensoriales o leucomalacia periventricular (1,8,28). Añadir también una mayor tendencia a problemas cardiovasculares (28). Aunque los bebés nacidos a término temprano (en las semanas 37 y 38) pueden sufrir las mismas patologías que los prematuros extremos, la gravedad e intensidad es bastante menor (6)

1.5 Diagnóstico

Dado el origen multifactorial del parto prematuro descrito anteriormente, el reconocimiento clínico del trabajo de parto pretérmino requiere atención a las características bioquímicas y biofísicas.

Una de las formas de facilitar el diagnóstico es la clasificación poblacional en gestantes de alto riesgo (en presencia de parto prematuro o aborto previo, cuello uterino corto diagnosticado en la primera ecografía transvaginal o gestación múltiple) y en pacientes de bajo riesgo, sin factores de riesgo determinantes (12,29,30).

Para poder realizar un cribado y, ante la positividad de este, un manejo terapéutico, se siguen protocolos preestablecidos, que variarán según la localización geográfica. La ecografía transvaginal entre las semanas 19 y 24 tiene como objetivo el cribado de mujeres con longitud cervical acortada (31). La presencia de un cuello menor de 25 mm en este punto del embarazo, lleva a un riesgo relativo (RR) 10 veces mayor de parto pretérmino (10,30,32), por lo que se realizará un control exhaustivo en el resto del embarazo y se pautará tratamiento profiláctico desde su detección (33). No

obstante, ante la presencia de borramiento cervicouterino prematuro más de la mitad de las mujeres dan a luz después de la semana 35, por lo que el parto pretérmino espontáneo no siempre progresa (2). Además, la baja incidencia de cuello uterino corto limita la utilidad de la medición de la longitud cervical transvaginal en mujeres con bajo riesgo. Hasta en el 82% de los partos prematuros totales no se detecta un acortamiento cervical (34) y tan sólo un 10% de los partos totales ocurren en mujeres con antecedentes previos y de alto riesgo (30).

Los estudios pueden estar sesgados por diferencias en los límites establecidos o por imágenes que no cumplen los requisitos estándar (35). Debido a las limitaciones que la ecografía posee, es posible complementarla con la prueba de la fibronectina fetal, una glucoproteína de la matriz extracelular que se encuentra en la interfaz materno-fetal (29). Esta es detectable durante el embarazo en el líquido cervicouterino antes de la fusión de las membranas y se vuelve indetectable a partir de las 18 semanas, por lo que su detección supone una interrupción inflamatoria de la interfaz (12). Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo, no obstante, su sensibilidad y especificidad es menor al 90% por lo que no está incluido en el protocolo de cribado (8,36).

Es importante diferenciar el trabajo de parto prematuro real de un trabajo de parto prematuro falso, ya que menos del 10% de las mujeres con diagnóstico clínico dan a luz dentro de los 7 días posteriores a la presentación (3). Para poder confirmar un parto pretérmino real es necesario el cumplimiento de varios criterios: edad gestacional entre las 20 semanas+6d y las 36 semanas+6d, contracciones uterinas (mínimo 6 por hora) y un cambio cervical con borramiento y dilatación (más de 2cm) (1). El diagnóstico clínico tiene poca sensibilidad y especificidad, por lo que la mayor importancia recae en la combinación de las pruebas disponibles (Tabla 2 de Anexos) (12).

El cuello uterino es una barrera defensiva entre el espacio intrauterino y la vagina y es necesaria una dilatación y borramiento anteparto para que se produzca el nacimiento. Gracias a la ecografía transvaginal en mujeres sintomáticas se puede plantear un manejo reactivo. Ante la detección de un cuello menor a 20 mm se debe realizar el ingreso y comenzar el tratamiento prenatal. El conocimiento de la longitud cervical en mujeres sintomáticas se asoció con una reducción significativa de riesgo de prematuridad (RR: 0,64; IC (intervalo de confianza) del 95%: 0,44-0,94) (12).

Otro de los métodos diagnósticos incluidos en la práctica clínica es la prueba de fibronectina fetal en vagina, que resulta muy útil para tranquilizar a las mujeres con su resultado negativo (37). Mientras que valores menores de 10 ng/ml tienen un valor predictivo negativo del 98,2% para el parto antes de las 34 semanas, un valor mayor a 200ng/ml tiene un valor predictivo positivo del 37% (12,29). No obstante, este test puede estar alterado si hay presencia de sangre, semen o lubricantes en la vagina o si presenta rotura de membranas o flora vaginal anormal. Por lo tanto, no resulta recomendable realizarlo si tiene hecha una ecografía en las 24 horas antes o un examen vaginal reciente, o ha tenido relaciones sexuales recientes.

Dentro de las novedades diagnósticas, no incluidas en el protocolo de actuación clínica, se encuentra la detección de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina fosforilada-1 (IGFBP-1) y de alfa-macroglobulina-1 placentaria (PAMG-1) (38). Esta última es una glucoproteína en altas concentraciones en líquido amniótico, que se comenzó a utilizar en caso de PROM. Sin embargo, en mujeres sintomáticas con membranas intactas presentan también buenos resultados (12,39).

1.5.1 Protocolo ante gestante sintomática

En primer lugar, en presencia de una mujer gestante con sospecha clínica de parto prematuro, que acude por síntomas abdominales o pélvicos, presión pélvica, calambres de tipo menstrual, cambio en el flujo vaginal o hemorragia vaginal, que persisten durante varias horas (2) es importante la exploración física siguiendo el protocolo de la Figura 3 de Anexos.

Para ello, se realizará un examen físico general con una exploración digital (determinando la dilatación y el borramiento cervical), junto con la monitorización externa de la frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas. Además, gracias a un espéculo estéril, se valorará la maduración del trabajo de parto y se podrá excluir el PROM. También se podrán tomar muestras para una posible prueba de fibronectina fetal posterior y cultivos para *Chlamydia Trachomatis*, *Neisseria Gonorrhoeae* o *Streptococo grupo B* (1-3). Si persiste, se procederá a la realización de una ecografía abdominal, para ratificar el bienestar fetal, el volumen de líquido amniótico o la localización placentaria; y una ecografía transvaginal.

El parto prematuro se confirma con la detección por ecografía de una longitud cervical menor de 20 mm junto a contracciones uterinas, al igual que también, con una dilatación mayor a 3 cm y borramiento cervical mayor o igual al 80%. Llegado a la impresión diagnóstica, se evaluará comenzar con un tratamiento reactivo.

En caso de que la actividad uterina se acompañe de una longitud cervical de 20 a 30 mm, la gestante presenta un parto prematuro probable. Una dilatación entre 2 y 3 cm junto a un borramiento menor de 80% sugiere un parto no establecido, y en el que se deberá controlar la frecuencia de las contracciones con posterior exploración pasados 30-60 minutos. Si se observa un progreso en el cambio cervical, se evaluará tratamiento tocolítico. El protocolo indica que si no se produce cambio en el cuello uterino se tomará muestra para la determinación de la fibronectina, comenzando con el tratamiento reactivo si esta es positiva. Una longitud cervical mayor a 30mm, independientemente de las contracciones uterinas tiene muy pocas posibilidades de ser un parto prematuro y es recomendable realizar un control por si se evidencian cambios cervicales que harían actuar como en los casos anteriormente explicados (2).

2 OBJETIVOS

Tras contextualizar la prematuridad, se entiende que se trata de un proceso de gran importancia por su alta incidencia y su influencia en ámbitos como la salud y la economía. Observando la destacable diferencia geográfica en la prevalencia, resulta interesante un análisis de los posibles factores que llevan a este hecho.

Su alta tasa vislumbra una limitación de los recursos disponibles para su prevención y la mayor importancia de la terapia reactiva. Sin embargo, dado que la morbimortalidad continúa siendo muy significativa, es importante conocer futuras opciones terapéuticas. Por estas razones, se realiza una revisión bibliográfica para cumplir con los siguientes objetivos:

1. Actualización de la prevalencia mundial y análisis de la disparidad racial.
2. Presentación de las respuestas más eficientes que se dan desde la terapéutica actual.
3. Planteamiento de una propuesta de futuro, el modelo experimental de placenta artificial, que se está desarrollando en la actualidad.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez planteado el tema objeto de este trabajo, en este apartado se refleja el sistema de búsqueda utilizado para la realización del mismo, desde el pasado mes de noviembre hasta febrero de 2020. Para poder contextualizar los objetivos descritos se debe estudiar el tema desde una visión más global, mediante la comprensión etiológica y del protocolo de actuación para el descarte o la detección de este proceso. La realización de una búsqueda eficaz de información, precisa, inicialmente, de una contextualización básica sobre el tema en cuestión, por lo que utilizando el motor de búsqueda ClinicalKey se efectuó una primera aproximación al tema mediante la búsqueda de capítulos y artículos sobre prematuridad en las revistas de Obstetricia y Ginecología: “*Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*” y “*Embarazos normales y de riesgo*”.

Tras especificar el marco teórico sobre el cual profundizar y estructurar el documento con los apartados que debería recoger, se realiza una búsqueda avanzada de revisiones y estudios clínicos para cada apartado mediante los siguientes motores de búsqueda y bases de datos: PubMed, ClinicalKey, UptoDate y Cochrane. Además, a partir de los artículos previamente seleccionados, se realizan búsquedas secundarias accediendo a otros artículos de interés, utilizando 31 como fuente bibliográfica.

La búsqueda se estructura en seis tiempos, cuyos objetivos serán los principales apartados abordados en el trabajo (generalidades sobre prematuridad, epidemiología, etiología, factores de riesgo, método diagnóstico y protocolo terapéutico). Para recabar información sobre el concepto de prematuridad se utiliza la base de datos PubMed en primer lugar. Los criterios de búsqueda utilizados son (“*preterm labour*”) OR (“*premature birth*”) AND (*definition*) que junto con el filtro “review” obtiene 33 artículos de los cuales se seleccionan 5. Además, se amplió la fuente bibliográfica empleando ClinicalKey en la que con las palabras clave “*preterm labour definition*” y filtro de “especialidad ginecológica” y “periodo de tiempo de 5 años”, el resultado fue de 302 artículos, utilizando 12 número de artículos.

Se continúa con la obtención de información sobre epidemiología. En este apartado, la comparativa racial y demográfica de la incidencia de partos pretérmino es uno de

los objetivos principales, por lo que son necesarios los datos más actualizados posibles. Para ello, se utiliza la base de datos PubMed con las palabras clave ("*preterm labor*") OR ("*premature birth*") AND ("*epidemiology*") junto con los filtros: "review", "humans" y "5 años" obteniéndose 278 resultados. Se seleccionan finalmente 14 número de artículos. Se añaden las palabras "Spain" o "Europe" eligiendo 6 artículos de los 53 obtenidos. Para realizar una comparativa racial adecuada, se debe hacer una búsqueda más específica usando las siguientes palabras clave: ("*preterm labor*") OR ("*premature birth*") AND ("*epidemiology*") AND ("*racial*"), que gracias al filtro de "5 años" se obtienen 69 artículos, utilizando 7. Se realiza una búsqueda en UptoDate donde se encuentra un artículo de interés con una actualización del 2020.

Para la obtención de artículos relacionados con la etiología y los factores de riesgo de la prematuridad se utiliza PubMed con los criterios de búsqueda ("*preterm labor*" OR "*premature birth*") AND ("*etiology*" OR "*risk factors*" OR "*causality*") obteniendo 182 artículos con los criterios de "5 años", "humans" y "review". De todos ellos se seleccionaron 13.

Otro de los apartados del trabajo es el protocolo diagnóstico para la detección temprana del alto riesgo de parto prematuro. La búsqueda inicial se realiza en Cochrane, y con los términos "*preterm labour diagnosis*" y el filtro de "5 años" se obtienen 13 revisiones de las cuales serán utilizadas 6. Asimismo, gracias a la plataforma PubMed se amplía la información. Con los criterios ("*preterm labor*" OR "*premature birth*") AND ("*diagnosis*") AND ("*protocol*") los resultados son 73 de los que se seleccionan 9.

Finalmente, para realizar una búsqueda sobre la actuación terapéutica más eficaz se divide en dos tiempos. En primer lugar, el objetivo será encontrar el protocolo de actuación y el tratamiento tanto profiláctico como reactivo. Mientras que, en segundo lugar, la búsqueda se centrará en recabar información sobre los avances terapéuticos, en especial, la placenta artificial. Para la primera parte, se usó la base de datos PubMed con los criterios de búsqueda de ("*preterm labor*" OR "*premature birth*") AND ("*treatment*" or "*management*"), junto con los filtros: "5 años", "review" y "premature obstetric labour", obteniendo 40 artículos, de los cuales sólo serán utilizados 21. Para una búsqueda más específica sobre la prevención, se añadió la palabra "*prevention*",

que con los filtros “5 años” y “review” se obtuvieron 193 artículos seleccionando 16. En lo que respecta a la búsqueda de información sobre los avances terapéuticos, se realizó la búsqueda en PubMed. Las palabras clave para llegar a esa información fueron: (*"premature birth" OR "preterm birth"*) AND *"artificial womb"* con 198 resultados, seleccionando 15 de ellos. Otro de los recursos utilizados fue Wiley's Obstetrics and Gynaecology hub, en el que gracias a la búsqueda *"preterm labor artificial placenta"* junto con el filtro “10 años” los resultados fueron 112 siendo seleccionados 6. La información obtenida gracias a las búsquedas ya citadas, tanto primarias como secundarias, se completa con fuentes de información como la OMS (muy útil en el apartado de incidencia internacional) y de carácter divulgativo que en algunos casos aportan datos más actuales.

Para concluir, es reseñable, que, en el proceso de selección posterior a las búsquedas realizadas, se han desechado aquellos artículos que no abordaban la prematuridad como entidad patológica, sino que se centraban en otras patologías asociadas.

4 RESULTADOS

4.1 Análisis de la disparidad racial

A lo largo de lo que se conoce como medicina moderna, la prematuridad ha resultado ser un problema de gran relevancia ya que supone la primera causa de muerte en recién nacidos y la segunda causa de mortalidad infantil, por debajo de los 5 años (11).

La comparación internacional resulta complicada por defectos en la recopilación de datos ya que existen grandes diferencias tanto en la población como en el manejo, según el país analizado (40). Sin embargo, en la mayoría de países estudiados, se ha registrado un aumento de las tasas de nacimientos prematuros en los últimos 20 años, tanto en los países industrializados como en los más pobres (19). Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11,9% y 10,6% de todos los nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6,2%) (41). Aunque el incremento se deba sobre todo al avance terapéutico y diagnóstico, existen otros factores que se han relacionado con la tasa de prematuridad como son el factor racial o el socioeconómico. Así, la tendencia ascendente de la tasa de partos

prematuros en EEUU en la década de los 90, fue más significativa entre las mujeres negras no hispanas, un grupo con una tasa de parto pretérmino ya sustancialmente mayor en comparación con otras razas (29), dato que promovió la teoría de una clara predisposición racial a padecer un parto pretérmino.

Como se puede observar en la Figura 4 de Anexos, en el caso de la raza negra la tasa de parto prematuro es casi dos veces superior a la de otros grupos raciales/étnicos (2); ocurriendo más del 60% de los nacimientos prematuros en África y Asia meridional (11,27,42) y siendo Malawi el país con mayor tasa de todo el mundo (18,1%) (3).

El riesgo de parto prematuro, según varios artículos, sería del 14,1% en caso de mujeres de raza negra no hispanas, del 9,7% en la mujer blanca no hispana y del 9,1% en las mujeres hispanas de raza blanca (4,10). Dentro de la diferencia analizada, hay que tener en cuenta un posible sesgo de información, dada la falta de registro de los países con medio y bajo nivel socioeconómico (6). El mayor riesgo de prematuridad se asocia a factores como la pobreza individual y de vecindad, la educación y el estrés materno; sin embargo, el factor más predominante en la diferencia racial es el nivel socioeconómico y las desigualdades sociales y económicas subyacentes (27).

La deficiencia nutricional previa al embarazo tiene influencia en la prematuridad y viene asociada al nivel socioeconómico, por lo que es conveniente trasladarla a la comparativa racial (negra-caucásica) (43). La pobreza a menudo se asocia, también, con mayor riesgo de exposición ambiental. Las familias de raza negra pueden tener tendencia a experimentar niveles más altos de tóxicos que las familias de raza blanca en EEUU, como es el caso del tabaco, plomo y contaminación atmosférica, presentándose por ejemplo en el 17% de los casos en España (44).

No obstante, la asociación entre la raza materna y el parto pretérmino puede no explicarse por completo por los factores sociales y disparidades económicas, ya que, utilizando como casos mujeres de raza negra de alto nivel socioeconómico seguían teniendo más del doble de tasa de nacimientos prematuros que otros grupos étnicos (45). Aunque la exposición al riesgo sea similar para diferentes grupos raciales en una región específica, las manifestaciones fisiopatológicas de los factores de riesgo varían según la etnia (14). Es el caso de la edad materna, según la cual, generalmente, edades menores a 16 años y mayores a 35 producen un 2-4% de aumento en la prematuridad.

Sin embargo, aunque en la raza blanca la incidencia aumente con una edad mayor de 33 años, en la raza negra este aumento se ve en mayores de 27-29 años (4).

Se ha encontrado una variación genética en una región del cromosoma 7 asociada con mayor riesgo al parto prematuro espontáneo en mujeres afroamericanas. Además, en esta población se identificaron polimorfismos de un nucleótido dentro de genes maternos y fetales involucrados en vías inflamatorias y de enfermedades infecciosas (27). Las mujeres afroamericanas pueden padecer un desequilibrio en la respuesta proinflamatoria que parece contribuir al resultado, como se demuestra con una mayor presencia de mediadores inflamatorios (14).

En contextos de ingresos bajos, la mitad de los bebés nacidos alrededor de las 32 semanas mueren por no haber recibido cuidados sencillos y costo-eficaces, como aportar al recién nacido calor suficiente, o no haber proporcionado apoyo a la lactancia materna, así como por no haber administrado atención básica en infecciones y problemas respiratorios. Sin embargo, en los países con ingresos altos, prácticamente la totalidad de estos bebés sobrevive (11).

4.2 Terapia actual

La supervivencia en prematuros ha mejorado en los últimos años gracias a los avances terapéuticos hasta un 29% de supervivencia en bebés de 23 semanas de edad gestacional, alcanzando también una supervivencia del 78% en los neonatos de 26 semanas gestación (5). El manejo terapéutico consta de dos tiempos, en primer lugar, se encuentra el tratamiento profiláctico, cuyo objetivo será la prevención secundaria, es decir, retrasar e impedir que evolucione la gestación a parto prematuro. En segundo lugar, está el tratamiento reactivo cuya importancia radica en reducir la morbimortalidad del trabajo de parto prematuro ya iniciado.

4.2.1 Tratamiento profiláctico

Reconociendo el embarazo como un periodo de riesgo tanto para la gestante como para el feto, es importante un control exhaustivo de ambos. Es necesario, para un correcto manejo, una revisión de los antecedentes de la gestante (obstétricos, médicos y sociales) junto con una datación precisa por ecografía transvaginal. Además, se deben

atender las causas potencialmente reversibles de parto prematuro (46).

Los esfuerzos para prolongar el embarazo se orientan principalmente a un tratamiento óptimo de la enfermedad médica materna cuando la hubiere. Sin embargo, no se ha demostrado que ninguna intervención reduzca definitivamente la incidencia de parto prematuro (3). Tomando como ejemplo la diabetes mellitus, es posible que con el mantenimiento de la euglucemia se pueda prevenir; no obstante, ante una mujer con hipertensión arterial crónica bien controlada no es posible evitar la preeclampsia (2).

Un seguimiento estricto del embarazo con mediciones ecográficas del feto y un mínimo de 8 contactos con profesionales sanitarios a lo largo del embarazo favorecen que se puedan identificar y tratar los factores de riesgo (11). Existen programas de educación y vigilancia que tienen como objetivo capacitar a las gestantes en el reconocimiento de la sintomatología del trabajo de parto prematuro y educarlas sobre los cambios en el estilo de vida, fomentando así el empoderamiento de la mujer. Sin embargo, presenta ciertas dificultades ya que la mayor incidencia de parto prematuro tiende a agruparse en un nivel socioeconómico bajo y el diagnóstico clínico tiene una sensibilidad diagnóstica inferior al 50% (46). Como alternativa se planteó la monitorización uterina en el hogar, la cual demostró ingresos innecesarios, contraindicando su recomendación (47). La atención especializada en una clínica consultiva de prevención, redujo las tasas de parto prematuro espontáneo recurrente (del 63.4% al 48.6%) (48).

Una de las medidas a tomar es el consejo del cese tabáquico, reduciendo el RR de parto prematuro (RR 0.84; 95% CI 0.72 - 0.98) y bajo peso al nacer (RR 0.81; 95% CI 0.70 - 0.94) (10). Otras de las recomendaciones para la embarazada de alto riesgo, son la hidratación (46) y la toma de suplementos nutricionales (ácidos grasos poliinsaturados y una ración de pescado al mes como mínimo) (2). La reducción del estrés y el reposo en cama se prescribe hasta en el 20% de los casos. No obstante, según algunos autores como McCall, “prescribir reposo en cama es inconsistente con los principios éticos de autonomía, beneficencia y justicia” (49). Además, en Canadá, se ha desaconsejado su recomendación debido a los posibles efectos secundarios adversos, como pérdida ósea, tromboembolismo venoso, debilidad muscular y depresión materna (46).

La medida más eficaz ante una paciente con alto riesgo de parto prematuro es la

administración de progesterona. Esta hormona promueve la quiescencia miometrial y la inhibición de citoquinas y prostaglandinas proinflamatorias reduciendo las contracciones uterinas y manteniendo la integridad cervicouterina (1,2). Las indicaciones para pautar progestágenos son un parto prematuro previo y un cuello uterino acortado en la ecografía del segundo trimestre. En caso de detectar una longitud cervical menor de 20 mm antes de la semana 25 de gestación se procederá a iniciar el tratamiento (2,3). El modo de administración varía de un caso a otro. Ante un embarazo único con antecedentes de parto prematuro se administrará semanalmente caproato de hidroxiprogesterona-17 vía intramuscular a partir de la 16-20 semana hasta la semana 36 (46,50). Según la ACOG, en caso de detección vía ecográfica de un cuello uterino acortado en una mujer asintomática, la pauta de administración de la progesterona será vía vaginal y diaria (51,52).

Muchos ensayos aleatorios controlados han confirmado la eficacia de la terapia con progesterona para la prevención del parto prematuro (53). El tratamiento con progesterona, favorece una menor necesidad de oxigenoterapia y menor riesgo de enterocolitis y hemorragia intraventricular (8,10). Además, reduce la tasa de parto prematuro hasta un 45% junto con la reducción de la incidencia del SDRN (8). Otras de las cuestiones que se han planteado es el efecto de este fármaco en gestaciones múltiples. La progesterona no influye en la tasa de estos partos, lo que sugiere que su acción no se relaciona con la distensión uterina (54).

El cerclaje cervical, es otro de los pilares fundamentales en el manejo profiláctico de este proceso, ya que la incompetencia cervical representa un 10% de las causas de parto pretérmino con hallazgo de dilatación cervical sin dinámica uterina (55). En lo que respecta al cerclaje profiláctico, desaconsejado a partir de la semana 24 (46), no existe unanimidad en las indicaciones para su aplicación. Según la historia obstétrica, se tiende a colocar el cerclaje entre las semanas 13 y 16 cuando la mujer tiene historia de dos o más pérdidas fetales por incontinencia cervical o cuando ya fue realizado un cerclaje en el embarazo anterior (1,22). Además, si se detecta ecográficamente una longitud cervical acortada (< 25mm) antes de la semana 24 de gestación, en una mujer con antecedentes de parto prematuro (previo a la semana 34), es posible su recomendación (56,57).

Según los resultados publicados, el cerclaje uterino tiene mayor beneficio cuando el cérvix mide menos de 15mm (2). En caso de mujeres con gestación múltiple y un cuello menor a 25mm, el cerclaje incrementa el riesgo; no teniendo beneficios en las patologías uterinas (30). Aun cumpliendo con las indicaciones descritas, hay situaciones que contraindican la colocación del cerclaje como son la infección intraamniótica o su sospecha, sangrado vaginal relevante, en contexto de patología placentaria; presencia de dinámica uterina, PROM o malformación fetal incompatible con la vida. Es posible, además, que tras la colocación se produzca una laceración cervical en el 13% de los casos (46).

Teniendo en cuenta que la infección intraamniótica es la causa más predominante en el parto prematuro, resulta lógico pensar en la eficacia del tratamiento de las infecciones que llevan a ella. No obstante, ante una infección periodontal o una vaginosis bacteriana su tratamiento no reducirá el riesgo de parto prematuro (10,58).

Añadir que el pesario, medida terapéutica que modifica la inclinación del canal cervical disminuyendo la presión sobre el orificio cervical interno, no muestra diferencias significativas en las tasas de natalidad prematura, según una revisión reciente (59,60).

4.2.2 Tratamiento reactivo

Cuando una mujer gestante acude a urgencias con una sintomatología persistente de parto, y si tras realizar el protocolo diagnóstico se confirma un trabajo real, se debe plantear qué tratamiento reactivo pautar. Es necesaria la evaluación de la agresividad del tratamiento elegido, lo cual depende principalmente de la edad gestacional. Antes de las 32 semanas de gestación, un enfoque agresivo parece razonable debido a las consecuencias neonatales del parto prematuro temprano. Más allá de las 32 semanas, las tasas de morbimortalidad se van pareciendo a las de a término por lo que el tratamiento es más discutible (46).

El protocolo, expresado de manera abreviada, se basará en la administración de fármacos prenatales en ciclos cortos para estimular el desarrollo fetal (sulfato de magnesio y corticoesteroides) y de tocolíticos, para retrasar el parto lo suficiente como para que los ciclos se den por completo (46). A menos que el parto parezca inminente,

se debe evitar un examen vaginal digital porque esto podría aumentar el riesgo de infección, siendo preferible el uso de espéculo estéril o el ecógrafo (61).

4.2.2.1 Corticoides

La finalidad de este fármaco reside en la promoción de la maduración orgánica del feto. Su principal efecto se produce en el sistema respiratorio, en el que promueve la síntesis de surfactante (reduciendo el SDRN), una mayor distensibilidad pulmonar y la disminución de permeabilidad vascular (2). Por otra parte, también posee otros beneficios clínicos que contribuyen a la supervivencia de los recién nacidos muy prematuros sin afectación de raza o sexo, como son el efecto sobre la adaptación neonatal, un aumento de la presión arterial, una mejor transición metabólica, menor incidencia de hemorragia intraventricular, una menor pérdida transdérmica de agua y menor mortalidad en gestaciones de menos de 30 semanas (3,62).

La corticoterapia, según el protocolo de actuación utilizado, será administrada entre las 24 y 34 semanas de gestación en una mujer con trabajo de parto pretérmino real (10). Los corticoides utilizados en este caso son la betametasona (dos dosis intramusculares de 12 mg con 24 horas de diferencia) o la dexametasona (cuatro dosis de 6 mg por vía intramuscular cada 12 horas). No es recomendable la administración si la gestante presenta infección o corioamnionitis o si la cesárea ha sido programada en la semana 34 (63).

Según un estudio de la Red de Investigación Neonatal estadounidense (NICHD) en el que se analizó la rentabilidad de la toma de corticoides entre las semanas 22 y 25, se concluye que la administración resulta claramente beneficiosa a partir de la semana 23 (3). Se pretende concretar el periodo en el que los corticoesteroides resultan útiles, ya que existe discrepancia en los límites establecidos. Mientras que en varios estudios no se pudo llegar a ninguna conclusión para recomendar el uso de corticoides más allá de las 34 semanas de gestación; un estudio español obtuvo un resultado con disminución significativa del coste sanitario general en los prematuros tardíos, por la menor gravedad de los cuadros y las medidas usadas (8). Aunque haya resultados parecidos en otros estudios, no son aún consistentes para un alargamiento de la corticoterapia.

En lo que respecta a los posibles efectos no deseados de estos fármacos sobre los fetos,

numerosos estudios no han mostrado evidencia de daño a largo plazo, particularmente en lo que se refiere a un ciclo único de corticoesteroides administrado a pacientes con menos de 34 semanas de gestación, no objetivando diferencias en las características físicas ni funcionales (64).

Otra de las cuestiones que han sido estudiadas son las diferentes pautas de administración. En lo que respecta a la toma de dosis repetidas semanales, no se redujo significativamente el resultado de la morbilidad primaria, por lo que actualmente no se recomiendan (65). Esta pauta disminuye el uso de técnicas intensivas para las complicaciones respiratorias postparto (3), sin embargo, provoca un bajo peso al nacer, inferior al percentil 10, junto con una reducción significativa de circunferencia craneal con posterior aceleración del crecimiento en las semanas 3 y 5 (66). Por otro lado, es posible administrar una dosis de rescate en la segunda semana siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios (67): ausencia de ruptura de membranas, administración previa de corticosteroides al menos 2 semanas antes y una edad gestacional menor de 33 semanas.

4.2.2.2 Sulfato de magnesio

Junto con la falta de desarrollo pulmonar, la inmadurez del tejido cerebral resulta ser la que mayor tasa de complicaciones conlleva. Por ello es tan importante la neuroprofilaxis, realizada con sulfato de magnesio (68). Los mecanismos subyacentes a este efecto neuroprotector no están bien establecidos; sin embargo, los estudios han indicado varias hipótesis. Entre ellas destacan, la prevención de la neurotoxicidad gracias a una reducción del glutamato extracelular por parte del magnesio o los efectos antiinflamatorios reduciendo el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias (69)

La mayoría de estudios coinciden en que el límite superior de administración reside en las 32 semanas de gestación, previniendo las complicaciones neurológicas (63), teniendo significativamente menos probabilidades de desarrollar parálisis cerebral moderada y severa (del 3.5% al 1.9%; RR, 0.55; IC 95%, 0.32 a 0.95) (3). El protocolo de administración indica que se den 4g de sulfato al 10-20% durante 30 minutos junto con 1g/h de mantenimiento (12h). Para extremar la precaución ante la toma, se realizará la monitorización materna cada 2 horas y un registro cada hora de reflejos

tendinosos profundos y de la frecuencia respiratoria (70).

El seguimiento materno tras la administración del sulfato de magnesio resulta importante porque estas gestantes tienen el doble de riesgo de hipotensión, taquicardia, depresión respiratoria, somnolencia, dolor de cabeza, mareos, sequedad bucal o sed, y visión borrosa; y hasta cinco veces más riesgo de náuseas y/o vómitos, enrojecimiento y sudoración. Estos efectos adversos son transitorios y desaparecen con el cese del tratamiento y como alternativa, una disminución de la dosis administrada podría limitar la aparición de estos efectos secundarios (71). Sin embargo, ante una depresión respiratoria materna, es necesaria la administración de gluconato cálcico (70).

4.2.2.3 Tocolíticos

El objetivo de este tipo de fármacos es únicamente el retraso del nacimiento en las siguientes 48 horas inhibiendo las contracciones miométricas (20). No hay evidencia de que su toma exclusiva mejore los resultados neonatales y perinatales; sin embargo, nos da la posibilidad de un traslado intraútero a un centro de nivel 3 (donde se ofrecen los servicios necesarios para tratar las complicaciones maternas y los bebés de mayor riesgo (2)) junto con la administración de corticoides y sulfato de magnesio (3,10).

El tratamiento con tocolíticos se dará entre las semanas 24 y 34, siendo posible la extensión a la semana 23. A la hora de evaluar su aplicación, se debe sopesar la relación beneficio-riesgo que estos conllevan, como puede ser el deterioro fetal intraútero o los efectos secundarios en la gestante. Para que su administración sea segura, el feto debe encontrarse dentro de la viabilidad (edad gestacional mayor a 23 semanas) con constantes dentro de la normalidad y no debe haber signos clínicos que sugieran infección (3).

Existen casos en los que, aunque se presente una mujer con trabajo de parto inminente, estará contraindicada la toma de tocolíticos, como hipertensión gestacional o preeclampsia, hemorragia intensa o alguna cardiopatía (2). Dentro de las contraindicaciones generales por causas fetales destacan las siguientes: edad gestacional mayor de 37 semanas, anomalías fetales incompatibles con la vida, corioamnionitis y afectación fetal aguda o crónica, que comprometa el estado fetal (3). Además, el uso de tocolíticos en gestaciones múltiples se han correlacionado con un

mayor riesgo de edema pulmonar materno (20).

Es importante la correcta selección del agente tocolítico, ya que se disponen de 5 grupos diferentes con capacidades y efectos adversos distintos que se observan en la Tabla 3 de Anexos: beta-agonistas (terbutalina), antagonistas de calcio (nifedipino), antagonistas de oxitocina (atosiban), inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina) y sulfato de magnesio. Una revisión sistemática evidencia que los inhibidores de la prostaglandinas (inhibidores de la ciclooxigenasa) y los bloqueadores de los canales de calcio son los mejores tocolíticos en base a cuatro criterios: retraso del parto en 48 horas, mortalidad neonatal, SDRN y los efectos adversos maternos (72). En caso de seleccionar nifedipino como tocolítico, no se debe administrar en secuencia o concomitante a otro. Asimismo, no existe evidencia científica de que el sulfato de magnesio realmente inhiba el trabajo de parto pretérmino o disminuya la morbilidad fetal; de hecho, se concluyó que el sulfato de magnesio no es efectivo para retardar el nacimiento prematuro y que su uso se asocia con un aumento de la mortalidad neonatal (73,74). En caso de uso del sulfato de magnesio como neuroprofiláctico, se debe seleccionar otro tocolítico, como la indometacina (2).

4.2.2.4 Antibioticoterapia

El cribado para el *Streptococo del grupo B (Agalactiae)* se realiza en las semanas 35-37 por protocolo, siendo tratada la gestante con antibioticoterapia sólo si resulta positivo. Sin embargo, en caso de presentarse un trabajo de parto prematuro en el que no se ha realizado el screening, se realizará el test y se administrará antibióticos si resulta positivo. Según varios estudios, hubo un aumento en la parálisis cerebral en niños con membranas intactas que recibieron antibióticos profilácticos (RR 1.82, IC 95% 0.99 a 3.34; 3173 niños) (75). A pesar de ello, existen situaciones en las que se pautará antibioticoterapia siempre, como son el screening positivo, padecer bacteriuria prenatal o historia de hijo previo infectado por el *Streptococo Agalactiae* (10).

4.2.2.5 Cerclaje cervical

El cerclaje puede ser establecido por ecografía (siendo un cerclaje terapéutico o secundario) o indicado por exploración física, denominado cerclaje terciario o de

emergencia (55). El cerclaje terapéutico se da en gestantes con antecedentes de parto pretérmino ante la evidencia de acortamiento cervical ecográfico (longitud cervical menor de 25 mm) antes de la semana 26 que aún con tratamiento con progesterona, se objetiva un acortamiento progresivo de la longitud cervical (30).

El cerclaje de emergencia o de rescate, sin embargo, trata de un procedimiento para prolongar la gestación en mujeres asintomáticas con dilatación cervical (>2cm) y/o membranas prolapsadas. Las contraindicaciones para la intervención son similares a las ya nombradas en el apartado de tratamiento tocolítico (56). Para la intervención, según la práctica general establecida, se debe exigir un periodo de espera de hasta 24 horas para la colocación, con reintroducción de las membranas prolapsadas para evitar PROM iatrogénica (56). Sin embargo, algunos expertos abogan por la colocación inmediata (76).

4.2.2.6 Transferencia materna

Los centros de atención se dividen en 3 niveles según el servicio que faciliten. El nivel 1 tratará a madres y lactantes normales y el nivel 2 podrá gestionar las complicaciones maternas y del lactante (con >1500g de peso). Sin embargo, en patologías como la abordada en este trabajo, el recomendado es el nivel 3, donde se tratan los lactantes más pequeños y prematuros y las complicaciones maternas que requieren cuidados intensivos (2). La supervivencia mejora significativamente en los nacimientos en un centro de tercer nivel; con una disminución de la mortalidad de 32% a 15% respecto al parto en servicios de primer nivel (5).

4.2.2.7 Unidad de Cuidados Intensivos

Se debe entender la prematuridad no sólo como una enfermedad que justifica el tratamiento de las lesiones (complicaciones fisiopatológicas de la prematuridad), sino también como un trastorno en el desarrollo del niño. Por ahora, el enfoque profiláctico o preventivo es muy limitado, por lo que conseguir una reducción de la mortalidad se basa en un manejo postparto óptimo (77). Una vez que el trabajo de los ginecólogos ha “terminado”, se traslada a la unidad de reanimación neonatal donde pasará unos días o semanas dependiendo de su estado (13). El tratamiento intensivo de los lactantes

en la prematuridad extrema se ve afectado por factores como el peso, si se trataba de una gestación gemelar o única y de la toma de corticoides prenatales (8).

El tratamiento intensivo se trata de un procedimiento individualizado cuyo equipo médico es multidisciplinar. En primer lugar, se deberán atender a las complicaciones respiratorias, por medio de máscaras de presión positiva continua (CPAP) o la administración de surfactante exógeno intratraqueal precoz o profiláctico. Además, dependiendo de la saturación de O₂, es posible el suministro de oxígeno suplementario a una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 0,3 (13,19). El porcentaje de oxígeno irá en aumento progresivo en caso de que el feto presente menos de 60 latidos por minuto tras 30 segundos de adecuada ventilación con 30% de oxígeno (63). Para evitar los trastornos de termorregulación se dispone de los siguientes recursos: mesas de calor radiante, bolsas de polietileno, cofias de punto o incubadoras radiantes (1). Asimismo, resulta básico el control de la glucemia para evitar trastornos metabólicos. Para ello, se tomará una vía venosa periférica para administración rápida de solución glucosada. Las "incubadoras de lactantes" han sostenido bebés pretérmino de hasta 21 semanas y 6 días (78). Sin embargo, la supervivencia tan prematura no es la norma. Un estudio reciente informó una tasa de supervivencia de tan sólo el 0.7% entre los prematuros nacidos a las 22–23 semanas (79).

Los cuidados intensivos neonatales conllevan, también, riesgos y limitaciones, como es la ventilación mecánica y el daño pulmonar asociado a ella. Asimismo, las ayudas externas para la circulación pueden causar insuficiencia cardíaca al afectar los desequilibrios en el flujo sanguíneo (80) y la alimentación nasogástrica tiene riesgo de enterocolitis necrotizante e infección (79).

4.2.2.8 Otras medidas

Para la reducción de la morbimortalidad es importante una correcta valoración intraparto del estado fetal. Se cuestionó si la cesárea estaba indicada en estos casos, sin embargo, hay evidencia de que el parto por cesárea en las semanas 24 a 36 tiene mayor tasa de mortalidad materna. Por ello, en Estados Unidos han sido prohibidas las cesáreas puramente electivas antes de las 39 semanas (81). Realizar una cesárea presenta mayor probabilidad de incisión uterina vertical, con lo que implica esto en

futuros embarazos, sin beneficios conocidos para el bebé (10,56). El modo adecuado de parto se deberá basar en las indicaciones obstétricas del parto a término (2).

Por otra parte, se plantea el beneficio del retraso de pinzamiento de cordón (82). Esta técnica es definida por un retraso mayor de 30 segundos y hasta 5 minutos. Los beneficios que obtiene son un mayor hematocrito, un mayor volumen circulante y una mayor presión diastólica, obteniendo mejores resultados a los 60-120 segundos y una menor tasa de reanimación neonatal (2).

4.3 Avances terapéuticos: placenta artificial

Aún con el manejo terapéutico comentado anteriormente, la morbimortalidad sigue siendo alta. Los avances en cuidados intensivos neonatales han mejorado la supervivencia y han llevado los límites de viabilidad a las 22 y 23 semanas de gestación, asociándose a enfermedad pulmonar crónica y otras complicaciones de la inmadurez; sobre todo en caso de los nacimientos anteriores a las 28 semanas (83). La displasia broncopulmonar, patología más frecuente en partos pretérminos, se entiende que está relacionada con una interrupción en el desarrollo pulmonar, secundario a la transición prematura de la ventilación líquida a la de gas con el órgano aún inmaduro (84). Para paliar todas las complicaciones que conlleva la prematuridad, actualmente se encuentra en desarrollo un prototipo de placenta artificial, materia de estudio durante más de 50 años (85).

La placenta artificial podría llegar a ser el futuro tratamiento en los fetos con mayor probabilidad de complicaciones, excepto para aquellos con anomalías congénitas específicas, como por ejemplo la hernia diafragmática congénita (86). La principal finalidad de esta posible intervención es la disminución de la morbimortalidad en el parto prematuro, y su población objetivo sería el lactante prematuro extremo de 23 a 25 semanas. A fecha de hoy, no se pretende extender los límites actuales de la viabilidad, sin embargo, es probable que su éxito conlleve un cambio en esta idea (79). La placenta artificial simula la fisiología fetal natural. Se trata, en resumidas cuentas, de un sistema que incorpora un circuito de oxigenación sin bombeo que, a través de una interfaz de cordón umbilical, se haya conectado al feto de un modelo animal, generalmente un cordero. El feto se mantiene dentro de un circuito cerrado de “líquido

amniótico” que reproduce estrechamente el entorno del útero (83).

Este sistema experimental se encontró durante su desarrollo con diversas dificultades. En primer lugar, la placenta artificial provocaba una insuficiencia circulatoria progresiva por desequilibrio de precarga o poscarga, impuesto en el corazón fetal por la resistencia al oxigenador y por la bomba. Para solventar este problema, se diseñó un circuito arteriovenoso sin bomba alguna (83,87). En segundo lugar, se encontraba la prevalente contaminación y sepsis fetal ocasionada por el uso de incubadoras de fluido abierto; que se resolvió añadiendo al diseño piloto un entorno fluido cerrado en el que se intercambia continuamente el líquido. En último lugar, el prototipo inicial padecía de problemas relacionados con el acceso vascular umbilical a causa del espasmo vascular desencadenado por la manipulación (83,87).

Aunque se trata de una materia de investigación desde hace muchos años, tan solo en dos ocasiones se han alcanzado resultados prometedores.

4.3.1 Biobag®

El primer experimento que tuvo buenos resultados fue la Biobag®, diseñado por el Dr. Flake (en el Centro de Investigación Fetal del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP)) con publicación de resultados en 2017, donde el modelo animal empleado fue el cordero. La Biobag® facilita el proceso de ectogénesis parcial, es decir, el desarrollo del feto durante parte del periodo gestacional a partir de la transferencia del útero materno a la placenta artificial (79). El diseño definitivo (Figura 5 de Anexos), que según el Dr. Flake podría integrarse en la práctica clínica en menos de 10 años, actualmente se compone de tres sistemas. En primer lugar, se trata de un circuito arteriovenoso sin bomba. El flujo sanguíneo fetal se impulsa por el corazón exclusivamente, combinado con un oxigenador de muy baja resistencia, que imitaría más fielmente la circulación fetoplacentaria normal. El volumen de sangre placentaria reportado del cordero es de 23,1 a 48,1 ml por kg y para la oxigenación se usa un oxigenador pediátrico; “Quadrox-ID” o “Quadrox Neonatal Oxygenator” con volumen de cebado de 81ml y 38 ml respectivamente. Su uso y elección depende de la edad gestacional, habilitando el desarrollo de corderos dentro del rango de 1 a 3kg. Todos los animales demostraron una estabilidad hemodinámica completa, sin necesidad de

vasopresores o evidencia de acidosis progresiva o insuficiencia circulatoria (83,88)

Además, la Biobag® se trata de un sistema completamente cerrado de un solo uso, que minimiza los volúmenes del líquido estéril, a imitación del líquido amniótico. Consiste en una película de polietileno translúcida y flexible para permitir la monitorización, escaneo y manipulación del feto según sea necesario. Posee un lateral abierto y sellable para la introducción del feto y con varios puertos herméticos para acomodar sondas o cánulas. Tras el traslado del feto, la placenta artificial se coloca en una plataforma móvil de soporte que regula temperatura y presión (83). Este mecanismo resolvió esencialmente el problema de la contaminación, eliminando la neumonía de la patología pulmonar. Sin embargo, en casos con reingreso en la Biobag® hubo mayor nivel de contaminación (79). Este hecho podría eliminarse aumentando la tasa de renovación de líquido e inyectando antibióticos en el líquido de la bolsa diariamente. Gracias a este sistema, se mantienen tanto los pulmones llenos de líquido como la resistencia glótica normal requerida para el mantenimiento de las presiones adecuadas de las vías respiratorias y el desarrollo pulmonar. Además, la deglución fetal de líquido amniótico ayuda a mantener la homeostasis y puede proporcionar una ruta adicional para la nutrición. No obstante, el hecho de que se halle en un ambiente fluido cerrado tiene como consecuencia el limitado acceso al feto por parte de los cuidadores (para el examen físico, extracción de sangre y/o monitorización hemodinámica) (83).

En tercer lugar, para conseguir un adecuado acceso vascular umbilical se utiliza una técnica de canulación de la vasculatura umbilical que mantiene una longitud del cordón nativo de 5–10 cm entre las puntas de la cánula y la pared abdominal, para minimizar los eventos de decanulación y el riesgo de obstrucción mecánica. El espasmo del cordón, efecto secundario de la manipulación, se mitigó mediante una combinación de papaverina tópica, técnica quirúrgica atraumática y mantenimiento del calor y la saturación fisiológica de oxígeno del flujo venoso umbilical. La canulación debe ser un proceso rápido y estudiado para poder realizar una inserción rápida y así, poder iniciar el flujo del circuito en 2 minutos, intervalo de tiempo crítico para la oxigenación del cerebro fetal (84,89).

En el experimento publicado por Flake, se estudiaron 5 fetos de 105 a 108 días de gestación durante 25–28 días, y 3 fetos de 115 a 120 días de gestación durante 20–28

días. La variabilidad entre ellos se basaba en el tipo de canulación. Mientras en unos se canulaba la arteria carótida y la vena umbilical (CA / UV), en otros la arteria y vena umbilicales (UA / UV). El cordón umbilical ofrece el acceso más fisiológico posible; además, los otros vasos requieren una intervención quirúrgica, y no proporcionan un flujo placentario normal, comprometiendo el flujo cerebral. Los corderos UA/UV demostraron niveles de flujo del circuito comparables a lo que se considera el flujo placentario normal a lo largo de experimento y un menor requerimiento de transfusión en relación con los corderos CA/UV. En los corderos CA/UV se observó una disminución progresiva de los niveles de hemoglobina, que finalmente requirió transfusión con un gran volumen de sangre adulta. Este hecho parece ser debido a la producción fetal de eritropoyetina alterada a causa del contenido suprafiológico de O₂ de la sangre UV. La administración de eritropoyetina diaria (6ml/kg 1 por semana) desaceleró la progresión de la anemia y eliminó casi por completo la necesidad de una transfusión de sangre (84,88).

Para evaluar los resultados del experimento se analizaron ciertos valores bioquímicos y biofísicos durante ese periodo y se estudiaron diversos órganos tras la extracción de los fetos. El soporte extracorporeal, como norma general, es causa de inflamación sistémica (90) y su intensidad depende del área de contacto de la sangre y la duración. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el feto, se asocia fuertemente con alteración en el desarrollo orgánico y con lesiones, especialmente cerebrales y pulmonares (91). Los aumentos sostenidos en los niveles de lactato fetal pueden predecir una muerte fetal inminente y proporcionan información adicional sobre los marcadores de eficacia del tratamiento. En el experimento no se detectaron elevaciones significativas en los niveles de diversos marcadores inflamatorios como IL-1 β , TNF- α o IL-6 en sangre fetal. Además, a lo largo del estudio los valores de pH y niveles de lactato fueron normales (91). A través del circuito se le administraba al feto una nutrición adecuada para un correcto desarrollo y maduración orgánica que se basaba en carbohidratos y aminoácidos con trazas de lípidos. Un suministro de oxígeno relativamente más alto junto con infusión de insulina, produjo una mayor tolerancia de los corderos UA/UV a niveles de sustrato más elevados mostrando un crecimiento comparable a los controles con funciones preservadas (79,83).

La evaluación de la maduración orgánica se centró en el tejido pulmonar y cerebral y se realizó mediante análisis morfológico, histológico, bioquímico y funcional. El análisis morfológico pulmonar demostró la progresión de la etapa canalicular (corresponde a las semanas 17-27 de gestación humana y se caracteriza por la formación de acinos, el crecimiento del lecho capilar pulmonar, la diferenciación epitelial y la aparición del surfactante) a la sacular (corresponde a las semanas 28 - 36 de gestación humana, donde se da la formación de los espacios aéreos transitorios, el depósito fibras elásticas en futuros septos secundarios y se continua con la fase alveolar) (92), al igual que los corderos control de la misma edad. Los análisis histológico y bioquímico ofrecieron también resultados similares a los de los corderos control. Funcionalmente, después de la extracción, los corderos se ventilaron fácilmente y eran casi comparables a los corderos de control (83,93).

El tejido cerebral, uno de los sistemas más perjudicados en relación con la prematuridad, tuvo un desarrollo similar a la normalidad. Morfológicamente fue normal, sin diferencias en las proporciones de peso cerebro-cuerpo; con una curva de crecimiento para los corderos mantenidos en la Biobag® similar a la curva esperada. Asimismo, no hubo evidencia de hemorragia o infarto en ninguno de los cerebros de animales. Histológicamente hablando, no hubo ninguna lesión asociada a isquemia, infarto o desmielinización. Los corderos poseían la capacidad de movimiento normal, ciclos de vigilia-sueño normales y no mostraron haber sufrido estrés (93). Para confirmar la correcta maduración se realizaron, además, pruebas de imagen que no evidenciaron isquemia o defectos estructurales. Sin embargo, es importante señalar que existen diferencias evidentes entre la maduración del cerebro del cordero fetal y la maduración del cerebro humano. Se debe tener en cuenta que la maduración del tejido cerebral del cordero es más temprana (70 días) que la del ser humano (83).

Para valorar la función cardíaca se realizaron ecocardiografías, donde se vio un gasto cardíaco fisiológico con flujo del conducto arterioso casi normal. Además, hubo un mantenimiento de la permeabilidad y flujo a través del conducto venoso y del foramen oval (83). La maduración hepática fue valorada tanto por valores bioquímicos como con pruebas de función, con niveles de bilirrubina dentro del rango de normalidad (93).

Una preocupación importante en los recién nacidos prematuros es la hemorragia

intracraneal, cuestión delicada por la necesidad de uso de anticoagulantes en los sistemas de soporte extracorpóreo. Para evitar este daño, se pauta una dosis de heparina sustancialmente menor en comparación con la oxigenación con membrana extracorpórea convencional (ECMO) (94). Sin embargo, también hay evidencia de que la hemorragia de la matriz germinal está relacionada con la ventilación con presión positiva o el uso de inotrópicos. Por lo tanto, un sistema extracorpóreo sin ventilación o vasopresores puede, en sí mismo, reducir la probabilidad de hemorragia(95).

4.3.2 EVE: ambiente extrauterino ex – vivo

El segundo experimento con resultados prometedores fue un proyecto de 2019 australiano-japonés, cuyos principales centros son la Escuela de Salud de la Mujer y la Infancia (Universidad de Australia Occidental (UWA)) y el Centro de Medicina Perinatal y Neonatal (Hospital Universitario de Tohoku (TUH), Japón). Fue un rediseño de su prototipo anterior, cuyos resultados se publicaron en 2017, donde la mortalidad fue mayor de la esperada y el periodo en la placenta artificial menor (96). El diseño de esta placenta artificial es prácticamente igual al analizado previamente, por lo que se describen las diferencias puntuales entre ambos. En la placenta artificial, que denominaron “EVE”, se experimentó con 8 fetos del modelo animal, en este caso oveja, de 95 días de gestación única, lo que equivale a una gestación humana de 24 semanas; durante 120 h, es decir, 5 días (97).

El experimento tuvo unos resultados favorables, con una tasa de supervivencia del 87,5%; sin embargo, un tiempo de tratamiento de 120 horas puede ser demasiado corto para examinar el crecimiento fetal adecuadamente. En lo que respecta al desarrollo fetal, no hubo diferencias significativas en el peso corporal final; obteniendo un peso pulmonar y cerebral en el rango de la normalidad en comparación con los controles. Al terminar el experimento, todos los animales estaban libres de bacteriemia, y sin cambios inflamatorios sistémicos. Además, durante su estancia en la placenta artificial los hemocultivos diarios fueron negativos para el crecimiento aeróbico y anaeróbico y no hubo aumentos en la IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a y monocitos en tejidos pulmonares a igual que en la Biobag® (97).

En la eutanasia postexperimental, no se observaron casos de hemorragia

intraventricular y sólo se identificó lesión de la sustancia blanca en un feto. Aunque este período pueda parecer algo breve para una evaluación de la tasa de supervivencia, aproximadamente el 50% de las muertes en bebés menores de 28 semanas ocurren en las primeras 72 horas y la duración de 5 días del experimento permite establecer la eficacia aguda de esta terapia (97).

La mayor limitación del ensayo, sin embargo, es el pequeño tamaño de muestra y el corto periodo de prueba. Por otro lado, en lo que respecta a limitaciones clínicas, los fetos presentaron una incierta hidronefrosis con expansión de la vejiga. Esta puede darse por la ligadura accidental del uraco durante el cateterismo o por la administración de midazolam que provocaría retención urinaria en prematuros. No obstante, tras el cese del tratamiento los movimientos activos indican que los efectos secundarios son poco probables. Alrededor del 25% de los lactantes prematuros con hipotensión no responden al tratamiento con volumen y fármaco inotrópico, siendo necesaria la administración de hidrocortisona (98). La administración profiláctica de corticoides para evitar la fluctuación de la presión sanguínea puede alterar el desarrollo cerebral (85), siendo la evaluación a largo plazo de los efectos en el feto una cuestión importante a estudio para el futuro (97).

El mayor riesgo de “EVE” en la aplicación médica, al igual que ocurre en la Biobag®, es el riesgo de hemorragia intracraneal por la necesidad de heparinización fetal (99). El estudio enfatiza que los sujetos en los que se probó fueron elegidos para que, en la medida de lo posible, se aproximasen al tamaño y peso de un feto humano cerca del límite de la viabilidad (21-24 semanas de gestación). Lo que implica que los autores anticipan el uso experimental en pretérminos aún no considerados viables (87,96).

Tras la presentación del prototipo de la placenta artificial junto con unos resultados que pueden anticipar su futuro uso como terapia, han salido a la luz diversas cuestiones éticas (100). En primer lugar, se debe aclarar que un “gestateling”, término que se desea instaurar, es un ser humano en gestación ex útero, sin posibilidad independiente para la vida. Además, este proceso es distinto de la ectogénesis completa, creación de un embrión utilizando fertilización in vitro que se gesta por completo en una placenta artificial, que tanta controversia genera (96,101).

La placenta artificial, por el momento, simplemente tiene como objetivo el descenso

de la morbilidad fetal, aunque los beneficios que podría acarrear son diversos. Según los investigadores que han diseñado estos prototipos, por un lado, permitiría que los padres se conectasen con el feto mientras este se desarrolla. Como novedad, los padres tendrían a su disposición un ultrasonido y una cámara de campo oscuro que permite la visualización en tiempo real del feto dentro de su entorno. Además, existe la posibilidad de reproducir sonidos cardíacos y abdominales maternos al feto (83). Otro de los beneficios sería la posibilidad de evitar la interrupción del embarazo por cuestiones médicas que pongan en riesgo la salud materna y fetal (102). Uno de los ejemplos más claros, es el retraso de crecimiento fetal por insuficiencia placentaria, en el que al trasladar el feto a la placenta artificial esos factores que impedían el crecimiento óptimo desaparecen (85). Además, en caso de patologías maternas, podría convertirse en una alternativa en obstetricia para controlar estos embarazos. Un embarazo peligroso, pero deseado, no es del todo raro y las elecciones en la actualidad parecen dolorosamente sombrías. Cuando el embarazo amenaza la vida de una mujer, generalmente se le aconseja la interrupción del mismo. La alternativa actual es que continúe el embarazo con la esperanza de que sobreviva el tiempo suficiente para dar a luz a un niño sano, pero asumiendo el riesgo de que ni ella ni su feto sobrevivan (85,103). Gracias a la placenta artificial, el tiempo en el que la madre está en riesgo se podría reducir, aumentando también, la posibilidad de supervivencia del neonato.

5 DISCUSIÓN

Como bien recogen los registros, la prematuridad sigue resultando un problema prevalente hoy en día. Es cierto que, tras el aumento en su incidencia vivida a partir de los años 90, la tasa de partos prematuros ha descendido; sin embargo, sigue siendo una condición que tiene gran impacto en la sociedad, en ámbitos como la salud o la economía. En la actualidad, son más de 15 millones de bebés los que nacen pretérmino anualmente con las complicaciones que ello conlleva.

El incremento de la prevalencia se atribuye a un mayor uso de técnicas de fertilidad, a los avances terapéuticos y diagnósticos, así como a un factor racial y socioeconómico. El mayor riesgo de la mujer de raza negra a padecer parto prematuro es una evidencia, con una tasa de prematuridad que casi duplica a la del resto de etnias.

El inferior nivel socioeconómico al que están sometidas las gestantes de países en desarrollo conlleva una situación de pobreza, asociada con una mayor tasa de estrés, un mayor déficit educativo y nutricional pregestacional y un mayor riesgo a exposiciones ambientales nocivas. Sin embargo, el riesgo de parto prematuro que presentan las mujeres negras estadounidenses de alto nivel social continúa siendo superior al de las mujeres de otras razas, por lo que han sido estudiados varios mecanismos biológicos que pueden explicar este hecho, como el desequilibrio en la respuesta proinflamatoria debido a variaciones genéticas. Además, la raza negra, desgraciadamente, es la población mayoritaria en países con menor nivel económico, sometiéndose a una limitada detección precoz del embarazo de alto riesgo y a unos tratamientos preventivos y reactivos limitados. En estas áreas geográficas, mueren la mitad de los prematuros de 32 semanas por no disponer de medidas eficientes para su cuidado; mientras que en los países desarrollados la supervivencia a esa edad es prácticamente del 100%.

La falta de eficacia terapéutica preventiva no sólo concierne a países en desarrollo, ya que se podría decir que su objetivo no consiste en reducir la tasa de partos prematuros, sino en el retraso del parto hasta conseguir la viabilidad fetal. Las medidas preventivas disponibles se basan en dos estrategias. Por un lado, evitar factores de riesgo prevenibles, como el cese del hábito tabáquico o el control de patologías maternas. Por otro lado, retrasar el parto utilizando las técnicas disponibles que son principalmente dos: el cerclaje, indicado bajo criterios estrictos, como son gestantes con antecedentes de parto prematuro sin contraindicación, y la progesterona. El resto de medidas, como el pesario, la antibioticoterapia, la monitorización uterina desde el hogar o el reposo relativo no tienen evidencia suficiente de eficacia.

Para establecer un protocolo general de actuación, en primer lugar, es importante clasificar a la gestante en bajo o alto riesgo. Si se presenta una embarazada con antecedente de aborto o parto prematuro, un cuello uterino corto (menor de 20 mm antes de la semana 25) diagnosticado en la primera ecografía transvaginal o gestación múltiple, es considerada una mujer de alto riesgo de parto prematuro, por lo que se plantearía un tratamiento preventivo, siendo la progesterona la terapia de elección. El objetivo de este tratamiento es la supresión de la actividad uterina mediante la

quiescencia miometrial y la inhibición de factores proinflamatorios. Sin embargo, como se puede ver en los registros de prematuridad, la prevención de los partos prematuros no es suficientemente eficaz y no se consigue la esperada disminución de prevalencia.

Por ello, la mayor importancia del tratamiento recae en las medidas reactivas, es decir, en la actuación ante una mujer de parto antes de la semana 37 de gestación. El objetivo de este tratamiento reactivo es la disminución de las complicaciones que la inmadurez orgánica del feto conlleva, como puede ser el SDRN o la muerte. Este tratamiento se basa en la administración de tocolíticos que alarguen el embarazo lo suficiente para poder completar el ciclo de administración de corticoides, con el fin de acelerar la maduración pulmonar principalmente, y de sulfato de magnesio, para la neuroprofilaxis. El cerclaje puede ser una alternativa a los tocolíticos, en el que mediante la sutura del cuello uterino se intenta evitar la incompetencia cervical. Además, se dispone de otras medidas terapéuticas de menor importancia como la antibioticoterapia o retraso del pinzamiento umbilical, que buscan disminuir las complicaciones de la prematuridad.

Según la revisión realizada, la actuación protocolizada en presencia de una gestante con trabajo de parto prematuro real a la que se le ha realizado una exploración física y ecográfica, dependerá de la edad gestacional del feto. Antes de la semana 32 de gestación es necesaria la administración de un ciclo de sulfato de magnesio, con control materno exhaustivo por los posibles efectos adversos, y un ciclo de corticoides. Se debe añadir un tocolítico a esta combinación para tener el tiempo suficiente para completar la pauta. Entre las semanas 32 y 34, la pauta de sulfato de magnesio no es adecuada; por lo que se administrará tratamiento tocolítico para poder realizar un ciclo completo de corticoides.

Aunque, últimamente, se hayan planteado diferentes pautas de corticoterapia, como la de mantenimiento (administración de dosis de corticoides repetidas semanales), solamente la dosis de rescate en mujeres en edad gestacional menor a 33 semanas, en las que la administración previa de corticoides fue al menos 2 semanas antes, parece mejorar la morbilidad neonatal.

Las medidas de mayor importancia para la supervivencia neonatal son la

disponibilidad de una UCI y la transferencia materna a un centro de nivel 3, donde la atención es más especializada con recursos adecuados para el tratamiento del prematuro extremo y de la madre. El tratamiento intensivo tiene un carácter multidisciplinar, donde en primer lugar se tratarán las complicaciones respiratorias seguidas del tratamiento de las alteraciones termorreguladoras o los trastornos metabólicos.

Si bien existe un acuerdo internacional por el que se establece un límite superior de la prematuridad en la semana 37 de gestación, en el caso del límite inferior la variabilidad es mayor, y actualmente es materia en discusión. En este punto, es conveniente realizarse la siguiente pregunta, ¿qué es un feto viable? Según la OMS es aquel con “la cualidad o estado para ser capaz de vivir, crecer y desarrollarse”. Aunque hace años se establecía en una mayor edad gestacional, hoy en día, gracias a los avances en la terapia intensiva, los límites de viabilidad alcanzan las 22 y 23 semanas de gestación.

Por si la respuesta a la pregunta planteada no fuese suficientemente difícil, actualmente se encuentra en experimentación una posible opción terapéutica, que podría revolucionar el concepto de viabilidad fetal. La placenta artificial, proyecto activo en CHOP y UWA-TUH, pretende simular el entorno fisiológico uterino mediante un circuito cerrado de “líquido amniótico” y de oxigenación sin bombeo en el que se halla el feto (cordero en la fase experimental), conectado a través del cordón umbilical. El objetivo principal es la reducción de la morbimortalidad, ofreciendo al neonato un ambiente para poder madurar sus órganos. Según el Dr. Flake, la Biobag®, que podría comenzar a utilizarse en seres humanos en un periodo menor de 10 años, tiene como población objetivo los prematuros extremos de 23 a 25 semanas de gestación. El prototipo actual con mejores resultados posee un sistema circulatorio impulsado exclusivamente por el corazón fetal, evitando la insuficiencia cardíaca congestiva, y se trata de un ambiente cerrado de líquido estéril, que ofrece los requerimientos suficientes al feto para continuar con su desarrollo, disminuyendo al máximo la posibilidad de infección. El acceso vascular óptimo parece ser vía umbilical (arterias y vena umbilicales), que mediante una canulación mínimamente traumática alcanza el flujo placentario normal, en comparación con el resto de accesos experimentados.

Los corderos utilizados son equiparables a una edad gestacional humana, alrededor,

de las 21-24 semanas, lo que consolida la idea de establecer un límite de viabilidad fetal menor al planteado en la actualidad. Asimismo, la placenta artificial, o como lo denomina el grupo de investigación de Australia “EVE” (ambiente extrauterino *ex vivo*), no solo aportaría beneficios para con el neonato, sino que también podría llegar a ser un tratamiento obstétrico alternativo en embarazos de riesgo. Ante un embarazo en el que el feto se encuentra en compromiso por alteraciones placentarias o la vida de la madre corre riesgo por la gestación, se podría llegar a utilizar la placenta artificial como método para acortar el embarazo y reducir los riesgos.

Sin embargo, al ser un concepto tan innovador, tiene como consecuencia un debate ético y ciertas dudas, que deben ser esclarecidas con el establecimiento de unos límites claros y que no dejen ningún vacío legal. El ejercicio de la medicina está en continua evolución, y los principios éticos que han ofrecido orientación para solucionar problemas de esta índole en el pasado pueden ser de utilidad actualmente para valorar los conflictos que la placenta artificial implica.

Según el criterio de la autora de este documento, la placenta artificial es un tratamiento correctivo por lo que deberá limitar su uso a la edad gestacional que sea considerada, en el momento de su integración en la práctica clínica, por el colectivo médico como el límite inferior de la viabilidad fetal, siempre y cuando la edad de los corderos en experimentación sea comparable a esta. Por lo tanto, en el hipotético caso, de que el uso de la placenta artificial pudiera incluirse en la práctica en la actualidad, considero que el límite de uso serían las 22 semanas (viabilidad fetal conseguida hoy en día y “éxito” probado en corderos en esa edad gestacional) en los dos siguientes casos: parto prematuro refractario al resto de tratamientos y embarazo de alto riesgo que ponga en peligro la vida materna o la vida fetal.

Aunque la creación de un ambiente que simula la fisiología fetal natural puede llevar a pensar en una posible ectogénesis completa, se debe aclarar que su objetivo se centra en una ectogénesis parcial, desde la semana 23 de gestación. Sería posible imaginar un futuro en el que los úteros artificiales pudiesen ser una opción a elegir en el estilo de vida de las mujeres, evitando los riesgos del embarazo, pudiéndose incluso replantear el lugar de la mujer en el embarazo natural. ¿Es posible un embarazo donde la mujer no tenga un papel fundamental? Es el caso de la ectogénesis completa donde la

creación del embrión se da por fecundación in vitro para pasar a desarrollarse en la placenta artificial. Este hecho podría llegar a ser tan interesante como comprometido, sobre todo para las parejas de hombres homosexuales.

Ante esta situación, se enfrentan los objetivos de la medicina y ciertos principios éticos. Aunque uno de los principios de la medicina sea la autonomía del paciente, que promueve el respeto por las decisiones libres de cada paciente sin que el personal sanitario las coaccione, deben ser recordados dos de los objetivos de la práctica médica: la prevención de la enfermedad y las lesiones y promoción de la salud; y evitar la muerte prematura y promover la muerte en paz. Teniendo en cuenta lo mencionado, parece que el debate planteado no tiene gran futuro, ya que la placenta artificial se debería de tratar de una terapia que mejorase las condiciones de morbimortalidad expuestas, siendo promotora de salud.

Por otro lado, el uso de la placenta artificial también conllevaría alteraciones en la práctica clínica habitual. Actualmente, desde el punto de vista legal, el periodo de gestación y los problemas que puedan ocurrir en este son responsabilidad del ginecólogo u obstetra, mientras que los cuidados intensivos neonatales caen en manos de los pediatras. ¿En quién deberá recaer la responsabilidad de los problemas que ocurran durante la estancia del neonato en la placenta artificial? La placenta artificial es un sistema cerrado que limita el acceso médico e impide que se realicen intervenciones de emergencia, lo que puede llevar a ciertas complicaciones; por ello, al igual que en la cuestión anterior, se deben establecer bien los límites de uso antes de su inclusión en la práctica clínica. El desarrollo y puesta en marcha de esta opción terapéutica va a dar lugar a un intenso debate ético y posiblemente a plantear más preguntas que respuestas.

Es posible intuir que este tratamiento en desarrollo, con opción de disminuir significativamente la mortalidad, sea un recurso reducido o ausente en países con menor ingreso económico, donde la prevalencia de prematuridad es mayor. Lo que lleva a plantear la siguiente pregunta, ¿son las políticas sanitarias actuales las adecuadas? La globalización, proceso económico que busca alcanzar un único mercado capitalista mundial, tiene impacto en diferentes ámbitos, como el sanitario, donde la salud se convierte, en ocasiones, en un bien económico al que solo unos

cuantos pueden acceder. Sin embargo, teniendo en cuenta los principios éticos de justicia e igualdad, que defienden la idea de tener servicios de salud de óptima calidad accesibles para toda la población de manera equitativa, es posible concluir que sería conveniente un cambio hacia un sistema donde las opciones terapéuticas actuales se igualasen y estuviesen disponibles a nivel mundial. Lo ideal sería lograr una política sanitaria mundial que permitiese implementar un nivel de atención a gestantes y neonatos con recursos básicos similares a los de los países desarrollados, continuando con una adecuada investigación y desarrollo de nuevas terapias, como es la placenta artificial.

Para concluir, según los resultados obtenidos en el documento, se presentan posibles objetivos para futuros estudios. En primer lugar, objetivando los beneficios que puede provocar la placenta artificial, sería interesante plantearse su integración en la práctica clínica, cuando se considere que es el momento oportuno. Sin embargo, para ello, primero es absolutamente necesario establecer los límites de uso de esta terapia para la prematuridad respondiendo a las cuestiones planteadas. La humanidad se encuentra ante un posible avance revolucionario, y el conocimiento y la tecnología deben ser utilizadas conscientemente para no parecerse a una mala película de ciencia ficción, siendo imprescindible una legislación adecuada.

En segundo lugar, sería conveniente continuar con los estudios genéticos ya comentados para la elaboración de un mapa genético común. Gracias al estudio genético de mujeres de diferentes etnias que han padecido parto prematuro podría llegar a explicarse la susceptibilidad a desarrollar nacimiento pretérmino. De esta manera, se elaboraría un nuevo mecanismo de cribado con una identificación del riesgo de la mujer pregestacional, con la consecuente reducción preconcepcional de los factores de riesgo asociados y el inicio de tratamiento preventivo más precoz al actual.

No obstante, considero que definir un plan de salud que busque la mejoría del estado preconcepcional de la mujer puede resultar más accesible. Como se ha expuesto, actualmente la terapia preventiva se apoya principalmente en la disminución de los factores de riesgo que padecen las gestantes, una vez alcanzan este estado; sin embargo, si esta situación se estabilizase previo a la concepción, podría evitarse llegar

a un estado de riesgo. Esta actuación será especialmente interesante en los países en desarrollo. Un plan de salud preconcepcional mejoraría la salud y la calidad de vida de las futuras madres y de sus descendientes y no sólo reduciría las cifras de prematuridad sino también las de otras patologías materno-fetales y neonatales. Este plan contribuiría a la consecución de los objetivos de desarrollo sostenible en relación con la salud materno-infantil planteados por la ONU para 2030.

6 CONCLUSIONES

1. La prevalencia de los partos prematuros actualmente es elevada y sostenida, estableciéndose mayor riesgo en la raza negra debido a factores biológicos y socioeconómicos.
2. El tratamiento reactivo se sustenta en dos pilares: fármacos para un desarrollo orgánico intrauterino precoz y cuidados intensivos neonatales postparto.
3. La placenta artificial permitiría un descenso de la morbilidad neonatal junto con el establecimiento de una fecha de viabilidad fetal menor, por lo que es conveniente concluir con el desarrollo de esta tecnología junto con una legislación adecuada para su introducción en la práctica clínica lo antes posible.
4. Son convenientes futuros estudios en lo que respecta al tratamiento preventivo y al diagnóstico precoz, para optimizar la eficacia terapéutica y preventiva.
5. Es recomendable la instauración de un modelo sanitario mundial basado en la equidad y justicia para alcanzar la disminución de la prematuridad en entornos desfavorecidos equiparándose a las cifras de países desarrollados.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Chandiramani M, Tribe RM, Shennan AH. Preterm labour and prematurity. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2007;17(8):232–8.
2. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Parto prematuro. En: *Obstetricia Embarazos normales y de riesgo.* 2019. p. 647–80.
3. Bolden JR, Grobman WA. Preterm Labor and Delivery. En: Chestnut D, Wong C, Tsen L, Ngan Kee WD, B Yaakov, Mhyre J et al. *Chestnut's Obstetric Anesthesia.* 2020. p. 798–822.

4. Mandy GT, Weisman LE, Kim MS. Incidence and mortality of the preterm infant [Internet]. Uptodate. 2020.
5. Lawson J, Williams T. Outcomes from extremely preterm births. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019;9–10.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2019.09.005>
6. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):3–10.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.001>
7. Spong CY. Defining “term” pregnancy: Recommendations from the defining “term” pregnancy workgroup. *JAMA-J Am Med Assoc*. 2013;309(23):2445–6.
8. Tsimis ME, Al Hamayel NA, Germaine H, Burd I. Prematurity: present and future. *Minerva Ginecol*. 2015;(67):35–46.
9. Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):420–6.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.013>
10. Sayres WG. Preterm Labor. *Am Fam Physician*. 2010;81(4):477–84.
11. Organización mundial de la salud (OMS) [Internet]. 2018 [consulta, 9 dic 2019] Nacimientos prematuros. Disponible en: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth .
12. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):27–32.
13. Simeoni U. Prematuridad: del período perinatal a la edad adulta. *EMC - Tratado Med*. 2014;18(1):1–7.
Disponibile en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(14\)66729-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(14)66729-5)
14. Menon R, Dunlop AL, Kramer MR, Fortunato SJ, Hogue CJ. An overview of racial disparities in preterm birth rates: Caused by infection or inflammatory response? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1325–31.
15. Poulsen G, Barros H, Mortensen L, Cordier S, Correia S, Danileviciute A, et al. Exploring Educational Disparities in Risk of Preterm Delivery: A Comparative

- Study of 12 European Birth Cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(3).
16. Hidalgo-Lopezosa P, Jiménez-Ruz A, Carmona-Torres JM, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Sociodemographic factors associated with preterm birth and low birth weight: A cross-sectional study. *Women and Birth.* 2019;32(6):e538–43.
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2019.03.014>
 17. EURO-PERISTAT. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT: Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [Internet]. 2018. p. 3–180. Disponible en: www.europeristat.com
 18. Cátedra José María Martín Patino de la Cultura del Encuentro. Informe España 2018. Madrid: Universidad Pontificia Comillas. 2018
 19. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337–51.
 20. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):159–72.
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.001>
 21. Briceño-Pérez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:32–7.
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.025>
 22. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes. *Science.* 2015;345(6198):760–5.
 23. Cha J, Bartos A, Egashira M, Haraguchi H, Saito-Fujita T, Leishman E, et al. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions. *J Clin Invest.* 2013;123(9):4063–75.
 24. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):130.e1-130.e6.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.021>

25. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):752–61.
26. Wegorzewska M, Nijagal A, Wong CM, Le T, Lescano N, Tang Q, et al. Fetal Intervention Increases Maternal T Cell Awareness of the Foreign Conceptus and Can Lead to Immune-Mediated Fetal Demise. *J Immunol.* 2014;192(4):1938–45.
27. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):68–73.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
28. Grobman WA. Making sense of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(2):99–100.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.11.002>
29. Glover A V, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;23(2):126–32.
30. Ghandehari H, Glanc P. Cervical Ultrasound and Preterm Birth. En: Rumack CM; Levine D. *Diagnostic Ultrasound.* 2018. 1495–1510 p.
31. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):61–6.
32. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, David AL, Bennett PR, et al. Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1168–76.
33. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18–31.
34. Jwala S, Tran TL, Terenna C, McGregor A, Andrel J, Leiby BE, et al. Evaluation of additive effect of quantitative fetal fibronectin to cervical length for prediction

- of spontaneous preterm birth among asymptomatic low-risk women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(8):948–55.
35. Iams JD, Grobman WA, Lozitska A, Spong CY, Saade G, Mercer BM, et al. Adherence to criteria for transvaginal ultrasound imaging and measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):365.e1-365.e5.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.032>
 36. Kuhrt K, Smout E, Hezelgrave N, Seed PT, Carter J, Shennan AH. Development and validation of a tool incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):104–9.
 37. Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1185–92.
 38. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, et al. Placental alpha microglobulin-1 compared with fetal fibronectin to predict preterm delivery in symptomatic women. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1183–91.
 39. American College of Obstetricians, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2):372–9.
 40. Kelly LE, Shah PS, Hakansson S, Kusuda S, Adams M, Lee Sk, et al.. Perinatal health services organization for preterm births: a multinational comparison. *J Perinatol.* 2017;37:762–8.
 41. Beck S, Daniel W, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris J, et al. Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. Ginebra: OMS; 2015;31–38.
 42. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108–12.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.864>

43. Dunlop AL, Kramer MR, Hogue CJR, Menon R, Ramakrishan U. Racial disparities in preterm birth: An overview of the potential role of nutrient deficiencies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1332–41.
44. Arroyo V, Díaz J. Premature births in Spain: Measuring the impact of air pollution using time series analyses. *Sci Total Environ*. 2019;660:105–14.
45. Burris HH, Collins JW, Wright RO. Racial/ethnic disparities in preterm birth: Clues from environmental exposures. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):227–32.
46. Costantine MM, Saad A, Saade G. Obstetric Management of Prematurity. En: Martin, RJ. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2020. 312–345 p
47. American College of Obstetricians, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1308–17.
48. Manuck TA, Henry E, Gibson J, Varner MW, Porter TF, Jackson GM, et al. Pregnancy outcomes in a recurrent preterm birth prevention clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):320.e1-320.e6.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.011>
49. McCall CA, Grimes DA, Lyerly AD. “Therapeutic” bed rest in pregnancy: Unethical and Unsupported by Data. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1305–8.
50. Lee C-S, Cheng AT-A. Prevention of Preterm Parturition. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1860–1.
51. Buitrón-García FR, Bailón-Uriza R, Santoyo-Haro S, Díaz-Sánchez V. Evidencias en indicaciones de la progesterona. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(8):489–97.
52. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:217–24.
53. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and

- preterm birth prevention: Translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):376–86.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.03.010>
54. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: A double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):221.e1-221.e8.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.042>
55. Murillo C, Cobo T, Ferrero S, Ponce J, Palacio M. Protocolo: Cerclaje uterino. *BCNATAL.* 2018;1–10.
56. Pathways-NICE. Preterm labour and birth overview. *Natl Inst Heal Care Excell.* 2019;(August):1–12.
57. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacós E, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Am J Perinatol Reports.* 2018;8(1):e43–e50.
58. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. Correction to : The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):1–19.
59. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, D’Antonio F, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(24):2918–25.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1268595>
60. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535–43.
61. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Simhan HN. Management of preterm labour. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):155–64.

62. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):62–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.007>
63. Bose C, Carlo W, Gyte G, Crowther C, Rand L, Lawn J, et al. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015. p. 1–108. Disponible en: www.who.int/reproductivehealth
64. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):1–187.
65. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a “rescue course” of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):248.e1-248.e9.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.021>
66. Battin M, Bevan C, Harding J. Growth in the neonatal period after repeat courses of antenatal corticosteroids: Data from the ACTORDS randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):99–106.
67. Jelting Y, Weibel S, Afshari A, Pace NL, Jokinen J, Artmann T, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):1–156.
68. Committee on Obstetric Practic. ACOG Committee Opinion No.455: Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):669–71.
69. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: Overview of clinical evidence. *Neural Regen Res.* 2018;13(12):2044–9.
70. Cobo T, Ferrero S, Palacio M. PROTOCOLO : Amenaza de Parto Pretérmino. *Hospital Clinic Barcelona .* 2014;1–11.
71. Bain ES, Middleton PF, Yelland LN, Ashwood PJ, Crowther CA. Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium

- sulphate for preterm fetal neuroprotection: The IRIS randomised trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(5):595–603.
72. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:1–16.
 73. Crowther CA, Brown J, Mckinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):1–115.
 74. Ortiz-Ruiz ME, Labrador ÁM, Ayala Yáñez R. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC.* 2010;55(2):85–91.
Disponible en: www.medigraphic.org.mx
 75. Shepherd E, Ra S, Middleton P, Makrides M, Mcintyre S, Badawi N, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(8):1–80.
 76. Abu Hashim H, Al-Inany H, Kilani Z. A review of the contemporary evidence on rescue cervical cerclage. *Int J Gynecol Obstet.* 2014;124(3):198–203.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.08.021>
 77. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JAF. Prematurity: An Overview and Public Health Implications. *Annu Rev Public Health.* 2011;32(1):367–79.
 78. Azad K, Mathews J. Preventing newborn deaths due to prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;36:131–44.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.06.001>
 79. Romanis EC. Artificial womb technology and the frontiers of human reproduction: Conceptual differences and potential implications. *J Med Ethics.* 20AD;44(11):751–5.
 80. Couzin-Frankel J. Fluid-filled 'biobag' allows premature lambs to develop outside the womb. Vol. 25, *Science.* 2017.

81. White SW, Newnham JP. Is it possible to safely prevent late preterm and early term births? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):33–6.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.006>
82. Raju TNK, Singal N. Optimal Timing for Clamping the Umbilical Cord. *Clin Perinatol.* 2013;39(4):1–15.
83. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, McGovern PE, Mejaddam AY, Flake AW, et al. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun.* 2017;1–15.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15112>
84. Hornick MA, Davey MG, Partridge EA, Mejaddam AY, McGovern PE, Flake AW, et al. Umbilical cannulation optimizes circuit flows in premature lambs supported by the EXTra-uterine Environment for Neonatal Development (EXTEND). *J Physiol.* 2018;596(9):1575–85.
85. Sahoo T, Gulla KM. Artificial placenta: Miles to go before I sleep.... *Am J Obstet Gynecol.* 2019;368–9.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.037>
86. Mychaliska GB. The Artificial Placenta: Is Clinical Translation Next? *Pediatr Pulmonol.* 2016;176(10):139–48.
87. Davis RP, Bryner B, Mychaliska GB. A paradigm shift in the treatment of extreme prematurity: The artificial placenta. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):370–6.
88. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, Flake AW. An Extrauterine environment for neonatal development: Extending fetal physiology beyond the womb. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(6):404–9.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.04.006>
89. Sobotka KS, Morley C, Ong T, Polglase GR, Aridas JDS, Miller SL, et al. Circulatory responses to asphyxia differ if the asphyxia occurs in utero or ex utero in near-term lambs. *PLoS One.* 2014;9(11):1–5.
90. Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Takewa Y, Tatsumi E. A novel small animal

- extracorporeal circulation model for studying pathophysiology of cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs*. 2015;18(1):35–9.
91. Miura Y, Saito M, Usuda H, Woodward E, Matsuda T, Kannan PS, et al. Ex-vivo uterine environment (EVE) therapy induced limited fetal inflammation in a premature lamb model. 2015. p. 1–17.
 92. Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. *Soc Chil Neumol Pediatría*. 2016;11(2):148–55. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl>
 93. Rossidis AC, Angelin A, Lawrence KM, Baumgarten HD, Kim AG, Mejaddam AY, et al. Premature Lambs Exhibit Normal Mitochondrial Respiration after Long-Term Extrauterine Support. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(5):306–12.
 94. Miura Y, Matsuda T, Usuda H, Watanabe S, Kitanishi R, Saito M, et al. A Parallelized Pumpless Artificial Placenta System Significantly Prolonged Survival Time in a Preterm Lamb Model. *Artif Organs*. 2016;40(5):E61–8.
 95. Schoberer M, Arens J, Erben A, Ophelders D, Jellema RK, Kramer BW, et al. Miniaturization: The clue to clinical application of the artificial placenta. *Artif Organs*. 2014;38(3):208–14.
 96. Romanis EC. Artificial womb technology and clinical translation: Innovative treatment or medical research? *Bioethics*. 2019;1–11.
 97. Usuda H, Watanabe S, Saito M, Sato S, Fee E, Musk GC, et al. Successful use of an artificial placenta to support extremely preterm ovine fetuses at the border of viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):69.e1-69.e17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.001>
 98. Verma RP, Dasnadi S, Zhao Y, Chen HH. A comparative analysis of ante- and postnatal clinical characteristics of extremely premature neonates suffering from refractory and non-refractory hypotension: Is early clinical differentiation possible? *Early Hum Dev*. 2017;113:49–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.07.010>
 99. Bryner BS, Mychaliska GB. ECLS for preemies: The artificial placenta. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):122–9.

100. Chan S. Research Translation and Emerging Health Technologies: Synthetic Biology and Beyond. *Health Care Anal.* 2018;26(4):310–25.
101. Romanis EC. Artificial womb technology and the significance of birth: Why gestatlings are not newborns (or fetuses). *J Med Ethics.* 2019;45(11):727–9.
102. Romanis EC. Partial ectogenesis: Freedom, equality and political perspective. *J Med Ethics.* 2020;46(2):89–90.
103. Walker P. Baby delivered early to allow mother's cancer treatment dies. Vol. 20, *The Guardian.* 2015.

8 ANEXOS

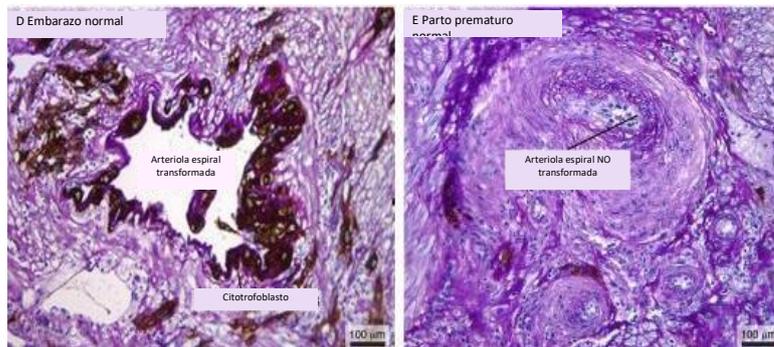
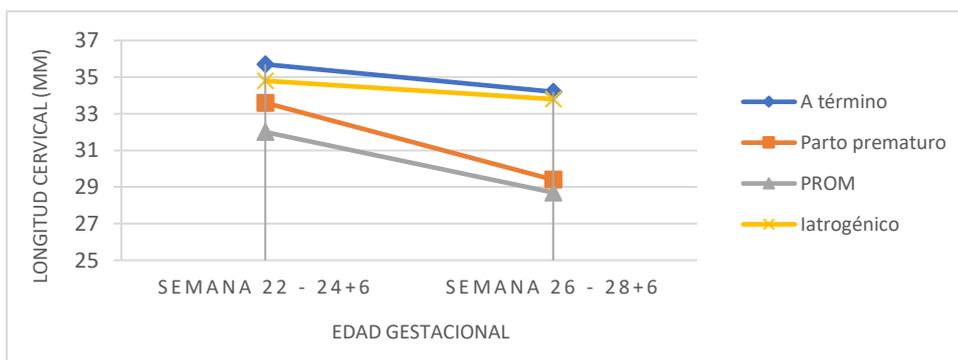


Figura 1. Comparación histológica (tinción PAS) de la interfaz materno-fetal en embarazo normal y prematuro. **Modificado de Romero et al., 2015(22).**

D- Arteria espiral transformada por citotrofoblastos positivos a la citoqueratina 7 en un parto normal.

E- Fracaso de la transformación fisiológica de una arteria espiral en una paciente con trabajo de parto prematuro.



	A término	Parto prematuro	PROM	Iatrogénico
Semana 22 - 24+6	35.7 IC 95% (35.4-36.1)	33.6 IC 95% (32.0-35.2)	32.0 IC 95% (30.4-33.6)	34.8 IC 95% (32.9-36.7)
Semana 26 - 28+6	34.2 IC 95% (33.9-34.5)	29.4 IC 95% (27.6)	28.7 IC 95% (35.4-36.1)	33.8 IC 95% (35.4-36.1)

Figura 2 y Tabla 1. Longitud del cuello uterino medido según edad gestacional (24). Longitud cervical a las 22-24 semanas de gestación y consiguiente velocidad de acortamiento cervicouterino en mujeres que presentan trabajo de parto prematuro o rotura prematura de membranas pretérmino después de las 28 semanas, en comparación con las mujeres que dieron a luz a término o pretérmino por indicación médica.

Pruebas	Gestante alto riesgo asintomática	Gestante sintomática
Longitud cervical	+	+
fFN	+	+
Longitud cervical + fFN	++	++
PIGFBP-1		+
PAMG-1		+

Tabla 2 . Esquema de las pruebas predictivas del parto prematuro único espontáneo (12). fFN, fibronectina fetal; PIGFBP-1, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina fosforilada-1; PAMG-1, alfa-macroglobulina-1 placentaria. + : magnitud del uso de la prueba.

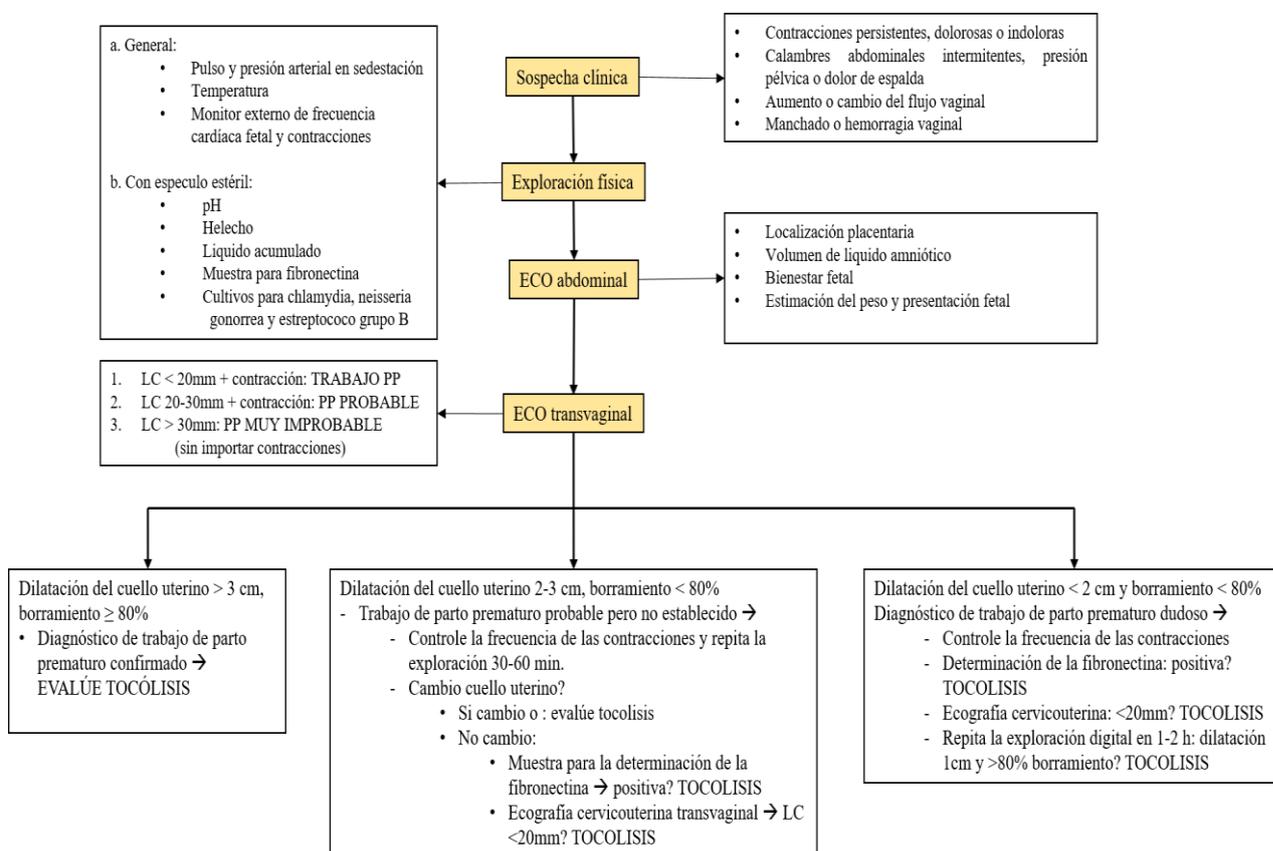


Figura 3. Protocolo de actuación ante una mujer gestante con clínica de parto prematuro. LC, longitud cervical. Plan de actuación según la revisión sistemática realizada por Hyagriv N. Simhan et al. (2).

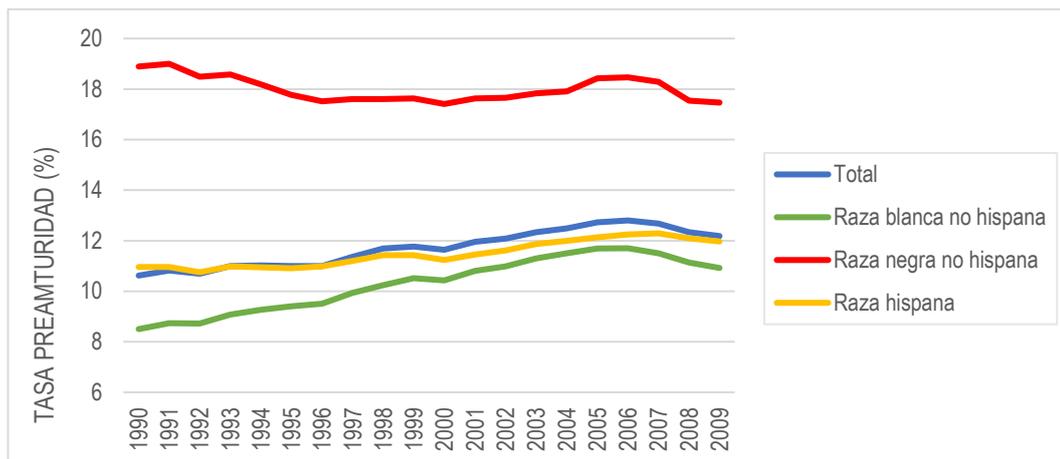


Figura 4. Tasas de prematuridad de los Estados Unidos según las diferentes razas desde 1990 hasta 2013

(2) Incremento en la incidencia de partos prematuros hasta principios de los 2000 con posterior descenso.

(Modificado de Simhan HN et al.)

TOCOLÍTICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS MATERNOS	EFECTOS ADVERSOS FETALES	CONTRAINDICACION
INHIBIDORES CICLOOXIGENASA (Indometacina)	Unión a ciclooxigenasa de forma reversible, reduciendo la síntesis de prostaglandinas (mediadores finales de las contracciones uterinas)	<ul style="list-style-type: none"> - Clínica digestiva leve - Hemorragia digestiva - Prolongación tiempo de hemorragia - Asma 	<ul style="list-style-type: none"> - Constricción intrauterina del conducto arterioso: resolución 24h postsupresión de FC - Oligohidramnios: por disminución inhibición de hormonas antidiuréticas (PG) y por disminución de flujo renal. - Hipertensión pulmonar neonatal: uso a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> - Materna: nefropatía y hepatopatía, enfermedad ulcerosa activa, hipertensión mal controlada, asma, trastornos plaquetarios u oligohidramnios. - Fetal: síndrome transfusión gemelo-gemelo y defectos cardiacos dependientes del conducto arterioso
SULFATO DE MAGNESIO	Inhibición de la actividad miometrial, compitiendo con la entrada de Ca por los canales de Ca al miocito, lo que reduce la frecuencia de la despolarización del músculo liso	<ul style="list-style-type: none"> - Debilidad muscular general - Cefalea - Rubor - Diplopia - Acortamiento respiración 	<ul style="list-style-type: none"> - Letargia - Hipotonía - Depresión respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> - Miastenia gravis
BETA-AGONISTAS (Terbutalina)	Incremento de adenilato ciclasa en el ciclo de la adenosin monofosfato, disminuyendo la contractilidad uterina (B2)	<ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Malestar torácico - Palpitaciones - Temblor - Cefalea - Hipopotasemia - Hiperglucemia - Edema pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Fetal: taquicardia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrofia septal y miocárdica e isquemia miocárdica - Neonatal: taquicardia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hipotensión 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mal controlada (gestacional o pregestacional) - Hipertiroidismo materno mal controlado - Arritmias

TOCOLÍTICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS MATERNOS	EFECTOS ADVERSOS FETALES	CONTRAINDICACION
ANTAGONISTAS DE CALCIO (Nifedipino)	Bloqueo de entrada de Ca (calcio) por la membrana celular e inhibición de salida de Ca por el retículo sarcoplásmico	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión - Cefalea - Rubor - Mareo - Infarto de miocardio 	<ul style="list-style-type: none"> - No se han observado efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad renal - Enfermedad cardíaca - Hipotensión materna
ANTAGONISTAS OXITOCINA (Atosiban)	Antagonización de la oxitocina, responsable de contracciones por inducción de trifosfato de inositol (que se une a retículo sarcoplásmico liberando Ca en citoplasma)	<ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Hipersensibilidad en zona de inyección 	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de la tasa de muerte de feto o lactante 	<ul style="list-style-type: none"> - No existen contraindicaciones absolutas

Tabla 3. Resumen del mecanismo de acción junto con los efectos adversos (maternos y fetales) y las contraindicaciones de los tocolíticos disponibles ante amenaza de parto prematuro (2,3,10,20)

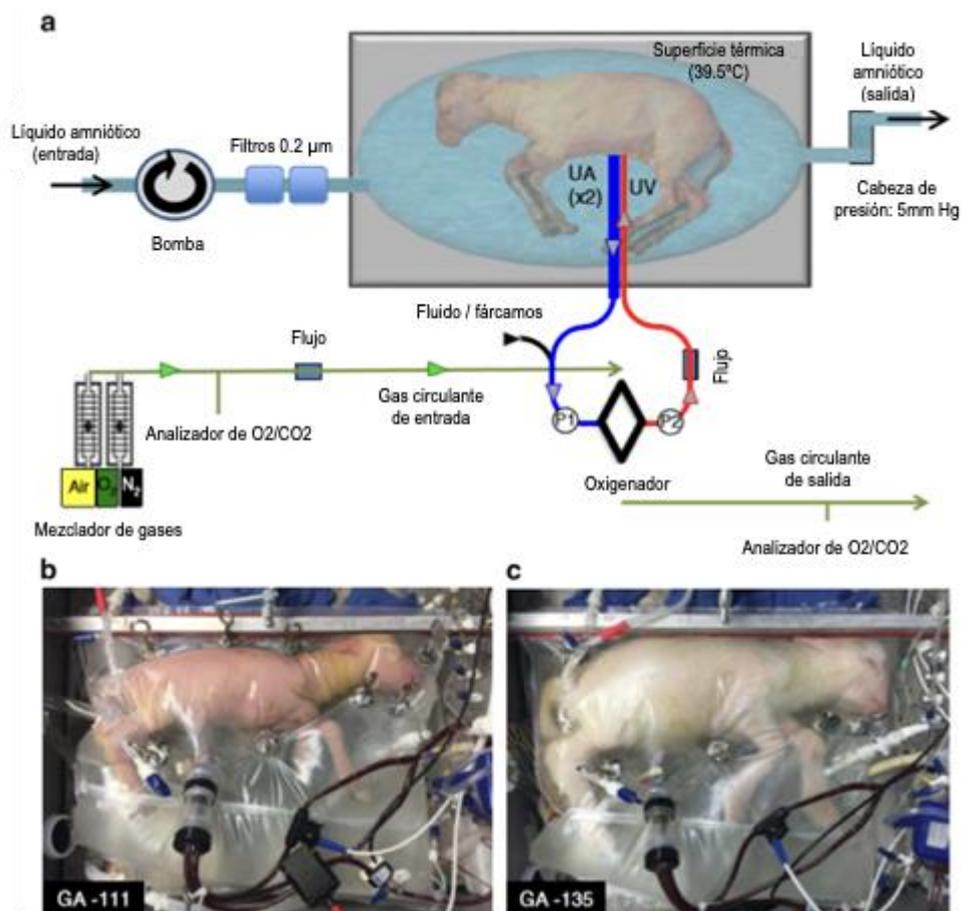


Figura 5. Diseño del sistema Biobag (83) (Modificado de Partridge EA et al.). (a) Componentes del circuito con oxigenación sin bombeo y circulación arteriovenosa umbilical en entorno fluido cerrado. (b) Cordero canulado de 107 días de gestación en el día 4 en dispositivo Biobag (c) Mismo cordero de la imagen B en el día 28 de Biobag, ilustrando el crecimiento y la maduración.