

**RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 138 -IETSI-ESSALUD-2018**

Lima, 27 DIC 2018

VISTOS:

La Carta N° 320-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2018 y el Informe N° 011-DGPCFVyTV/2018, mediante los cuales la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Parto Pretérmino", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015, define al IETSI como el órgano desconcentrado responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la Red Prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, el inciso j) del artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, establece como una de las funciones del IETSI el evaluar y aprobar Guías de Práctica Clínica, así como elaborar las mismas, en caso se traten de temas priorizados en EsSalud;

Que, asimismo, el inciso f) del artículo 16 del referido Reglamento establece como función de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las Guías de Práctica Clínica priorizadas;

Que, con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de Guías de Práctica Clínica en los establecimientos de salud públicos del sector salud a través de un marco y herramientas



metodológicas necesarios, que permitan la elaboración de una Guía de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, se aprobó la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016, "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud", que establece las normas, criterios y procedimiento que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, de acuerdo a la normativa sectorial que regula la elaboración de las mismas;

Que, el numeral 7.2.4 de la mencionada Directiva refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante los documentos del visto, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Parto Pretérmino", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos, indicando que se ha respetado los criterios referidos a la pertinencia de la guía, estructura de presentación, rigurosidad en su elaboración, calidad metodológica y utilización de tecnologías sanitarias autorizadas por EsSalud;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR**, la "Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Parto Pretérmino", que, en sus versiones extensa, corta y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER**, que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia realice las acciones correspondientes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.



INT: 8300/2016/3621

Dra. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)(e)
EsSalud



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

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 20

Diciembre 2018

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

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

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

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

Revisor Clínico Gineco Obstetra

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

Revisor Clínico Neonatólogo

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

Revisor Externo

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

Conflicto de intereses

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

Financiamiento

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

Citación

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

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

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

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

I.	FINALIDAD	6
II.	OBJETIVOS	6
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	6
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	6
	a. Nombre y código de CIE-10	6
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	6
	a. DEFINICIÓN.....	6
	b. ETIOLOGÍA	7
	c. FISIOPATOLOGÍA.....	7
	d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	7
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	7
	a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO	7
	b. MANEJO	9
	c. COMPLICACIONES	13
	d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
	e. FLUJOGRAMAS	14
VII.	ANEXOS	15
	a. Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	15
	b. Anexo N° 2: Desarrollo metodológico	19
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

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

VERSION CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de las pacientes con riesgo de parto pretérmino o con parto pretérmino.

II. OBJETIVOS

- Brindar recomendaciones para la prevención y manejo del PPT, con el fin de contribuir a reducir las complicaciones y la mortalidad asociadas a esta condición

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con riesgo de PPT, en síntomas de PPT o que hayan tenido PPT.

Las recomendaciones serán aplicadas por médicos ginecólogos, pediatras, neonatólogos, emergenciólogos, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores, médicos generales, obstetras, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de gineco-obstetricia, y servicios o unidades de emergencia, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Evaluación y manejo de sepsis

a. Nombre y código de CIE-10

- Trabajo de parto prematuro con parto prematuro (O60.1)
- Otros recién nacidos pretérmino (P07.3)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

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

problema de salud pública, que está en aumento, y se asocia a mortalidad y morbilidad neonatal (2).

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

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

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

b. ETIOLOGÍA

No se formularon recomendaciones al respecto

c. FISIOPATOLOGÍA

No se formularon recomendaciones al respecto

d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los principales factores de riesgo son antecedentes de PPT espontáneo y cérvix corto identificado en ecografía transvaginal. El reconocimiento y manejo de estas entidades se detallan en las recomendaciones para la pregunta 1.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Prevención del parto pretérmino

Brindar información y apoyo a gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o en quienes haya sido necesario planear un PPT (así como a sus familiares), que incluya:

- Dar información oral y escrita.
- Describir los síntomas y signos de la labor de PPT.
- Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer.
- Dar información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se deberán expresar las cifras como frecuencias naturales (ej. 1 en 100).
- Informar sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado.
- Informar sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT.
- Informar sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT).
- Informar sobre cómo la gestante puede establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema.

- Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales.
- Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra.
- Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos.

Punto de buena práctica clínica

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

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

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia moderada

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

Punto de buena práctica clínica

Diagnóstico de parto pretérmino

En gestantes con síntomas sugerentes de RPM pretérmino, realizar especuloscopia y, de observarse líquido amniótico, diagnosticar RPM pretérmino sin realizar otras pruebas para confirmar el diagnóstico de RPM.

Punto de buena práctica clínica

En las pacientes en quienes no se observa pérdida de líquido amniótico al examen con espéculo, se sugiere complementar con otras pruebas de ayuda diagnóstica, y manejar en base al criterio del médico tratante.

Punto de buena práctica clínica

En gestantes con síntomas de labor de PPT (contracciones uterinas) y membranas intactas, recomendamos realizar ecografía transvaginal para medir la longitud cervical.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Si la longitud cervical es menor a 15mm, recomendamos seguir el protocolo de PPT.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Si la longitud cervical se encuentra entre 15 a 30mm, recomendamos considerar seguir el protocolo de PPT.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Si la longitud cervical es mayor a 30mm, sugerimos no seguir el protocolo de PPT.

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Las ecografías deben ser realizadas por profesional médico entrenado y con experiencia en medición de longitud cervical.

Punto de buena práctica clínica

En todas gestantes con sospecha de PPT y edad gestacional menor a 30 semanas, es preferible seguir el protocolo de PPT.

Punto de buena práctica clínica

b. MANEJO

Antibióticos profilácticos antes del parto

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

Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia moderada

En gestantes con RPM pretérmino recomendamos administrar antibióticos.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja

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

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia moderada

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

Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia moderada

En gestantes con RPM pretérmino, en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral.

Punto de buena práctica clínica

En gestantes con RPM pretérmino se debería monitorizar la presencia de signos de corioamnionitis y otras infecciones. Para ello, se debe combinar la evaluación clínica con proteína C reactiva, leucocitos y medición de latidos fetales con cardiotocografía. Tener en cuenta que cada prueba por separado no es suficiente para confirmar o excluir la infección intrauterina.

Punto de buena práctica clínica

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

Punto de buena práctica clínica

Uso de corticosteroides

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada

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

Recomendación condicional en contra. Calidad de la evidencia muy baja

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja

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

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia baja

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

Punto de buena práctica clínica

Prevención de desorden neurológico en RN pretérmino

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja

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

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia baja

En los dos casos mencionados, la posología del sulfato de magnesio endovenoso será la siguiente: 4g en bolo en 15 minutos, seguido por 1g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas (lo que suceda primero).

Punto de buena práctica clínica

En mujeres que están recibiendo sulfato de magnesio, monitorizar signos clínicos de toxicidad de magnesio por lo menos cada 4 horas, incluyendo reflejos profundos (ej. patelares), estado del sensorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión

arterial y diuresis. Si la mujer tiene o desarrolla signos de toxicidad por sulfato de magnesio, monitorizar más frecuentemente la toxicidad y considerar reducir su dosis.

Punto de buena práctica clínica

Tratamiento con tocolíticos

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

Recomendación condicional a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) son los agentes tocolíticos de primera elección.

Punto de buena práctica clínica

Después de 48 horas de terapia tocolítica, no indique terapia de mantenimiento tocolítica con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, puede considerar terapia tocolítica de mantenimiento con progesterona vía vaginal.

Punto de buena práctica clínica

Indicación para finalizar el parto (presentación podálica)

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Manejo del recién nacido pretérmino

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Si un RN PT debe ser alejado de la madre para resucitación o hay sangrado materno significativo o cualquier otra emergencia que lo amerite, considerar ordeñar y clampar el cordón lo antes posible.

Punto de buena práctica clínica

Posicionar al RN a la altura de o por debajo de la placenta antes de clampar el cordón.

Punto de buena práctica clínica

Como parte del cuidado de RN con peso al nacer < 2000 g, sugerir el uso del método de “mamá canguro” apenas el RN esté clínicamente estable. Si no es posible realizar este método de “manera continuada”, también es útil realizarlo de “manera intermitente”.

Punto de buena práctica clínica

Si el RN con peso al nacer < 2000 g no puede recibir el método de “mamá canguro”, brindarle atención en un ambiente termo-neutral, ya sea con radiadores de calefacción o incubadoras.

Punto de buena práctica clínica

Durante la estabilización y transferencia del RN PT de 32 semanas o menos a unidades especializadas, envolverlo con cobertor plástico para prevenir hipotermia.

Punto de buena práctica clínica

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja

La terapia con presión positiva continua en vía aérea debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de SDR en RN PT.

Punto de buena práctica clínica

Considerar administrar terapia de reemplazo con surfactante de rescate temprano (derivado de animales o sintéticos con proteínas) en las primeras 2 horas después del parto en RN PT con SDR, cuando sean atendidos en establecimientos de salud con capacidad de manejo.

Punto de buena práctica clínica

No se debe administrar surfactante de manera profiláctica (antes del inicio del SDR en RN PT).

Punto de buena práctica clínica

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

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

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

Punto de buena práctica clínica

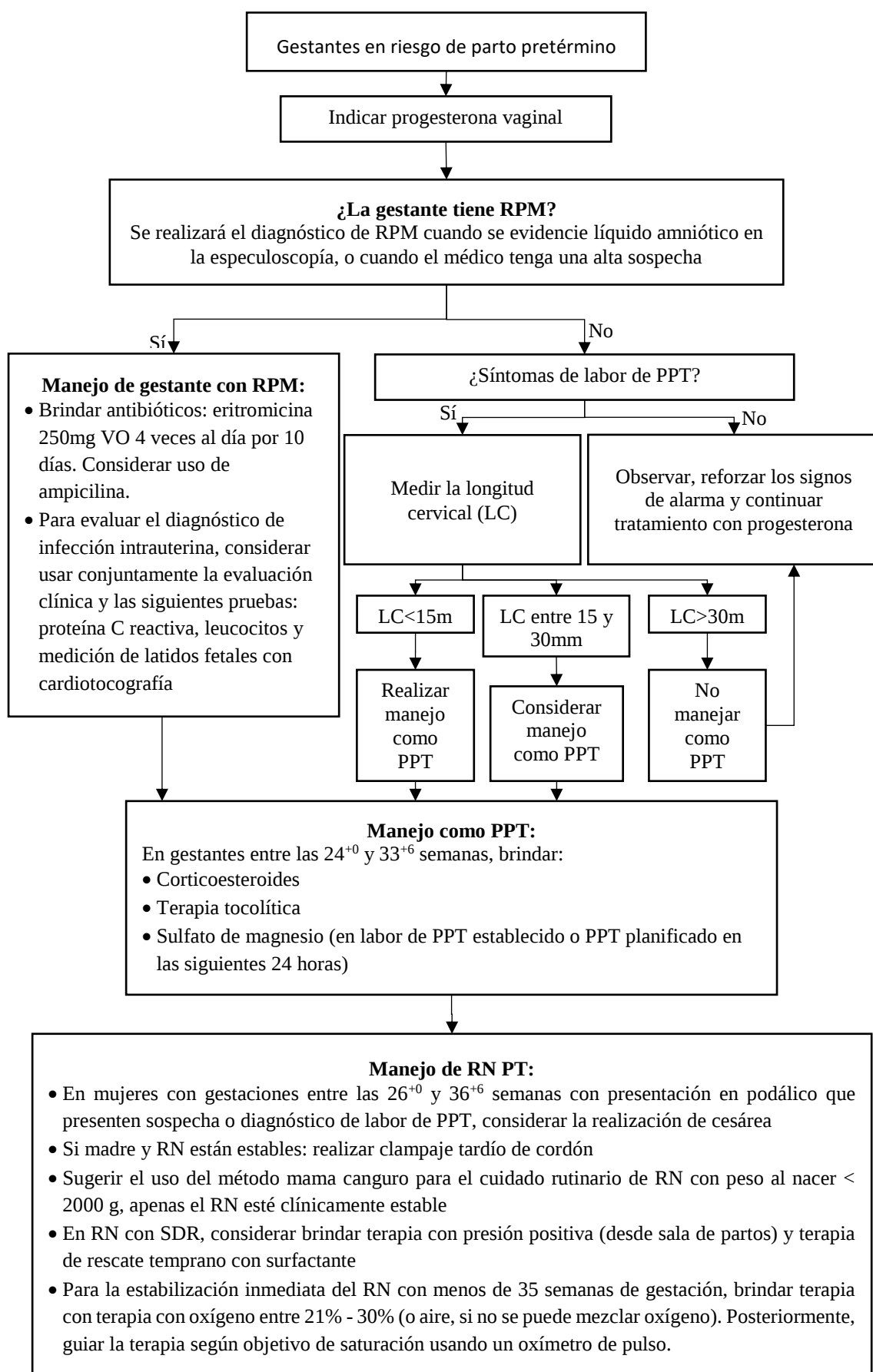
c. COMPLICACIONES

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. FLUJOGRAMAS



VII. ANEXOS

a. Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
1	Brindar información y apoyo a gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o en quienes haya sido necesario planear un PPT (así como a sus familiares), que incluya: • Dar información oral y escrita • Describir los síntomas y signos de la labor de PPT • Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer • Dar información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se deberán expresar las cifras como frecuencias naturales (ej. 1 en 100) • Informar sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado • Informar sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT • Informar sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT) • Informar sobre cómo la gestante puede establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema. • Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales • Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra. • Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos	BPC		
	En gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, recomendamos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal sugerimos progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).	R	Condiciona a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	La identificación del cérvix corto (<25mm) debería realizarse en la ecografía transvaginal del segundo trimestre, entre las 18 y 22 semanas de gestación.	BPC		
2	En gestantes con síntomas sugerentes de RPM pretérmino, realizar especuloscopia y, de observarse líquido amniótico,	BPC		

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

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

	considerar terapia tocolítica de mantenimiento con progesterona vía vaginal.			
8	En mujeres con gestaciones entre las 26 ⁺⁰ y 36 ⁺⁶ semanas con presentación en podálico que presenten sospecha o diagnóstico de labor de PPT, considerar la realización de cesárea.	BPC		
9	Si la madre y el RN PT están estables, recomendamos esperar por lo menos 30 segundos, pero no más de 3 minutos, antes de clampar el cordón.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Si un RN PT debe ser alejado de la madre para resucitación o hay sangrado materno significativo o cualquier otra emergencia que lo amerite, considerar ordeñar y clampar el cordón lo antes posible.	BPC		
	Posicionar al RN a la altura de o por debajo de la placenta antes de clampar el cordón.	BPC		
	Como parte del cuidado de RN con peso al nacer < 2000 g, sugerir el uso del método de “mamá canguro” apenas el RN esté clínicamente estable. Si no es posible realizar este método de “manera continuada”, también es útil realizarlo de “manera intermitente”.	BPC		
	Si el RN con peso al nacer < 2000 g no puede recibir el método de “mamá canguro”, brindarle atención en un ambiente termo-neutral, ya sea con radiadores de calefacción o incubadoras.	BPC		
	Durante la estabilización y transferencia del RN PT de 32 semanas o menos a unidades especializadas, envolverlo con cobertor plástico para prevenir hipotermia.	BPC		
10	Para el manejo de RN PT con SDR, recomendamos brindar terapia con presión positiva continua en vía aérea desde sala de partos.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	La terapia con presión positiva continua en vía aérea debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de SDR en RN PT.	BPC		
	Considerar administrar terapia de reemplazo con surfactante de rescate temprano (derivado de animales o sintéticos con proteínas) en las primeras 2 horas después del parto en RN PT con SDR, cuando sean atendidos en establecimientos de salud con capacidad de manejo.	BPC		
	No se debe administrar surfactante de manera profiláctica (antes del inicio del SDR en RN PT).	BPC		
11	Para la estabilización inmediata del RN de 35 semanas de gestación o menos, recomendamos usar terapia con oxígeno entre 21% - 30% (o aire, si no se puede mezclar oxígeno).	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Posteriormente, la terapia con oxígeno se guiará según objetivo de saturación usando un oxímetro de pulso.	BPC		

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

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

b. Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

a) Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Síndromes coronarios agudos. El GEG quedo conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

b) Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

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

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos.

El GEG Local desarrolló 11 preguntas clínicas:

Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Prevención secundaria	Pregunta 1. En gestantes con riesgo de PPT, ¿se debería usar progesterona o cerclaje como prevención secundaria?
Diagnóstico	Pregunta 2. En gestantes en las que se sospeche de ruptura prematura de membranas pretérmino, ¿qué prueba se debería usar para realizar el diagnóstico?
Manejo	Pregunta 3. En gestantes en labor de PPT, ¿se debería brindar antibióticos profilácticos antes del parto?
Diagnóstico	Pregunta 4. En gestantes con membranas intactas y síntomas de labor de PPT, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas para diagnosticar labor de PPT?

Manejo	Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de corticoesteroides para maduración fetal pulmonar para mejorar desenlaces maternos y neonatales?
	Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad clínica del sulfato de magnesio a mujeres en riesgo de PPT para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en niños nacidos pretérmino?
	Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los tocolíticos en mujeres con labor de PPT sospechado o confirmado para mejorar desenlaces maternos y neonatales?
	Pregunta 8. En mujeres con sospecha o diagnóstico de labor de PPT (sin una indicación de cesárea), ¿se debería indicar la realización de cesárea o de parto vaginal?
	Pregunta 9. En el RN PT, ¿se debería realizar un clampaje tardío del cordón umbilical?
	Pregunta 10. En RN PT con síndrome de distrés respiratorio, ¿se debería usar terapia con presión positiva continua?
	Pregunta 11. En RN PT nacidos antes de las 35 semanas, ¿cuál es la terapia con oxígeno óptima?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

d) Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

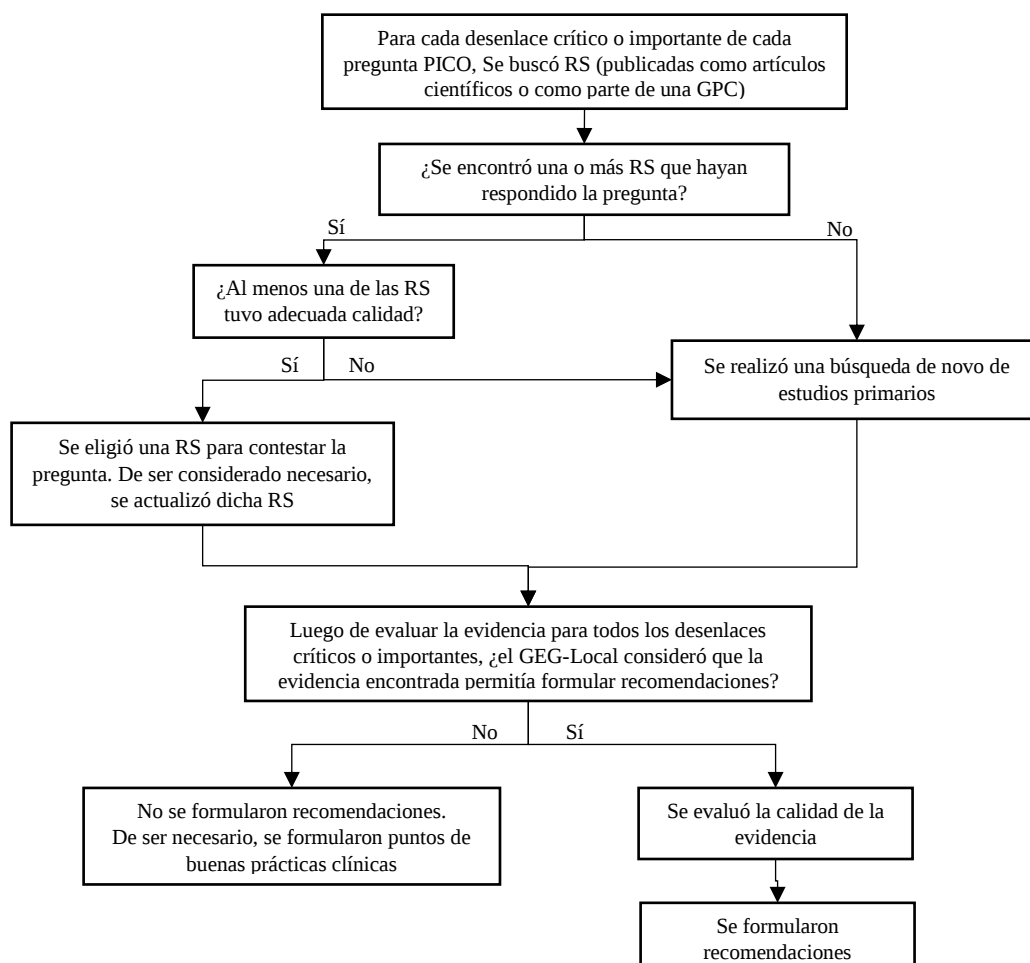
Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

e) Búsqueda de la evidencia

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.
- Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



Para profundizar en la búsqueda de evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

f) Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (7). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Tenemos alta confianza en que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Tenemos confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕○○)	Tenemos confianza limitada en la estimación del efecto: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

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

Para profundizar en la evaluación de la calidad metodológica con el Instrumento AGREE II, ver la versión en extenso de la guía.

g) Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

La matriz general de preguntas y recomendaciones se elabora por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para detectar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informan sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas. Sin embargo, para esta guía se realizó una metodología de búsqueda de RS o estudios primarios para la formulación de las recomendaciones.

h) Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procede a la

evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son juzgadas como adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo 12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (3).

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Pubmed y CENTRAL, cubriendo el período desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

Para profundizar en la evaluación de la estrategia de búsqueda, ver la versión en extenso de la guía.

i) Revisión y síntesis de la evidencia identificada

a) Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia (7). Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo AMSTAR (8).

b) Evaluación de aplicabilidad de recomendaciones

Los metodólogos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo 13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA. Este Anexo 13 corresponde a la herramienta 15 del instrumento ADAPTE contenido en el Anexo 8 (ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad) de la versión en extenso de la guía (10).

Para profundizar en la evaluación de la calidad de la evidencia y de la aplicabilidad de las recomendaciones, ver la versión en extenso de la guía y sus anexos.

j) Graduación de la evidencia

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales. En los casos en que se obtuvieron revisiones sistemáticas y ECA, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO.

Para profundizar en la graduación de la evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

k) Formulación de las recomendaciones

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE.

Significado de recomendación según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
Recomendación fuerte	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación condicional	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Para profundizar en la formulación de recomendaciones, ver la versión en extenso de la guía.

l) Validación de la Guía de Práctica Clínica

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con dos grupos; un grupo ampliado de expertos y los decisores.

m) Revisión Externa

La revisión externa se llevó a cabo convocando al Dr. Roberto Somocursio, Médico Pediatra, con amplia experiencia en tópicos relacionados a la rehidratación y fluidoterapia y manejo de pacientes pediátricos con Deshidratación.

n) Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88:31-8.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2006;91(4):F238-F44.
4. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(9):e0184993.
5. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9607):164-75.
6. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú Vol 26 - SE 49 2017 [Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/49.pdf>.
7. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.

Las referencias completas se encuentran en la versión extensa y anexos de la guía.