



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO: EVOLUCIÓN DE
LA GESTACIÓN Y RESULTADO PERINATAL. REVISIÓN
SISTEMÁTICA.

THREATENED PRETERM LABOUR: PREGNANCY
EVOLUTION AND PERINATAL OUTCOMES. A
SYSTEMATIC REVIEW.

AUTORA:

Laura Medina Mora

DIRECTOR:

Daniel Orós López

Facultad de Medicina 2019-2020

ÍNDICE

Resumen	2
Abstract	3
Introducción	4
Hipótesis y objetivos	10
Material y métodos	11
- Fuentes de información y estrategias de búsqueda	11
- Selección de estudios y criterios de elegibilidad	12
- Extracción de datos	13
- Estudio de calidad	14
Resultados	18
- Características de los estudios	18
- Evaluación de calidad	20
- Síntesis de datos	21
o Resultados obstétricos	21
o Resultados neonatales	23
o Otros resultados	26
Discusión	28
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexo I	36
Anexo II	38

RESUMEN

Introducción: Tradicionalmente, la amenaza de parto pretérmino (APP) ha sido considerada un episodio benigno si el parto se producía a término. Sin embargo, los resultados recientes de algunos autores sugieren que la APP puede ser un marcador de riesgo para resultado perinatal adverso.

Objetivos: Elaborar una revisión sistemática sobre toda la evidencia disponible sobre APP como factor de riesgo para un mal resultado perinatal y evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus hasta mayo de 2020.

Criterios de selección: Revisión basada en estudios observacionales en seres humanos escritos en español o inglés en los que se estudia la APP como factor de riesgo perinatal.

Evaluación de calidad: Se han evaluado todos los artículos incluidos en base a la escala *Joanna Briggs Institute* de calidad metodológica.

Resultados: De un total de 1714 registros, 13 estudios fueron seleccionados para la revisión. Se encontró que los neonatos nacidos a término tras APP tienen un menor peso al nacer, con una mayor tasa de pequeños para la edad gestacional, que el grupo control. Además, los resultados sugieren un mayor ingreso en cuidados intensivos y un mayor riesgo de leve retraso del neurodesarrollo a largo plazo.

Conclusión: Un episodio de amenaza de parto pretérmino debería tenerse en cuenta como factor de riesgo para un mal resultado perinatal. Sin embargo, ante la escasa literatura científica al respecto, deben llevarse a cabo más estudios que aclaren esta situación.

Palabras clave: Amenaza de parto pretérmino, resultado perinatal, resultado obstétrico, a término, pequeño para la edad gestacional.

ABSTRACT

Background: Traditionally, threatened preterm labour (TPL) has been considered a benign episode if delivery occurred at term. However, some authors 'recent results suggest that TPL could be a risk factor for adverse perinatal outcome.

Objectives: To carry out a systematic review of all the available evidence on TPL as a risk factor for a poor perinatal outcome and to assess the methodological quality of the articles included in our study.

Search strategy: We carried out a literature search in PubMed, Web of Science and Scopus databases from their inception through to May 2020.

Selection criteria: Observational studies in humans written in Spanish or English assessing the association between TPL and a poor perinatal outcome were included.

Quality assessment: All the articles included in the review were evaluated based on the *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools*.

Results: From a total of 1714 studies found, 13 articles were selected for the review. Neonates born at term after TPL were found to have lower birth weight, with a higher rate of being small for gestational age (SGA), than the control group. In addition, results suggest a higher intensive care admission and a higher risk of mild neurodevelopmental delay.

Conclusion: An episode of threatened preterm labour should be considered as a risk factor for a poor perinatal outcome. However, due to the limited scientific literature on the subject, more studies should be carried out to clarify this situation.

Keywords: Threatened preterm labour, false preterm labour, suspected preterm labour, perinatal outcome, obstetric outcome, born at term, small for gestational age.

INTRODUCCIÓN

La causa más común de hospitalización en mujeres embarazadas (después del parto a término) es la amenaza de parto pretérmino, con una prevalencia del 9% en nuestro medio. (1)

Un episodio de amenaza de parto pretérmino (APP) se define como la presencia de contracciones uterinas que causan modificaciones cervicales, en presencia de membranas íntegras, entre la semana 24+0 y la 36+6. (2)

Tradicionalmente, el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino ha sido fundamentalmente clínico debiendo constatar tanto las contracciones uterinas como las modificaciones cervicales.

Las contracciones uterinas se objetivan mediante registro cardiotocográfico (Figura 1) y se considera que tienen una duración superior a 30 segundos con un ritmo aproximado de 4 cada 20 minutos siendo dolorosas y palpables a diferencia de las contracciones de Braxton-Hicks.(2)

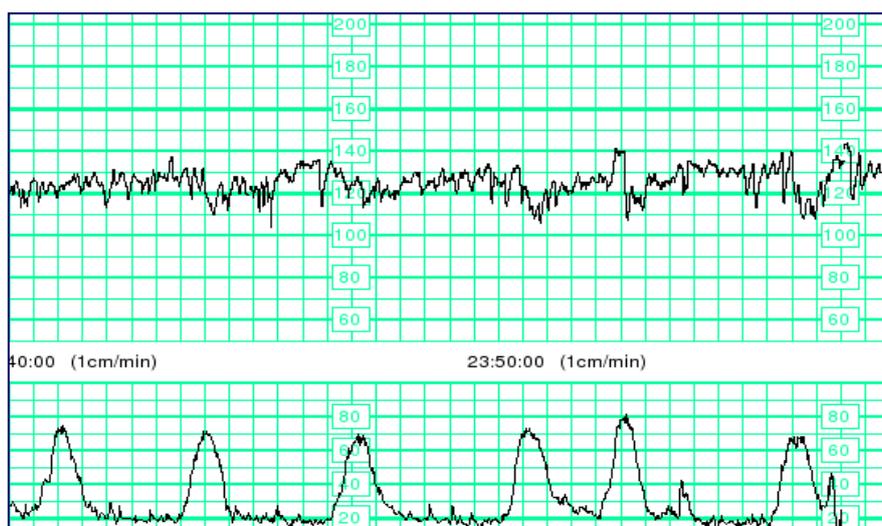


Figura 1: Registro cardiotocográfico evidenciando contracciones uterinas

Las modificaciones cervicales se pueden evaluar inicialmente mediante el tacto vaginal. Sin embargo, esta técnica posee una gran variabilidad interobservador y un bajo poder predictivo. Por este motivo, se suele emplear el test de Bishop (TABLA 1) en el que se valora la dilatación, la longitud cervical, el porcentaje de borrado, la consistencia, la posición del cuello uterino y la altura de la presentación (plano de Hodge). Se ha asociado parto pretérmino con la existencia de borramiento >80% y dilatación >2 cm o con una puntuación de Bishop mayor o igual a 6.(2)

Puntuación	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5
Longitud (cm)	3	2	1	Borrado
Borrado (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Consistencia	Firme	Intermedia	Blanda	-
Posición	Posterior	Media	Anterior	-
Plano de Hodge	Libre	I-II	III	IV

Tabla 1: Puntuación de Bishop

Sin embargo, con estas técnicas diagnósticas la tasa de falsos positivos sigue siendo muy alta, de hasta un 80% según Manrique et al (3). Por este motivo, actualmente se disponen de otras pruebas para aumentar la sensibilidad y especificidad.

Según el protocolo de la SEGO (4), el diagnóstico en España de la APP se fundamenta principalmente en la medida de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal (Figura 2), con alta reproducibilidad y baja variabilidad interobservador. Los valores de corte óptimos de esta prueba se encuentran entre 18 y 30 mm alcanzando una sensibilidad de entre 68-100% y una especificidad de entre el 44-79%. (5)

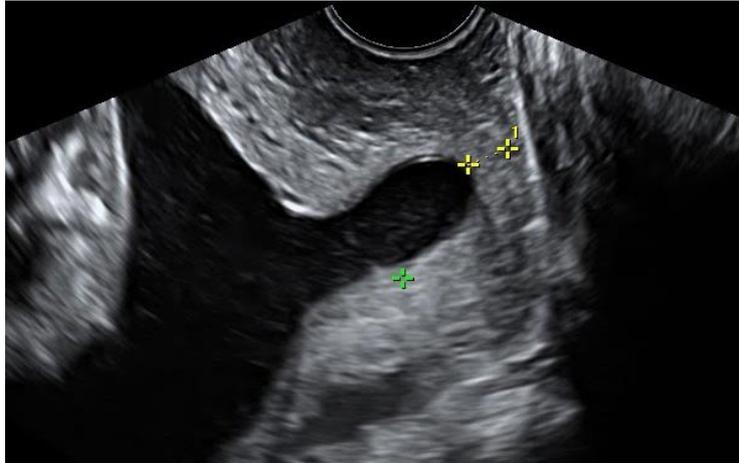


Figura 2: Ecografía transvaginal para medición de longitud cervical

Por otra parte, otra de las pruebas usadas actualmente es la fibronectina fetal, la cual evidencia una ruptura de la barrera materno-fetal si se detecta en la secreción vaginal. Su principal utilidad se debe a su alto valor predictivo negativo (especialmente con un nivel menor a 10 ng/ml), descartando la posibilidad de un parto inminente. (6–8)

Además, se han intentado combinar estos para crear un algoritmo más útil. Muestra de este intento, es la herramienta llamada QUIPP App 2.0, creada por Carter et al (9), que combina los factores de riesgo con la longitud cervical y/o con el resultado cuantitativo de la fibronectina fetal para obtener la probabilidad de la mujer con síntomas de APP de tener un parto inminente, obteniendo buenos resultados.

La consecuencia más grave de este episodio, por lo tanto, es la prematuridad, que constituye una de las principales causas de morbilidad neonatal y es responsable de un gran porcentaje de secuelas infantiles. Según la OMS, la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% según el país (10) siendo en España de entorno al 7% en los últimos años.(11)

Por ello, el objetivo fundamental del tratamiento de una APP es tratar de evitar las complicaciones asociadas a una maduración insuficiente de los órganos del feto. Para ello se emplean fundamentalmente: corticoides (antes de la semana 34 para asegurar la maduración pulmonar) y tocolíticos (para alargar la gestación con el objetivo de que los corticoides cumplan su función). En España, los fármacos comercializados con esta indicación son ritodrina intravenosa, atosibán intravenoso y nifedipino oral. (11)

Por otra parte, debido a la importancia y a las complicaciones de la prematuridad es fundamental conocer sus factores de riesgo, que se pueden dividir en:

- Factores sociobiológicos: edad < 20 años (RR=1,2), edad < 35 años (RR=1,5), raza negra (RR=2), IMC<19,8 kg/m² (RR=2), IMC entre 35-40 (OR=2), consumo de tabaco (OR=3,21 IC 95%: 1,42-7,23), consumo de cocaína (RR=2,5)(2)
- Antecedentes gineco-obstétricos: intervalo intergenésico < 6 meses o > 120 meses (RR=1,5), parto prematuro previo (RR= 2,5 si un PP previo, RR=3,7 si 2PP previos; y con la menor edad gestacional de los PP RR=3 si PP < 28 semanas), aborto previo (RR=1,66), conización cervical previa (RR=2), malformaciones uterinas (OR= 5,9)(2)
- Características de la gestación actual: vaginosis bacteriana, sangrado vaginal y sobredistensión uterina (gestaciones múltiples y polihidramnios).(2)

Actualmente, según una revisión sistemática de Cochrane(12), los procedimientos médicos con evidencia de descenso de la tasa de parto pretérmino en la población general son: modelos continuos de cuidados dirigidos

por matronas (que también demostró una mejora en la supervivencia perinatal), suplementación de zinc en mujeres embarazadas sin enfermedades sistémicas y detección prenatal de infección del tracto genital inferior para mujeres sin signos de parto prematuro. Además, el cerclaje cervical fue la única intervención quirúrgica que resultó beneficiosa pero únicamente para mujeres con alto riesgo de parto pretérmino y embarazo único.

En cuanto a la etiología, se considera que la amenaza de parto pretérmino puede tener un origen multifactorial que concluya en una vía final común (síndrome del parto prematuro). Algunas de las posibles causas relacionadas se muestran en la Figura 3 (13): infección, isquemia, sobredistensión uterina, enfermedad cervical, reacción de aloinjerto anormal, fenómenos alérgicos y trastornos endocrinos.

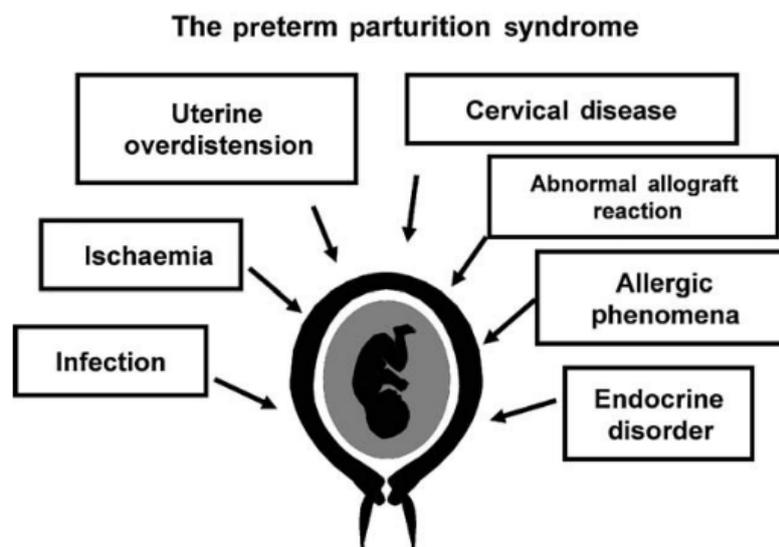


Figura 3: Causas del síndrome de parto pretérmino

Por otra parte, se estima que solamente entre un 30 y un 40% de todas las mujeres que sufren un episodio de amenaza de parto pretérmino acaban teniendo un parto pretérmino.(1) Las mujeres que tienen una amenaza de parto pretérmino pero que no dan a luz en los siguientes 7 días se considera que han tenido una falsa amenaza de parto pretérmino.

De tal manera, se considera que cuando el daño causado por una de las noxas mencionadas anteriormente es lo suficientemente grave se produce un parto prematuro. Sin embargo, si el daño no es suficientemente grave puede provocar una amenaza de parto pretérmino que no culmine en un parto prematuro. (14)

Sin embargo, ese daño puede cambiar las condiciones fisiológicas del embarazo. Oros et al(15) encontraron patrones de expresión génica indicativos de inflamación en placentas humanas tras APP, independientemente de si el parto ocurría pretérmino o a término.

En relación con ese cambio, estudios recientes sugieren que la APP puede ser un factor de riesgo para algunos resultados perinatales de nacidos a término. Por ello, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible acerca de la APP como factor de riesgo para nacidos a término.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

La amenaza de parto pretérmino constituye un factor de riesgo para los resultados perinatales adversos a pesar de que el nacimiento se produzca a término.

2. Objetivos del estudio

Objetivo principal

Elaborar una revisión sistemática de toda la evidencia disponible sobre la amenaza de parto pretérmino como factor de riesgo perinatal independiente de la edad gestacional.

Objetivo secundario

Evaluar la calidad metodológica y riesgo de sesgos de las publicaciones seleccionadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura científica en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus datadas hasta mayo de 2020, de acuerdo con PRISMA (ANEXO I)(16). La búsqueda se realizó usando los siguientes términos de búsqueda: a) threatened preterm labor, threatened preterm labour, false preterm labor, false preterm labour, suspected preterm labor, suspected preterm labour, b) term delivery, perinatal outcome, neonatal outcome, fetal growth, intensive care, SGA, small for gestational age, pregnancy outcome y neurodevelop*.(TABLA 2)

Tabla 2: Estrategia de búsqueda realizada en las diferentes bases de datos

Estrategia de búsqueda
Scopus: 211 resultados
(TITLE-ABS-KEY (“threat* preterm labor” OR “threat* preterm labour” OR “false preterm labor” OR “false preterm labour” OR “suspect* preterm labor” OR “suspect* preterm labour”)) AND (TITLE-ABS-KEY (“term delivery” OR “perinatal outcome” OR “neonatal outcome” OR “fetal growth” OR “foetal growth” OR “intensive care” OR “SGA” OR “small for gestational age” OR “pregnancy outcome” OR neurodevelop*))
Web of Science; 173 resultados
1 TOPIC: (“threat* preterm labor” OR “threat* preterm labour” OR “false preterm labor” OR “false preterm labour” OR “suspect* preterm labor” OR “suspect* preterm labour”) AND TOPIC (“term delivery” OR “perinatal outcome” OR “neonatal outcome” OR “fetal growth” OR “foetal growth” OR “intensive care” OR “SGA” OR “small for gestational age” OR “pregnancy outcome” OR neurodevelop*)
PubMed: 1336 resultados
#1 Search: ((threat* preterm labor) or (threat* preterm labour) or (false preterm labor) or (false preterm labour) or (suspect* preterm labor) or (suspect* preterm labour)) and ((term delivery) or (perinatal outcome) or (neonatal outcome) or (fetal growth) or (foetale growth) or (intensive care) or (sga) or (small for gestational age) or (pregnancy outcome) or (neurodevelopment)) Sort by: Most Recent

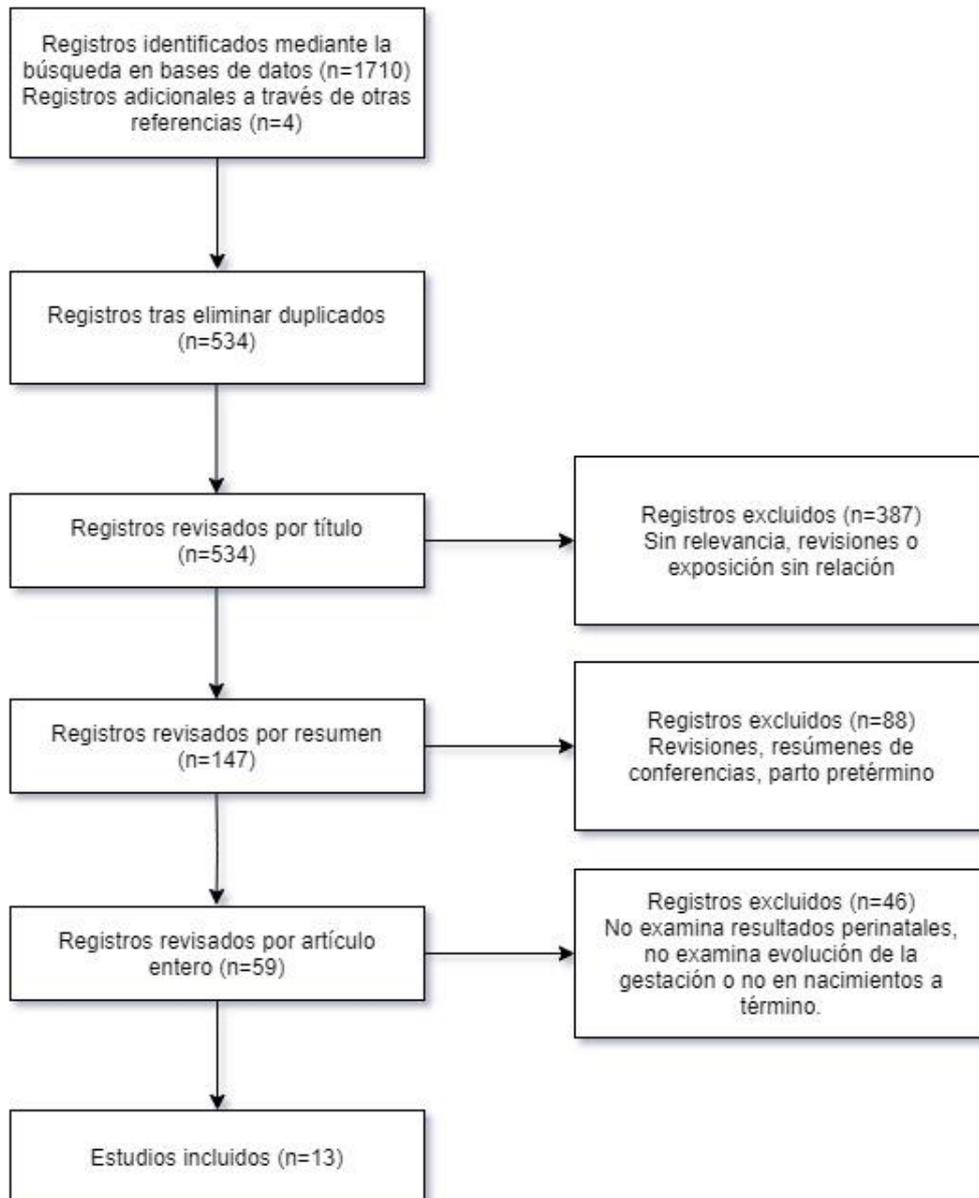
2. Selección de estudios y criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión que debían tener todos los estudios eran: a) ser un estudio observacional, b) estar basado en humanos, c) estar escrito en inglés o en español y d) examinar la asociación entre la APP y la evolución de la gestación y los resultados perinatales. Los resúmenes de conferencias, editoriales, cartas al editor, revisiones y artículos de comentarios fueron excluidos.

Se revisaron las listas bibliográficas de los estudios incluidos en busca de otros estudios elegibles (n=4), pero no se contactó a ningún autor para ampliar datos ni estudios.

Todas las citas fueron importadas a un gestor bibliográfico (EndNote) (n=1714). Después de eliminar los duplicados del conjunto inicial, los registros restantes (n=534) fueron revisados primero por título y luego por resumen (n=147) según relevancia. Finalmente, los estudios elegibles fueron identificados según los criterios de elegibilidad después de una lectura detallada de todo el texto (n=59). De 1714 registros identificados, 13 registros se incluyeron en el estudio (Figura 4). La elegibilidad de cada estudio fue evaluada independientemente por dos investigadores y los desacuerdos se llevaron a discusión.

Figura 4: Diagrama de flujo sobre la selección de estudios



3. Extracción de datos

Dos investigadores de la revisión sacaron independientemente la siguiente información de los estudios elegibles: a) primer autor, b) año de publicación, c) país del estudio, d) número de la muestra, e) tipo de estudio, f) definición de APP, g) parámetro estudiado, i) grupos comparados, j) resultados encontrados. Cualquier desacuerdo fue resuelto mediante discusión.

4. Estudio de calidad

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo fueron evaluados por dos investigadores independientemente usando una herramienta de evaluación de la calidad apropiada: *Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tool for case-control and cohort studies*; (17) (ANEXO II) y cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión. La puntuación de calidad de los estudios incluidos se clasificó en baja, moderada y buena calidad.

TABLA 3. Estudios incluidos en la revisión sistemática (18–25)

ESTUDIO	AÑO	PAÍS	PERIODO DE ESTUDIO (meses)	N	DISEÑO DE ESTUDIOS	RECOPIACIÓN DE DATOS	PARÁMETRO	GRUPOS COMPARADOS
Espinoza et al	2007	EE. UU.	168	772	Cohortes	Retrospectivo	Resultados neonatales	APPAT/ PT
Lampl et al	2008	Chile	NR	3314	Anidado en cohorte	Retrospectivo	Patrón de crecimiento fetal	APPAT/ CONTROL
Chao et al	2011	EE. UU.	12	11659	Cohortes	Prospectivo	Resultados obstétricos y neonatales	APPAT/PT/ CONTROL
Campbell et al	2012	Canadá	48	2195	Casos y controles	Prospectivo	Determinantes PEG	PEG/ NO PEG
Zoabi et al	2013	Israel	240	2290	Cohortes	Retrospectivo	Resultados obstétricos y neonatales	APPAT/PT/ CONTROL
Silva et al	2014	Australia	53	43062	Casos y controles	Retrospectivo	Factores de riesgo de TDAH	APPAT/ CONTROL
Ganer Herman et al	2016	Israel	60	994	Cohortes	Retrospectivo	Resultados obstétricos y neonatales	APPAT/ CONTROL
Paules et al	2017	España	21	87	Cohortes	Prospectivo	Resultado obstétricos y neonatales y neurodesarrollo (2 años)	APPAT/ CONTROL

TABLA 3. Continuación (26–30)

ESTUDIO	AÑO	PAÍS	PERIODO DE ESTUDIO (meses)	N	DISEÑO DE ESTUDIOS	RECOPIACIÓN DE DATOS	PARÁMETRO	GRUPOS COMPARADOS
Kitano et al	2018	Japón	51	511	Casos y controles	Retrospectivo	Factores riesgo UCI por distress respiratorio	AT UCI / AT no UCI (por distress respiratorio)
Shibata et al	2019	Japón	72	342	Cohortes	Retrospectivo	Resultados neonatales	APPAT/ CONTROL
Madendag et al	2019	Turquía	12	12154	Cohortes	Retrospectivo	Resultados obstétricos y neonatales	APPAT/PT
Krispin et al	2019	Israel	48	25872	Cohortes	Retrospectivo	Resultados neonatales	APPAT/ CONTROL
Cho et al	2019	Corea	60	115629	Cohortes	Prospectivo	PT y APP en segundo embarazo	APPAT/ PT/ CONTROL

N: tamaño muestral; PEG: pequeño para la edad gestacional; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; APPAT: Amenaza de parto pretérmino con parto a término; PT: pretérmino; AT: a término

TABLA 4. Definiciones de APP de los diferentes artículos y tratamientos utilizados

Estudio	Definición de APP (Criterios de inclusión)	Tratamiento
Espinoza et al 2007	Hospitalización por APP con membranas íntegras entre 20 -36 semanas	Tocolíticos (betamiméticos o sulfato Mg) y corticoides según protocolo
Lampl et al 2008	Contracciones uterinas regulares (mínimo 4/30 min) con cambios cervicales progresivo (dilatación >1cm durante observación o borramiento >50%) antes de la semana 37	No referencia
Chao et al 2011	Embarazo único con membranas íntegras entre 24+0-33+6 semanas con síntomas de APP y dilatación < 2cm	Hidratación IV y corticoides según protocolo
Campbell et al 2012	Hospitalización por APP, haber recibido tocolisis o corticoides o anotación en historia clínica	No referencia
Zoabi et al 2013	Historia de varias consultas por contracciones uterinas y al menos una hospitalización por APP	No referencia
Silva et al 2014	Historia de APP	No referencia
Ganer-Herman et al 2016	Hospitalización por APP que recibieron tratamiento (tocolíticos/corticoides)	Tocolíticos (bloqueantes de canales de calcio, indometacina o antagonistas de oxitocina) y corticoides según protocolo
Paules et al 2017	Contracciones uterinas regulares con LC< 25mm con membranas íntegras entre la semana 24+0-36+6	Tocolíticos (antagonistas de oxitocina) y corticoides según protocolo
Kitano et al 2018	Haber recibido tratamiento tocolítico	Tocolíticos (ritodrina y sulfato de magnesio)
Shibata et al 2019	Contracciones uterinas regulares y/o cambios cervicales significativos (dilatación o borramiento)	Larga hospitalización y tocolíticos (ritodrina o sulfato de magnesio)
Madendag et al 2019	Contracciones uterinas regulares (mínimo 4/20 min o +8/h) con una dilatación > 3cm o LC < 20mm en embarazo menor de 34 semanas con hospitalización y tratamiento con corticoides	Corticoides
Krispin et al 2019	Síntomas APP con LC <25mm o dilatación >1,5 cm y borramiento >60% entre 24+0-33+6 semanas que recibieron corticoides	Corticoides
Cho et al 2019	Hospitalización por APP	No referencia

LC: longitud cervical medida mediante ultrasonografía transvaginal

RESULTADOS

1. Características de los estudios

Las características de los estudios incluidos se muestran en la TABLA 3 y las definiciones de APP usadas como criterios de inclusión, así como el tratamiento utilizado en cada estudio se resumen en la TABLA 4. Se incluyeron 13 artículos fechados entre 2007 y 2019, que conjuntamente reúnen una muestra de 218.881 participantes en un periodo de tiempo total de 845 meses.

Los 13 artículos incluidos en el estudio pertenecen a 9 países diferentes. El país con mayor número de estudios incluidos es Israel (n=3), seguido de Estados Unidos (n=2) y Japón (n=2). El resto de los países incluidos son Chile (n=1), Australia (n=1), Canadá (n=1), Corea del Sur (n=1), España (n=1) y Turquía (n=1).

Descartando un artículo en el que no se menciona el periodo de tiempo de estudio de la muestra (19), la media del periodo de estudio es de 70,41 meses, siendo el estudio con menor periodo de tiempo de 12 meses y el mayor, de 240 meses.

En cuanto al tamaño de la muestra, el estudio incluido con menor número muestral es de 87 participantes y el mayor, de 115.629, siendo la media de 16.837 participantes y la mediana de 2290.

Nueve de los trece estudios incluidos (69,23%) fueron estudios de cohortes, de los cuales 6 son retrospectivos (66,66%) y 3 prospectivos (33,33%). De los 4 restantes, 3 son estudios de casos y controles (23,07%) y el restante es un estudio longitudinal anidado en cohorte (7,7%).

De los 13 estudios incluidos en la revisión, 5 artículos recogen resultados obstétricos y neonatales y 6 recogen únicamente resultados neonatales. Dos de los artículos recogen otros resultados.

Los resultados obstétricos recogidos en los diferentes artículos son: tipo de parto (vaginal, cesárea o instrumental) (n=5), edad gestacional al parto (n=4), duración de la hospitalización (n=2), estado fetal no tranquilizador (n=2), presentación (n=1), endometritis (n=1), fiebre intraparto (n=1) y anemia postparto (n=1).

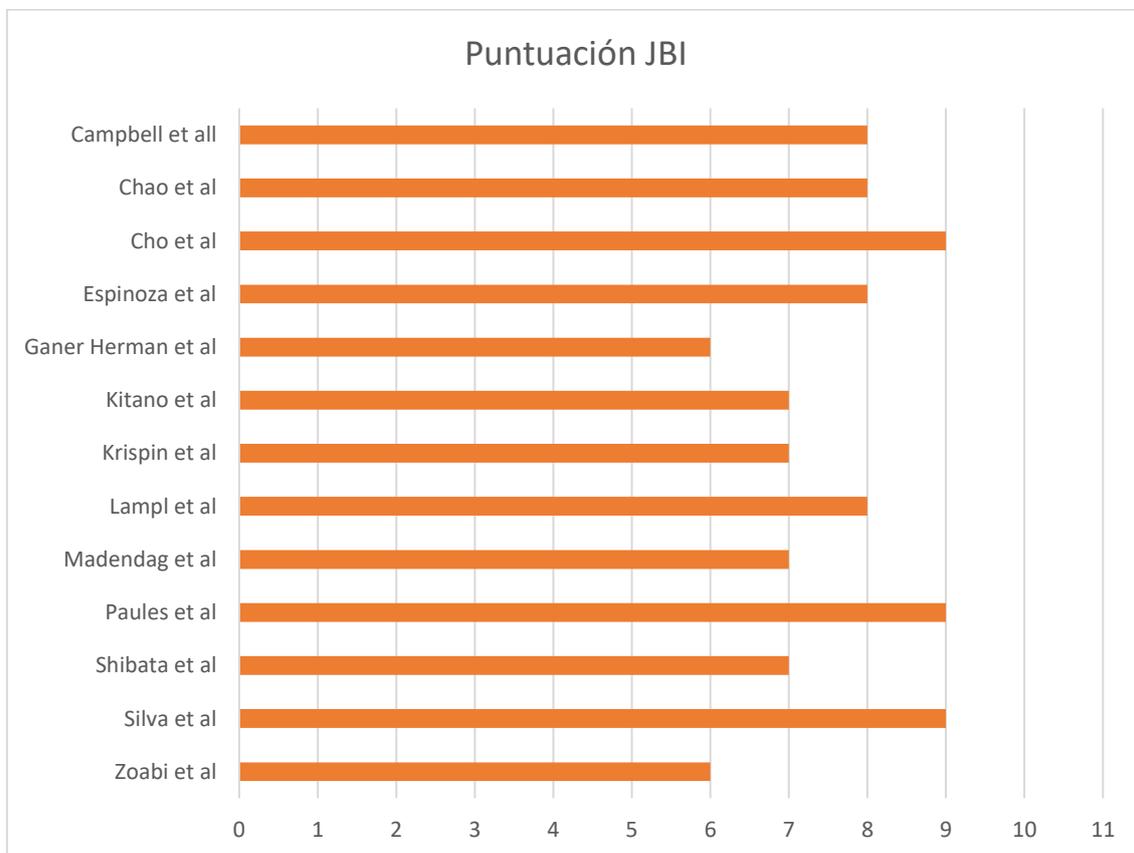
Los resultados neonatales evaluados en los artículos incluidos son: peso al nacer (n=8), neonatos pequeños para la edad gestacional (n=6), Apgar (n=5), porcentaje de varones (n=5), admisión en UCI neonatal (n=3), pH cordón umbilical (n=3), duración de estancia hospitalaria (n=2), muerte neonatal (n=2), distrés respiratorio (n=2), complicaciones generales como conjunto (n=2) e hiperbilirrubinemia (n=1).

Otros resultados encontrados han sido: APP y parto pretérmino en segundo embarazo (n=1), neurodesarrollo a los dos años (n=1) y TDAH (n=1).

2. Evaluación de calidad

Se evaluaron los estudios incluidos según la escala JBI para estudios de cohortes (puntuación máxima 11) y casos y controles (puntuación máxima 10). Se clasificaron como de calidad alta los que presentaban una puntuación de 8 o superior, como calidad moderada de cinco a siete y baja calidad menor de cinco. De los 13 estudios observacionales incluidos en la revisión, siete artículos fueron clasificados como de alta calidad (18–21,23,25,30) según la escala de evaluación JBI(17). Seis de los estudios fueron evaluados como de calidad moderada según la misma escala. (22,24,26–29). Ninguno fue clasificado como de baja calidad. Las puntuaciones obtenidas en la evaluación con la escala JBI se resumen en el Figura 5.

Figura 5: Puntuación de los estudios según la escala JBI



3. Síntesis de datos

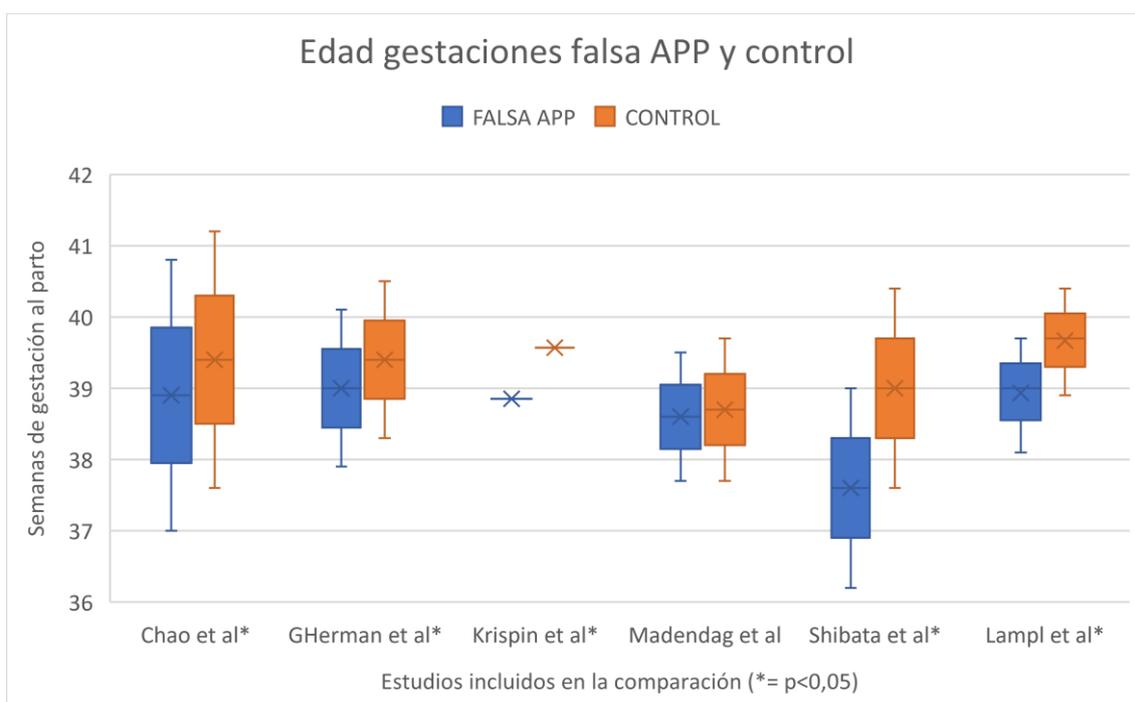
3.1. Resultados obstétricos

El tipo de parto es analizado en 5 de los estudios incluidos (20,22,24,25,28), comparándose APP con control en 3 de ellos y con parto pretérmino en dos. De los estudios en los que se compara con control a término sólo se halló diferencias significativas respecto a la tasa de parto instrumental en uno de ellos (9% vs 5,4%; $p=0,03$)(24) y no se hallaron diferencias significativas respecto a tasa de parto vaginal y de cesáreas en ninguno de ellos.

Entre las comparaciones con partos prematuros, se hallaron diferencias únicamente en uno de los tres estudios: Zoabi et al (22) encontraron un mayor porcentaje de cesáreas (20.9% vs 9,2%; $p<0,001$) en los partos pretérmino que en los nacidos a término.

La edad gestacional en el momento del parto es comparada entre APP a término y grupo control en 6 estudios. En cinco de ellos, se han encontrado diferencias significativas en la edad gestacional siendo mayor en el grupo control que en el grupo con APP previa ($38,9\pm 1,9$ vs $39,4\pm 1,8$ $p<0,001$ (20); $39,0\pm 1,1$ vs $39,4\pm 1,1$ $p<0,001$ (24); $38+6$ vs $39+4$ $p<0,001$ (28); $37,6\pm 1,4$ vs $39,0\pm 1,4$ $p<0,01$ (27); 39 vs $39,7$ $p<0,05$ (19)) (Figura 6) Además, Chao et al (20) hallaron una mayor tasa de pretérminos tardíos (34-36 semanas) en el grupo con APP previa que en el grupo control (5% vs 2%; $p<0,001$).

Figura 6: Diferencia en la edad gestacional entre el grupo con falsa APP y control



Respecto a la duración de la estancia hospitalaria, Ganer-Herman et al(24) no encontraron diferencias significativas respecto a los controles a término. Sin embargo, en el estudio de Zoabi et al (22), en el que se comparó con prematuros, la estancia hospitalaria fue menor para aquellas APP con parto a término que para los partos pretérmino ($2,43 \pm 1,74$ vs $2,89 \pm 3,28$; $p < 0,002$).

Esos mismos estudios, examinan también la presencia de “frecuencia fetal no tranquilizadora”. Ganer Herman et al (24) evidenciaron un mayor porcentaje en pacientes con APP que en los controles (33,1% vs 23,1%; $p < 0,001$) mientras que Zoabi et al (22) no encontraron diferencias comparando con prematuros.

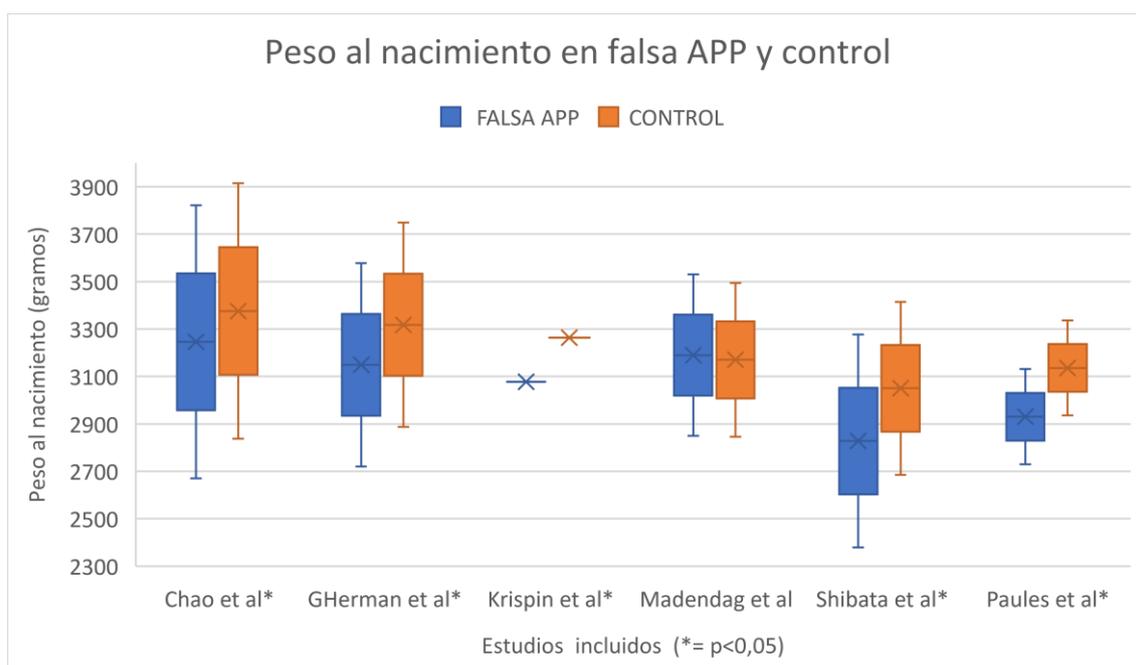
Ganer Herman et al (24) hallaron una mayor tasa de anemia posparto (hemoglobina < 8 g/dl) en mujeres con APP previa respecto a control (10% vs 5,2%; $p = 0,004$). Ningún otro artículo examinó este parámetro.

Por último, no se hallaron diferencias significativas en la presentación del parto ni en la presencia de fiebre intraparto en la comparación con control ni en endometritis comparado con parto pretérmino.

3.2. Resultados neonatales

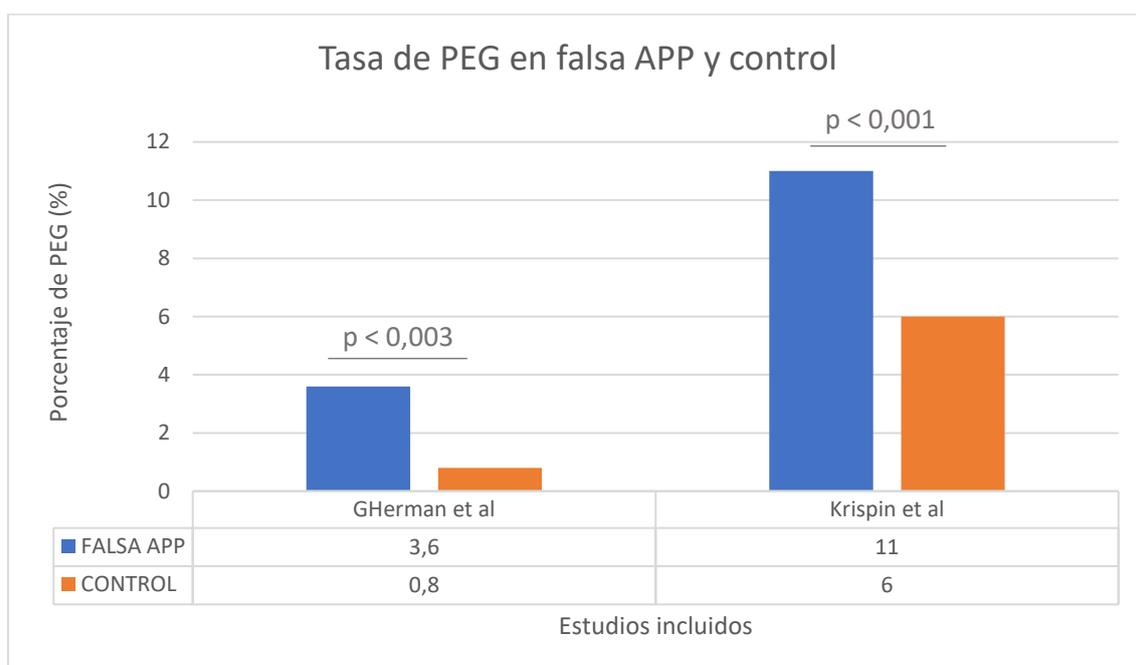
El peso fetal al nacer es comparado en 8 estudios incluidos en esta revisión. En dos de ellos se comparan los nacidos a término tras APP con pretérmino encontrándose diferencias significativas debido a la gran diferencia en la edad gestacional. En cuanto a la comparación con controles nacidos a término, se encuentra un peso significativamente menor en 4 de los 5 estudios (20,24,27,29) (3246±576 vs 3376±539 p<0,001; 3149±429 vs 3318±431 p<0,001; 3077 vs 3264 p<0,001; 2828±449 vs 3050±365 p<0,01). En el estudio de Paules et al (25) en el que se comparan pretérminos tardíos, a término tras APP y controles, se encontraron diferencias significativas para los tres grupos (2463±457 vs 3131±402 vs 3336±400 p<0,001).(Figura 7)

Figura 7: Diferencias en el peso al nacimiento entre el grupo con falsa APP y control



Respecto al porcentaje de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG), dos estudios encontraron un mayor porcentaje de PEG entre el grupo a estudio respecto a controles a término (24,29) (3,6% vs 0,8% $p < 0,003$; 11% vs 6% $p < 0,001$) (Figura 8) y Zoabi et al (22) encontraron también una mayor tasa de PEG respecto a pretérmino (10,1% vs 5,6% $p < 0,005$). Además, en el estudio de casos y controles de Campbell et al (21) sobre factores de riesgo para PEG, se evidenció que la APP era uno de ellos con una odds ratio de 4,7 (IC95%: 1,9-11,6) para PEG severo (peso < percentil 3).

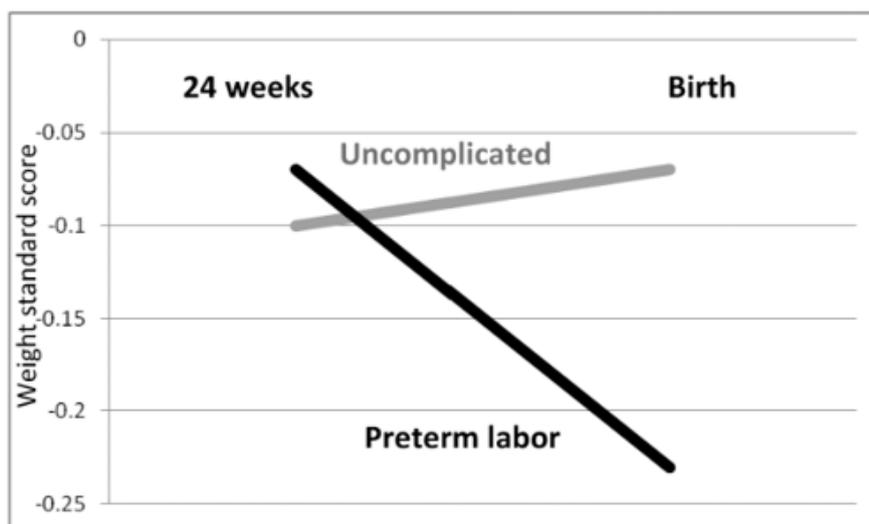
Figura 8: Tasa de PEG en falsa APP y grupo control



En el estudio realizado por Lampl et al (19) estudiaron las trayectorias de crecimiento de aquellos con a término con APP previa y a término control. Se evidenció que aquellos con APP previa eran más pequeños al nacimiento que los neonatos del grupo control, considerados similares a ellos en las mediciones realizadas al final del segundo trimestre del embarazo.

Además, una gran proporción de nacidos a término tras APP experimentaban una bajada en el percentil durante el tercer trimestre comparado con control, con una odds ratio de 1,47 (IC:1,04-2,07;p=0,03) como se muestra en la Figura 9.(19)

Figura 9: Cambio de tamaño durante el tercer trimestre de gestaciones con falsa APP y control



Respecto a la admisión en cuidados intensivos, Chao et al (20) encontraron una mayor tasa en nacidos a término tras APP que en el grupo control (4% vs 2%; p=0,02) mientras que en el estudio realizado por Ganer Herman et al (24) no se encontraron diferencias significativas para esta misma comparación.

Por otra parte, Chao et al (20) encontraron una mayor tasa de síndrome de distress respiratorio en neonatos a término con APP previa que en controles a término (2% vs 1%; p=0,001) mientras que Krispin et al (29) no encontraron diferencias significativas. Por su parte, Ganer Herman et al (24) incluyeron el distress respiratorio en un índice de resultados adversos para el que no encontraron diferencias significativas.

Sin embargo, en el estudio de casos y controles de Kitano et al (26) se evidenció que la APP tenía una odds ratio de 2,32 (IC95%: 1,43-3,76) para admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales por distress respiratorio.

Por otra parte, Madendag et al (28) encontraron una mayor tasa de hiperbilirrubinemia en los neonatos del grupo control que en aquellos con APP previa (5,6% vs 9,6%; $p=0,014$).

Por último, no se encontraron diferencias significativas en Apgar, muerte neonatal, pH del cordón umbilical, duración de la estancia hospitalaria, porcentaje de varones y complicaciones generales en conjunto.

3.3. Otros resultados

Respecto a resultados obtenidos a largo plazo, Paules et al (25) evaluaron el neurodesarrollo a los dos años de pretérminos tardíos, nacidos a término tras APP y nacidos a término control. Los resultados de este estudio encontraron que no había diferencias significativas en los resultados de los nacidos pretérmino y los nacidos a término tras una amenaza de parto pretérmino.

Sin embargo, los nacidos a término tras una amenaza de parto pretérmino sí que puntuaron significativamente más bajo que los nacidos a término sin amenaza de parto pretérmino previa, excepto en los apartados de cognición y lenguaje expresivo. Por lo que concluyeron que los nacidos a término tras amenaza de parto pretérmino tienen un riesgo incrementado de retraso leve del neurodesarrollo comparado con el grupo control (OR: 2,06 IC95%: 1,09-3,88).

Por su parte, Silva et al (23) encontraron que la APP suponía un factor de riesgo para el desarrollo de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en

hombres con una odds ratio de 2,46 (IC95%:1,73-3,51) mientras que no fue significativo para mujeres con una odds ratio de 2,09 (IC95%:0,90-4,85).

Por último, Cho et al (30) realizaron un estudio en mujeres que habían tenido 2 embarazos, dividiendo a las mujeres en 3 grupos según el resultado del primer parto: parto pretérmino, APP con parto a término y parto a término sin APP, y analizando el riesgo de cada grupo de tener un parto pretérmino y una APP en el segundo embarazo.

Se concluyó que el riesgo de un parto pretérmino en el segundo embarazo era significativamente mayor en aquellas mujeres que habían tenido un parto pretérmino en el primer embarazo (aOR = 8,15; IC95%: 6,68-9,95) que en aquellas que habían tenido una APP y habían parido a término (aOR = 2,21; IC95%: 1,76-2,78). Sin embargo, estas últimas tenían un riesgo mayor de pretérmino en el segundo embarazo que aquellas pacientes que no había tenido APP en el primer embarazo.

En cuanto el riesgo de presentar una APP en el segundo embarazo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de parto pretérmino (aOR = 4,61; IC95%: 3,84-5,53) y el grupo de APP a término (aOR = 3,83; IC95%: 3,36-4,35) (Tabla 5). Aunque estos, tenían un riesgo significativamente mayor que el grupo control.

Tabla 5: Riesgo de APP y parto pretérmino en 2º embarazo:

	OR PT 2º embarazo	OR APP 2º embarazo
PT 1º embarazo	8,15 (6,68-9,95)	4,61 (3,84-5,53)
Falsa APP 1º embarazo	2,21 (1,76-2,78)	3,83 (3,36-4,35)

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, no se ha publicado ninguna revisión sistemática sobre la amenaza de parto pretérmino como factor de riesgo de mal resultado perinatal en gestaciones finalizadas a término. Nuestros resultados sugieren que un episodio de APP que no desemboca en parto pretérmino no debe considerarse un episodio benigno sin repercusiones clínicas, ya que puede provocar un peor resultado perinatal que control.

Las principales diferencias encontrada entre el grupo a estudio y el grupo control son el peso al nacimiento (20,24,25,27,29) y la edad gestacional (19,20,24,27,29), siendo ambos significativamente menores en el grupo con APP previa. También se encontraron algunas diferencias en la tasa de admisión en cuidados intensivos (20,26), tipo de parto (24) y síndrome de distress respiratorio (20). Además, los resultados sugieren que la APP aumenta el riesgo de retraso leve del neurodesarrollo (25) y el riesgo de APP o parto prematuro en el siguiente embarazo (30).

Aunque pudiera parecer que el menor peso al nacer puede ser debido a una menor edad gestacional al nacimiento (a pesar de ser a término), cuando se ajusta el peso para la edad gestacional, la tasa de PEG es mayor en aquellos con APP previa comparados tanto con control como con pretérminos, siendo la APP previa considerada un factor de riesgo para PEG (21,22,24,29). Además, la comparación de la trayectoria de crecimiento intrafetal muestra un descenso significativo del percentil tras la APP, por lo que parece clara la relación entre ambos (19).

Los mecanismos que pueden unir estas dos complicaciones no se conocen con exactitud pero Espinoza et al (18) encontraron que las placentas de mujeres con APP y PEG presentaban con mayor frecuencia lesiones vasculares maternas de infraperfusión o lesiones trombóticas fetales que aquellos nacidos pretérmino. Además, Oros et al (15) encontraron patrones de expresión génica indicativos de inflamación en placentas humanas tras APP.

Estos resultados sugieren que la amenaza de parto pretérmino y el parto prematuro comparten mecanismos fisiológicos (inflamación intraamniótica, alteraciones en la angiogénesis, mecanismos hormonales...), pero que, en el caso de la amenaza de parto pretérmino, el daño o causa no es lo suficientemente grave para causar el parto pretérmino, pero sí para modificar el ambiente intrauterino.

Este cambio podría ser la causa de la restricción del crecimiento intrauterino e, incluso, de provocar un daño cerebral fetal que desembocara en un mayor riesgo de retraso del neurodesarrollo.

Por otra parte, que la APP sea un factor de riesgo para sufrir en el siguiente embarazo APP o parto pretérmino, parece indicar que existe un componente genético que predispone a algunas mujeres a tener amenazas de parto pretérmino o partos prematuros.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que los fetos que se enfrentan a una APP también lo hacen al tratamiento de esta (tocolíticos y corticoides).

Los corticoides antenatales reducen la morbilidad neonatal y son la base del tratamiento de la APP. Sin embargo, ensayos clínicos en animales sugieren

que dosis repetidas de corticoides pueden tener efectos adversos en la función cerebral y el crecimiento fetal (31) y estudios observacionales en humanos sugieren que dosis repetidas de corticoides pueden proteger contra la parálisis cerebral, pero asociarse con efectos adversos en el tamaño al nacimiento y con hiperactividad en la infancia.(32,33)

Por tanto, los malos resultados perinatales obtenidos en nacidos a término tras APP podrían ser causados por el tratamiento recibido con corticoides. Sin embargo, dada la gravedad de la prematuridad en neonatos, no sería ético realizar estudios en los que no se trataran las APP con estos fármacos.

Sea cual sea la causa y, aunque tradicionalmente solo se ha tenido en cuenta la edad gestacional como factor de riesgo para un mal resultado perinatal, de acuerdo con estos resultados, las gestaciones que finalizan a término tras un episodio de APP presentan un resultado peor que los controles. Por este motivo, tras una APP, se debería plantear un control más intenso de las gestaciones, principalmente del crecimiento fetal dada su elevada asociación con bajo peso al nacer.

Con este trabajo no podemos realizar recomendaciones concretas, pero son necesarios más ensayos clínicos que nos ayuden a programar el control de este grupo de pacientes hasta el momento infravalorados.

Además, dichos estudios futuros deberían establecer unos criterios de inclusión y de definición unificados ya que, hasta el momento, y debido en parte a que el diagnóstico de esta entidad no es demasiado preciso, los grupos participantes de los diferentes estudios han sido muy heterogéneos entre sí, como muestra la TABLA 4, dificultando la comparación de sus resultados.

CONCLUSIONES

1. Un episodio de parto pretérmino que desemboca en parto a término debe ser considerado como un marcador de riesgo perinatal.
2. Los neonatos nacidos a término que han sufrido un episodio de amenaza de parto pretérmino tienen un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional.
3. Los resultados sugieren que los neonatos nacidos a término que han sufrido un episodio de amenaza de parto pretérmino pueden presentar un mayor ingreso en cuidados intensivos, una mayor tasa de distrés respiratorio y un mayor riesgo de retraso leve del neurodesarrollo.
4. Estos malos resultados perinatales encontrados en este grupo pueden ser debidos a un problema intrínseco que no provoque un parto prematuro, pero cause un cambio en el ambiente uterino o al uso de corticoides.
5. Es necesario realizar una vigilancia más exhaustiva de las gestaciones que han sufrido un episodio de amenaza de parto pretérmino, especialmente del crecimiento fetal.
6. Ante los resultados obtenidos, se necesita un mayor número de estudios que evalúen esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: A prospective cohort study. En: American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2005. p. 1325-9.
2. González-Merlo, J ; Fabre González, E ; Laílla Vicens, JM ; González Bosquet E. Amenaza de parto pretérmino y su asistencia. En: González-Merlo Obstetricia. 7ª. Barcelona: Elsevier Inc.; 2018. p. 427-42.
3. Manrique Ruiz F, Suárez M, Martínez A, Álvarez Sierra V. Amenaza de parto prematuro: ¿Diagnóstico en exceso? - Dialnet. Rev española Investig quirúrgicas [Internet]. 2008 [citado 30 de abril de 2020];11:59-63. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3210397>
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Amenaza de parto pretérmino. Protocolos asistenciales en Obstetricia. 2014. Disponible en: www.prosego.com.
5. Leitich H. Controversies in diagnosis of preterm labour. BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]. marzo de 2005 [citado 1 de mayo de 2020];112(SUPPL. 1):61-3. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2005.00587.x>
6. Peiró E, Valenzuela P, Medina L, Cámara MJ, Cabrera Y, Redondo S. Diagnóstico de la amenaza de parto prematuro. Vol. 30, Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia. Ediciones Doyma, S.L.; 2003. p. 339-43.
7. Rinehart BK, Terrone DA, Isler CM, Barrilleaux PS, Bufkin L, Morrison JC. Pregnancy outcome in women with preterm labor symptoms without cervical change. Am J Obstet Gynecol. 1 de abril de 2001;184(5):1004-7.
8. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management [Internet]. Vol. 95. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: www.marchofdimes.org/pdf/nevada/nv-Preterm-Labor-
9. Carter J, Seed PT, Watson HA, David AL, Sandall J, Shennan AH, et al. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor.

Ultrasound Obstet Gynecol. 1 de marzo de 2020;55(3):357-67.

10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
11. Guirior de C, Alternativas PM, Salazar L, de Guirior C, Díaz D, Alcalde P, et al. Alternativas terapéuticas para la tocólisis en el manejo de la amenaza de parto pretérmino. 2016.
12. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: An overview of Cochrane systematic reviews. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
13. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. Vol. 113, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. NIH Public Access; 2006. p. 17-42.
14. Romero R, Erez O, Maymon E, Pacora P. Is an episode of suspected preterm labor that subsequently leads to a term delivery benign? Am J Obs Gynecol. 2017;216(2):89-94.
15. Oros D, Strunk M, Breton P, Paules C, Benito R, Moreno E, et al. Altered gene expression in human placenta after suspected preterm labour. Placenta. 2017;55:21-8.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 339, BMJ (Online). British Medical Journal Publishing Group; 2009. p. 332-6.
17. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Bri.
18. Espinoza J, Kusanovic JP, Kim CJ, Kim YM, Kim JS, Hassan SS, et al. An episode of preterm labor is a risk factor for the birth of a small-for-gestational-age neonate. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(6):574.e1-574.e6.
19. Lampl M, Gotsch F, Kusanovic JP, Espinoza J, GonCalves L, Gomez R, et al.

Downward percentile crossing as an indicator of an adverse prenatal environment. *Ann Hum Biol.* septiembre de 2008;35(5):462-74.

20. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The Diagnosis and Natural History of False Preterm Labor. *Obstet Gynecol* [Internet]. diciembre de 2011 [citado 30 de abril de 2020];118(6):1301-8. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006250-201112000-00014>
21. Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakakis G, Huang W, Han V. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol.* noviembre de 2012;26(6):525-33.
22. Zoabi L, Weintraub AY, Novak L, Rafaeli-Yehudai T, Katz O, Beer-Wizel R, et al. Do patients who deliver at term after being hospitalized for preterm contractions have an increased risk for obstetrical complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(3):537-42.
23. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(1):e14-22. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84891775005&doi=10.1542%2Fpeds.2013-1434&partnerID=40&md5=0f25eff9a5223b8a0bd9e12c5866e145>
24. Ganer Herman H, Miremberg H, Dekalo A, Barda G, Bar J, Kovo M. Preterm uterine contractions ultimately delivered at term: Safe but not out of danger. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 de abril de 2016;199:1-4.
25. Paules C, Pueyo V, Martí E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. febrero de 2017;216(2):157.e1-157.e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.022>
26. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, et al. Prenatal predictors of neonatal intensive care unit admission due to respiratory distress. *Pediatr Int.* 2018;60(6):560-4.
27. Shibata M, Kaji T, Yonetani N, Yoshida A, Sogawa E, Maeda K, et al. Effect of prolonged hospitalization on fetal growth in threatened preterm labor. *J Med*

Invest. 2019;66(1.2):153-6.

28. Madendag IC, Sahin ME. The effects of antenatal corticosteroid exposure on the rate of hyperbilirubinemia in term newborns. *Pak J Med Sci.* 2019;35(6):1582-6.
29. Krispin E, Borovich A, Hochberg A, Salman L, Chen R, Wiznitzer A, et al. Neonatal outcomes in term pregnancies treated with antenatal corticosteroids for suspected pre-term labor. *Arch Gynecol Obs.* 2019;299(2):403-9.
30. Cho G, Choi S, Lee K, Han S, Kim H, Ahn K, et al. Women with threatened preterm labour followed by term delivery have an increased risk of spontaneous preterm birth in subsequent pregnancies: a population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 25 de junio de 2019 [citado 30 de abril de 2020];126(7):901-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.15653>
31. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de abril de 2002;186(4):843-9.
32. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de marzo de 2004;190(3):588-95.
33. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de enero de 1999;180(1 I):114-21.

ANEXO I. Checklist PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Portada
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2-3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	8-9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	10
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	11
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	11
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	11
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	11
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	12-13
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	13
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	13
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	14
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	NA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NA
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	NA
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NA
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	13
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	15-17
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	20
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	21-27
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NA
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	27-28
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	29-30
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	29-31
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	NA

ANEXO II: Escala de evaluación metodológica JBI y resultados de la evaluación.



JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Tabla 6: Resultados de la evaluación con el cuestionario del Joanna Briggs Institute

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
Campbell et al	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	-	8
Chao et al	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Cho et al	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Espinoza et al	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	8
Ganer Herman et al	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	6
Kitano et al	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	-	7
Krispin et al	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	7
Lampl et al	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Madendag et al	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	7
Paules et al	SI	NO	NO	SI	9							
Shibata et al	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	7
Silva et al	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	-	9
Zoabi et al	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	6