

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"

**"INFECCION CERVICOVAGINAL COMO
FACTOR PREDISPONENTE PARA AMENAZA
DE PARTO PRETERMINO"**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

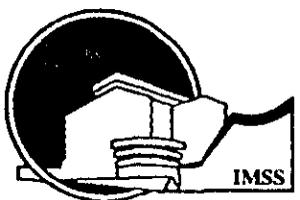
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. SANDRA GUTIERREZ RAMIREZ

ASESORES:

Dr. Manuel Sánchez Martínez (†)
Dr. Guillermo Alberto Jiménez Solís



HGO 4 L.C.A.

MEXICO, D. F.

2000

403 3



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



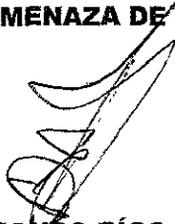
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

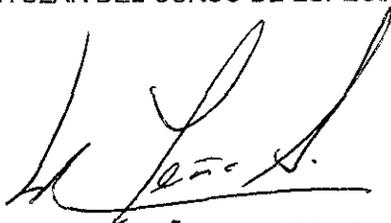
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"INFECCIÓN CERVICOVAGINAL COMO FACTOR PREDISPONENTE PARA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO"

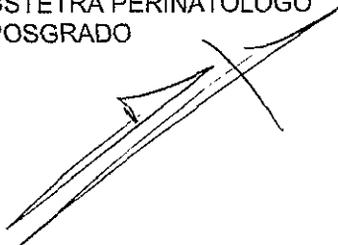


DR. FERNANDO ALFONSO RÍOS MONTIEL
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN



DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA" Y ASESOR DE TESIS

DR. GUILLERMO ALBERTO JIMÉNEZ SOLÍS
MÉDICO GINECO-OBSTETRA PERINATOLOGO
ASESOR TESIS DE POSGRADO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

**"INFECCIÓN CERVICOVAGINAL COMO FACTOR PREDISPONENTE PARA
AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO"**

**Tesis de posgrado
que para obtener el título de
"Especialista en Ginecología y Obstetricia"
presenta:**

DRA. SANDRA GUTIERREZ RAMIREZ

**Asesores:
Dr. Manuel Sánchez Martínez (†)
Dr. Guillermo Alberto Jiménez Solís**

AGRADECIMIENTOS:

A José Luis: por su apoyo, comprensión y paciencia. Te amo.

A Zyanya y Eugenia: mi motor para seguir adelante.

A mis Padres Guadalupe y José Antonio: con profundo respeto y admiración, por forjarme como una persona útil a la sociedad.

A mis hermanas Pita y July: por su estímulo y apoyo incondicional.

En memoria del Dr. Manuel Sánchez Martínez.

Al Dr. Angel García Alonso por: su confianza.

Al Dr. Guillermo Alberto Jiménez Solís: por su orientación y apoyo.

Al Dr. Martín Sergio Peña Sandoval: por el apoyo recibido.

RESUMEN

Gutiérrez RS, Sánchez MM, Jiménez SGA. Infección cérvicovaginal como factor predisponente para amenaza de parto pretérmino. Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es uno de los mayores problemas a los que se enfrentan los obstetras. La etiología para los nacimientos pretérmino no es clara aún. No obstante, datos recientes, sugieren que las infecciones cérvicovaginales e intrauterinas pueden ser responsables.

OBJETIVO

Identificar el papel que juegan las infecciones cérvicovaginales en la etiología del parto pretérmino, así como, evaluar el resultado del tratamiento con la finalidad de retrasar el nacimiento; todo esto correlacionado con el uso de la fibronectina fetal como un predictor de parto pretérmino.

TIPO DE DISEÑO

Ensayo clínico, longitudinal, prospectivo y comparativo con grupos control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó a todas las pacientes que se presentaron al Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala", con sintomatología de amenaza de parto pretérmino, de julio de 1999 a marzo del 2000, con embarazos de 24 a 34 semanas, fecha de última menstruación confiable y embarazo único. Se les interrogó sobre antecedentes de parto pretérmino, sobre la sintomatología presentada y se les realizó exploración vaginal para determinar índice tocolítico, así como búsqueda intencional de fibronectina fetal (FNf) en secreción cervicovaginal. Se dividió a las pacientes en dos grupos: I el de FNf positiva y II el de FNf negativa. Al grupo I se les realizaron cultivos de orina y secreción cervico-vaginal; se les inició manejo antibiótico, tocolítico y con esteroides para favorecer madurez pulmonar. La evaluación se realizó en el lapso de toma de la muestra y el nacimiento, comparando finalmente los resultados de ambos grupos.

RESULTADOS

Se captaron un total de 163 pacientes, 43 con FNf positiva (grupo I) y 120 con FNf negativa (grupo II). Fueron grupos con características demográficas comparativas y las únicas variables diferentes con significado estadístico, fue el de mayor frecuencia de antecedentes de nacimientos pretérmino (27.1%) y de contracciones uterinas (93.0%) en el grupo I, comparadas con el grupo II (11.7%) y (75.8%). Lo más sobresaliente del estudio fueron las semanas de gestación que se pudieron ganar con el manejo instalado en las pacientes del grupo I, en 24 de 43 pacientes (58%) se logró prolongar el embarazo por más de 4 semanas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las infecciones cervico-vaginales se asocian y son responsables en muchos de los casos de desencadenar trabajo de parto pretérmino, esto apoyado en la mayor cantidad de secreción vaginal y cultivos positivos en las pacientes con fibronectina fetal positiva. La administración de antibióticos, logró modificar la historia natural de la enfermedad y de esta forma se logró prolongar desde 7 días hasta 4 semanas, los embarazos, a la par del empleo de otros medicamentos como agentes tocolíticos y esteroides para madurez pulmonar fetal.

Palabras clave: infección cérvicovaginal, fibronectina fetal, parto pretérmino.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es uno de los mayores problemas a los que se enfrentan los obstetras. Aproximadamente un 15 a 20% de los recién nacidos que tienen un peso menor de 2500 gramos, muere en el primer mes de vida, así mismo, los que sobreviven, pueden presentar secuelas importantes a largo plazo (1).

La etiología para los nacimientos pretérmino, no es clara aún. No obstante, datos recientes, sugieren que las infecciones cérvicovaginales e intrauterinas pueden ser responsables. Evidencias circunstanciales encadenan las infecciones a la prematuridad, tales como, un incremento en los riesgos de infecciones clínicas e histopatológicas en madres y sus recién nacidos, después de un parto pretérmino; aún cuando exista un control adecuado de la ruptura prematura de membranas hasta el final del parto (1).

Se ha postulado que algunos microorganismos presentes en el tracto genital son capaces de liberar fosfolipasa A₂, la cual actúa a nivel, de células deciduales que son ricas en fosfolípidos y da como resultado una elevación en la concentración local de prostaglandinas E y F. Esta liberación de prostaglandinas provoca modificaciones cervicales y contracciones uterinas. Además algunos de estos microorganismos puede producir colagenasas, mucinasas y proteasas, los cuales facilitan su paso hacia la cavidad uterina, amnios y corion, provocando un parto pretérmino o una ruptura prematura de membranas (1).

En la vaginosis bacteriana se encuentra un grupo de microflora que incluye a la *Gardnerella Vaginalis*, los anaerobios genitales y al *Micoplasma genital*, estos microorganismos, así como los coliformes y el *Estreptococo* del grupo B, son los mismos, así como los más frecuentemente encontrados en los casos de corioamnioitis (2).

Estos microorganismos producen una gran variedad de enzimas (metaloproteasas, colagenasas, proteasas, IgA, mucinasas y sialidasas), que están involucradas en la patogénesis microbiana a través de unión, y penetran las membranas mucoides maternas y las defensas endocervicales del huésped, y provocan un impedimento directo de la tensión y la elasticidad de las membranas fetales (3).

La mucina es un complejo de hidrogeles y una fase variable de glicoproteínas. La mucina juega un papel complejo y muy importante en las funciones del tracto reproductivo. Así mismo, son primordiales en las defensas de las membranas mucosas que son expuestas a microorganismos (bacterias, protozoos y virus) y a sustancias citotóxicas producidas por microbios. Durante el embarazo, la viscosidad cervical previene el pasaje de microorganismos del tracto reproductivo inferior hacia la cavidad uterina (4).

Hillier y colaboradores, han demostrado que las bacterias asociadas a vaginosis bacteriana pueden ser comúnmente aisladas de entre las capas amniocoriónicas en casos de nacimientos pretérmino. *Prevotella* sp y *Gardnerella Vaginalis*, así como *Micoplasmas* genitales, son los que se aíslan más frecuentemente en casos de nacimientos del segundo trimestre. Estos y otros microorganismos asociados a vaginosis bacteriana y a infecciones del tracto reproductivo superior, son los que se asocian más frecuentemente a corioamnionitis (2).

En forma particular se ha estudiado la sialidasa, de la cual se ha demostrado que disminuye la síntesis de colágeno, estimula directamente a los linfocitos, inhibe al factor inhibidor de macrófagos, modifica las células oxidativas de polimorfonucleares y destruye células receptoras, tales como GM-1; por lo tanto facilita la unión bacteriana y el rompimiento de la mucina, así, esta última favorece el ascenso de los microorganismos a la cavidad uterina. Así mismo, las enzimas proteolíticas actúan directamente sobre el colágeno cervical provocando una madurez cervical prematura y debilitamiento de las membranas fetales, con la subsecuente ruptura prematura de membranas. Esta acción sobre el colágeno también es facilitada por la fosfolipasa A2 y/o la C y mediado por la liberación de prostaglandinas E2 (4).

Las tricomonas vaginales también producen fosfolipasa A2, así como otro tipo de enzimas proteolíticas favoreciendo los mecanismos ya explicados (5).

Así mismo, se ha publicado en la literatura médica un número importante de artículos que demuestran la presencia de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales entre las semanas 24 y 36 de gestación y determina que puede ser un predictor de parto pretérmino (6).

Debido a que la fibronectina fetal está presente en el líquido amniótico y tejido placentario, el daño a las membranas, ya sea mecánico, mediado por inflamación y/o infección antes del trabajo de parto pretérmino, puede provocar la liberación de la misma hacia el cérvix y vagina (7, 8)

Goldenberg y Mercer han demostrado que existe una correlación entre la presencia de fibronectina fetal, con los nacimientos pretérmino, vaginosis bacteriana, corioamniotitis clínica e histológica y sepsis neonatal (9).

También desde 1980, se ha estudiado el aspecto inmunológico en la génesis del parto pretérmino, y se ha enfocado a unas sustancias denominadas citocinas, las cuales aparentemente son de origen decidual y mediadores del proceso de inflamación. Estas sustancias han sido estudiadas en líneas celulares, modelos animales e investigaciones clínicas y confirman la evidencia de que la inflamación en tejidos maternos y fetales son responsables de la patogenia del parto pretérmino. Entre estas sustancias se destacan la interleucina 1-B, la interleucina 6-8 y el factor de necrosis tumoral (10).

El factor de necrosis tumoral, es una monocina producida en respuesta a una lipopolisacáridasa bacteriana como un mediador inflamatorio implicado en la patogénesis de shock y caquexia asociada con infección. La producción de estas citocinas ha sido demostrada en cultivos de células deciduales humanas estimuladas por la producción de bacterias (11).

En animales de experimentación y en muestras de decidua y amnios, se ha observado la producción de prostaglandinas en respuesta a estas citocinas y endotoxinas. También se ha observado en animales de experimentación elevación de citocinas en el líquido amniótico, así como de prostaglandinas, posterior a la inoculación de estreptococo del grupo B, también existen artículos que reportan la elevación del factor de necrosis tumoral posterior a la infusión de interleucina 1, en ausencia de microorganismos. Dichas citocinas, también pueden contribuir al inicio del parto pretérmino a través de la inducción de metaloproteasas, las cuales favorecen la maduración cervical y el debilitamiento de las membranas corioamnióticas (12).

En cuanto a estos últimos hallazgos, podemos considerar que son de gran importancia ya que la adición de agentes antimicrobianos previene el debilitamiento de las membranas fetales inducido por las bacterias. Así mismo, se ha demostrado que clindamicina y eritromicina, tienen una actividad directa antiproteasa y producen una estabilización de la actividad inflamatoria, por lo que la liberación de citocinas puede disminuir (13).

El objetivo del presente estudio fue identificar el papel que juegan las infecciones cérvicovaginales en la etiología del parto pretérmino, así como, evaluar el resultado del tratamiento con la finalidad de retrasar el nacimiento; todo esto correlacionado con el uso de la fibronectina fetal como un predictor de parto pretérmino.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico, longitudinal, prospectivo y comparativo con grupos control, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social; el protocolo de estudio se presentó ante el Comité Local de Investigación, en donde fue revisado y autorizado para su realización.

Se informó a las pacientes sobre el estudio a realizar y se pidió su consentimiento para la realización de dicho estudio.

Se incluyeron pacientes con embarazo de 24 a 34 semanas, con fecha de última menstruación confiable, que ingresaron al Hospital con sintomatología de amenaza de parto pretérmino, dado por la contractilidad uterina; con embarazo único y producto vivo. No se incluyeron a pacientes con embarazo múltiple, placenta previa, ruptura prematura de membranas corioamnióticas, cerclaje en el embarazo actual y óbito. Se excluyeron del estudio a las pacientes con amenaza de parto pretérmino cuyos embarazos tuvieron que ser interrumpidos por indicación materna y/o fetal; a aquellas pacientes que no continuaron o no concluyeron el estudio y las que no aceptaron participar en el mismo.

Se captó a las pacientes que ingresaron al 4° piso sur con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino por presentar contractilidad uterina; a estas pacientes se les interrogó sobre el antecedente de parto pretérmino, los síntomas presentados (contracciones uterinas, expulsión de tapón mucoso o hemorragia decidual, dolor pélvico, síntomas urinarios y vaginales). Posteriormente las pacientes fueron sometidas a búsqueda de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal, con el equipo de inmunoensayo por membrana, diseñado específicamente para este procedimiento, y con lectura inmediata con el cual se ha definido que la positividad equivale a una determinación igual o mayor a 0.5ng/ml. (dos líneas) y se considera negativa cuando solo existe la presencia de una sola línea o ausencia de estas.

Se dividió las pacientes en dos grupos de estudio:

GRUPO I: pacientes con amenaza de parto pretérmino, en las cuales la fibronectina fetal resultó positiva; estas pacientes fueron sometidas a búsqueda intencional de infección del tracto cérvicovaginal y de rutina se les solicitó biometría hemática completa, urocultivo y exudado cérvicovaginal. Una vez realizados los cultivos, las pacientes fueron sometidas a tratamiento antibiótico (ampicilina, metronidazol, clindamicina), por la vía, dosis y duración recomendadas por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (9), el cual fue de la siguiente manera: ampicilina a dosis de 1 gr. vía oral o vía parenteral cada 6 hrs. durante 7 días; metronidazol 100mg vía oral cada 8 hrs. ó vía vaginal con óvulos cada 24 hrs. por 10 días; clindamicina 600mg parenteral cada 8 hrs. por 7 días. A este grupo de pacientes también se les administró esteroides para favorecer la madurez pulmonar fetal, del tipo de la dexametazona a dosis de 6mg. intramuscular por 4 dosis ó betametazona 12mg. por la misma vía cada 24 hrs. por dos dosis. Así como tocolisis a expensas de betamiméticos del tipo de la terbutalina 4mg./min en infusión continua intravenosa u orciprenalina 5mg./min. por la misma vía. También se emplearon inhibidores de prostaglandinas como la indometacina a dosis de 100mg vía rectal cada 8hr. por tres dosis. Dependiendo del criterio del médico.

Cuando las pacientes presentaron desaparición de los síntomas, se egresaron del Hospital y se realizó su seguimiento a través de la consulta externa.

GRUPO II: pacientes que ingresaron al Hospital con sintomatología de amenaza de parto pretérmino, en las cuales la determinación de fibronectina fetal resultó negativa. A las que clínicamente no presentaron datos de infección cérvicovaginal, se les mantuvo en reposo, hidratación y se egresaron al remitir los síntomas, para continuar su vigilancia en la consulta externa. Las que presentaron síntomas o datos clínicos de infección cérvicovaginal, se les realizó, cultivos de orina y de secreción cérvicovaginal y se les administró tratamiento ya mencionado en párrafo anterior.

El resultado final fue evaluado por el lapso entre la toma de la muestra y el nacimiento. Se compararon ambos grupos, en base, al resultado perinatal, en donde se consideraron las semanas de gestación al nacimiento, el peso del producto, la prolongación del embarazo desde la toma de la fibronectina fetal positiva, la morbimortalidad por prematuridad, como son: el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, infección, hemorragia intracraneana y muerte neonatal; los días de estancia en la terapia intensiva neonatal, en la intermedia y en los cuneros normales.

Con los datos obtenidos, se realizó el siguiente análisis estadístico: las variables continuas se analizaron con pruebas paramétricas; se usaron también la prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada y T de Student, según el tipo de variable. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del primero de julio de 1999 al 31 de marzo del 2000, se captaron un total de 163 pacientes que presentaron síntomas de parto pretérmino, de las cuales 43 resultaron con fibronectina fetal (FNf) positiva (26.3%) y 120 con fibronectina negativa (73.7%). Fig. 1

La paridad promedio fue de 2.5 \pm 1.4 en el grupo I y 2.5 \pm 1.1 en el grupo II. La edad gestacional promedio a la toma de la muestra, resultó en 30.7 \pm 1.9 en el grupo I y 30.5 \pm 1.4 en el grupo II; ambas variables comparativamente sin significado estadístico. En cuanto a los antecedentes de parto pretérmino: en el grupo I, lo presentaron 12 pacientes (27.9%) y en el grupo II, 14 pacientes (11.7%) con valor de $p=0.01$. (tabla I)

En cuanto a los síntomas de parto pretérmino al ingresar: el dolor abdominal / lumbar lo presentaron, en el grupo I, 24 pacientes (55.8%) y en el grupo II, 56 (46.7%). El sangrado genital apareció en 13 (30.2%) de las mujeres del grupo I y en 21 (17.5%) del grupo II. La secreción vaginal se presentó en 24 (55.8%) del grupo I y en 56 (46.7%) del grupo II. Estas tres variables sin significancia estadística; a diferencia de las contracciones uterinas ($> 2/hr$) las cuales se presentaron en 40 pacientes de las 43 del grupo I (93.0%), y en el grupo II, 91 mujeres (75.8%) con un valor de $p=0.01$. (tabla II)

Del total de las pacientes: 24 (14.7%) terminaron en un nacimiento espontáneo antes de las 34 semanas de gestación de las cuales 18 pertenecían al grupo I y 6 al grupo II. Y 139 (85.3%) pacientes finalizaron su embarazo después de la semana 35 de gestación y de estas, 25 formaban parte del grupo I y 114 al grupo II. De acuerdo a los resultados obtuvimos una sensibilidad para la fibronectina como predictor de 75% y un valor predictivo positivo de 41%; así mismo una especificidad de 82% y valor predictivo negativo de 95%. Y un riesgo relativo de 8.37.

En cuanto al resultado de los cultivos, estos fueron positivos en orina en 12 pacientes del grupo I (27.9%) y en 8 (6.7%) del grupo II, ($p=0.002$). El cultivo de secreción vaginal en 37 mujeres del grupo I (86.0%) resultó positivo y solo en 20 del grupo II (16.7%) con un valor de $p=0.002$; ambos parámetros con significancia estadística, (fig. II.) Respecto a la flora presente en los cultivos de secreción vaginal, los microorganismos patógenos aislados fueron: Gardnerella vaginalis, Micoplasma genital, estreptococo del grupo B, E. Coli y Tricomona vaginalis.

Respecto al tratamiento: a 23 pacientes del grupo I (53.5%) se les administró esteroides (dexametazona) para favorecer madurez pulmonar y solo a 21 del grupo II (17.5%); con un valor de $p=0.00001$. Se instaló manejo tocolítico a 21 mujeres (48.8%) del grupo de fibronectina positiva; y a 60 del grupo de fibronectina negativa (50.0%), $p=0.8$. Se administraron tres tipos diferentes de antibióticos, ampicilina a 7 (16.3%) pacientes del grupo I y a 5 (4.2%) del grupo II ($p=0.009$). Clindamicina a 16 (37.2%) del grupo I y no se aplicó este medicamento a ninguna paciente del grupo II ($p=0.000001$). Se empleó metronidazol en 5 mujeres del grupo I (11.6%) y en 2 mujeres del grupo 2 (1.7%) con un valor de $p=0.01$ (tabla III).

La morbilidad y mortalidad se presentó de la siguiente manera: complicaciones neonatales: síndrome de dificultad respiratoria en 4 recién nacidos de las madres del grupo I (9.3%) y en 2 (1.7%) del grupo II ($p=0.04$). Ocho neonatos del grupo I (18.6%) presentaron infección; y del grupo II, 5 (4.2%) con un valor de $p=0.005$. Solo un recién nacido del grupo II presentó hemorragia intracraneana y ninguno del grupo I. Así mismo, en el grupo I, hubo 2 muertes neonatales (4.7%) y ninguna en el grupo II (tabla IV).

A la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ingresaron 5 recién nacidos (11.6%) de las madres del grupo I, y del grupo II, solo un neonato ingresó a este servicio (0.8%) dándonos un valor de $p=0.02$. En cuanto a ingresos a la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal (UTIN): 6 recién nacidos de las madres del grupo I (14.0%) entraron a esta unidad, y 2 (1.7%) del grupo II, ($p=0.03$). Al cunero normal ingresaron 32 neonatos del grupo I (74.4%) y 117 (97.5%) del grupo II, con un valor de $p=0.3$ (Fig. III).

El análisis del grupo de fibronectina fetal positiva, en relación, al tiempo que se logró retrasar el nacimiento, en base a las formas de tratamiento empleado, sobresale que de las 6 pacientes que resultaron positivas de las 24 a las 27 semanas de gestación, 4 prolongaron su nacimiento por más de 4 semanas (66.7%); de las 12 mujeres que resultaron positivas de la semana 28 a 31, 6 lograron lo mismo (50%); y de la semana 32 a la 34, 9 (36.0%) mujeres permanecieron embarazadas por más de 4 semanas. En cuanto al uso de antibióticos estos se emplearon en 6 del rango de semanas de la 24 a 27 (100%), en 11 (91.6%) del rango de 28 a 31 semanas y 22 (88.0%) en el de 32 a 34 semanas. En cuanto al empleo de esteroides fue mas frecuente su uso en edades gestacionales menores: de la 24 a la 27 lo recibieron 5 pacientes (83%); se les administró a 7 (58.0%) del grupo de la semana 28 a la 31, de la semana 32 a la 34 lo recibieron 11 (44.0%). En cuanto al peso promedio obtenido en gramos en estos rangos de semanas fue el siguiente: 1991gr. en el rango de las 24 a las 27 semanas; 2341 en el de las 28 a las 31 semanas y en el de las 32 a las 34 semanas se obtuvo un peso promedio de 2,706gr. Tabla V.

FIG. II CULTIVOS POSITIVOS

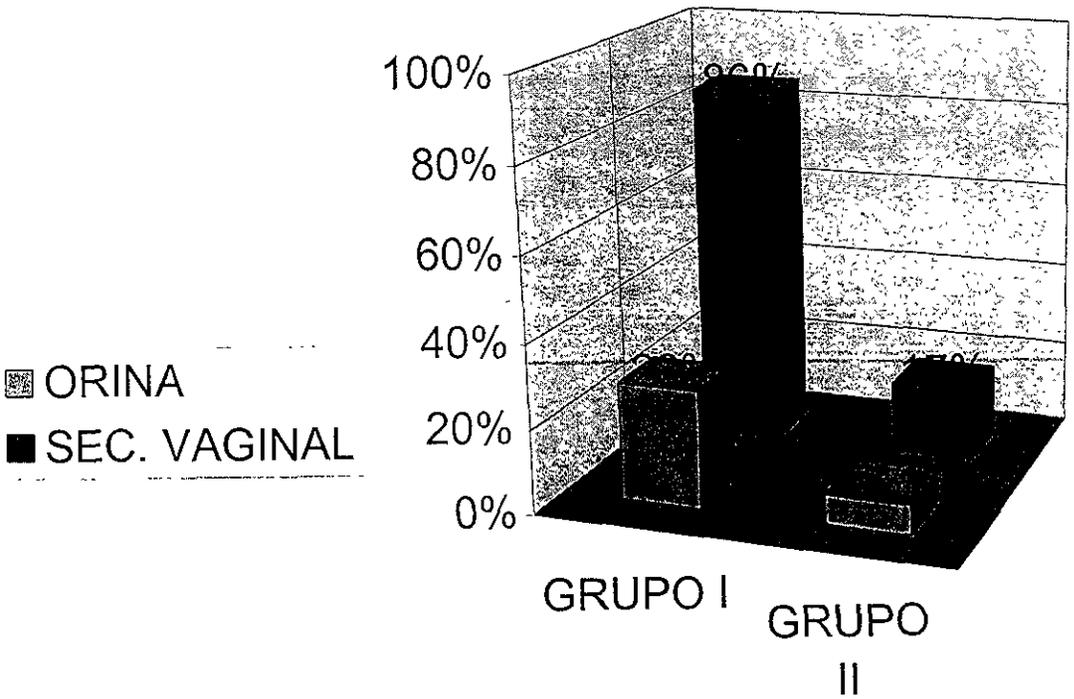


TABLA I . - Características demográficas de las pacientes con amenaza de parto pretérmino.

GRUPO	I	II	VALOR DE p
Paridad	2.5 +/- 1.4	2.5 +/- 1.1	NS
Edad gestacional a la toma de la muestra	30.7 +/- 1.9	30.5 +/- 1.4	NS
Antecedentes de parto pretérmino	12 (27.9%)	14 (11.7%)	0,01*

*Chi cuadrada NS -no significativa

TABLA II.- SINTOMAS DE PARTO PRETERMINO AL INGRESO

GRUPO	I	II	VALOR DE p
Dolor abdominal/ lumbar	24 (55.8%)	56 (46.7%)	NS
Contracciones uterinas (>- 2/hr)	40 (93.0%)	91 (75.8%)	0.01*
Sangrado genital	13 (30.2%)	21 (17.5%)	NS
Secreción vaginal	24 (55.8%)	56 (46.7%)	NS

*Chi cuadrada

fig. no. 1 (TOTAL DE PACIENTES = 163)

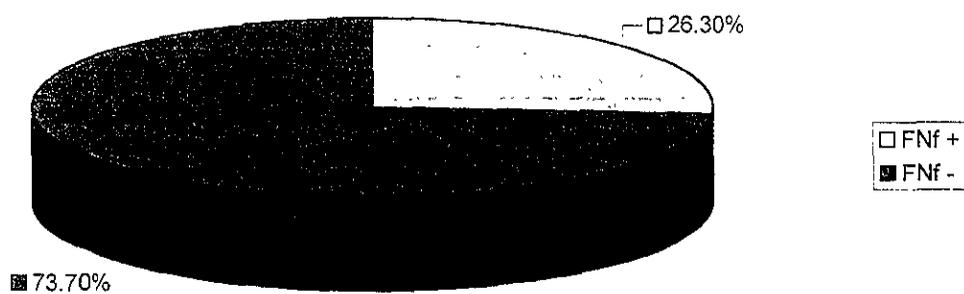


TABLA III.- TRATAMIENTO

GRUPO	I	II	VALOR DE p
Esteroides	23 (53.5%)	21 (17.5%)	0.00001*
Tocolíticos	21 (48.8%)	60 (50.0%)	0.8*
ANTIBIOTI COS			
Ampicilina	7 (16.3%)	5 (4.2%)	0.009**
Clindamicina	16 (37.2%)	0	0.000001**
Metronidazol	5 (11.6%)	2 (1.7%)	0.01**

*Chi cuadrada ** Prueba exacta de Fisher

TABLA IV.- MORBILIDAD Y MORTALIDAD

GRUPO	I	II	VALOR DE p
COMPLICACIONES NEONATALES:			
Sínd. Dificultad Respiratoria	4 (9.3%)	2 (1.7%)	0.04**
Infección	8 (18.6%)	5 (4.2%)	0.005**
Hemorragia intracraneana	0	1 (0.8%)	NS
Muerte neonatal	2 (4.7%)	0	NS

** Prueba exacta de Fisher

**FIG. III.- INGRESOS
NEONATALES**

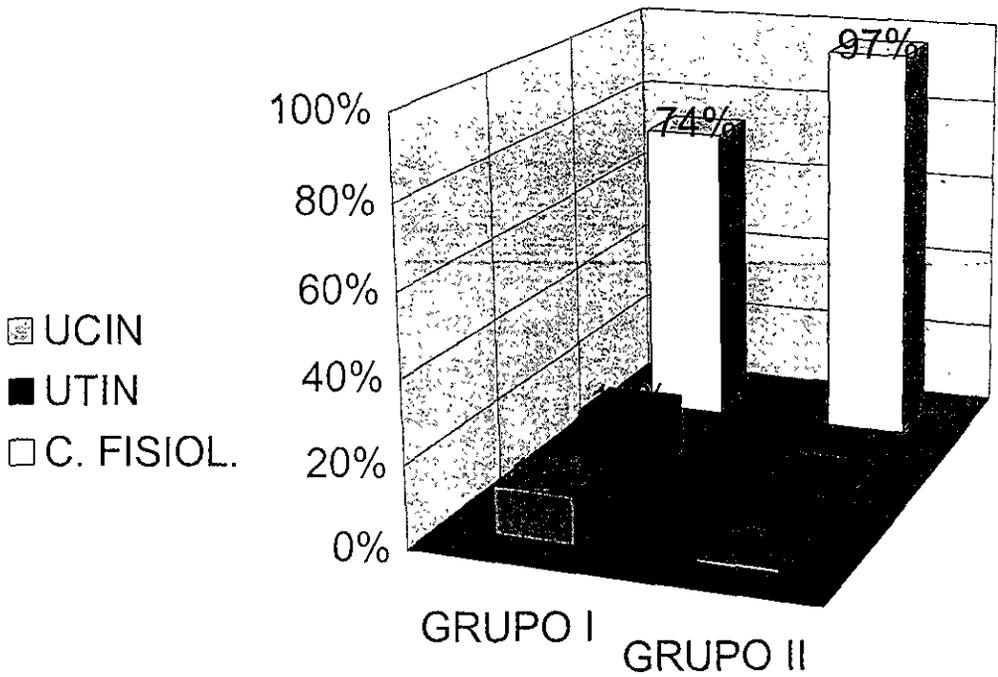


TABLA V.- Tiempo transcurrido entre toma de fibronectina fetal positiva y nacimiento, en relación, a tratamiento y peso neonatal promedio.

NACIMIENTO (DIAS)									
SEMANAS DE GESTACION	FNf + (NO.)						Anti-Biótico	Este-roide P.M. P.F.	Peso prom. Al nacer
		</= 7	8-14	15-21	22-28	>/=29			
24-27	6	0	1	0	1	4	6 100%	5 83%	1991 gr.
28-31	12	1	2	1	2	6	11 92%	7 58%	2341 gr.
32-34	25	9	4	1	2	9	22 88%	11 44%	2706 gr.

P.M.P.F.:para madurez pulmonar fetal.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

La prematurez continua siendo un problema de salud en los centros hospitalarios. El parto pretérmino es uno de los mayores problemas a los que se enfrentan los obstetras. Aproximadamente un 15% a 20% de los recién nacidos que tienen un peso menor de 2500 gramos, mueren en el primer mes de vida, así mismo, los que sobreviven, pueden presentar secuelas importantes a largo plazo. A pesar de los programas de prevención, su incidencia ha permanecido constante en las últimas décadas, siendo ésta de aproximadamente el 10%. Por lo tanto resulta ampliamente benéfico contar con un predictor de parto pretérmino, como lo es el empleo de la fibronectina fetal, así como, el uso y administración de tratamiento a las pacientes con dicha patología para modificar la historia natural de la enfermedad, y de esta manera, disminuir la morbimortalidad perinatal.

En el presente estudio encontramos una frecuencia de 26.3% de pacientes con fibronectina fetal positiva (FNf +) en la población evaluada, esto, es debido a que solo se incluyeron pacientes con síntomas clínicos de parto pretérmino. En la población general, la positividad de la fibronectina, lo cual está reportado en estudios previos, es del 10% (13). En el grupo de pacientes estudiadas en el presente trabajo, las pacientes con un resultado positivo de fibronectina fetal presentaron una mayor frecuencia de contracciones uterinas (90.3%) y un mayor porcentaje de ellas, tenían el antecedente de partos pretérmino previo, ambos con significancia estadística.

Está reportado que, en la vaginosis bacteriana se encuentra un grupo de microflora que incluye a la *Gardnerella vaginalis*, los anaerobios genitales y al *Mycoplasma genital*, estos microorganismos, así como los coliformes y el estreptococo del grupo B, son los mismos, así como los más frecuentemente encontrados en los casos de corioamnioitis (2); esto está ampliamente relacionado con lo obtenido en el presente estudio, en el cual, se logró aislar de los cultivos de secreción vaginal, microorganismos como: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genital* estreptococo del grupo B, *E. Coli* y *Tricomona vaginalis*. Se ha reportado que estos actúan directamente sobre el colágeno cervical provocando modificaciones cervicales y liberación de prostaglandinas E2, con la consecuente actividad uterina y amenaza de parto pretérmino (4). Esto es importante recalcarlo, ya que estos microorganismos fueron sensibles a tratamiento antibiótico, y por lo tanto modificaron la historia natural de la enfermedad.

En el presente estudio se observó que, en el grupo I (fibronectina positiva) hubo un mayor número de cultivos positivos tanto en orina (27.9%) como en secreción vaginal (86.0%) comparadas con el grupo control. Esto es importante conocerlo ya que está reportado en la literatura que existe una correlación entre la presencia de fibronectina fetal, con los nacimientos pretérmino, vaginosis bacteriana, corioamnioitis clínica e histológica y sepsis neonatal (12). De tal forma que, la utilidad del tratamiento antibiótico está ampliamente demostrado en este punto. Sin embargo, en un estudio de Joffe y cols. reportado en marzo de 1999, encontró, que las pacientes con una ó más infecciones del tracto genital inferior, no parecen presentar su evento obstétrico más rápido que aquellas que no tienen ningún tipo de infección; su análisis reveló que, de entre las 138 pacientes, con fibronectina fetal negativa e infección del tracto genital inferior que no fueron tratadas con antibióticos, tuvieron un periodo de latencia promedio de 63.5 días. Y de las 21 pacientes con fibronectina fetal negativa, con infección y que recibieron tratamiento con antibióticos en el período anteparto tuvieron una latencia de 61 días (14). Una posible explicación para esto, es que en ambos grupos de pacientes se emplearon en la mayor parte agentes tocolíticos. En nuestro estudio, 28 de 43 pacientes con fibronectina fetal positiva, recibieron tratamiento antibiótico, contra 7 de 120, del grupo de fibronectina fetal negativa, este resultado estadísticamente significativo.

El parto pretérmino ya ha sido tratado con antibióticos, agentes tocolíticos y esteroides; pero en la revisión de la literatura, encontramos que en solo dos artículos, se tuvo la conducta de dar tratamiento a las mujeres con síntomas de parto pretérmino y fibronectina fetal positiva (14, 15). En un estudio publicado por López y colaboradores en mayo del 2000, reportan que entre las pacientes con resultado positivo de fibronectina fetal, el 95% recibió tratamiento con corticoesteroides para inducción de madurez pulmonar fetal, contra solo el 50% de aquellas con resultado negativo; así mismo, 38 pacientes de 65 con resultado negativo de fibronectina fetal, recibieron manejo con agentes tocolíticos, contra 15 de 20, con resultados positivos; ambas líneas de manejo con significancia estadística (15). Esto es equiparable con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en donde, a las pacientes con fibronectina fetal positiva, se les administraron esteroides al 53.5% para madurez pulmonar fetal, contra 17.5% de las que obtuvieron resultados negativos, en donde la administración de esteroides mostró significancia estadística, no así el empleo de tocolíticos; esto debido, probablemente, a que las pacientes que llegan con sintomatología de parto pretérmino se les administra este tipo de medicamentos para desaparecer la contractilidad uterina, muchas de las ocasiones en forma indiscriminada.

De acuerdo a la experiencia que se tiene en este Hospital con un estudio previo en donde se observó que de los recién nacidos de madres que habían presentado expresión positiva a la fibronectina fetal, solamente un 30% habían ingresado al cunero fisiológico (16), en el presente estudio se pudo demostrar el beneficio del tratamiento instalado a nuestras pacientes, ya que el ingreso de recién nacidos al cunero fisiológico se incrementó hasta un 74.4%.

En un estudio realizado por Joffe y cols. reportan que no encontró diferencia significativa en términos de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), terapia intermedia neonatal (UTIN) y días de estancia con apoyo ventilatorio a los pacientes ingresados a UCIN, pero al mismo tiempo refieren que la cantidad de neonatos que entraban en esta categoría era muy pequeña, por lo que su resultado no tiene mucho valor.

Se ha reportado en trabajos previos, que una vez determinada la fibronectina fetal como positiva, el nacimiento puede presentarse dentro de los siguientes 7 días de tomada la muestra. Así mismo, también se ha referido en dichos estudios que el manejo de las pacientes con síntomas de parto pretérmino, con tocolíticos, antibióticos e inductores de madurez pulmonar fetal, incrementa significativamente el peso al nacimiento y la edad gestacional. Dentro de lo más sobresaliente del presente estudio, fueron las semanas que se logró retrasar el nacimiento con el tratamiento administrado a pacientes con fibronectina fetal positiva, a base de, esteroides, agentes tocolíticos y antibióticos; lo cual ya ha sido reportado en la literatura, en un estudio de Joffe y cols. en donde refiere que el período de latencia para las pacientes con expresividad positiva ala fibronectina resultó mayor que el reportado en estudios previos, y esto, como resultado del tratamiento agresivo administrado a dichas pacientes, con una combinación de: antibióticos, agentes tocolíticos y corticoesteroides (16). López y colaboradores, en su estudio reportado en mayo del 2000, refieren que la edad gestacional promedio al nacimiento fue de 37+/- 2.35 semanas entre aquellas con resultados negativos de fibronectina fetal, y 33 +/- 4.63 semanas para aquellas con resultado positivo. El promedio de peso al nacimiento fue 650gr. más bajo en el grupo de fibronectina fetal positiva, (2148 +/- 943 vs. 2797 +_7662) con significancia estadística. Las tasas de parto pretérmino en su población de estudio fue de 40% para edades gestacionales de menos de 37 semanas y 16% para menos de 34 semanas. En nuestro estudio, en las pacientes que tenían de 24 a 27 semanas de gestación, no presentaron ningún nacimiento dentro de los primeros 7 días de la toma de la muestra. Así mismo, pudimos observar, que el tratamiento establecido retrasó el nacimiento por 4 semanas ó más, en 24 de 43 pacientes (58%) con fibronectina fetal positiva. Todo esto traducido en una disminución de la morbi-mortalidad neonatal y un peso promedio al nacer de 1991 gramos en el grupo de 24 a 27 semanas de gestación, 2341 gramos en el de 28 a 31 semanas y 2706gr. en el de 32 a 34 semanas.

Este es el primer estudio reportado, en el que se maneja a las pacientes con un protocolo a base de antibióticos, agentes tocolíticos e inductores de madurez pulmonar fetal, con resultados perinatales benéficos, disminuyendo la morbi-mortalidad. Sin embargo, es recomendable incluir un mayor número de pacientes e ideal solicitar cultivos del aparato genitourinario a todas para confirmar los hallazgos obtenidos desde el punto de vista perinatal.

CONCLUSIONES

- 1.- La fibronectina fetal es un buen predictor de parto pretérmino.
- 2.-Las infecciones cérvicovaginales juegan un papel muy importante en la etiología del parto pretérmino.
- 3.- La administración de antibióticos paralelamente con agentes tocolíticos e inductores de madurez pulmonar fetal, logran retrasar el nacimiento en pacientes con amenaza de parto pretérmino y por lo tanto disminuyen la morbi-mortalidad perinatal.
- 4.-Debe tomarse en consideración la expresividad positiva de la fibronectina fetal, para decidir el ingreso de las pacientes con amenaza de parto pretérmino a una unidad hospitalaria, y de esta forma disminuir el costo e incrementar el beneficio en el internamiento de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, et al. A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1988; 72:829-33.
- 2.-Hillier SL, Witkin SS, Khon MA, et al. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic, chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 941-48.
- 3.-McGregor JA, Lawellin d, Franco BA, et al. Protease production by microorganism associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:109-114.
- 4.-McGregor JA, French JJ, Jones MS, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1048-1060.
- 5.-James DD, Heine RP, et al. *Trichomonas vaginalis* weakens human amniochorion in a vitro model of premature membrane rupture. *Infec Dis Obstet Gynecol.* 1995; 2: 267-74.
- 6.-McGregor AJ, Lawellin D, Franco BA, et al. Protease production by microorganism associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 109-14.
- 7.-Locwood CJ, Senyei AE, Dische RM, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991; 325: 669-74
- 8.-Gilles F, et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 153-57.
- 9.-Goldenberg RI, Mercer BM, Meis JP, Copper LR, Das A. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 643-48.
- 10.-McGregor AJ, French JJ. Evidence basal prevention of preterm birth and rupture premature of membranes: infection and inflammation. *J SOGE* 1977; 19, No. 8: 1.

- 11.-Romero R, Manoke K, Mitchell MD, et al. Infection and labor. IV.-Cachectin tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161:336-341.
- 12.-Schoonmaker JN, Lawellin DW, Lunt B. Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. *Obstet Gynecol.* 1989; 74: 590-96.
- 13.-Temmerman M, Njagi E, Nagelkerke N. Mass antimicrobial treatment in pregnancy. *J Rep Med.* 1995; 40: 176-80.
- 14.-Joffe GM, Jaques D, Bemis-Heys R, et al. Impact of the fetal fibronectin assay admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 581-86.
- 15.-López RL, Francis JA, Garite TJ, et al. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1103-6
- 16.-García AA, et al. Presencia de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal como predictor de parto pretérmino. *Ginec Ostet Mex.* 1999; 67: 23-27.