

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

"AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO"

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA E S P E C I A L I D A D
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. VERÓNICA GLAFIRA MORALES NIETO

ASESOR: DR. JOSÉ TORIBIO PINEDA FERNÁNDEZ



m346089

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. Dianella Almirón Álvarez

Directora del Hospital Ángeles México

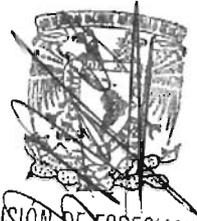
Dr. Alfonso Aguilar Guerrero

Director Médico del Hospital Ángeles México

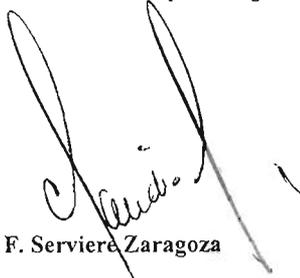


Dr. José Toribio Pineda Fernández

Jefe de la División de Educación Médica Hospital Ángeles México



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dr. Claudio F. Serviere Zaragoza

*Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia Hospital
Ángeles México*



Dr. Francisco Javier Borrajo Carvajal

*Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia Hospital
Ángeles México*



Asesor de Tesis:

Dr. José Toribio Pineda Fernández

Jefe de la División de Educación Médica Hospital Ángeles México

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Por su amor incondicional, siempre están en mi corazón.

A mi esposo Por estar siempre a mi lado, en todo momento, te amo.

A mis hijos Valeria y Eduardo, por todo el tiempo que les debo, y por ser parte de mi razón de existir los amo mucho.

A mis hermanos: Mario y Erick, por compartir momentos de felicidad.

Al Dr. José Pineda Fernández y a todos los profesores que hicieron posible mi meta.

Y con todo el cariño para Blanquita, que siempre me han brindado amor y confianza.

INDICE

I.	OBJETIVOS.....	1
II.	INTRODUCCION.....	2
III.	EPIDEMIOLOGIA.....	4
IV.	DEFINICION.....	8
V.	ETIOLOGIA.....	9
VI.	FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION UTERINA.....	27
VII.	DIAGNOSTICO.....	34
VIII.	TRATAMIENTO.....	50
IX.	PROTOCOLO DE INHIBICION DEL TRABAJO DE PARTO PRETERMINO.....	54
X.	BASES FISIOLOGICAS DE LA TOCOLISIS.....	54
XI.	ASPECTOS CLINICOS DEL USO DE TOCOLITICOS.....	56
XII.	UTEROINHIBIDORES.....	56
XIII.	USO CLINICO DE CORTICOESTEROIDES.....	69
XIV.	ATENCION DEL PARTO PRETERMINO.....	71
XV.	MEDIDAS COADYUVANTES EN EL TRABAJO DE PARTO PRETERMINO.....	72
XVI.	MATERIAL Y METODOS.....	76
XVII.	RESULTADOS.....	77
XVIII.	CONCLUSIONES.....	94
XIX.	BIBLIOGRAFIA.....	96

I OBJETIVOS

- Definir parto pretérmino
- Conocer los factores de riesgo
- Analizar sus manifestaciones clínicas.
- Identificar la morbilidad y mortalidad de los neonatos
- Puntualizar los diferentes esquemas terapéuticos
- Señalar las medidas preventivas

II INTRODUCCIÓN

El nacimiento pretérmino, es causa significativa de morbilidad y mortalidad neonatal. Por lo que, prevenirlo, deberá ser una de las principales metas de la atención obstétrica.

El nacimiento pretérmino representa más del 80% de muertes neonatales, no atribuibles a malformaciones congénitas. A la fecha aún se desconocen las causas que originan el desencadenamiento del trabajo de parto pretérmino como a término ya que hasta el momento existen sólo teorías.⁵⁰

El problema de nacimiento pretérmino se ha magnificado en años recientes, a medida que han disminuido las otras causas de morbilidad y mortalidad perinatales, de modo que el parto pretérmino es ahora uno de los más importantes a superar, para mejorar el resultado de la gestación.

Poco se ha hecho para prevenir el nacimiento pretérmino, de aquí que cuando estos casos llegan a los hospitales las modificaciones cervicales son tan avanzadas, o bien ya ocurrió la ruptura de membranas corioamnióticas, que es poco lo que se les puede ofrecer. Se ha tratado de predecir el nacimiento pretérmino a través de la identificación de múltiples factores de riesgo, con buenos resultados para algunos autores, sin embargo estos mismos factores analizados en otra población no dieron los mismos resultados.

La prematurez en todos los países, es un problema de salud pública, y la respuesta debe dirigirse a evitar el nacimiento pretérmino, estudiando las causas más frecuentes y las entidades nosológicas con las que se ve asociado. La aplicación de medidas preventivas debe extenderse a la fase prepatogénica del padecimiento, antes de que se rompa en el equilibrio de salud, incidiendo en los factores que predisponen o inician el trabajo de parto pretérmino.

El trabajo de parto pretérmino espontáneo constituye un trastorno complejo con múltiples presentaciones clínicas que incluyen la amenaza de parto, el trabajo de parto y la rotura de

El trabajo de parto pretérmino espontáneo constituye un trastorno complejo con múltiples presentaciones clínicas que incluyen la amenaza de parto, el trabajo de parto y la rotura de membranas, que actúan concertadamente como factores sinérgicos de riesgo, por lo tanto el nacimiento pretérmino ha sido y continua siendo uno de los mayores problemas en obstetricia. Es la causa más frecuente de mortalidad neonatal y origina una morbilidad elevada en los productos que sobreviven.

En nuestra población, hay que considerar, el factor infeccioso como muy importante en la génesis de esta complicación; ya que se relacionan con el desencadenamiento de contracciones uterinas.

En la búsqueda de la prevención, recientemente se ha desarrollado nuevos métodos para detectar el problema; tales como la ultrasonografía transvaginal y las mediciones de fibronectina fetal a nivel cervical. El atosibán, y otros medicamentos se han propuesto como nuevos tratamientos y están bajo investigación. Estos fármacos permitirán un tratamiento eficaz con pocos efectos colaterales. La aplicación prenatal de corticoesteroides a fetos con riesgo de nacer prematuramente; no solamente reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, sino que disminuye de manera importante la mortalidad por hemorragia intraventricular, obteniéndose mejores resultados perinatales.

Continúa siendo componente importante de la prevención del nacimiento pretérmino, el cohibir la contracción uterina, empleando fármacos conocidos como uterohibidores. En este aspecto usando medicamentos ya conocidos, y otros nuevos.

III EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del parto pretérmino no está bien documentada, en razón al empleo de conceptos diferentes, de acuerdo al investigador ó grupos de trabajo, que representan sesgos en los reportes y parte a la falta de diferenciación entre restricción del crecimiento intrauterino y los neonatos pretérmino.

En Estados Unidos se reporta el 7% de nacimientos pretérmino, siendo importante reconocer la zona geográfica, la cultura, el nivel socioeconómico, como factores de riesgo en la génesis del parto pretérmino.⁴⁹ En el decenio de 1980 Schwartz analizó 333 974 nacimientos con productos de 500 a 2500g en 56 centros de atención obstétrica en 11 países latinoamericanos; observó cifras porcentuales desde 14.8% en Brasil, hasta 4.6% en Chile, con un promedio del 9% en el continente. En México en centros de atención de tercer nivel, la frecuencia informada oscila entre 8.9 y 13.7%.² pero consideramos que estas cifras pueden ser mucho más altas debido a nuestra distribución geográfica y la existencia de etnias muy diversas.

En un centro perinatal en Inglaterra, se informó una tasa de nacimientos prematuros del 5.1%; en Nueva York un 7.6%; y en Nueva Zelanda del 6.7%. En Estados Unidos de 1973 a 1975, datos de 40 estudios revelaron que las incidencias de partos pretérmino fueron 7.7 y 16.7% para blancos y negros respectivamente. Por ende, parece ser que la tasa de nacimiento pretérmino varía de país en país y de institución en institución, pero probablemente se ubique entre el 5 y el 10% de todos los nacimientos en países subdesarrollados.

La prevención de una entidad patológica es tanto más necesaria, cuanto mayor sea su repercusión en la salud de la comunidad. Tal es el caso del nacimiento pretérmino, al que las estadísticas de nuestro país, lo ubican en el 10 a 12% del total de los nacimientos, con una mortalidad global que oscila entre el 15 y 25% dependiendo de los recursos para su atención, y de una morbilidad expresada principalmente en la esfera neurológica que varía entre 25 y 50%.

Las causas destacadas de morbimortalidad entre los neonatos pretérmino, se puntualizan en el siguiente cuadro, basándose en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en el servicio de cuidados intensivos neonatales.⁵⁶ Además de bajo peso al nacimiento, la edad gestacional, constituye uno de los factores de riesgo más importantes en la parálisis cerebral.^{3 4}

En el Instituto Nacional de Perinatología, el 63% de las muertes ocurridas en el periodo neonatal, se presenta en neonatos pretérmino. En el mismo instituto, hay estudios de acuerdo a edad materna, en donde la incidencia de nacimiento pretérmino fue de 25,2% en niñas menores de 15 años de edad, 7.3% en mujeres de 25 a 29 años y 11.5% en mujeres de 40 años ó más.

La supervivencia neonatal en nacidos pretérmino está directamente relacionada con su edad gestacional y el peso al nacer. A pesar de todos los avances registrados en neonatología, el sistema más eficaz de hacer descender la morbilidad y mortalidad perinatal es mantener el feto dentro del útero materno hasta que culmine su crecimiento, desarrollo y maduración.

PRINCIPALES CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN NEONATOS PREMATUROS
1.- Síndrome de dificultad respiratoria
2.-Hemorragia intraventricular
3.- Enterocolitis necrosante
4.- Displasia broncopulmonar
5.- Sepsis neonatal
6.- Persistencia del conducto arterioso
7.- Retinopatía del prematuro

Fuente: Cázarez-Ortiz M, Romero Santacruz, Escobedo Aguirre, Impacto del Uso de los esteroides antenatales sobre la morbilidad de los neonatos prematuros eutróficos, Rev. Ginec Obs Mex 2000; 68:296.

**INCIDENCIA DE NACIMIENTO PRETERMINO
AMERICA LATINA**

PAIS	PORCENTAJE
Costa Rica	6.3
El Salvador	5.8
Guatemala	9.8
Honduras	7.1
Nicaragua	5.4
Panamá	11.2
Cuba	6.5
República Dominicana	10.5
Haití	7.2
Puerto Rico	6.3
Argentina	12.3
Brasil	9.2
México	10-12

Fuente: World Health Organization G3nova, 1992
tasa por 100,000 hab.

**INDICENCIA DE PARTOS PRETÉRMINO
PAISES DESARROLLADOS**

PAIS	AÑO	PORCENTAJE
E.U.A	1988	7
Francia	1990	5.6
Japón	1997	3.6
Suecia	1997	3.0

Fuente: World Health Organization Ginebra, 1992.

tasa por 100, 000 hab.

IV DEFINICION.

Se considera como tal, a la presencia de actividad uterina aumentada en frecuencia, intensidad y duración, acompañada de modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de embarazo.⁵

Hasta 1961, bajo el nombre genérico de nacimiento pretérmino, se clasificaban todos los recién nacidos de bajo peso, posteriormente se evidencian la presencia de embarazos pretérmino que contribuían al bajo peso, y por otra parte los pacientes con restricción en el crecimiento intrauterino, constituyendo dos patologías diferentes.

Posterior a realizar una serie de investigaciones en 1973, Capurro, realizó una evaluación clínica en relación a la edad gestacional, basándose en la detección de signos clínicos de madurez, en un examen físico y neurológico, de esa manera se pudo clasificar al recién nacido de bajo peso como pretérmino ó retardo en el crecimiento intrauterino.

A partir de la semana 20.1 de gestación y con peso fetal > de 500 gr. se inicia la etapa fetal media que abarca hasta la semana 27.6, si el nacimiento llegara a ocurrir en ésta etapa, se considera al neonato como nacido inmaduro; posteriormente se inicia la edad fetal tardía de la semana 28 a la 36.6 semanas de gestación, si el nacimiento ocurre en este lapso, se considera prematuro y de las 37 a las 42 semanas de gestación es un nacido de término.⁶

V ETIOLOGÍA:

En la actualidad no se conocen con exactitud las causas inmediatas del nacimiento pretérmino, según su epidemiología, se ha informado una variedad de factores de riesgo que incrementa la posibilidad de presentarse. Mucho se ha escrito de su etiología multifactorial.¹¹

El manejo teórico ideal de este problema tiende cada vez más a la prevención mediante el reconocimiento de factores de riesgo y predisposición, sea en fase pregestacional ó en las primeras semanas de gestación, pues se evita el nacimiento anticipado. En la figura 1. se muestra el resumen de los factores predisponentes y condicionantes del nacimiento pretérmino, así como los elementos que incluye cada uno.^{2 6 7 8}

Si bien es mucho lo que actualmente se sabe sobre el determinismo del parto, la causa única de que se presente al término de la gestación sigue siendo una explicación teórica, si bien sucede así bajo condiciones fisiológicas normales, con más razón, cuando se trata de un nacimiento pretérmino.

En revisiones bibliográficas, sobre estudios realizados en grupos de pacientes, se ha aceptado la teoría de la presencia de infección amniótica ó sistémica, como factor desencadenante de parto pretérmino.

De las infecciones sistémicas se ha encontrado una mayor prevalencia de nacimientos pretérmino en gestantes con infecciones del aparato respiratorio bajo, tracto urinario bajo y alto y gastrointestinal.

De las infecciones amnióticas, la infección intrauterina también se describe como causa de nacimiento pretérmino y como factor presente antes del trabajo de parto. Se distinguen 2 tipos: clínica y asintomática. La diseminación de la infección en ambas, la vía más frecuente es la ascendente, que parte de un foco de infección cervicovaginal^{9 10}

Se ha relacionado diversos factores de riesgo con el nacimiento pretérmino, entre los reproducibles se encuentran los demográficos, conductuales, de los cuidados de la salud, circunstancias previas al embarazo y complicaciones de la gestación.⁷

<p>Predisponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de pretérmino. • Edad menor de 15 años y mayor de 39 años. • Estado civil: soltera ó divorciada. • Tabaquismo. • Alcohol y drogas. • Mala nutrición • Multigravidez. 	<p>Enfermedades interrecurrentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinopatías. • Hipertensión arterial. • Nefropatías. • Anemia. • Infecciones urinarias. • Infecciones sistémicas. • Corioamnioitis
<p>Incidentales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos. • Iatrogénica. 	<p>Complicaciones gestacionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placenta previa. • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. • Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo. • Ruptura prematura de membranas. • Polihidramnios. • Incontinencia istmocervical. • Miomatosis uterina. • Isoinmunización. • Gemelos.

Figura 1. Factores de riesgo del nacimiento pretérmino.

V. I.- FACTORES DEMOGRAFICOS

En una revisión de la bibliografía internacional, diversos autores han publicado, una frecuencia mayor de nacimientos pretérmino, en madres menores de 18 años de edad, consideradas como adolescentes, en mujeres de más de 40 años, así como en solteras, en la raza negra y en las de escolaridad baja.^{6 7}

V. II.- ESTADO SOCIOECONÓMICO

Algunos autores han publicado, que existe una gran correlación entre nacimiento pretérmino y bajo estado socioeconómico, definiéndose a éste último, sobre la base de nivel educativo ó de ocupación e ingresos. Es lógico pensar que el nivel socioeconómico tiene un impacto, sobre el estado nutricional de una paciente. Las mujeres más pobres y las de grupos minoritarios ó las que comparten ambas características, están expuestas a este peligro particularmente grande, y algunos centros han señalado cifras de nacimiento pretérmino de 21.5%¹¹

V. III.-TOXICOMANIAS

Estudios estadísticos realizados en Estados Unidos, han estimado que entre el 70 y 90% de los estadounidenses de 15 a 40 años de edad, han usado drogas, muchos de estos usuarios en edad reproductiva, se ha calculado que el 15% del total de mujeres embarazadas han usado drogas.

- ❖ **Tabaquismo:** Disminuye el peso al nacer por la hipoxia materna y fetal como consecuencia de la carboxihemoglobina.⁷ La frecuencia del nacimiento pretérmino en las fumadoras así como de recién nacidos por debajo de los 2500 gramos es el doble de la frecuencia observada en la población general.
- ❖ **Alcohol:** Es la droga más comúnmente usada, se estima que el 1.4% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos, la consumen ocasionando en el feto el síndrome alcohólico fetal, el cual se caracteriza por : restricción en el crecimiento intrauterino, y bajo peso al nacer, retraso mental, trastornos en la conducta, defectos congénitos cardiacos, encefálicos y genitourinarios, en el 30 a 40% de los

hijos de las mujeres que ingieren alcohol, aunque no se reporta que se incremente la incidencia de nacimiento pretérmino.

- ❖ **Marihuana:** Cerca del 15 % de las mujeres embarazadas consume esta droga en Estados Unidos, lo que se asocia con nacimiento pretérmino y bajo peso al nacer; dos veces más que en el grupo de mujeres embarazadas sin adicciones.
- ❖ **Anfetaminas:** su uso se asocia fundamentalmente con la restricción del crecimiento fetal.
- ❖ **Cocaína:** Se desconoce la verdadera incidencia, del uso de cocaína durante el embarazo, el American College of Obstetricians and Gynecologists, resumió que la cocaína produce múltiples complicaciones médicas maternas, con infarto agudo al miocardio, arritmias, rotura aórtica, accidentes vasculares cerebrales, convulsiones, isquemia intestinal, hipertermia y muerte súbita, además hay un aumento impresionante de efectos adversos, el más frecuente fue el desprendimiento prematuro de placenta normaliserta y muerte fetal, además de causar malformaciones fetales graves intestinales, del sistema nervioso central, cardíacos y de vías urinarias.
- ❖ **Heroína:** Los hijos de mujeres adictas a la heroína, presentaron restricción en el crecimiento intrauterino y muerte perinatal.
- ❖ **LSD:** llamada Dietilamida del ácido lisérgico: se ha detectado roturas cromosómicas en los individuos que son adictos a esta droga.⁵⁷

V. IV.- HABITOS MATERNOS

Parece ser que las condiciones específicas de un determinado trabajo son más importantes que el hecho de seguir trabajando durante el embarazo. Algunos estudios demuestran que el hecho de permanecer mucho tiempo de pié, jornadas de trabajo muy prolongadas y fatiga física durante el embarazo son importantes factores de riesgo.⁶

ACTIVIDAD SEXUAL DURANTE EL EMBARAZO

Se ha demostrado que la incidencia de infecciones del líquido amniótico en presencia de membranas intactas era significativamente mayor en madres que habían tenido uno ó más coitos semanales durante el mes anterior al parto, que las que presentaron abstinencia.⁶

V. V.- ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Se menciona que el número de abortos espontáneos, no aumentan la incidencia de nacimiento pretérmino, si la historia materna revela sólo abortos del 1er. trimestre, pero aumenta significativamente si el aborto ocurrió en el segundo trimestre así sólo sea uno. Puede variar también en cuanto a la técnica utilizada para la interrupción del embarazo y el grado de dilatación forzada del cérvix. Todas las bibliografías consultadas concluyen que el riesgo más alto para el nacimiento pretérmino es el que presenta una mujer con historia de uno ó más nacimientos pretérmino previos, con 1 aumenta aproximadamente 17 y 50% y con 2 un 70%.⁶

V. VI.-ALTERACIONES ANATOMICAS UTERINAS

Las malformaciones congénitas del útero y del cuello suponen el 1-3% de todos los casos de nacimiento pretérmino, y del 10 al 15% de todos los abortos con desarrollo fetal adecuado. Siendo las más importantes: el útero tabicado y el útero bicorne. En éstas pacientes la incidencia de aborto espontáneo es del 27%, y la incidencia de trabajo pretérmino, si la gestación continúa después de las 20 semanas, oscila entre el 16 y 20%.⁶

Las malformaciones congénitas del útero, cuello y vagina son el resultado de un defecto de fusión, canalización ó absorción de los conductos Mullerianos durante el desarrollo embrionario.

Las mujeres nacidas de madres que ingirieron dietilestilbestrol (DES), presentan una elevada incidencia de malformaciones congénitas demostrables por histerosalpingografía, y

presentaron una mayor frecuencia de abortos repetidos, nacidos pretérmino, situaciones transversas y presentaciones pélvicas.

Los leiomiomas son una alteración anatómica adquirida, que también se asocia con trabajo de parto pretérmino. El mecanismo del inicio del trabajo de parto pretérmino en alteraciones anatómicas es desconocido.¹²

V. VII.- SOBREDISTENSION UTERINA

La sobredistensión uterina, se considera un factor de riesgo importante para desencadenar el trabajo de parto antes del término, las causas más comunes, son el polihidramnios, la gestación múltiple y macrosomía fetal.⁶

El polihidramnios afecta de 0.4 al 1.5% del total de los embarazos, presentándose el trabajo de parto en un 30 a 40%, pero el embarazo múltiple continúa contribuyendo de manera importante, observándose en más del 50% de los embarazos múltiples.^{59 60}

Se considera polihidramnios, siempre que el volumen de líquido amniótico supere los 2 000 mililitros, las circunstancias que se asocian a polihidramnios pueden dividirse en maternas, fetales, placentarias e idiopáticas.

Causas maternas:

- Isoinmunización Rh: La incidencia es aproximadamente del 1% de todos los casos de polihidramnios.
- Diabetes Mellitus: se observa polihidramnios en un 1.5 a 66 % de las pacientes diabéticas embarazadas y puede ser el responsable del 14% de todos los polihidramnios, la causa se desconoce, pero se tiene la teoría que existe hiperglucemia fetal y poliuria fetal.

Causas placentarias

- El corioangioma placentario y síndrome de la placenta circunvalada.

Causas fetales:

- Gestaciones múltiples: se ha observado la aparición de polihidramnios en un 25% de los gemelos monocigotos, con síndrome de transfusión entre gemelos, el gemelo receptor puede presentar poliuria, insuficiencia cardíaca congestiva, hidropesía y polihidramnios. Generalmente el saco donante se hace oligohidramniótico y se presenta en un 4.9% del total de los casos de polihidramnios.
- Anomalías fetales: Es el responsable de un 12.7% de todos los polihidramnios, las lesiones más frecuentes son:
 1. **Alteraciones en SNC:** anecefalia, hidrocefalia, encefalocele, espina bífida, microcefalia, holoprosencefalia e hidranecefalia.
 2. **Alteraciones gastrointestinales:** comprenden atresia esofágica, páncreas anular, atresia yeyunal, hernia diafragmática, atresia duodenal, onfalocele, gastrosquisis y vólvulo intestinal.
 3. **Alteración genitourinaria:** Obstrucción renal parcial ó total.
 4. **Malformaciones esqueléticas:** Se incluyen artrogriposis múltiple, osteogénesis imperfecta, acondroplasia y enanismo tanatofórico.
 5. **Tumores fetales:** Se incluye malformación congénita adenomatoide quística del pulmón, el teratoma sacrococígeo y el teratoma cervical maligno.
 6. **Alteraciones cardíacas:** Cardiopatía congénita grave y arritmias cardíacas persistentes.
 7. **Alteraciones cromosómicas:** Existen varias alteraciones cromosómicas graves, como síndrome de Down y las trisomías 13 y 18.
 8. **Síndromes genéticos:** Las alteraciones congénitas múltiples, la distrofia miotónica y el síndrome de Pena Shokeir.

9. **Enfermedades hematológicas:** La talasemia homocigota alfa y la hemorragia maternofetal.
10. **Infecciones intrauterinas:** Rubéola, sífilis y toxoplasmosis.
11. **Miscelánea:** Fibrosis retroperitoneal fetal e hidropesía fetal no inmune.

Causas idiopáticas:

Constituye el 65% de los casos de polihidramnios.

CAUSAS DE POLIHIDRAMNIOS**MATERNO (15%)**

- A).- Isoinmunización Rh
- B).- Diabetes

PLACENTARIO (<1%)

- A).- Corioangioma placentario
- B).- Síndrome de la placenta circunvalada

FETAL (18%)

- A).- Gestación múltiple
 - B).- Alteraciones fetales
- 1.- Alteraciones en sistema nervioso central
 - 2.- Alteraciones gastrointestinales
 - 3.- Alteraciones genitourinarias
 - 4.- Malformaciones esqueléticas
 - 5.- Tumores fetales
 - 6.- Anomalías cardíacas
 - 7.- Alteraciones cromosómicas
 - 8.- Síndromes genéticos
 - 9.- Trastornos hematológicos
 - 10.- Infecciones intrauterinas
 - 11.- Miscelánea (hidrops fetal no inmune)

IDIOPÁTICO (65%)

V. VIII.-ANOMALÍAS PLACENTARIAS

El trabajo de parto pretérmino se observa con frecuencia en embarazos con anomalías morfológicas, de situación ó funcionales de la placenta. ⁶ Las anomalías morfológicas como la placenta marginata, la placenta circunvalata, y la inserción marginal del cordón umbilical, se asocian con tal patología. El mecanismo, por el cual se desencadene el trabajo de parto es desconocido. En pacientes con placenta previa, el trabajo de parto pretérmino es frecuente. La hemorragia resultante de la placenta origina cierto grado de separación de la placenta que intensifica la contractilidad uterina. En la mayoría de las pacientes las contracciones desaparecen con el reposo, ó mediante el empleo de medicamentos tocolíticos. Se ha demostrado que el flujo útero-placentario en pacientes con trabajo de parto pretérmino está disminuido, y se asocia frecuentemente con restricción en el crecimiento intrauterino.

V. IX.- SÍNDROME ANEMICO

Se considera que valores de hematocrito iguales o menores a 30% con una hemoglobina igual ó menor 10mg/dl, fundamenta el diagnóstico de anemia. Diversos estudios han demostrado que la anemia en el segundo trimestre tiene relación positiva con el nacimiento pretérmino. Lieberman y cols analizaron la relación del hematocrito de la paciente con el nacimiento pretérmino subrayando que existe una mayor incidencia de nacimiento pretérmino con hematocrito bajo. ⁶

V. X.-INFECCIONES MATERNAS

1. Infecciones cervicovaginales :

Se ha documentado que la colonización del aparato genital femenino con diversos microorganismos aumenta la frecuencia del nacimiento prérmino. Siendo también relacionados también con ruptura precoz y prematura de membranas corioamnióticas. ¹³ Diversos estudios señalan, que la presencia de vaginosis bacteriana está

en relación con el parto pretérmino. Si existe el antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria previa se asocia aún más.

El conocimiento creciente acerca de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el nacimiento pretérmino y la elevada prevalencia actual de este tipo de infecciones, la mayoría de transmisión sexual, han generado un considerable interés acerca del papel que la vaginosis desempeña en los nacimientos pretérmino, así como en la ruptura prematura de membranas corioamnióticas, la cual por sí sola se asocia con 30 a 40% de los casos de trabajo de parto pretérmino. La vaginosis bacteriana es una condición clínica causada por la sustitución de la flora normal de lactobacilos en la vagina, por altas concentraciones de agrupamientos característicos, principalmente de bacterias anaeróbicas, *Mycoplasma* y *Gardnerella vaginalis*, aunque también se identifican bacterias aeróbicas. Si bien es la causa de leucorrea fétida, no debe olvidarse que el 50% de las mujeres la presentan se encuentran asintomáticas.

La incidencia de vaginosis bacteriana, se ha informado entre el 10 y 50% de las mujeres, y la evidencia disponible ha mostrado que se asocia con mayor frecuencia a complicaciones obstétricas: aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, ruptura de membranas corioamnióticas, corioamniotitis, endometritis postparto y postcesarea, e infección de la herida quirúrgica en el último caso.

En la mayor parte de las rupturas de membranas se puede demostrar colonización bacteriana y datos inmunohistoquímicos de inflamación. También en partos pretérminos sin ruptura de membranas se ha encontrado algo similar aún cuando no existan manifestaciones de infección cervicovaginal, lo cual hace suponer que la infección de cavidad uterina puede tener lugar durante el primer trimestre del embarazo, aunque la colonización de bacterias no sea clínicamente evidente.

Si bien la vía más común para la diseminación de la infección es la ascendente a partir del cervix uterino y la vagina, también puede ocurrir por migración desde la cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio, por diseminación hematógena ó por contaminación secundaria a procedimientos armados diagnósticos y terapéuticos. Como sea, los

microorganismos parecen invadir primero el espacio coriodecidual, en ocasiones cruzar las membranas amnióticas y después infectar al feto.

En las mujeres con trabajo de parto pretérmino espontáneo y membranas corioamnióticas intactas, las bacterias más ordinarias son de origen vaginal y baja virulencia: *Ureaplasma urealyticum*, *Micoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptoestreptococos* y *Bacterioides*. En contraste, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, son más comunes en mujeres no embarazadas, y rara vez se encuentran en el útero grávido antes de la ruptura de las membranas. Después de este acontecimiento, los microorganismos más asociados a la infección fetal y corioamnionitis, son la *Escherichia coli* y *Estreptococo beta hemolítico del grupo B*. En síntesis, en el trabajo de parto pretérmino la mayoría de las bacterias localizadas en el útero son de origen vaginal ⁶³

Las bacterias invasoras del espacio coriodecidual liberan endotoxinas y exotoxinas, las cuales activan la producción de citoquinas por la decidua y las membranas fetales. Las citoquinas y las toxinas bacterianas, así como la liberación de cortisol fetal como respuesta a la agresión infecciosa, estimulan la síntesis y liberación de prostanglandinas y reducen su inactivación al bloquear las deshidrogenasas de éstas últimas, todo lo cual favorece la activación de la contractilidad uterina. Al mismo tiempo, la infiltración de neutrófilos secundaria a la reacción inflamatoria libera metaloproteasas, que atacan la matriz de colágena extracelular de las membranas corioamnióticas llevando su ruptura. ⁶³

2.- Infecciones de vías urinarias.

Las infecciones del tracto urinario bajo y alto, se relaciona con el inicio de la actividad uterina. Kass en 1962 fue el primero en señalar esta relación. Se tiene la hipótesis que las endotoxinas liberadas, principalmente de patógenos Gram negativos, provocan hiperreactividad uterina. ¹²

3.-Infecciones sistémicas:

Cualquier infección sistémica, como la neumonía bacteriana, la apendicitis aguda ó la sepsis aumenta la actividad uterina, por efectos de endotoxinas bacterianas. ^{67 12}

4.- Corioamnionítis.:

Se ha demostrado que el corioamnionítis es la causa del 20-30% de todos los casos de nacimiento pretérmino.⁶ Los efectos aceleradores del parto propios de la infección pueden ser mediados por citocinas inflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), que estimulan de manera directa la expresión de prostanglandinas en las membranas fetales y las decíduas. Estos efectos estimulantes puede ser amplificados gracias a la producción de IL-6, en el líquido amniótico, y la expresión de dicha interleucina en la placenta se relaciona con trabajo de parto pretérmino, en presencia de infecciones intrauterinas.¹⁴ La infección intraamniótica, se puede presentar sin signos clínicos. Se ha realizado la hipótesis que ingresan por vagina, cervix, permitiendo la entrada del germen al útero, dicho germen, se replica en la placenta lentamente, hasta que alcanza concentraciones suficientes como para colonizar las membranas amnióticas e infectar líquido amniótico, el cordón umbilical y el feto.^{31 33 50}

Las pacientes con taquicardia fetal, fiebre materna, dolor uterino, han alcanzado la fase final de la evolución de la infección uterina.

V. XI.- ENFERMEDADES MÉDICAS ASOCIADAS AL EMBARAZO

Las enfermedades maternas contribuyen en un pequeño porcentaje, al nacimiento pretérmino, entre ellas la enfermedad hipertensiva crónica, Diabetes Mellitus, cardiopatías, etc. Se relaciona aún más con la Diabetes y la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

- ❖ **Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo:** La hipertensión materna tiene una incidencia aproximada de sólo el 7% del total de los embarazos, pero produce el 22 % de las muertes perinatales y un 30% de las muertes maternas en Estados Unidos. En todos los casos de hipertensión asociado al embarazo, el manejo es, inicialmente en realizar una evaluación del estado de salud materna, clasificación e instalación de tratamiento de acuerdo al caso, y además de interrupción del embarazo en casos severos.
- ❖ **Cardiopatías y embarazo:** La incidencia fluctúa entre el 0.2%, al 3.7%.⁶ Las complicaciones fetales tales como la muerte fetal, por un deterioro grave de la paciente y la morbilidad fetal están dadas por la presencia de nacimientos pretérmino y restricción en el crecimiento intrauterino, debido también a la incapacidad para mantener la circulación útero placentaria adecuada. La frecuencia de estos problemas se correlaciona con la gravedad de la cardiopatía, la limitación funcional que ésta produzca y el grado de hipoxia crónica que exista.
- ❖ **Hipertensión crónica:** la hipertensión crónica complica del 1 al 3% de todos los embarazos y tiene que ver con el 25 a 50% de los casos de hipertensión relacionados con el embarazo. El nacimiento pretérmino se presenta en el 15.3% de las pacientes con hipertensión crónica.⁶ Se considera el nacimiento pretérmino un mecanismo de protección fetal al entorno intrauterino adverso, ya que el neonato de madre hipertensa requiere habitualmente de poca asistencia ventilatoria .

- ❖ **Alteraciones hematológicas:** Las alteraciones hematológicas más frecuentes son las que afectan la serie roja, y al sistema hemostático. La mayoría de los autores consideran anemia, cuando la concentración de hemoglobina desciende por debajo de los 10g/dl, ó cuando el hematocrito cae por debajo del 30%. La causa más habitual es la deficiencia de hierro, Lieberman y cols encontraron una asociación positiva entre un hematocrito bajo y nacimiento pretérmino y sugerían que la anemia era un marcador de deficiencias nutricionales⁵⁸

- ❖ **Trastornos pulmonares:** El embarazo induce modulaciones en el aparato respiratorio, que puede alterar el curso de una enfermedad pulmonar subyacente. En el caso de neumonitis, que causa una pérdida de la capacidad ventilatoria, son mal toleradas por las mujeres embarazadas, y parece sostenerse independientemente de la etiología de la neumonía, la hipoxemia y la acidosis que son poco toleradas por el feto, y generalmente conducen a un trabajo de parto pretérmino en la 2ª mitad del embarazo, en el 44 % de las mujeres embarazadas.

- ❖ **Enfermedades renales y de las vías urinarias:** el embarazo predispone al desarrollo de trastornos en las vías urinarias y al empeoramiento de ellas si ya existían y sus secuelas. Algunos autores, reportan que las infecciones urinarias condicionan bajo peso al nacer, y nacimiento pretérmino en rangos que variaban del 4 al 8%. Existen 5 síndromes glomerulopáticos principales: glomerulonefritis aguda y crónica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico y aquellos causados por alteraciones urinarias asintomáticas. La mayoría de estas enfermedades se encuentran en mujeres jóvenes en edad reproductiva, y por tanto pueden complicar el embarazo. La glomerulonefritis aguda, puede presentarse como resultado de diversas causas:

ALGUNAS CAUSAS DE GLOMERULONEFRITIS AGUDA

1. Enfermedades infecciosas:

a.-Postestreptococica

b.-No estreptococica

Bacterianas: endocarditis infecciosa, sepsis y otras.

Víricas: Hepatitis B y otras.

Parasitarias: Paludismo, toxoplasmosis

2. Enfermedades multisistémicas.

a.-Lupus eritematoso sistémico

b.-Vasculitis

c.-Púrpura de Henoch-Schönlein

3. Enfermedades glomerulares primarias:

a.-Enfermedad de Berger (nefropatía IgA)

b.-Glomerulonefritis mesangial

Clínicamente la glomerulonefritis es indistinguible de la preeclampsia, y en diversas publicaciones revelan que la tasa de pérdidas fetales fue del 98%, incluyendo una tasa de mortalidad perinatal después de las 28 semanas fue del 80%, se produce nacimiento pretérmino en el 25% de las pacientes y el 15 % presenta restricción en el crecimiento intrauterino.⁵⁸ En el caso de las pacientes que presentan una enfermedad renal crónica, se ha demostrado un deterioro de la función renal, hasta en un 60%, complicaciones graves de preeclampsia agregada, desprendimiento prematuro de placenta normoiserta , algunos autores concluyen que aproximadamente un 11% existe muerte perinatal, y nacimiento pretérmino en el 20% de las pacientes y el 24% presentó restricción en el crecimiento intrauterino, los factores asociados al incremento de la mortalidad prenatal y al nacimiento pretérmino, se asocia al deterioro renal.

- ❖ **Enfermedades gastrointestinales:** Las alteraciones gastrointestinales como: esofagitis por reflujo, hernia hiatal, hernia diafragmática, acalasia, úlcera péptica, no condicionan nacimiento pretérmino; sin embargo la

enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), en un estudio retrospectivo controlado realizado por Baird y cols tuvieron una incidencia de nacimiento pretérmino 3 veces mayor, así como la existencia de restricción en el crecimiento intrauterino 2 veces mayor, que en la población normal ⁵⁸. En pacientes que presentan apendicitis aguda en el embarazo, con una incidencia aproximada de 1 en 1440 embarazos, con una mortalidad materna del 5%, documentando que la apendicitis aguda aumenta el riesgo de aborto ó trabajo de parto pretérmino, especialmente si hay peritonitis, el inicio del trabajo de parto es mayor cuando la cirugía se practicó después de las 23 semanas, con cifras globales de mortalidad del 15% y 22% si se practica posterior a las 23 semanas, en el caso de colestasis del embarazo la incidencia de nacimiento pretérmino en varios estudios realizados fue del 44%, en el hígado graso del embarazo, existe una mortalidad materna del 75%, con una mortalidad fetal del 90%. En el caso de las hepatitis virales existe un incremento de nacimiento pretérmino, no reportando la estadística de la misma.

❖ **Alteraciones endocrinas :**

a).- Diabetes Mellitus

El 1% de la población presenta Diabetes Mellitus y la cuarta parte de ellas era insulino dependiente, ambas tienen complicaciones como: aumento de las infecciones bacterianas, fetos macrosómicos, polihidramnios, preeclampsia-eclampsia, los cuales todos son factores predisponentes para el nacimiento pretérmino, aumentando la probabilidad de presentar trabajo de parto pretérmino 3 veces mas que el resto de la población.

b).- Alteraciones tiroideas:

Las enfermedades tiroideas, se pueden encontrar en 1% de las mujeres embarazadas, en el caso del hipertiroidismo se asocia con hipertensión grave,

insuficiencia cardíaca, con mortalidad perinatal del 6%.El hipotiroidismo se asocia con preeclampsia y eclampsia, bajo peso al nacer y mortinatos.

V. XII.-TRAUMATISMOS Y EVENTOS VIOLENTOS

Los traumatismos y eventos violentos, son la causa principal de muerte en mujeres jóvenes. Según el American College of Obstetricians and Gynecologists, uno de cada 12 embarazos se verá complicado por un traumatismo físico.

Traumatismo contuso:

Los accidentes automovilísticos causan la mayoría de los casos de traumatismo contuso en la mujer embarazada. Otras causas frecuentes de traumatismos, son las caídas y las agresiones. Las lesiones abdominales graves son en particular de preocupación, y quizás en relación al aumento de la vascularidad pélvica y abdominal, la hemorragia retroperitoneal es más común en pacientes embarazadas que en no embarazadas y las lesiones intestinales son menos frecuentes por el efecto protector del útero.

❖ Desprendimiento traumático de la placenta:

Existe la hipótesis, de que el desprendimiento de placenta en pacientes con traumatismo abdominal directo era causa deformación del miometrio elástico, alrededor de una placenta relativamente poco elástica, la mayoría de las pacientes concluye con datos clínicos de desprendimiento de placenta el cual varía de acuerdo al grado de desprendimiento y posteriormente trabajo de parto pretérmino.⁶¹

❖ Rotura uterina:

Complica el 1% de los traumatismos contusos abdominales directos que pueden terminar con la gestación.

La cirugía abdominal que implique manipulación ó desplazamiento uterino, sobre todo si se realiza al final del 2º. Trimestre y 3er trimestre. Todas las causas que condicione alteraciones hemodinámicas como el shock, hipoxemia materna, lo que condiciona el inicio de actividad uterina.⁶¹

V. XIII.-PATOLOGÍA FETAL

Cuando nos enfrentamos a pacientes con trabajo de parto pretérmino, siempre hay que considerar la posibilidad de que la madre sea portadora de un feto con anomalía congénita importante. Los defectos del tubo neural y los errores innatos del metabolismo, la anencefalia es un defecto congénito que se ha asociado tradicionalmente con gestaciones prolongadas, sin embargo hay un amplio rango de edades gestacionales en el momento del nacimiento, y la mayoría nacen pretérmino.⁶

La muerte fetal, lejos del término, conlleva inmediatamente al parto pretérmino espontáneo.¹

VI FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN UTERINA

Los mecanismos que contribuyen a los patrones básico y cíclico de la contractilidad uterina al término son muchos y variados. Estudios in vivo e in vitro, han aumentado nuestros conocimientos acerca de la complejidad del control de la contractilidad uterina del músculo liso uterino. Muchas disciplinas de la biología celular y molecular, han documentado los procesos que participan en los sistemas de excitación, relajación-contracción.

Los conceptos de relajación agonista-receptor, generación de segundos mensajeros y regulación de síntesis de proteínas específicas, han producido avances significativos en este campo. De interés particular es la expresión de importantes proteínas y el control potencial de los procesos genéticos en la regulación del trabajo de parto. A manera de repaso, es importante señalar que el DNA especifica los tipos de proteínas que sintetizan las células, tomando como plantilla al RNA mensajero (RNAm). El proceso de

transcripción para el RNAm. La información genética es una célula de músculo liso, en el cual existen pruebas de que la síntesis de nuevas proteínas en las células miométriales, se vincula con el inicio del trabajo de parto. Existen varios sitios donde se regula la síntesis proteínica necesaria para los procesos celulares relacionados con la contractilidad uterina miométrial, a saber: receptores, segundos mensajeros y otros componentes principales.

Se ha demostrado que la concentración del ión Ca^{+2} , regula la contracción-relajación del músculo. En el miometrio el Ca^{+2} es el principal segundo mensajero intracelular. Es necesario un aumento del Ca^{+2} de 10^{-7} a 10^{-5} molar para la interacción de miofilamentos que producen la contracción. El aumento de la concentración citoplasmática de segundos mensajeros, como el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e inositol 1,4,5 trifosfato (IP3), modifica de manera indirecta la contractilidad en sentido opuesto, regulando (Ca^{+2}) . Un aumento de la concentración citoplasmática de cAMP favorece a la relajación, un aumento de IP_3 , estimula la contracción; la inhibición de la contractilidad inducida por cAMP y la importancia del control por agonistas y receptores de la síntesis de este nucleótido se han estudiado bien. Un concepto universal importante en el suceso contráctil de todos los músculos es la interacción de filamentos de actina y miosina para producir tensión, se requiere calcio durante ésta interacción. Ciertos agonistas que se unen a receptores de músculo liso estimulan a estas células a contraerse, aumentando la concentración intracelular de Ca^{+2} . Este calcio aumentado se une a la calmodulina y constituye el complejo Ca^{+2} - calmodulina, que después se enlaza a la cinasa de miosina de cadena ligera, activándola. Esta activación produce la fosforilación de la cadena ligera de miosina, que a continuación interactúa con la trifosfatasa de adenosina y magnesio, activada por la actina, y produce la contracción. El calcio no sólo es un mensajero primario para activar la contracción, sino también de importancia en otros muchos sucesos celulares, incluyendo la actividad enzimática, la regulación del calcio celular y su actuación como segundo mensajero mediante la interacción de proteínas de unión como el Ca^{+2} , por tanto, es importante la regulación del calcio y requiere mecanismos exactos para controlar los movimientos de ión. En el miometrio el líquido extracelular es la principal fuente de calcio intracelular durante la contracción. El retículo sarcoplásmico (SR) sirve también de reservorio intracelular de calcio. Durante la contracción, el calcio debe aumentarse hasta más de 1mM, lo que se logra por difusión pasiva de ión a través de conductos dependientes de voltaje o regulados por receptores que se abren por el paso de potenciales de acción.

También han reservorios intracelulares de calcio para la contracción, éste parece ser el resultado de la interacción agonista receptor, que produce la generación de un segundo mensajero como IP₃ seguida por liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Para que ocurra relajación del calcio debe ser menor 0.1mM. Por lo tanto un paso importante en el ciclo de la relajación-contracción es la disminución de calcio. Se puede disminuir el calcio transportado este ion a través de la membrana plasmática, ó secuestrándolo en el retículo sarcoplásmico, esto implica un intercambio de Ca y Na en la membrana plasmática, pero los principales mecanismos son “bomba de Ca”. Una de ellas se realiza en la membrana plasmática, y la otra en el retículo sarcoplásmico (bomba interna de Ca). El estudio de estas bombas ha llevado al estudio de genes que regulan la síntesis de proteínas y se conocen tres que codifican las bombas del SR, llamados SERCA 1, serca 2, serca 3 ⁽¹⁶⁾.

La fragmentación alternativa del m RNA de SERCA 2, produce las isoformas SERCA 2^a y SERCA b, la segunda es la isoforma predominante de la expresión, pero también ayuna pequeña cantidad de RNAm, que se expresa para SERCA 3. El AMPc ejerce sus efectos por la fosforilación de proteínas, catalizada por una proteínasina A, dependiente de aquel (PKA). Estos sucesos mediados por enzimas pueden modificar la relajación en diversos sitios, a través de la PKA, para el c AMP, pueden disminuir el Ca libre al incrementar la unión o el transporte de Ca por ciertas proteínas. Además el c AMP pueden cerrar uniones de tipo ocludens (GJs), disminuyendo la propagación de los potenciales de acción. Se ha estudiado bien la ocupación de los receptores B adrenérgicos que estimulan la adenilciclase, este suceso es mediado por un complejo de proteína G, que interactúa con el receptor ocupado, dicho complejo es un heterodímero (G alfa, beta y gamma) con interacción mínima con el receptor y la proteína G. El complejo de la proteína G interactúa con la adenilciclase y permite la conversión del trifosfato de adenosina en cAMP y aumenta la contracción de éste último. Además el complejo de la proteína G pudiera ser un sitio de regulación, por hormonas esteroideas, de los efectos del cAMP. Otro mecanismo regulado por los receptores del miometrio es la activación de la fosfolipasa C (PLC), que convierte el fosfatidilinositol 4,5 bifosfato, en PI₃ y 1,2 diacilglicerol (DAG). EL IP₃ puede producir aumento del Ca⁺², no se conoce por completo como el IP₃ produce este aumento, pero la explicación muy probable es la liberación de las reservas en el SR. El otro segundo metabolito de PLC y DAG pudiera convertirse en eicosanoides ó participar en la activación de la proteínasina C con el calcio.

Varias hormonas estimulan la PLC en el miometrio, como la oxitocina, prostanglandina E², factores activadores de plaquetas y otros, además los estrógenos regulan de manera activa la estimulación de PLC.

Relación entre el acoplamiento de célula a célula y calcio.

La excitación y contracción de la célula de músculo liso, depende de varios sucesos, el acoplamiento de la excitación y contracción depende de la propagación de los potenciales de acción entre células vecinas desde regiones de marcapasos e implica comunicación intercelular. Este proceso es mediado por proteínas llamadas conexinas, que cuando se organizan en placas se denominan uniones de tipo ocludens (GJ). Este acoplamiento mecánico y metabólico, máximo durante el parto, es regulado por el ambiente hormonal. Es indispensable la interacción eléctrica entre células para que se disemine la corriente entre los miles de millones de células miometriales, a fin de lograr las fuerzas contráctiles eficaces, se ha demostrado además del acoplamiento eléctrico, las uniones tipo ocludens permiten el acoplamiento metabólico entre células, estas estructuras están constituidas por 6 proteínas idénticas, llamadas conexinas, que forman un arreglo hexamérico.

Además de las uniones tipo ocludens tienen una participación importante en la regulación del calcio, sino del IP³, como ya se señaló, cada miocito tiene muchos sistemas de regulación, que incluyen conductos dependientes de voltaje y el útero no contraería de modo fásico.

Otro aspecto importante de acoplamiento de célula a célula, es el efecto de los agonistas de la contracción. La acción neta de cualquiera de estos agonistas es doble:

- 1.- Aumentar el calcio intracelular produciendo despolarización de las células musculares.
- 2.- Facilitar la abertura de los conductos dependientes de voltaje durante la excitación por Potenciales de acción.

Sin uniones tipo ocludens funcionales, los potenciales de acción no pudieran propagarse, y la contractilidad miometrial y el trabajo de parto no ocurren. El efecto de IP³, de aumento de calcio intracelular, también es regulado por uniones tipo ocludens, porque la presencia

del estado funcional de las uniones depende de la capacidad de esta sustancia de tener un efecto sobre el calcio intracelular.

Además hay una relación importante entre los agentes que relajan el miometrio y las uniones tipo ocludens. Se ha observado que los agonistas B adrenérgicos y otros agentes que aumentan el AMPc, disminuye el calcio intracelular e hiperpolarizan el potencial de membrana. Estos agentes cierran las uniones tipo ocludens, impidiendo así la propagación de los potenciales de acción.

Modulación genética de las GJ (uniones tipo ocludens) miometriales.

La comunicación de célula a célula en el miometrio es un proceso dinámico regulado por señales intracelulares y extracelulares específicas. La regulación puede ocurrir a varios niveles y modificarse en forma fisiológica, farmacológica ó patológica.

Antes el trabajo de parto normal ó pretermino, la mayoría de las especies animales, hay cambios en la síntesis de varias hormonas, que se reflejan en sus concentraciones plasmáticas ó tisulares (aumento de estrógenos y disminución de progesterona), que se considera causales de la activación de la síntesis de las uniones tipo ocludens por mecanismos genómicos, En varios estudios encontraron pruebas de que la progesterona suprime la producción de estas uniones. Es bien sabido que las hormonas esteroides se unen a receptores citoplasmáticos y nucleares específicos y regulan la síntesis de proteínas. Los autores creen que la progesterona suprime la presencia de uniones tipo ocludens, regulado por el gen que dosifica la proteína. El control de la aparición de uniones tipo ocludens miometriales por la progesterona es tal vez la base de la hipótesis del bloqueo por ésta hormona ¹⁷

En el miometrio, se requiere estimulación por estrógenos para alcanzar un desarrollo completo de uniones tipo ocludens .

Se creé que el estrógeno aumenta la estructura de las uniones al estimular la síntesis de las conexinas. La capacidad del esteroide para regular la síntesis de proteínas uterinas, es bien

conocida, y se cree que resulta de la estimulación directa de la transcripción por interacción de complejos estrógenos-receptor.

Los metabolitos del ácido araquidónico, pudieran participar en la estructuración codificando directamente, la síntesis de conexinas, alterando los enlaces cruzados proteína-proteína, en la membrana plasmática y en sus receptores; y por lo tanto inhibir la unión de hormonas esteroides por parte de los tejidos uterinos.

Participación de las GJ (uniones tipo ocludens) en la relajación

La capacidad de las uniones tipo ocludens para cerrarse rápidamente tiene varias funciones: aislar células sanas de vecinas dañadas, evitar la pérdida de pequeños componentes citoplasmáticos y desacoplar vías eléctricas.

Experimentalmente, puede ocurrir acoplamiento celular en un lapso de segundos a minutos de acuerdo a los siguientes mecanismos:

- 1.- Ca y pH intracelular
- 2.- AMPc intracelular y fosforilación
- 3.- Voltaje a través de la unión

Muchos agentes farmacológicos que regulan estos mecanismos pueden modificar la permeabilidad de las uniones y alterar notoriamente la contractilidad. Un cambio en su permeabilidad, pueden modificar espectacularmente, la contractilidad del miometrio. Cuando las uniones tipo ocludens están abiertas, los potenciales de acción, se propagan con mayor facilidad y causan contracción, por el contrario, el cierre de los conductos de las uniones promueve la relajación y la inactividad. La relajación, predomina cuando no hay propagación de potenciales de acción. Además, la menor actividad y excitabilidad del marcapaso (como una hiperpolarización) de las células musculares, contribuye a esta inactividad.

Consideraciones clínicas de los procesos tisulares

Los mecanismos que regulan la activación agonista receptor y el control de la transcripción y traducción de la proteína uterina específica, son los mismos que finalmente regulan el inicio del trabajo de parto. La modulación de estos procesos pudiera permitir la introducción eficaz del trabajo de parto y la posible prevención del que ocurre antes de término.

La importancia de conocer las bases moleculares de la contractilidad uterina y la interrelación entre los sistemas, se ilustra por la forma en que se sintetizan y por la forma en que se utilizan los agentes farmacológicos actuales para prevenir o inducir el trabajo de parto.

También es importante señalar que, aunque el trabajo de parto pretérmino implica al útero, hay dos partes de éste órgano (cuello uterino y cuerpo) diferentes que tal vez deben considerarse por separado. Estructuralmente el cuello, está formado sobre todo por colágena y el cuerpo es predominantemente de músculo liso. La maduración cervical parece vinculada con una disminución del contenido de colágena. Estos cambios tisulares se realizan por medios endocrinos al igual que el control de la contractilidad miometrial. Algunas sustancias parecen alterar de manera similar cervix y cuerpo, lo cual se demuestra mejor por prostaglandinas y estrógenos que favorecen el inicio del trabajo de parto. La progesterona favorece el mantenimiento del embarazo. Con respecto a la inhibición del trabajo de parto pretérmino, hay dos puntos a considerar:

- Inhibición del trabajo de parto.
- Inhibición del trabajo de parto ya en evolución.

La principal dificultad yace en nuestra incapacidad para diagnosticar con acierto el trabajo de parto pretérmino en su inicio.

VII DIAGNOSTICO

A la luz de la información científica y como ya se mencionó, sólo 3 complicaciones del embarazo pueden considerarse factores propiciadores ó que muestran alguna vinculación de causa efecto, con el trabajo de parto pretérmino: las infecciones de las vías urinarias, las infecciones cervicovaginales y la ruptura prematura de las membranas corioamnióticas. El diagnóstico de trabajo de parto pretérmino tiene 3 componentes:

- 1.-La identificación de pacientes con trabajo de parto pretérmino.
- 2.- La detección de signos precoces que indiquen amenaza de parto pretérmino.
- 3.-El diagnóstico de trabajo de parto ya establecido.⁶

VII- I.- IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE PRESENTAR TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO.

Papiernik¹⁹ organizó muchos factores asociados con el trabajo de parto pretérmino en una escala de alto riesgo, el cual fue modificado por Gonik y Creasy.²⁰ Resulta controvertido si la utilización del sistema de puntuación de Papiernik, seguida de una educación intensiva de la paciente y de una buena atención prenatal, es eficaz para reducir la incidencia de nacimiento pretérmino.

Síntomas precoces indicadores de trabajo de parto pretérmino. La mayoría de las pacientes presentan alguno de los síntomas indicadores que aparecen en el recuadro A. Estos síntomas son sutiles y muchas veces la paciente ignora su importancia.

El diagnóstico del trabajo de parto pretérmino establecido es sencillo se requiere de una actividad uterina anormal y cambios en el borramiento y dilatación del cuello. Una vez hecho el diagnóstico, las posibilidades para prolongar el embarazo son limitadas.

TABLA A: sistema de puntuación para identificar a las pacientes con alto riesgo de trabajo de parto pretérmino.

PUNTOS	Factores Socioeconómicos	Historia médica	Hábitos cotidianos	Embarazo actual
1	Dos niños en casa Nivel socioeconómico bajo	1 aborto menos de un año del último parto	Trabajo fuera de casa	Fatiga inusual
2	Edad materna <20 años o >40 años Madre soltera	2 abortos	Fuma más de 10 cigarrillos diarios +de 3 pisos de escalera sin ascensor	Ganancia de <5 kg en 32 semanas
3	Nivel socioeconómico muy bajo Altura <150cm Peso <45 kg	3 abortos	Trabajo duro y estresante, prolongado y fatigante Desplazamiento al trabajo prolongado Viajes largos	Podálico a las 32 semanas Pérdida de peso. Cabeza encajada a las 32 semanas Enfermedad febril
4	Edad materna < 18 años	píelo nefritis		Hemorragia después de las 12 semanas Cuello corto Orificio cervical interno abierto
5		Malformaciones uterinas Aborto del segundo trimestre Exposición a DES Biopsia por conización		Placenta previa Hidramnios
10		Parto pretérmino Repetición de aborto del segundo trimestre		Gemelos Cirugía abdominal.

Adaptado de Papiernik E, Clin Obstet Gynecol 1984, 11: 315, y Gonic B, Creasy RK: Am J Obstet Gynecol 1986, 154:3-8.

VII II.- MARCADORES CLÍNICOS DEL PARTO PRETÉRMINO:

- **Cambios en el cuello uterino**
 - a.-Valoración manual del cuello uterino
 - b.-Valoración ultrasonográfica de los cambios cervicales
- **Contracciones uterinas**
 - a.-La gestante percibe las contracciones
 - b.- Tocodinamometría
- **Sangrado transvaginal**
- **Sistema de puntuación de riesgo**
- **Cambios en los estados conductuales del feto.**

Fuente: Diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y predicción del trabajo de parto pretérmino, *Clin Obstet y Gynecol Nort Am.* Vol. 1 2000.

CAMBIOS EN EL CUELLO UTERINO

Evaluación manual del cuello uterino

En 1965, Wood y colaboradores señalaron que el cuello uterino corto era un elemento que predecía la posibilidad de un parto pretérmino.²¹

Papiernik y cols, más adelante, mostraron que el 30% de todas las mujeres mostraban signos de cambios cervicouterinos (1 cm. de dilatación ó borramiento del 50%). Observaron un patrón semejante de seis semanas de cambios cervicales progresivos antes del parto fuese pretérmino, a término ó postérmino²² Stubbs y colaboradores advirtieron que los cambios cervico-uterinos constituían un signo sensible, aunque con moderada especificidad (78 al 91%), que predecía trabajo de parto a las 34 semanas ó fechas ulteriores. Cooper y col. notaron que la presencia de dilatación cervical de 2 cm ó más entre las 25 y las 36 semanas de gestación podía predecir trabajo de parto en el 60% de los casos.²³ Buekens y cols realizaron un estudio clínico con asignación aleatoria en que compararon las cifras de trabajo de parto en mujeres a quienes se practicaron exploraciones

cervicales sistemáticas, en comparación a otras que no se realizaron, los autores no detectaron diferencia alguna entre las cifras de parto entre uno y otro. Concluyeron que la evaluación cervicouterina sistemática no disminuye las cifras de nacimiento pretérmino.²⁴

Evaluación ultrasonográfica de los cambios cervicales.

Se puede obtener información más precisa. Andersen y colaboradores evaluaron a 113 pacientes con feto único a las 30 semanas de gestación, por ultrasonografía endovaginal y transabdominal y manual. Advirtieron que la longitud media del cuello fue de 40.9mm. El elemento que mejor predijo la posibilidad de trabajo de parto fue la longitud del cuello menor de 39mm a las 30 semanas de gestación, índice que tuvo una sensibilidad de 76%, una especificidad del 59%, y valores predictivos positivos y negativos 75 y 93.3%, respectivamente.²⁵ Gómez y colaboradores, en otro estudio de mujeres con trabajo de parto pretermino sospechada, evaluaron la longitud endocervical, el perfil cónico endocervical ($(\text{longitud embudo} + 1) / \text{longitud endocervical}$). El elemento de predicción de trabajo de parto óptimo fue el índice cervical 0.52 ó mayor, con RR de 17.5 (I: C: 95%=2.1-143.5), sensibilidad del 76%, especificidad del 94%.²⁴

Se ha sugerido, la posibilidad de realizar un examen ultrasonográfico sistemático entre las 18 y 30 semanas del embarazo, para predecir la posibilidad de parto pretérmino. Por otra parte, la longitud cervical considerada “normal”, varía entre las 25 a 35 mm, dependiendo de ello también la sensibilidad de la prueba⁵⁸

CONTRACCIONES UTERINAS

Contracciones percibidas por la paciente:

Papiernik y colaboradores, observaron que un 26% de todas las pacientes señalaron la presencia de contracciones uterinas antes de las 37 semanas de gestación²², Cooper y colaboradores, observaron a 352 mujeres de alto riesgo “entrenadas”, en busca de contracciones uterinas, el cual no hubo diferencia estadísticamente significativa, en cuanto a las mujeres que presentaron nacimiento pretérmino.²⁷

Tocodinamometría:

Las gestantes identifican 15% de las contracciones uterinas demostrables por tocodinamometría, y más de la mitad de las pacientes identifica un 10% ó menos de ellas²⁸ Por lo tanto este estudio puede identificar en fecha más temprana este trastorno. Las investigaciones ya comentadas demostraron alta sensibilidad (57 a 83%).

SANGRADO TRANSVAGINAL

Constituye un antecedente importante y frecuente. Williams y colaboradores demostraron que el sangrado transvaginal en el primer trimestre aumentó al doble el riesgo de nacimiento pretérmino. Y el sangrado en el primer y segundo trimestre aumentó el riesgo ajustado al triple. Estos estudios demostraron que el sangrado transvaginal es más frecuente en mujeres de raza blanca, de mayor nivel educativo y socioeconómico²⁹

FACTORES DE RIESGO MÚLTIPLES

Papiernik propuso la hipótesis de que era factible predecir trabajo de parto pretérmino por la identificación de múltiples factores de riesgo de orden demográfico y obstétrico que incluían: parto pretérmino previo (riesgo de 12.5%), estatura de la gestante menor de 1.52 cm (riesgo de 7,4%), edad de la madre menor de 21 años ó mayor de 36 años (riesgo de 6,5%) y la categoría socioeconómica más baja (riesgo de 13.3%). Otros factores de riesgo incluyeron primigravidez, gestación múltiple y factores de riesgos descritos como sangrado transvaginal, “maduración de cuello uterino” e incremento de la actividad uterina antes de las 29 semanas de gestación.¹⁹

CAMBIOS EN LOS ESTADOS CONDUCTUALES DEL FETO

Las prostaglandinas suprimen y la inhibición de la síntesis de prostanoïdes intensifica la actividad respiratoria fetal en ovejas, aunque los incrementos de prostanoïdes en líquido amniótico se acompañan de trabajo de parto pretérmino, y que el trabajo de parto activo se asocia con cesación de los movimientos respiratorios fetales.³⁰ Bassinger y colaboradores

estudiaron a 50 mujeres hospitalizadas entre 26 y 34 semanas con incremento de contracciones uterinas, cambios cervicales y ruptura pretérmino de membranas.

Se consideró que existían movimientos respiratorios fetales detectados por ultrasonografía si no cesaban por más de 20 segundos. La ausencia de respiración fetal permitió predecir trabajo de parto en término de 48 horas, con sensibilidad del 96.7%, especificidad del 80%, y valores predictivos positivos y negativos 87.9% y 94%, respectivamente.³⁰

VII III.- MARCADORES BIOQUIMICOS DEL PARTO PRETÉRMINO

- **Citocinas cervicovaginales.**
- **Proteasas sérica y cervicovaginal.**
- **Marcadores de estrés materno-fetal.**
 - a.- Hormona liberadora de corticotropina en suero (CRH)
 - b.- Estradiol, estrioles (ó ambos), en plasma, orina y saliva.
- **Fibronectina fetal cervicovaginal.**

CITOCINAS CERVICOVAGINALES

Las citocinas inflamatorias son proteínas que median gran parte de la respuesta inmunológica, tanto específica como inespecífica, en la defensa de organismos extraños tales como virus o bacterias. Se ha observado que su participación tiene que ver con gran cantidad de procesos biológicos, que no son exclusivos de la defensa del huésped. En este ámbito diversos investigadores han propuesto la participación de citocinas inflamatorias TNF, IL6, IL8, con aspectos involucrados con el trabajo de parto término como pretérmino. Las evidencias experimentales han logrado establecer fuertes vínculos entre la actividad mediada por diversas citocinas inflamatorias y mecanismos asociados en el inicio y mantenimiento del trabajo de parto. Empleando animales de experimentación⁵⁴ se ha observado que la administración intrauterina de las citocinas IL- 1B, IL-6, TNF, en forma simple o combinada; inducen trabajo de parto y nacimiento prematuro al utilizar hembras preñadas de conejos, cobayos y ratones. Así mismo las citocinas IL- 1B, IL-6 y TNF, son capaces de inducir la síntesis de prostaglandinas PGE2 y PGF2, en células amnióticas, coriónicas, deciduales y miometriales.³¹

Loockwood y colaboradores, investigaron el incremento de IL-6, en las secreciones vaginales y cervicales, en 161 mujeres asintomáticas, entre las 24 y las 36 semanas de gestación. La medición era por inmunováloration, en muestras reunidas cada 3 a 4 semanas, observaron un incremento de las concentraciones máximas de IL-6, en mujeres que más adelante presentaron trabajo de parto pretérmino, con una sensibilidad del 50%, y especificidad del 86.4%³² El análisis de regresión logística múltiple señaló que el nivel de IL-6 mayor de 250pg/ml constituía un elemento de predicción independiente de parto pretérmino. Los niveles de IL-6 no guardan correlación con cambios en el cuello uterino ni con la edad gestacional. Concluyeron que la medición de IL-6 constituye un medio relativamente insensible.

Los datos contenidos en la literatura, sin duda dan fuerte soporte, para aceptar la participación de diversas citocinas inflamatorias en los mecanismos involucrados en el trabajo de parto. En este momento se desconoce si estas moléculas son las encargadas de señalar el fin de la gestación del producto o aparecen en respuesta al inicio de trabajo de parto.

PROTEASAS SERICAS Y CERVICOVAGINALES

Entre los factores que estimulan la actividad de las proteasas y degradación de la membrana extracitoplasmática, propias de la decidua, membranas fetales y cuello uterino, están el estrés, la hemorragia decidual y las infecciones genitales ascendentes y corioamnióticas con activación de los sistemas de citocinas, las cuales estimulan la liberación de colagenasas. La expresión de la proteasa IL-1 y otros agonistas de la proteincinasa C intensifican la expresión de IL-8, por parte de las células amnióticas, coriónicas, deciduales y cervicales. La IL 8 estimula el reclutamiento y activación de los granulocitos que libera elastasa potente, que degrada la matriz de colágena extracelular. La actividad de la elastasa de granulocitos del cuello uterino, guarda correlación con la puntuación de Bishop durante el trabajo de parto al término y trabajo de parto pretérmino. También el aumento de los niveles cervicales del complejo de elastasa-alfa 1 antiproteasa granulocítica, antecede a la rotura pretérmino y prematura de membranas y al trabajo de parto pretérmino^{33 34}

MARCADORES DE ESTRÉS FETAL Y MATERNO: hormona liberadora de corticotropina, estriol (E3) y estradiol (E2).

El estrés de la gestante y el feto se ha vinculado con el nacimiento pretérmino, existe incremento de la cifra de partos pretérmino en mujeres solteras y pobres, mujeres que sufren hechos estresantes graves y las que tienen signos objetivos y sugestivos de ansiedad.¹³ La relación entre el estrés fetal y trabajo de parto, lo sugiere el incremento de las lesiones vasculares de la placenta y restricción en el crecimiento intrauterino en mujeres que dan a luz antes del término y sin infecciones manifiestas, el estrés puede ser el eslabón entre parto y ruptura de membranas, por la elaboración de mediadores de estrés que intensifiquen la liberación de prostanoïdes placentarios y de membranas.³⁵

TRABAJO DE PARTO PRETERMINO: Mediadores de estrés

1. - Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Es un péptido de 41 aminoácidos localizado inicialmente en hipotálamo, también es expresado por los trofoblastos en la placenta y el corion y por células del amnios y decidua. Los niveles de CRH aumentan progresivamente en la segunda mitad del embarazo, alcanzan su máximo en el trabajo de parto, para disminuir a muy breve plazo después del parto. Los glucocorticoides inhiben la liberación de CRH por el hipotálamo, pero estimulan la expresión de dicha hormona en la placenta, membranas fetales y decidua. La CRH en el plasma fetal y el líquido amniótico, intensifica la producción de adrenocorticotropina fetal, que a su vez estimula la síntesis de glucocorticoides suprarrenales y así crear una "asa" de retroalimentación positiva, posible de tipo fisiológico sistémico-hormonal fetal. La CRH intensifica la producción de prostanoïdes por parte de las células del amnios, corion y decidua aisladas y de este modo se inicia un asa de retroalimentación positiva potencial local parácrina que incita el inicio del parto. Se ha planteado que la CRH constituya un "reloj placentario" que rijan el inicio fisiológico del parto.³⁶ La producción de CRH placentaria, se incrementa en situaciones de estrés fetal y disminución de la circulación sanguínea útero placentaria.

FIBRONECTINA FETAL:

Recientemente Matssura ³² ha identificado a una glicoproteína de alto peso molecular en el plasma y en la matriz extracelular, pero también ha sido identificado en extractos de placenta, líquido amniótico y en la decidua basal, llamada fibronectina fetal (FNf), la cual contiene un epítoto denominado dominio fetal y es que es reconocido por los anticuerpos monoclonales FDC, del segmento III, CS de la molécula de fibronectina. La utilidad clínica de dicha sustancia, queda demostrada ya que ocurre una curva de eliminación en los embarazos, pudiendo ser cuantificada en la secreción cervicovaginal. Tiene buena sensibilidad en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, sin embargo se ha observado FNf, en la secreción de cervicovaginal de pacientes con membranas íntegras, que posteriormente tuvieron nacimiento pretérmino quedando la posibilidad de que esta sustancia pudiera ser un predictor de trabajo de parto pretérmino.

La curva de secreción de la FNf en embarazos normales, es alta en las primeras 20 semanas de gestación y al final del embarazo. No se detecta en la secreción cervicovaginal entre las semanas 24 y 36 de gestación. Siendo así las determinaciones de FNf positivas o negativas durante el periodo de prematuridad podrán establecer la división entre los casos que deberán ser tratados (tocolisis, esteroides, antibióticos etc.) y el gran grupo de pacientes que no ameriten tratamiento alguno, ni siquiera hospitalización, con el impacto que pudiera tener esto en reducción de costos.

Se realizó un estudio en el departamento de perinatología del Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del IMSS, en un periodo comprendido de junio de 1994 a julio de 1995. ³³ en 263 pacientes, de las cuales 232 tuvieron FNf negativa (89%), y 31 positiva (12%). Habiendo una sensibilidad 81.4%, y especificidad 96%, valor predictivo del 70.9%, y valor predictivo negativo del 97.8%.

La determinación de fibronectina fetal en el moco cervical se ha usado como método de predicción de trabajo de parto pretérmino. En la población obstétrica de bajo riesgo de presentar el problema, su utilidad es restringida. En cambio en mujeres con actividad uterina antes del término, la medición de fibronectina fetal puede predecir la presentación de trabajo de parto pretérmino en un lapso de siete días acertadamente, que la evaluación de las contracciones y las modificaciones cervicales. Se considera una prueba de fibronectina positiva cuando sus valores son >50ng/ml, siendo su especificidad de 96-98%

y la sensibilidad 63%. Otro dato relevante con respecto a la medición de fibronectina fetal en las secreciones genitales es su relación directa con la presencia de vaginosis bacteriana. Además las embarazadas que tienen positiva la prueba de fibronectina fetal tienen un riesgo de 16 veces mayor de corioamnionitis y de sepsis neonatal.⁵⁸

VII IV.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS

- **Gestación entre 20 a 36 semanas**
- **Contracciones uterinas documentadas (4/20 minutos y 8/60 minutos)**
- **Membranas rotas ó membranas íntegras**
- **Cambios cervicales documentados**
- **Borramiento cervical del 80%**
- **Dilatación cervical de 2 cm.**

El diagnóstico de edad gestacional se tiene tomando en cuenta el primer día del último periodo menstrual, descartando irregularidades menstruales ó la ingestión de hormonales orales 3 meses previos al embarazo, se puede documentar realizando ultrasonografía entre la 6^o y 12 semanas de gestación.

La estimación de la edad fetal por ultrasonido, se basa en tablas y nomogramas que describen el crecimiento normal de varios parámetros fetales. Entre las dimensiones que se miden con mayor frecuencia está la longitud craneocaudal, el diámetro biparietal, el perímetro abdominal y la longitud del fémur. También existen nomogramas para otras dimensiones fetales como el perímetro cefálico, la longitud del húmero, cubito, tibia, clavícula y la distancia interocular. También es importante subrayar que la mayoría de las predicciones de la edad gestacional se basan en la medición de la percentil 50 observado en los fetos normales, sin embargo, hay una gama amplia de percentilas normales (5 a 95), para una medición fetal dada.

Las dimensiones fetales tienen distinta fiabilidad y facilidad de medición en edades gestacionales distintas. En la siguiente tabla 1 se encuentran las mediciones fetales preferibles, según el tiempo de gestación, las tablas 2 y 3 representan nomogramas utilizadas habitualmente para determinar la edad gestacional mediante la longitud craneocaudal, el diámetro biparietal y la circunferencia abdominal.

Dimensión fetal preferible* para la estimación de la edad gestacional en las distintas etapas del embarazo

Semanas de gestación			
7-10	10-14	15-28	29
Longitud craneocaudal	Longitud craneocaudal Diámetro biparietal Longitud del fémur Longitud del húmero	Diámetro biparietal Longitud del fémur Longitud del húmero Perímetro cefálico Distancia binocular	Longitud del fémur Longitud del húmero Distancia binocular Diámetro biparietal ^b Otros huesos largos Perímetro cefálico

* En orden de creciente de preferencia.

^b Sólo si el índice cefálico (diámetro biparietal dividido entre el diámetro occipitofrontal) es normal (75-84 %); de otra forma, la cabeza puede ser dolicocefálica o braquicefálica.

Modificado de Lantzy, 1991.

Evaluación de la edad gestacional en semanas más días según la longitud craneocaudal

mm	Porcentaje		
	5	50	95
10	6 + 5	7 + 3	8
11	6 + 6	7 + 4	8 + 2
12	7 + 1	7 + 5	8 + 3
13	7 + 2	8	8 + 4
14	7 + 3	8 + 4	8 + 6
15	7 + 4	8 + 2	9
16	7 + 5	8 + 3	9 + 1
17	8	8 + 4	9 + 2
18	8 + 1	8 + 5	9 + 3
19	8 + 2	8 + 6	9 + 4
20	8 + 3	9	9 + 5
21	8 + 4	9 + 1	9 + 6
22	8 + 5	9 + 2	10
23	8 + 6	9 + 3	10 + 1
24	8 + 6	9 + 4	10 + 2
25	9	9 + 5	10 + 3
26	9 + 1	9 + 6	10 + 4
27	9 + 2	10	10 + 5
28	9 + 3	10 + 1	10 + 5
29	9 + 4	10 + 2	10 + 6
30	9 + 5	10 + 2	11
31	9 + 5	10 + 3	11 + 1
32	9 + 6	10 + 4	11 + 2
33	10	10 + 5	11 + 2
34	10 + 1	10 + 6	11 + 3
35	10 + 2	10 + 6	11 + 4
36	10 + 2	11	11 + 5
37	10 + 3	11 + 1	11 + 6
38	10 + 4	11 + 2	11 + 6
39	10 + 4	11 + 2	12
40	10 + 5	11 + 3	12 + 1
41	10 + 6	11 + 4	12 + 1
42	11	11 + 4	12 + 2
43	11	11 + 5	12 + 3
44	11 + 1	11 + 6	12 + 3
45	11 + 2	11 + 6	12 + 4
46	11 + 2	12	12 + 5
47	11 + 3	12 + 1	12 + 5
48	11 + 4	12 + 1	12 + 6
49	11 + 4	12 + 2	13

Semanas de edad gestacional (semanas más días) de la longitud craneocaudal.

De Robinson y Fleming, 1976, con autorización.

Mediciones fetales medias a edades menstruales específicas

Edad menstrual (sem)	Diámetro biparietal (cm)	Perímetro cefálico	Perímetro abdominal (cm)	Longitud del fémur (cm)
12.0	1.7	6.8	4.6	0.7
12.5	1.9	7.5	5.3	0.9
13.0	2.1	8.2	6.0	1.1
13.5	2.3	8.9	6.7	1.2
14.0	2.5	9.7	7.3	1.4
14.5	2.7	10.4	8.0	1.6
15.0	2.9	11.0	8.6	1.7
15.5	3.1	11.7	9.3	1.9
16.0	3.2	12.4	9.9	2.0
16.5	3.4	13.1	10.6	2.2
17.0	3.5	13.8	11.2	2.4
17.5	3.6	14.4	11.9	2.5
18.0	3.9	15.1	12.5	2.7
18.5	4.1	15.8	13.1	2.8
19.0	4.3	16.4	13.7	3.0
19.5	4.5	17.0	14.4	3.1
20.0	4.6	17.7	15.0	3.3
20.5	4.8	18.3	15.6	3.4
21.0	5.0	18.9	16.2	3.5
21.5	5.1	19.5	16.8	3.7
22.0	5.3	20.1	17.4	3.8
22.5	5.5	20.7	17.9	4.0
23.0	5.6	21.3	18.5	4.1
23.5	5.8	21.9	19.1	4.2
24.0	5.9	22.4	19.7	4.4
24.5	6.1	23.0	20.2	4.5
25.0	6.2	23.5	20.8	4.6
25.5	6.4	24.1	21.3	4.7
26.0	6.5	24.6	21.9	4.9
26.5	6.7	25.1	22.4	5.0
27.0	6.8	25.6	23.0	5.1
27.5	6.9	26.1	23.5	5.2
28.0	7.1	26.6	24.0	5.4
28.5	7.2	27.1	24.6	5.5
29.0	7.3	27.5	25.1	5.6
29.5	7.5	28.0	25.6	5.7
30.0	7.6	28.4	26.1	5.8
30.5	7.7	28.8	26.6	5.9
31.0	7.8	29.3	27.1	6.0
31.5	7.9	29.7	27.6	6.1
32.0	8.1	30.1	28.1	6.2
32.5	8.2	30.4	28.6	6.3
33.0	8.3	30.8	29.1	6.4
33.5	8.4	31.2	29.5	6.5
34.0	8.5	31.5	30.0	6.6
34.5	8.6	31.8	30.5	6.7
35.0	8.7	32.2	30.9	6.8
35.5	8.8	32.5	31.4	6.9
36.0	8.9	32.8	31.8	7.0
36.5	8.9	33.0	32.3	7.1
37.0	9.0	33.3	32.7	7.2
37.5	9.1	33.5	33.2	7.3
38.0	9.2	33.8	33.6	7.4
38.5	9.2	34.0	34.0	7.4
39.0	9.3	34.2	34.4	7.5
39.5	9.4	34.4	34.8	7.6
40.0	9.4	34.6	35.3	7.7

De Hadlock y cols., 1984, con autorización.

Valores del índice de líquido amniótico en el embarazo normal

Semanas	Valores percentiles del índice de líquido amniótico				
	2.5	5	50	95	97.5
16	73	79	121	185	201
17	77	83	127	194	211
18	80	87	133	202	220
19	83	90	137	207	225
20	86	93	141	212	230
21	88	95	143	214	233
22	89	97	145	216	235
23	90	98	146	218	237
24	90	98	147	219	238
25	89	97	147	221	240
26	89	97	147	223	242
27	85	95	146	226	245
28	86	94	146	228	249
29	84	92	145	231	254
30	82	90	145	234	258
31	79	88	144	238	263
32	77	86	144	242	269
33	74	83	143	245	274
34	72	81	142	248	278
35	70	79	140	249	279
36	68	77	138	249	279
37	66	75	135	244	275
38	65	73	132	239	269
39	64	72	127	226	255
40	63	71	123	214	240
41	63	70	116	194	216
42	63	69	110	175	192

Modificado de Moore y Cayle, 1990, con autorización.

VII V.- EVALUACIÓN INICIAL DE LA PACIENTE

Las pacientes que acuden por presentar dolor abdominal de tipo obstétrico, se debe realizar una historia clínica completa; exploración física, general y obstétrica. En la exploración pélvica, el examen con espejo vaginal es fundamental y durante la exploración pueden tomarse cultivos cervicales para identificación de microorganismos, si se sospecha de ruptura prematura de membranas el examen pélvico no debe ser realizado hasta que el diagnóstico esté bien establecido ó excluido por medio de evaluación ultrasonográfica. Durante la exploración digital del cervix se debe de evaluar: la posición del cervix, consistencia, su longitud y la dilatación cervical y la estación fetal dentro de la pelvis. Baumgarten diseñó una tabla en base a estudios en pacientes con amenaza de parto pretérmino, para dar valores pronósticos de útero-inhibición a una semana.

INDICE DE TOCOLISIS DE GRUBER-BAUMGARTEN

FACTORES	1	2	3	4
Contracciones uterinas	Irregular	Regular	-----	-----
Sangrado genital	Manchado	= ó >	-----	-----
		menstruación		
Dilatación cervical	1 cm	2 cm	3cm	4 cm
Ruptura de membranas	de -----	alta	-----	Evidente

Fuente: De Gruber W y Baumgarten K, Perinatal Medicine 336, IV European Congress of Perinatal Medicine 1975.

NUMERO DE PUNTOS: Éxito de tocolisis

1 -----100%	5 -----11%
2 -----90%	6 -----7%
3 -----84%	7 -----0%
4 -----38%	

Ya fundamentando el diagnóstico, se clasifica en forma individual dentro del índice tocolítico y según las posibilidades de útero-inhibición y la edad gestacional se plantea el esquema de manejo.

Para el uso de los fármacos útero-inhibidores, es necesaria la ausencia de contraindicaciones médicas u obstétricas.^{5 6 7 9}

ABSOLUTAS

- Ruptura de membranas con sospecha ó evidencia de infección corioamniótica.
- Hemorragia severa de la segunda mitad del embarazo.
- Infección uterina.
- Diabetes descompensada.
- Nefropatías graves.
- Preeclampsia severa ó eclampsia.
- Cardiopatía descompensada.
- Feto muerto ó con malformaciones graves.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Trabajo de parto avanzado (dilatación de 4 cm ó más).
- Madurez pulmonar documentada.

RELATIVAS

- Hipertensión controlada.
- Diabetes controlada.
- Ruptura prematura de membranas sin infección.

- Gestación múltiple.
- Anomalías uterinas.
- ◻ Leiomiomas.

Con embarazos menores a 26 semanas de gestación, se plantea útero-inhibición a largo plazo, en el que se espera controlar el cuadro por más de 7 días.

Entre la semana 26 a 32 de gestación, se inicia de igual manera, de largo plazo, hasta documentar madurez pulmonar fetal, momento en el cual se debe suspender.

Entre las semanas 32 a 35 de gestación, se recomienda un protocolo a corto plazo, en el cual se busca inhibir por un lapso mayor de 72 horas a 7 días, tiempo en el cual se aplican inductores de la maduración fetal.

Siempre se debe tener la certeza de inhibir un embarazo con feto viable, sin malformaciones mayores y sin la sospecha de infección intramniótica, si hay fiebre de origen no determinado, puede realizarse amniocentesis para buscar bacterias, ya que hay corioamnionitis sin signos ó síntomas maternos en presencia de membranas intactas, no obstante aún no está reportada la amniocentesis de rutina para descartar la causa infecciosa en el trabajo de parto.

Dentro de las infecciones extrauterinas que comúnmente producen trabajo de parto pretérmino, son las infecciones urinarias, motivo por el cual se debe realizar un examen general de orina en toda paciente, y si se documenta infección instalarle tratamiento médico.⁵⁶⁷

VIII.- TRATAMIENTO

PROGRAMA TERAPÉUTICO

Como ya fue señalado, el nacimiento pretérmino es un problema de salud pública, el enfoque de su terapéutica es muy amplio, y comprende acciones de prevención, hasta la atención integral del recién nacido. En síntesis, se presenta en los siguientes puntos:

- ❖ Evaluación pregestacional y gestacional temprana para reconocer los factores de riesgo, de los cuales deberán tratarse los susceptibles a modificación o eliminación.
- ❖ En presencia de embarazo y factores de riesgo para el nacimiento pretérmino se recomiendan acciones que, aun siendo inespecíficas en la individualidad de los casos, se refieren benéficas, para prolongar la gestación. Se trata de la restricción de la actividad física general y laboral, la hidratación oral adecuada y abundante y períodos matutinos y vespertinos de reposo en cama en decúbito lateral.
- ❖ Detección clínica precoz de síntomas y signos de desencadenamiento del trabajo de parto pretérmino.
- ❖ Uso terapéutico de fármacos tocolíticos.
- ❖ Terapia farmacológica antenatal para acelerar la madurez pulmonar fetal y prevenir la hemorragia enfecálica.
- ❖ Ejecutar una resolución obstétrica adecuada.
- ❖ Ofrecer un manejo neonatal oportuno y adecuado.

VIII 1.- TRATAMIENTO DE AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO.

Administración de una carga rápida endovenosa de solución glucosada al 5%, para expandir el volumen sanguíneo. La paciente se mantiene con reposo en cama en decúbito lateral izquierdo, durante este tiempo se registra clínicamente ó mediante tococardiógrafo externo, las características de la contractilidad uterina.

1.- Traslado oportuno:

Cuando a criterio del médico obstetra el nacimiento pretérmino es inminente, y no cuenta con el personal médico y el equipo necesario deberá de inhibir la contractilidad uterina y posteriormente trasladar a la paciente embarazada a un hospital que cuente con todo lo necesario para la atención del neonato prematuro, ya que para la atención de un recién nacido prematuro, se requiere de un área física adecuada, con personal médico y paramédico calificado y equipamiento tecnológico suficiente para reanimar y brindar soporte durante las primeras horas. Son varios los estudios que demuestran la mayor sobrevivencia y menor secuela perinatal en recién nacidos de bajo peso que reciben atención de tercer nivel antes y después del nacimiento, respecto a los

traslados a unidad de cuidados intensivos neonatales de primer ó segundo nivel, después de nacer. *Es mejor un envío oportuno que un traslado heroico.*

2.- Diagnóstico obstétrico integral:

Tomar decisiones respecto al traslado, vigilancia transparto y vía de resolución de la gestación, depende de un diagnóstico obstétrico integral que permita precisar edad gestacional y peso estimado del feto, topografía de la inserción placentaria, ausencia de malformaciones fetales y estado materno general.

Por ello, un estudio meticuloso de ultrasonido de tiempo real permite cálculos certeros de edad gestacional y peso estimado del feto, localización placentaria, volumen del líquido amniótico, situación y presentación y anomalías fetales, y todas ellas en conjunto pueden modular la toma de decisiones.

3.- Terapia farmacológica prenatal:

Liggins y Howe en 1972 demostraron que la administración de glucocorticoides antes del nacimiento pretérmino disminuía el 65% la tasa de mortalidad neonatal; en neonatos pretérmino entre la 24 y 34 semanas de gestación. El boletín técnico del colegio americano de ginecólogos y obstetras recomienda el uso de glucocorticoides como inductores entre las 24 y 34 semanas de gestación. El máximo beneficio inicia a las 24 horas y dura hasta 7 días. El la ruptura pretérmino de membranas se recomienda su uso si se excluye corioamnionitis.

El esquema propuesto es: betametasona 12 mg/día, intramuscular 2 dosis; dexametasona 6 mg cada 12 horas, 4 dosis.

Hasta ahora no hay evidencia suficiente que apoye el uso repetido de esquemas de maduración pulmonar, por lo que se debe ser cauto ya que se ha demostrado que dosis repetidas pueden producir efectos adversos importantes.

4.- Vigilancia intraparto:

La asfíxia intraparto es el principal factor condicionante de morbilidad neonatal referente al síndrome de insuficiencia respiratoria, hemorragia encefálica, de ahí que la atención obstétrica acertada y la vigilancia de trabajo de parto sea fundamental, la cual puede ser con

la auscultación de la FCF cada 30 minutos ó 15 minutos. Cuando haya sufrimiento fetal, deberá ser tratado de acuerdo a los lineamientos generales de la entidad, con énfasis particular en el establecimiento de la homeostasis del producto intrauterino, logrado lo anterior, se procede a interrumpir la gestación.

5.- Analgesia obstétrica:

El bloqueo peridural continuo, con dosis fraccionadas es un método seguro y eficaz para el control del dolor durante el trabajo de parto pretérmino y en caso de cesárea también.

6.- Resolución obstétrica adecuada:

En épocas pasadas se tenía la creencia que la operación cesárea disminuía la morbi-mortalidad neonatal, en pacientes con parto pretérmino. El paso del tiempo vino a demostrar que la supuesta disminución de la morbilidad neonatal mediante la práctica sistemática de la operación cesárea no es real, y mucho menos al analizar la prevalencia de hemorragias encefálica a diversos grados. Por otra parte el futuro obstétrico de la mujer sometida a este tipo de cirugía de ve ensombrecido, aunado a las complicaciones postoperatorias referentes a la hemorragia e infección son mayores, con histerotomía clásica en comparación con la segmentaria ó por parto. En revisiones comparativas de resultados de cuatro diferentes grupos de recién nacidos pretérmino (cesárea sin trabajo de parto, cesárea después de trabajo de parto y parto con aplicación de fórceps y eutocia), muestran , que el único grupo con diferencia significativa de la ocurrencia y grado de hemorragia encefálica, lo fue cuando el nacimiento pretérmino, se dio a la operación cesárea sin trabajo de parto previo a la interrupción. Con base a éstos resultados, se enfatiza que el factor fisiopatogénico determinante de la hemorragia es el efecto de la contractilidad uterina, lo cual condiciona periodos intermitentes de hipoxia e hipertensión endoencefálica. De ahí que en el manejo de la operación cesárea quede sujeto en el nacimiento pretérmino antes de las 34 semanas de gestación de acuerdo a condiciones obstétricas.

En la atención del parto son aplicables dos buenos principios: mantener íntegra la bolsa amniótica hasta el momento oportuno (dilatación completa) y realizar una episiotomía amplia, para abreviar lo posible el periodo expulsivo.²

IX.- PROTOCOLO DE INHIBICIÓN DEL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO

> REPOSO EN CAMA.

El reposo en cama es el inhibidor más importante del parto pretérmino, esta medida logra inhibir por si sola el trabajo de parto en un 50% de todos los casos, debe recomendarse la posición de decúbito lateral izquierdo, para aumentar la perfusión útero-placentaria y renal materna, y como segunda opción la posición de semifowler.

> HIDRATACIÓN

El principal efecto de la hidratación materna es la expansión de volumen plasmático que puede detener la iniciación del trabajo de parto al disminuir la secreción neurohipofisiaria de vasopresina y oxitocina. Se administra suero salino normal al 0.45% a una velocidad máxima de 80ml/hora hasta que cesan las contracciones uterinas ó se hace necesario en tratamiento farmacológico. Recientes estudios implican la excesiva hidratación intravenosa como causa de edema pulmonar materno, sobre todo si se van a usar sustancias beta adrenérgicas como útero-inhibidores.

X.- BASES FISIOLÓGICAS DE LA TOCOLISIS

Las características clínicas de la contracción uterina son bien conocidas sin embargo, los fenómenos bioquímicos no son claros.

La formación final de actinmiosina-fosforilasa es la resultante de la interacción de las fibras de actina y miosina distribuidas paralelamente en el citoplasma del miocito, responsable de la contracción muscular al deslizarse uno sobre otro y acortar con esto la longitud de la célula, con un consumo de energía obtenido por hidrólisis de adenosin trifosfato (ATP). Esta activación de las cadenas ligeras de miosina está determinada por la participación de varios compuestos entre los cuales el calcio juega un papel importante. El acoplamiento electromecánico es señalado por las descargas de los marcapasos celulares ya identificados. Si se revisan las características de este proceso básico a partir de sus cambios bioquímicos se encuentra que el evento gatillo de la contracción uterina es la fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina por la acción de la enzima miosinasa que a su vez es activada por el calcio y la calmodulina. La concentración de calcio debe elevarse

considerablemente para permitir la contracción de la fibra muscular. Las concentraciones elevadas de AMPc disminuye el calcio disponible junto con la acción de la miosinasa y por lo tanto de la fibra muscular. Este AMPc es producido a partir de ATP, por acción de la enzima adenilciclasa y destruido por la fosfodiesterasa que actúa por lo tanto como agonista de la contracción.

Este mecanismo farmacológico regulador de la contracción no parece ser el único participante pero sí el mejor conocido.

El proceso inverso de relajación es mediado por la enzima miosina fosfatada que desfosforila la miosina e inhibe la contracción. Es importante recordar la disponibilidad del calcio por la célula y su acoplamiento electromecánico, que depende del adecuado funcionamiento de las vías o canales de membrana celular que gobierna el paso del ión. El primero de ellos gobernado por agentes químicos que actúan sobre receptores específicos de membrana como la oxitocina y la prostaglandinas. Llamado canal operativo de receptores (ROC) y el segundo más importante y específico que el anterior llamado canal de potencial sensitivo (POC). Operado por los cambios de potencial eléctrico de membrana que favorece la penetración de calcio cuando se presenta la despolarización (canal lento) y susceptible de ser bloqueado por los antagonistas del calcio. El AMPc antagonista natural de la contracción, por su competencia con el calcio actúa de diversas formas:⁴⁰

1. Estimula la acción del ión calcio con las proteínas intracelulares.
2. Inactiva la miosinasa.
3. Participa en el transporte de calcio al exterior de la célula.

Este compuesto es incrementado por agentes beta adrenérgicos al estimular la adenilciclasa de la membrana celular y secundariamente al inhibir la fosfodiesterasa que como se mencionó es la encargada de degradar el AMPc.

Las prostaglandinas desencadenantes del parto (E2 y F2 alfa) además de su acción a nivel de los conductos de membrana, favorecen la concentración de calcio intracelular inhibiendo su unión con proteínas.

El desequilibrio hormonal consecutivo a la disminución de progesterona plasmática también participa como factor desencadenante de síntesis de prostaglandinas. También se favorece la inhibición de síntesis de prostaglandinas mejorando la circulación uterina por

medio del reposo y la expansión volumétrica. Se han logrado efectos benéficos fácilmente accesibles en cualquier circunstancia.

La disminución de la concentración de calcio ya sea, bloqueando su entrada a la célula a nivel de los conductos, operados por el potencial sensitivo o con medicamentos que actúan como la nifedipina , o compitiendo con el ión a nivel de la calmodulina , como en el caso del sulfato de magnesio. Por el contrario el efecto del etanol, evita la liberación de las prostaglandinas o más tardíamente suprimiendo la liberación de oxitocina.⁴⁰

XI.- ASPECTOS CLINICOS DEL USO DE TOCOLITICOS

Desde el punto de vista clínico, la práctica de la útero-inhibición debe alinearse a condiciones precisas que si son omitidas, pueden provocar riesgos importantes, estas son:

1. Existencia de una indicación.
2. Ausencia de contraindicaciones.
3. Selección adecuada del útero inhibidor.
4. Conocimiento y recursos para manejar sus complicaciones.
5. Establecer un pronóstico bien fundamentado.
6. Evaluar los resultados obtenidos.

XII.- FÁRMACOS UTILIZADOS COMO UTEROINHIBIDORES

XII.- I AGONISTAS BETA ADRENÉRGICOS

Los agonistas beta adrenérgicos son una clase de tocolíticos cuya estructura es similar a la de las catecolamina endógenas adrenalina y noradrenalina. Actúa al estimular los receptores beta adrenérgicos y otros órganos, la interacción de un agonista de las catecolamina con el

receptor alfa lleva a la estimulación y contracción del útero, mientras que la estimulación de los receptores beta lleva a la relajación.

Los receptores beta adrenérgicos que generan acción tocolítica son los *receptores B1* que están el corazón, intestino delgado, tejido adiposo y se encargan de la automaticidad cardíaca, el efecto cronotrópico e inotrópico positivo, y el aumento del nivel de ácidos grasos separados. Los *receptores B2* están presentes en músculo liso del útero, vasos sanguíneos, diafragma, bronquiolo y se ocupa de fenómenos como broncodilatación, vasodilatación, glucogenólisis y relajación uterina. El mecanismo de acción de los betamiméticos incluye la regulación de la cinasa de cadena ligera de miosina por efectos del calcio y adenosinmonofosfato cíclico (cAMP), estos fármacos se ligan a los receptores B2 adrenérgicos de músculo liso uterino, y al unirse al adenosinmonofosfato inhibe la actividad de la cinasa por fosforilación directa y disminuir la concentración de calcio intracelular, como resultado pérdida de la interacción actina miosina y relajación uterina.

Los estimulantes de los receptores beta adrenérgicos pueden también modificar la contractilidad uterina por su efecto en la producción placentaria de progesterona. En diversos estudios se ha demostrado que la terbutalina, estimula la producción de progesterona por las células placentarias, la progesterona disminuye la formación de puentes de unión, que a su vez disminuyen e inhiben la transmisión de impulsos de una célula miometrial a otra. Así el tratamiento beta adrenérgico podría disminuir indirectamente la contractilidad uterina mediante este efecto de la producción de progesterona.

Farmacocinética:

El metabolismo de los tocolíticos beta adrenérgicos difiere de las catecolaminas endógenas.

La ritrodina y la terbutalina se excretan sin alteraciones por la orina, o después de ser conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas. La administración IV de agonista beta para tocólisis proporciona una mayor biodisponibilidad que otras vías, en cuanto a su vida media hay una rápida caída del nivel sérico (10 a 20 min.) Una vez que cesa la introducción de la droga intravenosa, seguida por una fase de vida media de 2 a 4 hr. El pasaje transplacentario de las drogas en uso depende de su unión a proteínas, liposolubilidad, constante de equilibrio y otras características, desafortunadamente hay una

información mínima en cuanto al pasaje transplacentario en la mujer, pero estudios en conejos y ovejas indican que la reactividad luego de la inyección de fenoterol y hexoprenalina marcados es bajo.⁷

Dosis y vías de administración:

Los agentes beta adrenérgicos pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea u oral. El médico debe utilizar la dosis mas baja recomendada y hacer incrementos según se necesite, el pulso de la embarazada no debe rebasar los 130 latidos por min. Habitualmente se aconseja utilizar una bomba de infusión calibrada. Se coloca a la paciente en decúbito lateral o supino para evitar una hipotensión. Se establece la infusión intravenosa y se realiza un registro externo continuo de la frecuencia cardiaca fetal y la actividad uterina. La droga se diluye en solución fisiológica y la dosis inicial mas baja es de 5 microgramos por minuto aumentando con intervalos de 10 a 30 min. Sin sobrepasar de 25 microgramos por minuto, (para la orciprenalina) de acuerdo con la actividad uterina o efectos maternos adversos. Probablemente la tasa de infusión no deba aumentarse más si la frecuencia cardiaca materna aumenta a 130 latidos por minutos ó si la presión sistólica cae por debajo de 80 mm Hg. o se ha llegado a la dosis máxima aconsejada. Una vez lograda la tocólisis suele seguirse la infusión por 6 a 24 horas, durante la infusión se registran ingresos y egresos, se determina diariamente el peso de la paciente y se auscultan los campos pulmonares cada 12 horas y se repiten los exámenes de laboratorio cada 24 horas. El ingreso total de líquidos debe limitarse aun máximo de 2500 ml. por día. Luego se administra el tratamiento intramuscular o subcutáneo seguido del tratamiento oral o se comienza directamente con el oral. La nueva vía de administración debe iniciarse aproximadamente 30 minutos antes de detener la infusión intravenosa.

La ritrodina se aplica por vía intravenosa con un ritmo inicial de 50 a 100 microgramos por minutos y aumentos de 50 por minuto cada 15 a 20 minutos hasta que cesan las contracciones, la dosis máxima recomendada es de 350 microgramos por minuto, se puede utilizar la ritrodina intramuscular en dosis de 5 a 10 Mg. cada 2 a 4 hr. La dosis ingerida recomendada es de 10 Mg. cada 2 horas o 20 Mg. cada 4 horas durante 24 a 48 horas dicha dosis no debe exceder de 120 Mg. por día.

La dosis intravenosa de terbutalina es de 2.5 microgramos por minuto y se incrementa a razón de 2.5 microgramos por minuto, cada 20 minutos hasta que cesan las contracciones o se llega a un máximo de 20 microgramos por minuto.

Efectos colaterales:

Los efectos colaterales restringen el uso de estos medicamentos hasta en un 20% de los casos, generalmente debido a su acción cardioaceleradora y vasodilatadora. Sin embargo la glucogenólisis y la hiperinsulinemia resultante son especialmente importantes en pacientes con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y conduce a hipocalcemia y acidosis metabólica por elevación del ácido láctico y pirúvico. Las arritmias contraindican el tratamiento intravenoso, algunos autores han reportado isquemia miocárdica cuya severidad no parece relacionarse con la dosis y ocurre en frecuencias cardíacas por encima de los 130 por minuto.

Se han informado casos de muerte materna en pacientes con cardiopatía y miocarditis no reconocida. Parece que el efecto cardiovascular más severo es el edema agudo de pulmón, con una incidencia hasta del 5%. La causa no está clara, pero se ha descrito una sobrecarga de volumen iatrogénica no reconocida, muchos casos de edema de pulmón han ocurrido en pacientes que recibieron beta adrenérgicos y corticoides, estos últimos para inducir la maduración pulmonar fetal, lo cual sugiere que estos últimos son un factor predisponente. Ante los efectos que ejercen los betamiméticos en el tono vascular y la presión arterial, están contraindicados en casos de placenta previa y hemorragia del tercer trimestre de la gestación, además es punto de controversia su uso en diabéticas ante los peligros de hiperglucemia y cetoacidosis. Siempre que sea posible habrá que recurrir a otros tocolíticos.

Entre los métodos de laboratorio básicos y recomendados está la medición de electrolitos y glucosa en suero, BH completa, presión oncótica y examen general de orina. El ingreso y egreso de líquidos para disminuir las posibilidades de edema pulmonar, se recomienda la fluidoterapia con soluciones hiposmolares como la glucosada 5%, o salina al 2 N en lugar de las salinas isotónicas.

Contraindicaciones de los B-adrenérgicos.*❖ En la gestante:*

1. Cardiopatía
2. Diabetes sacarina mal controlada
3. Preclampsia o eclampsia
4. Hipertiroidismo
5. Hemorragia preparto
6. Neumopatías
7. Placenta previa

❖ Fetales:

1. Sufrimiento fetal
2. Corioamnionitis
3. Óbito fetal
4. Restricción grave del crecimiento intrauterino
5. Anormalidades fetales

Complicaciones:

Los efectos cardiovasculares diversos que incluyen taquicardia, flúter auricular, insuficiencia congestiva, arritmias e isquemia son los más comunes. También se identifican anomalías metabólicas como retención de sodio, intolerancia a la glucosa e hipopotasemia. La complicación mortal es el edema agudo de pulmón. Es probable que la mayor presión hidrostática que es combinación de una sobrecarga hídrica, retención de sodio, anemia y merma de la presión coloidosmótica sea la causa del problema.

Además de los efectos adversos en la gestante se han descrito otros en el neonato que incluyen, arritmias, isquemia del miocardio, hidropesía fetal, hiperinsulinismo. Los efectos más comunes en neonatos son hipoglucemia e íleo adinámico. Hay autores que han señalado que la administración de beta adrenérgicos guarda relación con el incremento en la incidencia de hemorragia periventricular.

Complicaciones maternas

1. Taquicardia mayor a 120 latidos por minuto
2. Fluter auricular
3. Dolor retroesternal
4. Arritmias e isquemia
5. Dificultad respiratoria
6. Hipotensión
7. Cambios en el electrocardiograma
8. Edema pulmonar

Metabólicas

1. Retención de sodio
2. Disminución de potasio
3. Intolerancia a la glucosa
4. Náuseas
5. Sobrecarga hídrica
6. Hiperglucemia mayor de 140 mg/dl

Neonatales

1. Arritmias
2. Isquemia del miocardio
3. Hidropesía fetal
4. Insuficiencia cardíaca
5. Hiperglucemia
6. Hiperinsulinismo
7. Íleo adinámico
8. Hemorragia ventricular

XII.- II SULFATO DE MAGNESIO

Desde hace mucho el sulfato de magnesio ($MgSO_4$) ha constituido el cimiento de la terapéutica de la preclampsia en Estados Unidos y ha tenido poco a poco aceptación mayor como tocolítico, y en la actualidad en muchos centros de Estados Unidos es el agente de primera línea para ese fin, a pesar de que la Food and Droug Administration no ha aprobado su uso con esa indicación. Su facilidad de uso y pocos efectos cardiovasculares en

la gestante han contribuido a su amplia administración en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino.

A pesar de ser usado de modo frecuente en la preclampsia y el trabajo de parto pretérmino se desconoce el mecanismo por el cual actúa, aspecto que sigue siendo punto de controversia. Además a pesar de que se ha corroborado que inhibe las contracciones del miometrio in vitro e in vivo, se han realizado muy pocos estudios prospectivos con testigos que prueben su eficacia en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino.

En el organismo el magnesio constituye el segundo catión intracelular mas abundante, la cantidad total de el en el cuerpo es de 24 gramos dividido en el hueso y espacio intracelular el 1% es extracelular. El magnesio es un cofactor importante en muchas reacciones enzimáticas. El embarazo disminuye los niveles plasmáticos de dicho mineral. El sulfato de magnesio al parecer tiene dos sitios posibles de acción: suprime la transmisión nerviosa al músculo liso uterino y tiene efecto directo en las células del miometrio. Los niveles mayores de magnesio inhiben la liberación de acetilcolina en la placa motora terminal dentro de la unión neuromuscular. Al parecer, también evita la penetración de calcio en las neuronas y así evita la neurotransmisión. El magnesio actúa como antagonista del calcio a nivel intra y extracelular. El incremento en los niveles de magnesio ocasiona hipocalcemia por supresión de la hormona paratiroidea y por incremento en la pérdida de calcio por los riñones. A nivel de los túbulos renales impide la resorción de calcio y ocasiona hipercalciuria. La hipocalcemia produce que el magnesio compita por los sitios de unión del calcio a nivel celular haciendo que disminuyan los niveles de ATP hasta en un punto que la célula no liga mas calcio. Ello evita la activación del complejo actina miosina.

Uso clínico:

El protocolo para tocólisis de la Universidad de Ohio es el siguiente:

1. Administrar una dosis inicial de 6 gr. de sulfato de magnesio en un lapso de 15 minutos en una mezcla de solución salina 0.9% y glucosada 5%.
2. Administrar una dosis de sostén de 2 gr.

3. Incrementar la dosis de sulfato de magnesio en fracciones de 1 gr. hora hasta que la mujer tenga una contracción cada 10 min. o se llegue a una dosis máxima de 4-5 gr. /hora.
4. Limitar el volumen de soluciones intravenosas a 125 ml/ hr. Vigilar con gran cuidado el estado hídrico.
5. Conservar la tocólisis durante 2 a 24 horas si es satisfactoria.
6. Disminuir la administración de sulfato de magnesio a razón de 1 gr/hr. Cada 30 minutos, hasta finalizar el tratamiento. Interrumpir cuando se ha llegado a una dosis de 2 gr. hora.
7. Mientras se administra sulfato de magnesio es necesario valorar los reflejos tendinosos profundos, signos vitales cada hora, ingreso y egreso de líquidos cada 2 a 4 horas, y niveles de magnesio en suero, solo si se usan dosis máximas.
8. Si reaparecen las contracciones valorar de nuevo a la gestante para saber si se necesitan nuevos productos tocolíticos. Se hará la investigación para saber la causa oculta de trabajo de parto como corioamnionitis o desprendimiento de placenta. Averiguar si ha habido cambios en el cuello uterino, con ultrasonografía transvaginal. La longitud de 30 mm ó más del cuello uterino es prueba fehaciente de que las contracciones no representan trabajo de parto pretérmino verdadero. Si el cuello tiene menos de 30 mm se considerará el tratamiento a largo plazo con magnesio o terbutalina.

Efectos adversos:

El sulfato de magnesio cuando se usa como tocolítico rara vez genera manifestaciones tóxicas, salvo que la velocidad de goteo endovenoso sea de 4 gr o mayor, o que la mujer tenga una nefropatía. El sulfato de magnesio es un vasodilatador potente periférico, y su administración intravenosa suele producir sudoración, calor, rubor. La administración rápida parenteral ocasionalmente produce náuseas, vómito, cefalea y palpitaciones. También puede producir nistagmo, mareo, sequedad de boca, letargia. En la mayoría de las mujeres los efectos adversos son transitorios y leves. Otro problema grave aunque menos común es la hipocalcemia que puede causar convulsiones. La única contraindicación absoluta del uso de sulfato de magnesio en la gestante es la miastenia. Entre las relativas, está la disminución de la función renal, isquemia de miocardio o el uso de antagonistas del

calcio. El sulfato de magnesio es muy útil en los cuadros en que el uso de B simpaticomiméticos es preocupante utilizar como serían la preeclampsia, diabetes sacarina, hipertiroidismo, cardiopatía, placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta.

En el feto a pesar de que los niveles del compuesto corresponden íntimamente a los de la madre, al parecer son mínimos los efectos. No se han demostrado efectos notables en el perfil biofísico fetal ni en los patrones de frecuencia cardiaca. Puede observarse hipocalcemia fetal, aunque rara vez. El neonato elimina lentamente el sulfato de magnesio y durante tres a cuatro días puede observarse hipotonía muscular.

Se han descrito anormalidades de los huesos largos compatibles con mineralización anormal, pero tales alteraciones mostraron resolución completa en los primeros meses de vida extrauterina. También se ha demostrado que el sulfato de magnesio disminuye el peligro de parálisis cerebral y hemorragias intraventricular en neonatos prematuros, por lo que puede mejorar la supervivencia de productos de bajo peso, incluso si es ineficaz la tocolísis.

El antídoto contra la toxicidad por magnesio es la administración de 1 gr. de gluconato de calcio. Es importante vigilar el estado hídrico y limitar los volúmenes de soluciones intravenosas por el peligro de edema pulmonar, esta última surge mas frecuente cuando se utilizan múltiples tocolíticos. El peligro de edema pulmonar está entre el 0 y 2%, este depende de múltiples factores y es semejante al causado por los betasimpatomiméticos.

XII.- III INHIBIDORES DE LAS PROSTAGLANDINAS

Se ha considerado a las prostaglandinas como las mediadoras universales del trabajo de parto, o cuando menos las facilitadoras obligadas de las contracciones miométriales cuando comienza el trabajo de parto. Existen amplias pruebas que las vinculan con el comienzo del trabajo de parto. La administración de prostaglandinas hace que inicie un aborto. En el trabajo de parto a término aumenta la concentración de ácido araquidónico y las prostaglandinas E2 y F2a, en el líquido amniótico, y de sus metabolitos en el plasma y la orina.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de las prostaglandinas incluye dos vías por separadas. En primer lugar hacen que aumenten los niveles de calcio intracelular libre dentro del miometrio con lo cual hay una mayor activación de la cinasa de cadena ligera de miosina y ello ocasiona contracciones de músculo liso. En segundo lugar incrementa la formación de uniones de tipo nexo en miometrio y sincronizan las contracciones uterinas.

Las prostaglandinas se forman a partir del ácido araquidónico no esterificado liberado por fosfolípidos de membrana, por acción de la fosfolipasa A2, el ácido araquidónico es transformado por una prostaglandina de fase intermedia inestable G2, por la enzima ciclooxigenasa, y es el sitio de acción de los antiinflamatorios no esteroides.

La síntesis de las prostaglandinas es estimulada por múltiples agentes como esteroides, fosfolipasas y endotoxinas bacterianas y citocinas del huésped.

Farmacología de los inhibidores de sintetasa de prostaglandina.**Antiinflamatorios no esteroides. (AINE)**

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas se logra por acción de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) que actúan más bien al inhibir la ciclooxigenasa, pero también inhiben otras enzimas que intervienen en la síntesis de prostaglandinas. Los agentes de esta categoría de fármacos tienen potencias y mecanismos diferentes de actividad inhibitora de la ciclooxigenasa y entre los más potentes está la indometacina. Los AINES utilizados en el embarazo incluyen la aspirina, salicilatos e ibuprofeno.

La indometacina puede administrarse por vía oral y rectal con dosis que van de 100 a 300 mg. al día y la dosis inicial es de 100 a 200 mg por vía rectal. Después de la dosis inicial de saturación se alcanzan rápidamente niveles de saturación al máximo en cuestión de 1 a 2 horas; por vía rectal se alcanzan con mayor rapidez, es metabolizada extensamente en el hígado y 10% se excreta sin cambios por la orina. Cruza rápidamente la orina y en término de 2 horas los niveles en el feto son la mitad de los observados en la sangre de la gestante, a las 6 horas ambos son iguales. La hemivida es de 14.7 horas en el neonato muchísimo mayor que en la matema que es de 22 horas, ello traduce la inmadurez de las enzimas microsómicas del hígado fetal.

Uso de la indometacina en polihidramnios.

Las gestantes con polihidramnios están más expuestas a un mayor peligro de trabajo de parto pretérmino y en dicho grupo la indometacina es el medicamento más indicado por su efecto al combatir simultáneamente el trabajo de parto pretérmino y el polihidramnios. La indometacina disminuye el líquido amniótico en mujeres con polihidramnios en dosis semejantes a las que se usan para el trabajo de parto pretérmino. El mecanismo de acción al parecer es disminuir la producción de orina fetal e incrementar la respiración y deglución fetal.

Efectos adversos:

En investigaciones de tocólisis con indometacina se han descrito pocas complicaciones de la gestante, sin embargo se ha descrito prolongación del tiempo de hemorragia, efectos en la función renal después de 48 horas de tratamiento que han culminado en edema pulmonar.

En personas con hipertensión durante el embarazo se les ha exacerbado al parecer por la inhibición de prostanoïdes vasodilatadores como la prostaciclina. De mayor interés son los efectos que tiene la indometacina en el feto y en el neonato. En el periodo neonatal se acompaña de cambios en la función de neutrófilos y plaquetas, hemodinámica de arterias cerebrales, mesentéricas y renales. Estos efectos inducidos por la indometacina pueden ocasionar sepsis, hemorragia intracraneal, disfunción de riñones y enterocolitis necrosante.

Además de las complicaciones comentadas en el feto también existe el peligro de mostrar otros efectos graves, como oligohidramnios y cierre temprano del conducto arterioso. El oligohidramnios es consecuencia de la disminución de orina por parte del feto, la cual desaparece en un breve plazo después de la interrupción de la indometacina, la constricción ductal se produce por que la indometacina inhibe la producción de prostaciclina y PGE2 que conservan la vasodilatación ductal. Su uso antes de las 32 semanas tiene una incidencia de constricción ductal de 5 a 10%. Entre las 32 y 35 semanas tiene una incidencia del 50%.

La preocupación en cuanto al uso de este fármaco es que produce cambios notables en la hemodinámica fetal, con desvío del gasto ventricular derecho de manera retrograda hacia la válvula tricúspide y de ahí al agujero oval o a través de las arterias pulmonares. En el útero dichos cambios pueden ocasionar insuficiencia cardíaca, con hidropesía y muertes fetales.

Protocolo para tocólisis con indometacina

1. Dosis inicial de 100 mg por vía rectal o 50 mg vía oral que se repiten en término de una hora si no hay disminución de las contracciones.
2. Se administrarán 25 a 50 mg del fármaco cada 4 horas vía oral durante dos a tres días.
3. Medir el volumen de líquido amniótico. Si hay oligohidramnios se disminuye la dosis o se interrumpe.
4. Si se usa por mas de tres días medir el flujo ductal, y se buscará regurgitación tricúspide por medio de ecocardiografía doppler
5. Interrumpir el fármaco si es inminente la expulsión.

Contraindicaciones:**Maternas:**

1. Hipertensión mal controlada
2. Nefropatía
3. Úlcera péptica activa
4. Sangrado transvaginal
5. Trastornos de la coagulación
6. Asma inducida por drogas

Fetales:

1. Restricción del crecimiento
2. Oligohidramnios
3. Defectos cardiacos
4. Síndrome de transfusión intergemelar

XII.- IV BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores de las vías del calcio constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que actúan fundamentalmente al inhibir la penetración del ión calcio por la membrana celular. El grado de activación de las proteínas contráctiles de músculo liso guarda relación directa con los cambios en la concentración de calcio citoplasmático. La concentración de calcio libre en el citoplasma puede aumentar por la penetración de dicho mineral a través de las vías (conductos), que dependen del voltaje ó son operados por receptores. El calcio también puede ser liberado de los sitios de unión en el interior de la célula, como sería la superficie interna de la membrana celular, el retículo sarcoplásmico y las mitocondrias.

La inhibición de la penetración de dicho mineral, además de disminuir de manera directa la concentración en que está en el citoplasma, también puede causar un decremento en la liberación de calcio de reservas intracelulares.

Existen diversos tipos de bloqueadores de las vías del calcio, que se clasifican de acuerdo a su estructura química central. Los bloqueadores de las vías del calcio del tipo de la 1,4 dihidropiridina, como son la nifedipina y nicardipina, son los inhibidores más selectivos de las contracciones uterinas⁴².

La dosificación del fármaco para tratar el trabajo de parto prematuro en investigaciones clínicas ha sido variable. Para lograr la tocolisis inmediata se ha utilizado una dosis inicial de 30 mg por vía oral y 20 mg más vía oral en término de 90 minutos ó 10 mg sublinguales, cada 20 minutos hasta administrar 4 dosis, seguidos por 20 mg vía oral cada 8 horas, también se ha utilizado dosis de sostén de 10 a 20 mg cada 4 a 12 horas.

Efectos adversos:

Las investigaciones con nifedipina en seres humanos para tratar trabajo de parto pretérmino han señalado un decremento no significativo en la presión arterial y ningún cambio en la frecuencia cardiaca. La hipotensión arterial transitoria se presenta en el 14 a 41% de las gestantes. Meyer y colaboradores realizaron un estudio, sobre los efectos adversos observados durante la tocolisis con nifedipina : cefalea (19.5%), hiperemia facial (8.1%) y nauseas/vómitos (6.5%). Los efectos potencialmente graves en la gestante al parecer son

raros, se documentó hepatotoxicidad en una mujer gestante, sin embargo en diversos estudios se ha demostrado que el uso de bloqueadores de los canales del calcio, ante el número cada vez mayor de pruebas de eficacia de dicho fármaco como tocolítico, junto con su facilidad de administración, es probable que intervenga cada vez más en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino.⁴³

XII.- USO CLINICO DE CORTICOESTEROIDES EN LA ETAPA PRENATAL (INDUCTORES DE LA MADUREZ PULMONAR)

A partir de la publicación de Liggins⁵⁵ en 1971 en la que se demuestra que la administración de glucocorticoides en madres con riesgo de nacimiento prematuro es útil en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Se han realizados numerosos estudios en los que muestra no únicamente su beneficio en esta entidad clínica, sino también en el caso de hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrosante (ECN), la enfermedad pulmonar crónica (EPC), la persistencia del conducto arterioso (PCA) y la hiperbilirrubinemia fetal (HBN). Hasta a semana 34 de gestación, el principal problema para la supervivencia de los recién nacidos de pretérmino es el desarrollo y maduración de los neumocitos tipo II en el árbol pulmonar con la consecuente síntesis de surfactante. Los corticoides aplicados en la fase prenatal que actúan más bien al regular la síntesis de proteínas y péptidos del neonato influyen en más de una docena de sistemas enzimáticos tan solo en el pulmón del feto. La unión de ellos a los receptores del pulmón hace que aumente la síntesis de fosfatidilcolina componente importante en la sustancia tensoactiva.

Los corticoesteroides ejercen otros efectos en el pulmón en desarrollo, como el desarrollo morfológico de las células epiteliales y fibroblastos. Las sustancias en cuestión intensifican la distensibilidad del pulmón del neonato y disminuyen la fuga de proteínas de proteínas por los alveolos. Los corticoides estimulan la citodiferenciación en otros órganos y sistemas y hacen que madure el encéfalo, intestinos, páncreas y piel. Estos efectos en la maduración hace que aumente la presión arterial media, mejore la función intestinal y los niveles enzimáticos en el riñón del feto. Entre los esteroides sintéticos la dexametasona y betametasona poseen la mayor actividad glucocorticoide y mínima actividad mineralocorticoide. La vida media de las dos hormonas son similares aprox. 48 horas, la única diferencia entre las dos es la configuración del grupo 16-metilo.⁴⁴

En el Instituto Nacional de Perinatología ⁵⁶ el promedio de nacimientos es de 5,245 por año, en los últimos 5 años, 20.4%, de estos son prematuros y 29% pesan menos de 1.500gr. El impacto de la prematuridad en el neonato se manifiesta en las secuelas permanentes, en el contexto social, el tratamiento de las complicaciones perinatales implica generalmente un alto gasto hospitalario en los diferentes niveles de atención y rebasa la capacidad de ofrecer un tratamiento integral.

En la investigación de Liggins y Howie la administración de glucocorticoides disminuyó la frecuencia de síndrome de membrana hialina, siempre y cuando el nacimiento se produzca entre las 48 horas y los 7 días después de la aplicación de dos dosis consecutivas de 12 mg de betametasona intramuscular.⁴⁵

Los corticoesteroides también disminuyen la incidencia de hemorragia intraventricular, aminoran la incidencia de enterocolitis necrosante, disminuye la incidencia de persistencia de conducto arterioso. Mejora el sistema circulatorio y se ha demostrado que al nacer obtienen mejores calificaciones de APGAR.^{44 46 7}

Contraindicaciones:

Están contraindicados en la enfermedad viral, tuberculosis, síndrome febril, diabetes mellitus descompensada, hipotiroidismo.⁷

XII.- V ATOSIBAN

Innumerables estudios sugieren que la oxitocina puede intervenir de manera fundamental en el inicio del trabajo de parto pretérmino, sobre esta base, un antagonista de ella, como el atosibán pudiera constituir un fármaco eficaz para tratar la situación antes mencionada.⁴⁸

Mecanismo de acción:

Los antagonistas de la oxitocina actúan al competir con la sustancia original en el sitio de los receptores de membrana celular del miometrio y también al ligarse a los receptores que están en la decidua y las membranas fetales, ello puede inhibir la liberación (mediada por oxígeno) de prostaglandinas desde los tejidos comentados. El atosibán es un derivado de

vasotocina/oxitocina y un inhibidor competitivo de oxitocina. Por todo lo comentado evita la activación de vías que median el efecto de la oxitocina en la contracción del miometrio. La oxitocina y la vasopresina de arginina muestran gran semejanza en su estructura. Por tal razón todos los antagonistas de oxitocina poseen actividad moderada como antagonistas de vasopresina. El atosibán al parecer tiene leve actividad antidiurética.⁴⁸

Reacciones adversas:

El empleo de atosibán como tocolítico no tiene acciones cardiovasculares, renales, ni efecto alguno en el sistema nervioso. Entre las manifestaciones adversas están: náusea, vómito, cefalea, dolor retroesternal y artralgiás. Es poco probable que existan alteraciones en la eyección láctea ya que la vida media del fármaco es de 16.4 +2.2 minutos. La sustancia comentada no altera la sensibilidad del miometrio de la gestante a la oxitocina.

El atosibán cruza la placenta, pero no hay datos de mutagénesis en una serie de investigaciones *in vitro* e *in vivo*. A pesar de ello se necesitan realizar estudios de vigilancia en hijos de mujeres que recibieron la sustancia. Tampoco existen estudios sobre los posibles efectos carcinógenos del atosibán.

XIV.- ATENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

El obstetra que enfrenta una paciente con amenaza de parto pretérmino, antes de pensar en un parto, debe analizar si en el lugar donde atenderá el evento existen recursos adecuados para la atención del prematuro. Si esta condición no se da, deberá pensar en un traslado a un centro perinatal donde se pueda atender al neonato. Si bien es cierto que los límites de la viabilidad fetal son cada vez a edades más tempranas, debemos conocer el pronóstico del neonato en el medio en que nos desenvolvemos, para poder brindar información certera y confiable sobre resultado perinatal y no ofrecer falsas esperanzas en un momento dado.

La vía de atención del nacimiento estará en función de la edad gestacional. Si el feto no es viable ó igual ó mayor a 34 semanas, la mejor es la vía vaginal. En fetos iguales ó menores de 33 semanas, que desencadenan trabajo de parto, con dilatación menor de 5 cm se beneficiarán con la operación cesárea, debido a que disminuye el riesgo de hemorragia

intraventricular por hipoxia, la cual es más común durante la fase activa del trabajo de parto.

Si la dilatación es mayor a 5 cm, la cesárea no mejora el pronóstico perinatal. El tipo de cesárea dependerá de la existencia del segmento, la inserción de la placenta y de la pericia del cirujano para realizar cesáreas corporales.

Para la atención del parto, es necesaria la monitorización continua, para detectar hipoxia. Además se recomienda el bloqueo peridural oportuno y evitar la amniotomía.

El uso de fórceps es controvertido, sobre todo si no se cuenta con el instrumento adecuado al peso aproximado del feto. La episiotomía deberá ser amplia y la maniobra de Kristeller está proscrita.^{2 59 64}

Independientemente, en caso de que exista indicación obstétrica para operación cesárea, ésta deberá de realizarse.

XV.- MEDIDAS COADYUVANTES EN EL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO:

XV.- I Uso de antibióticos:

Evidencias basadas en estudios observacionales sugieren que la infección subclínica esta implicada en el inicio de la actividad uterina en el trabajo de parto pretérmino.

Estas evidencias provienen de estudios observacionales en donde mediante inoculación bacteriana en animales embarazados se produjeron infecciones sistémicas, intrauterinas y cervicovaginales. De estudios de casos y controles y de cohorte de pacientes con colonización bacteriana cervicovaginal y trabajo de parto pretérmino; y en estudios donde el análisis histopatológico demostró mayor incidencia de corioamnioitis en pacientes con trabajo de parto pretérmino. De ahí que el tratamiento con antibióticos pudiera prolongar el embarazo y reducir las complicaciones propias de la prematurez. En un meta-análisis publicado en la librería Cochrane, el uso de antibióticos en pacientes con trabajo de parto pretérmino espontáneo arrojó resultados contradictorios como una disminución de la

enterocolitis necrosante, y una tendencia a prolongar el tiempo al la muerte perinatal. Adicionalmente existe la duda de si se deben usar betalactamicos o macrolidos. Para resolver este dilema recientemente se realizo un estudio aleatorio multicentrico con 6295 pacientes con trabajo de parto pretérmino, membranas integras y sin evidencia clínica de infección. Este estudio ofrece evidencias en que los antibióticos nacimiento disminuir la sepsis neonatal, pero una tendencia a aumentar el síndrome de dificultad respiratoria y no deben utilizarse rutinariamente en pacientes con trabajo de parto pretérmino sin evidencias clínicas de infección. Hay que señalar que este concepto no se extiende a las pacientes con ruptura pretérmino de membranas, ya que en estos casos se ha demostrado una reducción de la morbilidad perinatal, sobre todo en el síndrome de dificultad respiratoria y enterocolitis necrosante.^{64 66}

Profilaxis con antibióticos en mujeres en peligro de mostrar el trabajo de parto pretérmino: tratamiento de la flora vaginal.

En los últimos 30 años, muchos estudios han sugerido que el trabajo de parto y el parto pretérmino, así como la rotura prematura de membranas fetales han guardado relación con infección vaginal ascendente. Los microorganismos más comúnmente encontrados fueron aquellos que causaron vaginosis bacteriana, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma*, *Streptococos* del grupo B, gram negativos. El manejo debe encaminarse en razón del germen que cause el problema con antibiótico específico.

En 1999, Mc Gregor y colaboradores publicaron datos sobre el uso de un modelo de membrana fetal in vitro, para valorar el debilitamiento del corion y el amnios inducido por proteasas bacterianas.⁵⁷ Los autores antes mencionados demostraron eliminación, ó supresión de la proliferación de bacterias y liberación de proteasas con concentraciones suprainhidoras de uno y otros antibióticos. Con las concentraciones subinhidoras de

identificó inhibición de la liberación de proteasa y una menor lesión de la membrana. Los autores concluyeron, que los antibióticos disminuyen la aparición de ruptura prematura y pretérmino de membranas y parto pretérmino mediado por bacterias.

La relación entre parto pretérmino e infección intraamniótica, está cada vez siendo más estrecha, debido a que las infecciones intraamnióticas puede desencadenar trabajo de parto. Se ha postulado que la terapia antimicrobiana, puede ser útil para prolongar el embarazo.

A pesar de la gran cantidad de artículos que apoyan el uso de antibióticos, en la amenaza de parto pretérmino, no se ha podido demostrar en forma consistente que su uso prolongue el embarazo ó reduzca la mortalidad neonatal, la mayoría de los trabajos tiene problemas de diseño en la obtención de la muestra, carecen de suficiente poder como para encontrar resultados esperados. Debido a la falta de consistencia, Brian Mercer manifestó en el curso de prematuridad de la Sociedad de Medicina Materno-fetal que por ahora no hay bases suficientes para usar antibióticos en pacientes con amenaza de parto pretérmino y recomienda esperar los resultados de un estudio prospectivo que está en marcha sobre antibióticos y amenaza de parto pretérmino. Hay que señalar que éste concepto no se extiende a las pacientes con ruptura de membranas pretérmino, ya que en estos casos se ha demostrado una disminución de la morbilidad perinatal, sobre todo en síndrome de dificultad respiratoria y enterocolitis necrosante.⁶⁴

En un amplio estudio publicado *The Cochrane Library, Issue 2, 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, LTD*, sobre el uso de antibióticos profilácticos en el embarazo, para prevención infecciones, su morbilidad y mortalidad neonatal, reporta:

Los antibióticos profilácticos administrados rutinariamente durante el 2º y 3er trimestre a mujeres embarazadas de alto riesgo, reducen el riesgo de presentar ruptura prematura de membranas, endometritis postparto y bajo peso al nacer.

El grupo control de mujeres fue de 2184, todas ellas tenían el antecedente de haber presentado anteriormente parto pretérmino, los resultados presentan una disminución en la incidencia de casos de ruptura prematura de membranas, bajo peso neonatal al nacer endometritis postparto, y trabajo de parto pretérmino, en todas ellas se asoció a vaginosis bacteriana.

Se demostró que no hubo reducción de tales patologías en mujeres sin vaginosis bacteriana durante el embarazo.⁶

Los antibióticos administrados por vía vaginal durante el embarazo, en mujeres con infecciones vaginales, no previenen las infecciones con éxito y hay la posibilidad de efectos adversos, como sepsis neonatal.⁶⁵

XVI.- MATERIAL Y METODOS

Se realizó en el Hospital Ángeles México, un estudio de investigación de tipo observacional, con las siguientes características:

- ✓ Método de observación: Transversal.
- ✓ Tipo de análisis: Descriptivo.
- ✓ Temporalidad: Retrospectivo.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes embarazadas con diagnóstico de parto pretérmino, que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Angeles Mexico, en el periodo comprendido del 1º de enero al 31 de diciembre del año 2000.

1.- Criterios de inclusión:

- ✓ Paciente con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino.
- ✓ Expediente clínico completo.

2.- Criterios de exclusión:

- ✓ Expediente clínico incompleto.
- ✓ Diagnóstico no confirmado.

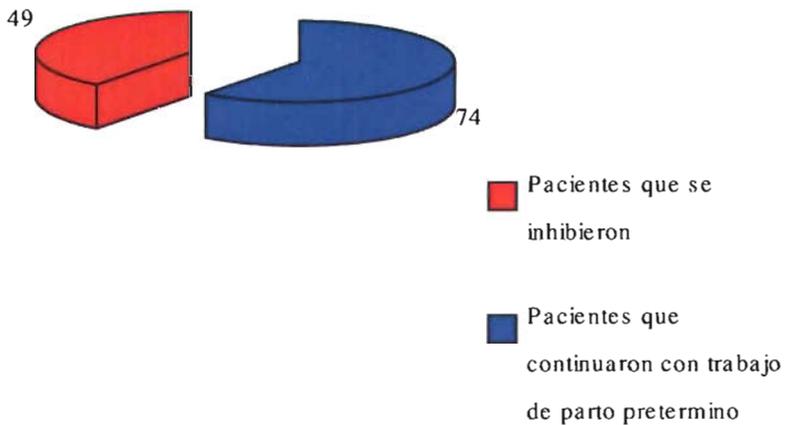
Se analizaron las siguientes variables:

1. Edad materna.
2. Antecedentes obstétricos: tales como número de gestas, número de partos, cesáreas y abortos.
3. Edad gestacional: Se le considera como la edad del embarazo de acuerdo a la fecha de última menstruación, ó por ultrasonido cuando ésta última sea incierta. Se expresa en semanas.
4. Complicaciones durante la gestación: Consiste en cualquier condición patológica, ya sea de origen obstétrico o médico, que complique el embarazo.
5. Vía de resolución del embarazo: Se refiere a la vía de nacimiento, considerándose la vía vaginal y la abdominal.
6. Días de estancia hospitalaria.

XVIII.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se analizaron 123 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Ángeles México, en el periodo comprendido de del 1° de Enero al 31 de Diciembre 2000. De los cuales 74 (60%) pacientes fueron hospitalizadas, uteroinhibidas y egresadas el hospital. 49 pacientes (40%), continuaron con trabajo de parto y parto pretérmino.

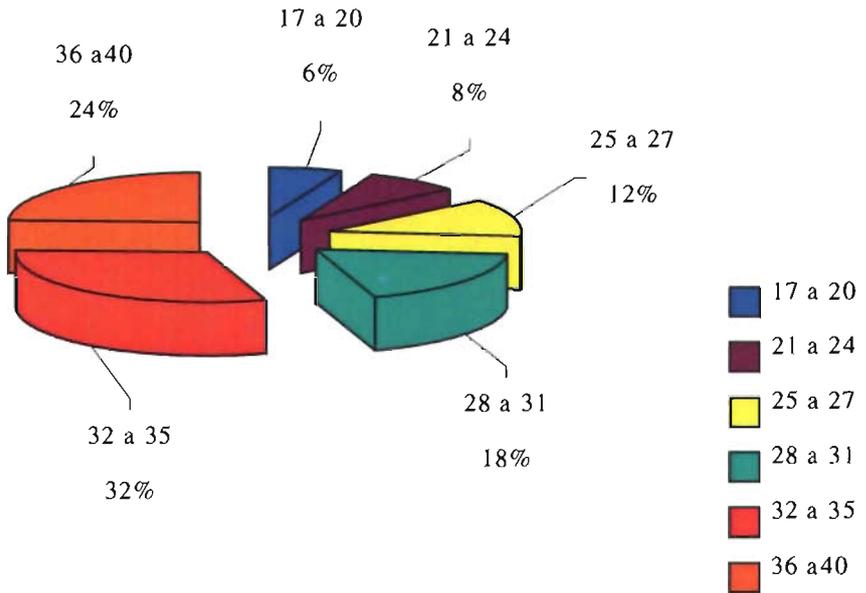
PACIENTES QUE INGRESARON CON EL DIAGNOSTICO DE AMENAZA DE PARTO PRETERMINO AL HOSPITAL ANGELES MEXICO



Se analizaron las siguientes características: edad materna, antecedentes perinatales como número de gestas, edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo, antecedentes perinatales previos, patología asociada al embarazo. Se registraron datos de exploración física, tales como dilatación cervical, borramiento, y tratamiento durante su estancia hospitalaria, y la vía de terminación del embarazo, tomando en cuenta, que las pacientes fueron captadas de institución privada, el modelo poblacional y las características socioeconómica son distintas por tratarse de pacientes clase media a media alta, por lo general profesionistas que prolongan su vida reproductiva a edades mayores. El volumen de pacientes es significativamente menor al manejado por instituciones públicas y el modelo poblacional es distinto a las manejadas en instituciones públicas.

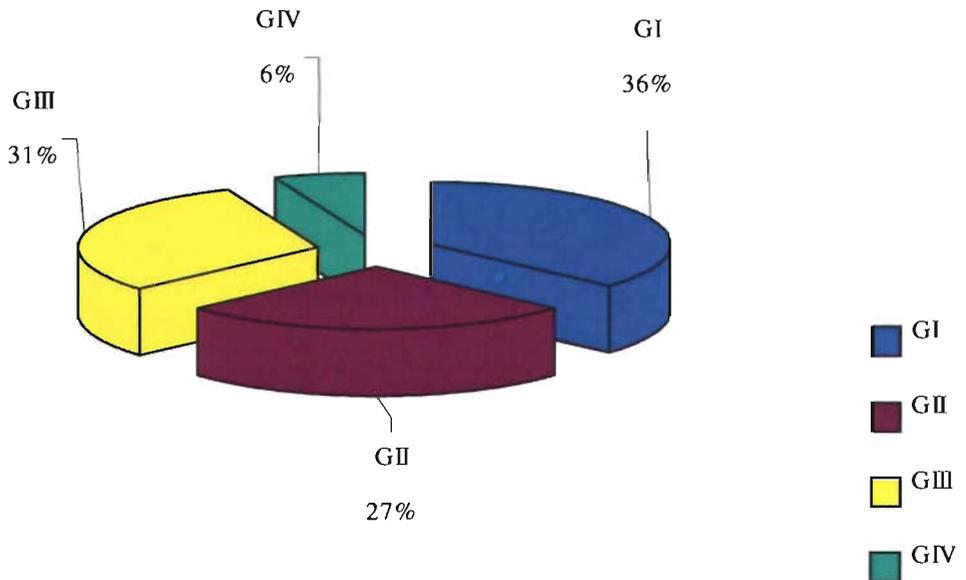
En el grupo de pacientes en estudio, la edad materna, en la que más frecuentemente se presentó nacimiento pretérmino fue de 32 a 35 años, con 15 pacientes; de 36 a 40 años, 12 pacientes; de 28 a 31 años, 9 pacientes; de 25 a 27 años, con 6 pacientes; de 21 a 24 años 4 pacientes, y de 17 a 20 años con 3 pacientes.

EDAD MATERNA EN PACIENTES QUE PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO



De las variables analizadas, el número de gestas en las pacientes que presentaban nacimiento pretérmino fueron las siguientes: G I 18 pacientes (36%), G II 13 pacientes (27%), G III 15 pacientes (31%) y G IV con 3 pacientes (6%). Demostrando que la incidencia en pacientes primigestas es mayor como lo reporta la bibliografía consultada.

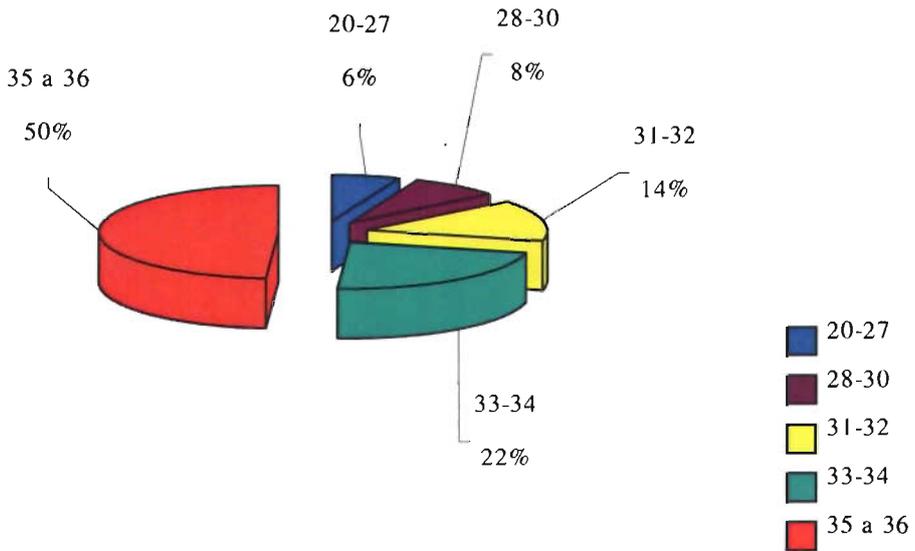
NUMERO DE GESTAS EN PACIENTES QUE PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

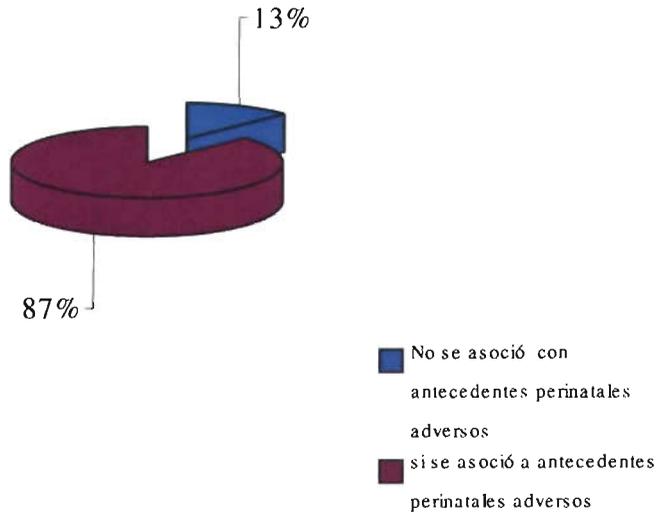
La edad gestacional, al momento de la interrupción del embarazo fue: de 20 a 27 semanas 3 pacientes; de 28 a 30 semanas 4 pacientes; de 31 a 32 semanas 7 pacientes; de 33 a 34 semanas 11 pacientes; de 35 a 36 semanas 24 pacientes. La inmadurez extrema sólo ocupó un 6% de los casos y el resto correspondió a fetos con mejor pronóstico por las semanas de gestación ya que un 50 % de los casos correspondió a fetos de 35-36 semanas.

EDAD GESTACIONAL EN PACIENTES QUE PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO

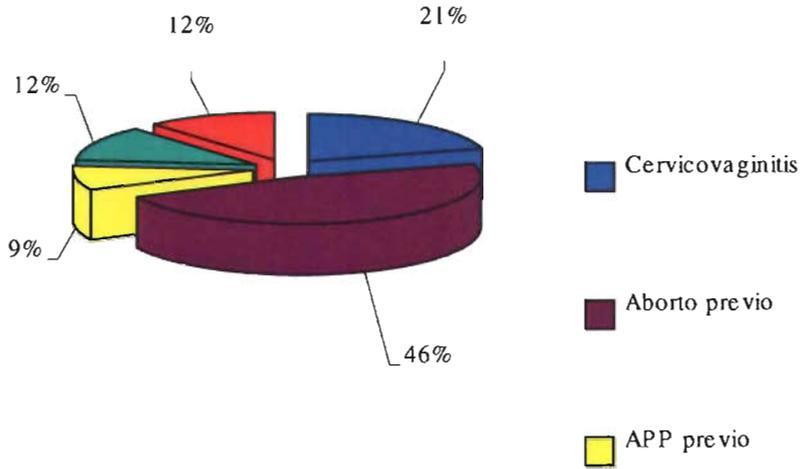


Antecedentes perinatales: Se presentaron en 34 pacientes, los más comunes fueron: amenaza de aborto previo (en el embarazo actual) en 16 pacientes; cervicovaginitis en 7; inducción de la ovulación en 4; amenaza de parto pretérmino en 4 pacientes, y nacimiento pretérmino previo (en embarazo anterior) en 3 pacientes.

ANTECEDENTES PERINATALES ADVERSOS EN PACIENTES QUE PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO



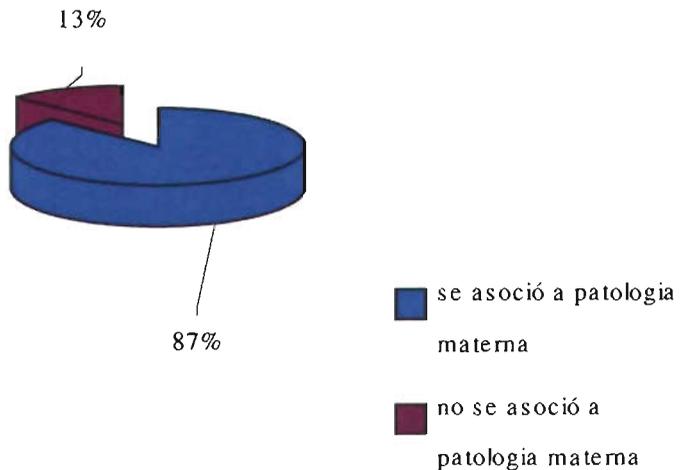
ANTECEDENTES PERINATALES ADVERSOS EN PACIENTES QUE
PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL
ANGELES MEXICO



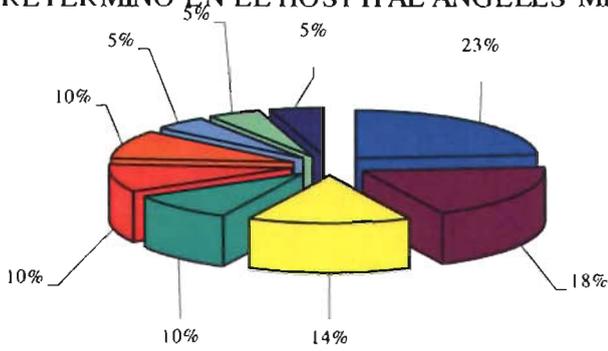
El nacimiento pretérmino asociado a patología materna médica u obstétrica. De 49 pacientes en 12 no se asoció patología materna. En 37 pacientes hubo asociación, de los cuales la patología más frecuente fue:

- 1.- Ruptura prematura de membranas amnióticas 17 pacientes
- 2.- enfermedad hipertensiva asociada el embarazo 5 pacientes
- 3.- Embarazo gemelar 4 pacientes
- 4.- Infección de vías urinarias 3 pacientes
- 5.- Diabetes gestacional 2 pacientes
- 6.- Placenta de inserción baja 2 pacientes
- 7.- Polihidramnios 2 pacientes
- 8.- Incompetencia istmico cervical 1 paciente
- 9.- Malformaciones genitales maternas 1 paciente
- 10.- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta en 1 paciente.

ASOCIACION A PATOLOGIA MATERNA EN PACIENTES QUE PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO



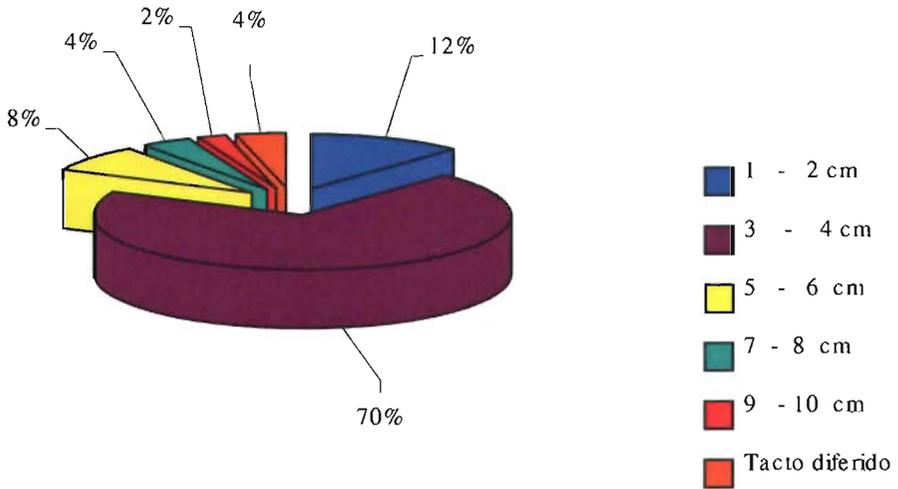
PATOLOGIA MATERNA ASOCIADA A NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES MEXICO



- Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo
- Embarazo gemelar
- Infección de vías urinarias
- Diabetes gestacional
- Placenta baja
- Polihidramnios
- Incompetencia istmicocervical
- Malformaciones genitales maternas
- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

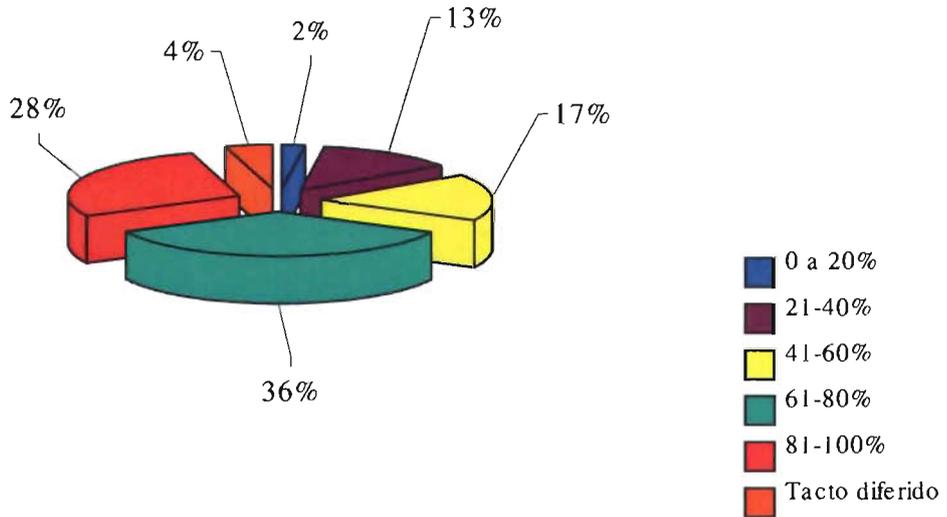
Modificaciones cervicales: 35 pacientes (70%) ingresaron con 3-4 cm de dilatación, 6 (12%) con 1-2 cm de dilatación, 4 (8%) con 5-6 cm de dilatación, 2 (4%) con 7-8 cm de dilatación, 0 pacientes con 9-10 cm de dilatación y 2 (4%) pacientes presentaron tacto diferido por contraindicación del mismo. La mayoría de las pacientes se ingresaron con una dilatación cervical de más de 3 cm de dilatación, lo que disminuye la eficacia de la útero-inhibición a corto plazo.

DILATACION CERVICAL AL INGRESO EN PACIENTES QUE
PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL
ANGELES MEXICO



Borramiento: 16 (36%) pacientes ingresaron con 61- 80%, 13 (28%) con 80%, 8 (17%) pacientes con 41-60%, 6 (13%) con 21 a 40%, y 1 (2%) con 0-20%. Tacto diferido 2 pacientes (4%). La mayoría con condiciones cervicales adversas para tocolisis a corto plazo.

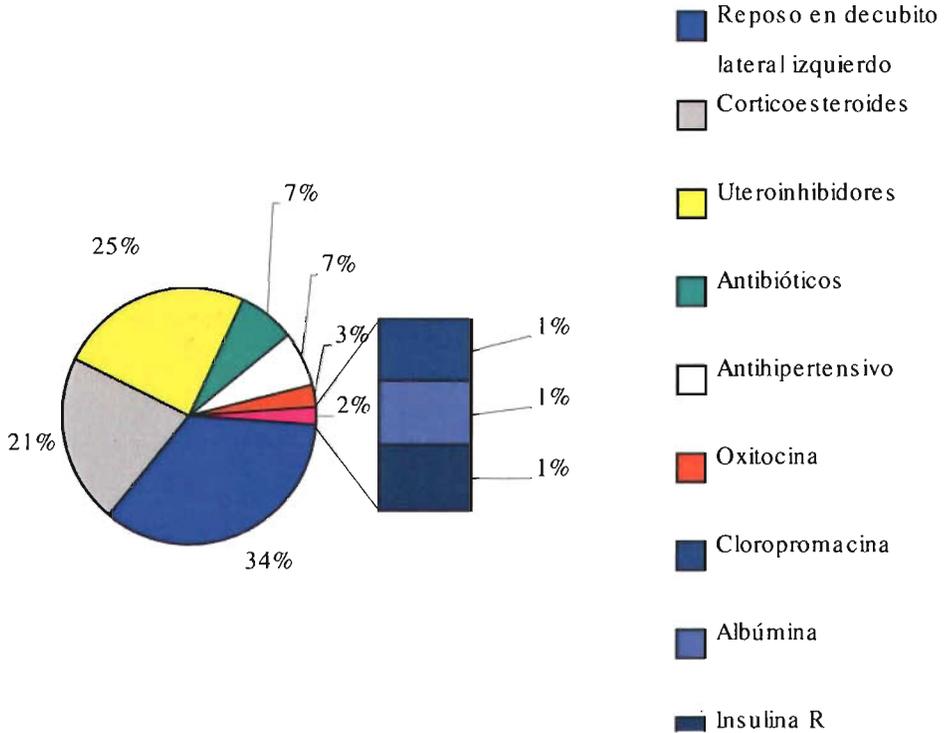
MODIFICACIONES CERVICALES: BORRAMIENTO AL
INGRESO EN PACIENTES QUE PRESENTARON
NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL ANGELES
MEXICO



El tratamiento de las pacientes con trabajo de parto durante su estancia hospitalaria, fue enfocado a la uteroinhibición y a las complicaciones médicas y obstétricas de las mismas. En las 49 pacientes se inició con carga hídrica, y reposo en decúbito lateral izquierdo. Corticoesteroides en 30 pacientes aunque algunas pacientes se rebasaba la edad gestacional en los cuales están indicados, por tal razón su indicación fue a criterio de su médico tratante, los corticoesteroides más usados fueron: Betametasona en 26 pacientes, hidrocortisona en 3 y dexametasona en 1 paciente. En 35 pacientes se usaron uteroinhibidores: los más usados fueron orciprenalina intravenosa en 17, indometacina en 17 y effortil en 1 paciente. El uso de antibióticos, estuvo indicado solo en 10 pacientes siendo la ampicilina el único administrado. Los Antihipertensivos se administraron en 10 pacientes y los más usados fueron: alfametildopa en 4 pacientes, hidralazina vía oral en 4 y en 2 sulfato de magnesio. Otros de los medicamentos usados fueron: oxitocina en 4 pacientes, clorpromacina en 1, albúmina en 1 e insulina rápida subcutánea en 1 paciente.

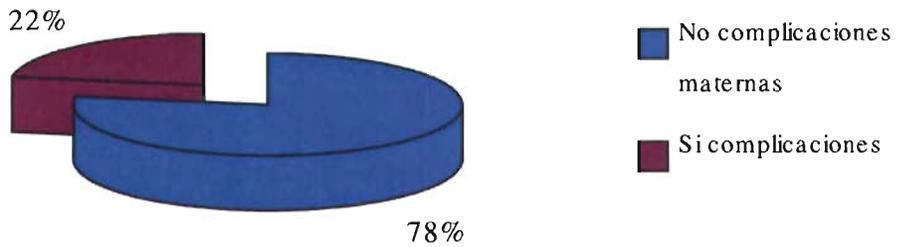
TRATAMIENTO MEDICO EN PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO

PRETERMINO DEL HOSPITAL ANGELES MEXICO

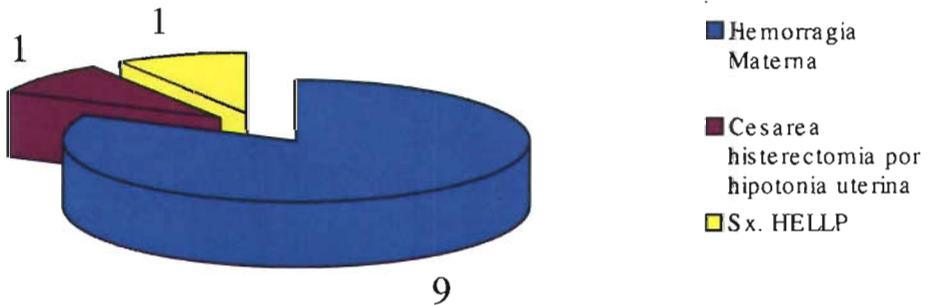


Las complicaciones maternas, se presentaron en 11 pacientes. Siendo la hipotonía uterina y la hemorragia materna, transitoria la más frecuente en 9 pacientes. Atonía uterina y cesárea histerectomía en 1 paciente. Síndrome de HELLP en un paciente. No se presentaron muertes maternas.

COMPLICACIONES MEDICAS EN PACIENTES CON
TRABAJO DE PARTO PRETERMINO HOSPITAL ANGELES
MEXICO

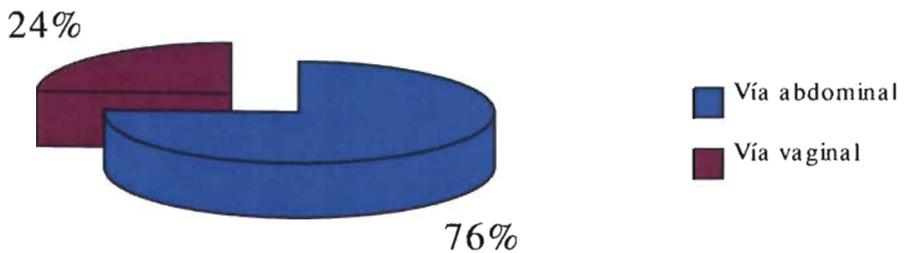


COMPLICACIONES MEDICAS MATERNAS EN EL HOSPITAL
ANGELES MEXICO



La vía de terminación del embarazo fue: 12 pacientes vía vaginal y 37 vía abdominal, el criterio de la terminación del embarazo en algunas pacientes no se apegó a las normas y fue elección de su médico.

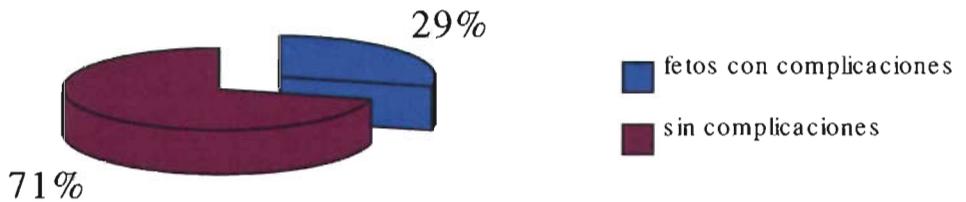
VIA DE TERMINACION DEL EMBARAZO EN PACIENTES
CON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL
ANGELES MEXICO



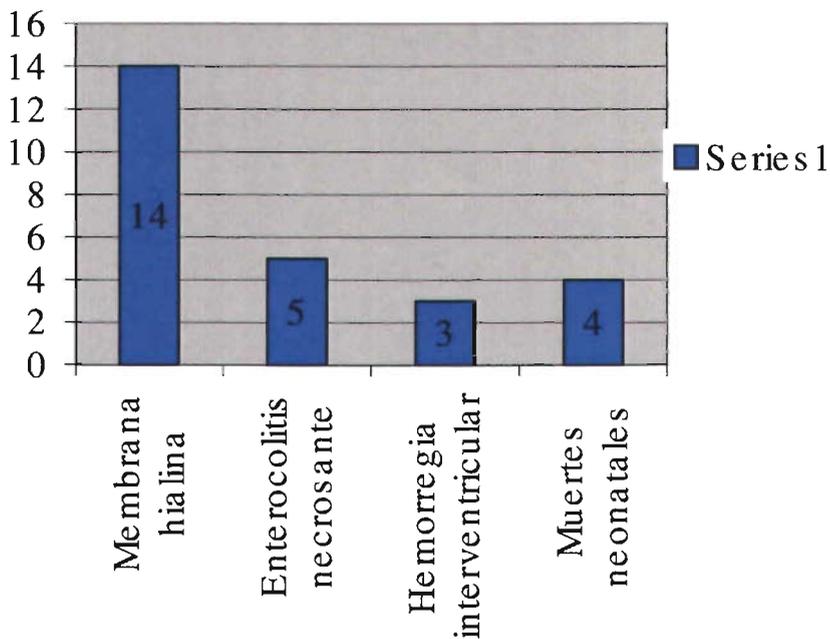
A todas las pacientes que presentaron nacimiento vía vaginal se administro analgesia obstétrica 12 pacientes (24%), y en el caso de la terminación del embarazo por vía abdominal se administro bloqueo peridural en 32 pacientes y anestesia general en 1 paciente.

Las complicaciones fetales fueron síndrome de disstrés respiratorio y /o membrana hialina en 14 neonatatos, con muerte fetal en 4 (comprendido entre la semana 20 a 28), de los 14 neonatos 3 presentaron hemorragia interventricular y 5 enterocolitis necrosante.

COMPLICACIONES FETALES EN PACIENTES QUE
PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL
HOSPITAL ANGELES MEXICO

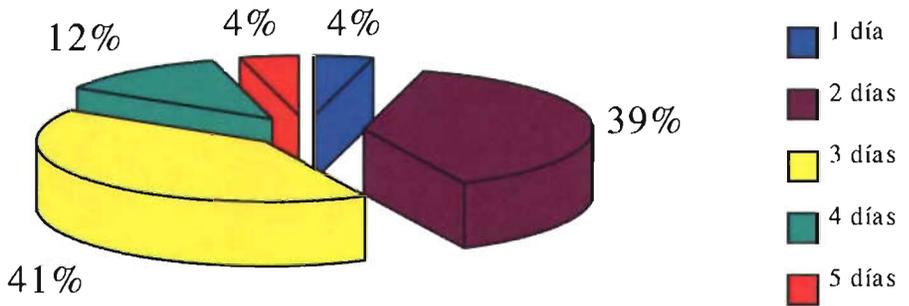


COMPLICACIONES FETALES EN PACIENTES QUE
PRESENTARON NACIMIENTO PRTERMINO EN EL
HOSPITAL ANGELES MEXICO



Los días de estancia hospitalaria fue: 1 día 2 pacientes, 2 días 19 pacientes, 3 días 20 pacientes, 4 días 6 pacientes y 5 días 2 pacientes.

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES QUE
PRESENTARON NACIMIENTO PRETERMINO EN EL
HOSPITAL ANGELES MEXICO



XVIII.- CONCLUSIONES

- ❖ El nacimiento pretérmino continúa siendo un problema grave de salud pública y es causa de morbilidad y mortalidad neonatal elevada.
- ❖ La etiología de nacimiento pretérmino es multifactorial e involucra factores demográficos, sociales, infecciosos, mecánicos y nutricionales. Se ha descubierto que los procesos infecciosos vaginales, y las infecciones intraamnióticas asintomáticas, contribuyen de manera importante en el origen del trabajo de parto pretérmino. Como consecuencia de esto, será necesario que los programas de control prenatal comprendan la detección de éstas entidades. Queda por determinar si la búsqueda de estas infecciones debe realizarse de rutina ó sólo en grupos de riesgo.
- ❖ El mejor predictor de trabajo de parto pretérmino, es la historia reproductiva, con antecedentes de mala evolución.
- ❖ El tratamiento oportuno de las infecciones cervicovaginales disminuye la incidencia de amenaza de parto y de trabajo de parto pretérmino.
- ❖ La enfermedad de membrana hialina es la causa más frecuente de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro, junto a la hemorragia ventricular constituyen las principales complicaciones de la prematuridad.
- ❖ El empleo de glucocorticoides a la madre, mejora el pronóstico fetal en el recién nacido prematuro.
- ❖ Uno de los avances más importantes en la detección temprana de las modificaciones cervicales es el uso del ultrasonido transvaginal, por ser un procedimiento no

- ❖ La medición de fibronectina fetal a nivel del cervix y vagina es un predictor confiable para parto pretérmino.
- ❖ A pesar de los informes, algunos de los medicamentos tocolíticos mencionados se encuentran aún en etapa experimental. El uso de antagonistas de la oxitocina, parece teóricamente lógico, no obstante, hay que recordar que dicha hormona no es la única responsable de las contracciones uterinas del trabajo de parto.
- ❖ Ahora se sabe que la liberación de citocinas está relacionada con la liberación de sustancias uterotónicas a nivel de las membranas fetales. El uso de antagonistas de estos mediadores, es uno de los puntos promisorios en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino.
- ❖ Como la prevención es la parte más importante de la actividad médica, se deben realizar intensos esfuerzos para evitar al máximo la posibilidad de embarazo múltiple iatrogénico. La prevención en el macro y microambiente, es la medida inicial por excelencia, por lo que debe realizarse en etapas pregestacionales, para modificar los factores de riesgo que predisponen al trabajo de parto pretermino, ó bien prevenir las secuelas del nacimiento pretérmino.
- ❖ Es importante ver la utilidad del tratamiento oportuno de la vaginosis bacteriana.
- ❖ Debemos de continuar con la investigación clínica y profundizar en el conocimiento de la cadena epidemiología de la prematuridad para favorecer un tratamiento específico; ya que a la fecha el tratamiento se basa en controlar la contracción uterina, proceso que no es más que un eslabón en la cadena que puede condicionar el nacimiento de un prematuro.

XIX .- BIBLIOGRAFÍA

1. Lockwood CJ, Dudenhausen JW, New aproaches to the prevention of preterm delivery. *J. Perinat Med.* 1994;1994;22: 441-452.
2. Llaca Rodríguez V, Fernández Alba J. *Obstetricia Clínica*, Ed, Mc Graw Hill Interamericana, 2000; Pag. 274-284.
3. Dammann O Alfred EN, Veelken N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weightchild after preterm labor or prelabor rupture de membranes, *J. Pediatr* 2003; Vol 123: 531-5.
4. *Clinical obstetrics and gynecology, preterm labor*, McGraw-Hill Interamericana editores 2000-4.
5. *Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia*, Instituto Nacional de Perinatología, Norma no. 3 año 2002.
6. Arias F. Trabajo de parto pretérmino. *Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo*, 2º. Edición Mosby/Doyma, Madrid; 1995: 17-96.
7. Creasy KR, Resnik R, *Preterm labor and delibery*, *Maternal Fetal Medicine*, 3ª. Edición, Saunders CG, Boston 1994; 494-520.
8. Usandizaga Beguiristain José, *Tratado de Ginecología y Obstetricia*; Editorial McGraw-Hill 2º edición 2004.
9. Gibbs R, Duff P Progress in patogénesis and management of clinical intraamniotic infetion. *Am. J. Obstet Gynecol* 1991;164: 1317.
10. Muñoz H. Gómez R, Galasso M, Cohen J, Ghezzi F. Gongalvez L. Papel de la infección en el parto pretérmino. *Perinatol Reprod Hum* 1994;8 : 190.
11. SabitzD: A: Backmore CA, Thorp JM, Epidemiologic, characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J. Obstet Gynecol.* 1991; 164: 467-471.
12. Jonathan S. Berek MD, *Ginecología de Novak*, 13a. Edición, McGraw-Hill Interamericana: 2003.
13. Lookwood CJ, Recent Advances in elucidanting the pathogenesis of preterm delivery, the detection de patients al risk, and preventive therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6:7-18.
14. Lookwood MD. Et al, Diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y predicción de trabajo de parto pretérmino, *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norte América*. Vol. 4 1995, Editorial Interamericana 647-659.
15. Cunningham FG, MD, Et al *Williams Obstetricia*, 21ª. Edición, editorial McGraw-Hill 2003.
16. Danforht DN, *Tratado de Obstetricia y Ginecología*, Mcgraw-Hill, Edición 8º 2001, *Fisiología de la Actividad uterina*.
17. Mijovic JE, Zacar T, Naim TK, Prostaglandin endoperoxide H, synthase (GPS) activity and potss and 2º. Messeager ribonucleic acid abundancé in human chorionthroughouth gestation and preterm labor. *J. Clin Endocrinol Met*, 1998; vol 11: 177-201.
18. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl J Med* 2002; 342:1500-1507.
19. Papiernik E. Prediction of the preterm baby. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 11:315.
20. Assessment of Risk Factors of Preterm Birth: AGOG Practice Bulletin. Number 31, October 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:709.

21. Wood C, Bannerman RH, Booh RJ, Et al. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am. J. Obstet Gynecol* 1995;91:396.
22. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Drefus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996; 67:238-242.
23. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Dubard MB, Uterine contractions, and cervical examination findings in women risk of preterm delivery. *Am J. Obstet Gynecol*, 1990; 162: 784-754.
24. Buekens P, Alexander S, Boustsen M. Et al. Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994: 344:841-844.
25. Andersen HF, Nugent CE, Prediction of risk, for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length, *Am. J. Obstet Gynecol.* 1990;163: 859-867.
26. Gómez R, Galasso M, Romero R, Mozor M, Sorokin Y, Gongalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J. Obstet Gynecol* 1994;171: 956-954.
27. Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Du Bard MB, Cortiss DK, Andrews JB, Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J, Obstet Gynecol* 1990; 162: 748-754.
28. Newman RB, Gill PJ, Wittreich P, Katz M. Maternal Perception of prelabor uterine activity, *Obstet Gynecol* 1986; 68: 765-769.
29. Williams MA, Mittendorf TR, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first trimester vaginal bleeding, *Obstet Gynecol* 1991; 78 14-18.
30. Richardson B, Natale R, Patrick J. Human fetal Breathing activity during electively induced labor at term. *Am J. Obstet Gynecol* 1979; 133, 247-255.
31. Matsuzaki, Taniguchi T, Shimoya K, Et al, Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *Am. J. Obstet Gynecol* 1993, 168: 94-97.
32. Lookwood CJ, Ghidini A, Increased, interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am HJ. Obstet Gynecol*, 1994; 171: 1097-1102.
33. Romero M, Mazor M. Neutrophil activating peptide-1 interleukin-8 and intraamniotic infection. *Am J. Obstet Gynecol* 1991; 165: 813-820.
34. Kanayama N, Terao T. Granulocyte elastase in cervical secretions in sensitive marker for preterm delivery. *J. Perinat Med*, 1991; 19:141.
35. Arias F, Rodríguez L, Rayne SC. Maternal Placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm rupture membranes. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1993; 168: 585-591.
36. Mc Lean M, Bisits. A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy, *Nature medicine* 1995; 1: 460-463.
37. Lockwood CJ, Senyei AE, Et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk of preterm delivery, *N. Engl J. Med* 1991; 325: 669-674.
38. Jeffrey P, Mc Graw Hill JD (eds). *Perinatol Clin* 1992; 215-245.

39. Martius J, Eschembach DA, Hererole of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, choroamnionitis and prematurity a review, Arch Gynecol Obstet 1990; 247: 1-13.
40. Pineda Fernandez J. Acción de los uteroinhibidores. Rev. Perinatol Reprod Hum 1998; Vol 7: 82-4.
41. Elliott J. Magnesium sulfate as tocolitic agent, Am J. Obstet Ginecol, 1993: 147: 277-283.
42. Roberts JM, Current undersanding of oharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth, Clin Obstet Ginecol 1998; 27:592-605.
43. Murray C, Haverkamp AD, Orleans M Et al, Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. Am J. Obstet Gynecol 1992; 167: 52- 56.
44. Collaborative group on antenatal steroid therapy, Effect of antenatal dexamethasone administration of the prevention of respiratory distrees syndrome. Am J. Obstet Gynecol. 1981:141: 276-287.
45. Liggins GC, Howle RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid tratment for prevention of respiratory distrees syndrome in premature infants. Pediatrics, 1972: 50: 515-525.
46. Ment RL, Oh W. Ehrenkantz RA, Philip AGS., Duncan CC, Makurch RW, Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemonhogen in preterm infants. Am J. Obstet Gynecol 1995; 172:795-800.
47. Gardner Michael, Goldenberg R. Uso clínico de corticoesteroides en la etapa prenatal, Clínicas obstetricas y Ginecológicas de Norteamérica, 1995, Vol. No 4 717-724.
48. Shubert Phillip. Atosibán, Clínicas Obstetricas y Ginecologicas de Norte América 2004-1
49. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm bird, Epidemiol Rev. 1993; 15: 414-443.
50. Cesar Hernández. Factor de Necrosis tumoral- alfa e interleucina- 1 beta, en los compartimentos intravascular materno, fetal y retroplacentario en parto a término y pretérmino, Revista de Ginecología y Obstetricia de México Vol. 68, Marzo 2000,105-136.
51. Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Du Bard MB; Carliss DK, Andrews JB, Warning symptoms, uterine contractions an cervical examination finding in women al risk of preterm delivery, Am J. Obstet Gynecol 1990, 162. 748-758.
52. Matsuura H. Takio K Titani K, Greene T Lavery SB. Oncofetal Structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6 Journal Biol. Chemestri 1988, 263: 3314-3322
53. García AD y Col : Presencia de fibronectina fetal en secrecion - vaginal como predictor de parto pretérmino Ginec Obst Mex 1999; 67:23.
54. Mitchel MD, Brand W. Lundin Shifter S, Romero R. Immunologic aspects of preterm labor. Sem Perinat 1991, 15:3 Jun. 210-224.
55. Liggins GC, premature delivery of fetal lambs Infused with glucocorticoids . J. Endocrinol 1969, 45: 515: 523.
56. Cazares OM, et al. Impacto del uso de esteroides antenatales sobre la morbimortalidad de neonatos prematuros eutróficos, Ginec Obs Mex 2000; 68:296.

57. Cunningham et al, *Obstetricia de Williams*, Editorial McGraw-Hill, Edición 21 2003, Drogas y medicamentos durante el embarazo,
58. Arroyo CLM y Guzmán BJ. Uso de esteroides prenatales para la maduración fetal en nacimientos prematuros. *Experiencia institucional Ginec Obstet Mex* 2000;68:448.
59. Mc Gregor JA, Shoonmaker JM, Lunt BD, Lawellin DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol.*1990;76:124-128.
60. Barrón Vallejo J, Kably Ambe A. Nuevas perspectivas para un problema antiguo: El trabajo de parto pretérmino, *Ginec Obst Mex* 1997; 65-326.
61. Garner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Cooper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies, *Obstet Gynecol* 1995, 85:553-557.
62. Benson and Pernoll *Handbook of obstetrics and gynecology*, ed. McGraw-Hill 10o Edición, 2001. 1051- 1152.
63. Velazco Murillo V. Prevención y tratamiento del parto pretérmino, lo nuevo acerca del viejo problema, *Rev Med IMSS* 2001; 39 (5):417-427.
64. José Roberto Ahued Ahued, Carlos Fernández del Castillo, *Obstetricia y Ginecologías aplicadas, parto pretérmino* Editorial Manual Moderno Edición 2, 2002.
65. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganan P, Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality (Cochrane review) In: *The Cocharane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, Uk: John Wiley and sons, LTD.
66. Kenyon, DJ: Tarnow-Mordi. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labor: the oracle II randomized trial. *Lancet* 2001; 357:989-994.