

Enfoque de la paciente con síndrome de parto pretérmino

Edgar Augusto Arenas Marín

Ginecólogo y obstetra, especialista en medicina fetal

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia

Definición, epidemiología y costos del parto pretérmino

Tradicionalmente, lo más simple del parto pretérmino era la definición, entendida como el parto que sucede antes de la semana 37 de gestación, no obstante, si bien se ha mantenido ese límite superior, las dificultades comienzan cuando se quiere establecer el límite inferior, antes era muy simple asignar una semana gestacional, sin embargo, al ser una situación que no distingue entre países desarrollados o no, ricos o pobres, ese número se cambió por la palabra viabilidad, permitiendo adaptar la edad gestacional mínima a las circunstancias de modo y de lugar donde el parto se produce, mejor dicho, en términos de morbilidad, no es lo mismo nacer a las 26 semanas en Filadelfia, USA, que en Abéché, una pequeña ciudad en la mitad de África, el significado de viabilidad en estos dos escenarios es muy distinto.

La nueva propuesta es aún más agresiva, pero tal vez, la más precisa desde la fisiopatología y la morbilidad asociada, y permitiría más uniformidad: parto que ocurre desde la semana 16 (*vivo, muerto o terminación*) hasta la semana 38+6.

El porqué de la semana 16: porque a partir de esta, los mecanismos del parto son los que tradicionalmente conocemos del parto y no del aborto.

El porqué de la semana 38+6: porque a partir de esta se reduce notablemente la morbilidad cuando se compara con los nacidos entre la 37 y 38 semanas y 6 días.

El parto pretérmino es uno de los principales problemas en la perinatología moderna y lo ha sido en los últimos 50 años; esto, como resultado del indescifrable rompecabezas fisiopatológico que combinado con factores ambientales y genéticos hace que los esfuerzos, para lograr impactar los indicadores desfavorables, parezcan infructuosos. La tasa de parto pretérmino en el mundo ha estado casi invariable todos estos años, es para Colombia cercana al 10%.

El parto pretérmino es la causa líder en morbilidad perinatal en el mundo y es responsable por el 70% de las muertes neonatales y gran parte de los problemas neurológicos a largo plazo. Al año nacen alrededor de 15 millones de prematuros y, de estos, mueren aproximadamente 1,1 millones.

Las unidades de cuidados del prematuro han desarrollado, en este tiempo, estrategias para mantener con vida a los neonatos pero con costos excesivos en términos de cuidados al interior de las mismas unidades: síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis, hemorragia intraventricular. Se estima que es 10 veces más costoso cuidar en un hospital un prematuro que un bebe de término.

Solo en Estados Unidos, los costos médicos, en educación y la pérdida de la fuerza laboral están por los lados de 30 billones de dólares al año, sin sumar otros costos como el emocional y el impacto psicológico tanto en estos niños como en sus familias.

Clasificación, factores de riesgo y mecanismos asociados al parto pretérmino

La clasificación más simple y tradicional es la clásica de parto pretérmino **indicado** y parto pretérmino **espontáneo**.

El indicado aporta aproximadamente el 25% de los prematuros. Sin embargo, la *Alianza Global para la Prevención de la Prematuridad y los Mortinatos* (GAPPS, por sus siglas en inglés) propone un nuevo sistema de clasificación de acuerdo al fenotipo clínico, basándose en la premisa de que el parto pretérmino es un síndrome con múltiples factores etiológicos y, que el fenotipo de este síndrome es el resultado de la interacción medioambiental y genética, es así como los componentes fenotípicos del parto pretérmino se pueden agrupar en tres grandes grupos, así:

* **Una o más condiciones significantes de la placenta, la madre o el feto:** incluye las infecciones intraamnióticas o extrauterinas, la preeclampsia, el trauma materno, la restricción de crecimiento intrauterino, las anomalías fetales, el polihidramnios, la anemia fetal, la placenta previa, el abrupcio de placenta, entre otros.

+ **Presencia o ausencia de signos de parto:** las contracciones, la dilatación cervical, el sangrado, entre otros.

, **Modo de parto:** espontáneo o indicado.

Los factores de riesgo se pueden agrupar en tres grandes grupos y, a su vez, en múltiples variables:

- **Características maternas:** riesgo familiar, edad, estado marital, nivel educativo y económico, raza, estrés, estado de ánimo, actividad física y laboral, estado nutricional, infecciones en general.

- **Historia reproductiva:** antecedente de parto pretérmino, embarazo múltiple, terminación, mortinato o parto pretérmino indicado.

- **Embarazo actual:** sangrado, modo de concepción, gestación múltiple, anatomía del útero y factores cervicales.

Es claro entonces que la lista de factores de riesgo asociados a la prematurez es extensa desde lo teórico, sin embargo, la fuerza de asociación en la práctica con algunas variables no es tan contundente, por ejemplo, la erradicación de la vaginosis bacteriana o la enfermedad periodontal no ha logrado modificar sustancialmente las cifras de partos pretérminos.

Sin embargo, no sobra ningún esfuerzo, para tratar de minimizar la posible aparición de parto pretérmino como por ejemplo: dejar de fumar, mejorar en lo posible los hábitos alimentarios, disminuir el estrés laboral y emocional, en poblaciones de riesgo como la afrodescendiente o las que tienen historia familiar, además de incrementar la vigilancia y la educación.

De cualquier forma hay factores **clave** que se conoce que su intervención, cambiará positivamente las estadísticas como lo es la tamización rutinaria de bacteriuria asintomática, que se debe hacer a todas las mujeres embarazadas antes de terminar el primer trimestre.

Adicionalmente, el principal factor de riesgo asociado a este evento es el **antecedente de partos pretérminos** previos, sin embargo, menos de la mitad de las mujeres con eventos de parto pretérmino en el embarazo actual tienen este antecedente y, la mayoría de las pacientes que lo tienen, parirán al término en embarazos posteriores, sin embargo, se sabe que el riesgo real pasa del 15 al 60% en estas pacientes.

Por último, el **cuello corto** es otro poderoso factor de predicción que se discutirá adelante, pero para no entusiasarnos mucho, más de la mitad de los partos pretérminos no presentaban un factor de riesgo aparente, lo que hace relativamente ineficientes las estrategias de predicción y de prevención basados en este antecedente.

¿Serán los factores anatómicos, los inmunológicos, los bioquímicos, los endocrinos o los genéticos? ¿Todos juntos, solo uno, solo algunos, uno siempre, necesarios para que caiga la progesterona y aumente la producción de prostaglandinas? Lo que a la larga y de manera simplista favorece la aparición de los cambios cervicales y las contracciones.

No es posible pensar en parto pretérmino sin pensar en inflamación, prostaglandinas y, hoy, en genética, por lo tanto, las respuestas están aún lejos.

A modo de resumen, los mecanismos fisiopatológicos se pueden agrupar en los siguientes grupos:

- *¹ Activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.
- +¹ Infección e inflamación.
- ,¹ Hemorragia decidual.
- ¹ Sobredistensión uterina y cambios cervicales patológicos.
- .¹ Genética.

Predicción y prevención del parto pretérmino en población asintomática en el segundo trimestre

Del apartado anterior, queda claro que tanto el antecedente de parto pretérmino así como el cuello corto son los dos factores a los que debemos apuntar si se quiere disminuir la tasa de parto pretérmino.

Una estrategia para lograr disminuir la incidencia de parto pretérmino es el uso de **progesterona** que ha demostrado sobrada eficacia en la reducción de la tasa de parto pretérmino. Sin duda el subgrupo de pacientes que se beneficia de este medicamento son las pacientes con el antecedente de parto pretérmino, sabiendo que son la minoría (10%).

Las pacientes con cuellos cortos en la semana 20 también se beneficiarían del uso de la progesterona, sin embargo,

esto implicaría hacer la cervicometría a todas las embarazadas en estas edades gestacionales, pero el número necesario a tamizar para prevenir un parto pretérmino es de 900 pacientes aproximadamente, lo que marca el debate y hace que muchas sociedades cuestionen su costo beneficio en especial en países con recursos limitados.

El resto de las estrategias como la suplementación con vitaminas, minerales y ácidos grasos polinsaturados, la modificación de la actividad física, los suplementos proteicos y calóricos, dejar de fumar, el tratamiento de las infecciones vaginales o periodontal, no han mostrado impacto en la reducción de parto pretérmino. Por tanto, una estrategia razonable pudiera ser la siguiente, aunque puede variar de acuerdo a las escuelas, los recursos, la medicina basada en la evidencia, etc.

Paciente con antecedente de parto pretérmino: 250 mg IM de 17-caproato de hidroxiprogesterona de la semana 15 a la 36. Acompañar de cervicometría semanal de la semana 16 hasta la 24, si el cuello llegase a medir 25 mm o menos, considerar cerclaje, especialmente si es menor de 15 mm, o tiene antecedente de múltiples pérdidas en el segundo trimestre.

Paciente sin antecedente de parto pretérmino: Si hay una política de cervicometría universal, realizarla a la semana 18 a 24 o en pacientes con síntomas difusos o apariencia de cuello corto en eco abdominal. Si el cuello mide menos de 25 mm considerar progesterona vaginal 200 mg hasta la semana 36.

Paciente con síntomas de parto pretérmino en urgencias

Esta es una de las situaciones más frecuentes vistas en los servicios de urgencias generales o de maternidad, por lo que la agudeza diagnóstica debe estar en la máxima expresión ya que la cantidad de pacientes que con el tiempo terminarán en un parto pretérmino son la minoría, pero en la realidad, se hospitaliza a la mayoría, se le administra esteroides y uterolíticos en forma innecesaria, lo que incrementa también los costos de la prematuridad y se pone en riesgo la seguridad del paciente sometiéndole a terapias farmacológicas innecesarias.

Existen dos elementos clásicos que son irrefutables para el diagnóstico de parto pretérmino: contracciones uterinas, regulares, 4 a 6 en una hora y cambios cervicales (borramiento y dilatación >3 cm), estas pacientes son el grupo de alto riesgo y se beneficiarán de terapia uterolítica y de esteroides, no requieren de estudios adicionales como la cervicometría o la fibronectina, este grupo representa el 20% de todas las pacientes que se presentan a los servicios de urgencias entre las 24 y 34 semanas, manifestando dolor cíclico, sensación de peso vaginal, dolor lumbar, entre otros. El 80% restante corresponde a las pacientes con amenaza de parto prematuro y no se beneficiarán de terapia uterolítica ni de esteroides.

La cervicometría y la fibronectina pudieran ser útiles en este último grupo, para saber cuáles definitivamente no tendrán un parto pretérmino en los próximos días, pero no dirán cuales de estas pacientes progresarán a un verdadero parto pretérmino.

Por ejemplo, un cuello mayor de 15 mm da tranquilidad de que es poco probable que el parto suceda en la próxima semana, sin embargo, solo la mitad de los cuellos menores de 15 mm van a terminar en parto en las próximas horas.

Manejo de pacientes con verdadero trabajo de parto pretérmino en urgencias

El pilar fundamental del manejo se basa en cuatro principios rectores e inviolables:

- * Uteroinhibición por lo menos 48 horas, para permitir la acción de los esteroides.
- +¹ Maduración pulmonar con esteroides.
- ,¹ Remisión al nivel de complejidad que pueda atender al neonato prematuro.
- ¹ Manejo antibiótico para la prevención de sepsis o meningitis por Estreptococo del grupo B y neuroprotección con sulfato de magnesio a las mujeres que cumplan los requisitos para el uso de estos medicamentos.

Uteroinhibición

Es efectiva para retrasar el parto por 48 horas, no es de utilidad si se pretende llevar el embarazo hasta la semana 37, es por esto, que la uteroinhibición no reducen sustancialmente los desenlaces adversos como el síndrome de dificultad respiratorio y la muerte del prematuro.

Existen muchas recetas y esquemas de uterolíticos, acá solo se presenta una aproximación, pero por norma, no hay uterolítico de elección sino uterolítico indicado, que será aquel que se encuentre disponible y con el que se tenga experiencia en el manejo, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación materna o fetal para su uso. En nuestro medio, la uteroinhibición se recomienda entre las 24 hasta las 34 semanas, se contraindica cuando la prolongación de la gestación no es una opción segura.

No se recomienda la combinación de agentes uteroinhibidores pretendiendo potenciar sus efectos o lograr mayor eficacia. Tampoco hay esquemas que avalen el uso de estos medicamentos en forma ambulatoria.

Contraindicaciones:

- Muerte fetal
- Anomalía fetal letal
- Preeclampsia severa o eclampsia
- Estado fetal no tranquilizante
- Infección intraamniótica
- Sangrado materno asociado a inestabilidad hemodinámica de la madre
- Contraindicación materna o fetal para su uso

Recomendación para las pacientes entre la 24 hasta las 32 semanas

Indometacina

Es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa que ha demostrado ser más efectivo que el placebo, sin embargo, sus restricciones en cuanto a su manejo y sus potenciales

efectos adversos maternos y fetales hace que no sea tan popular en nuestro medio.

Presentación y dosis: supositorios de 100 mg y tabletas de 50 mg. Se administra bolo rectal u oral de 100 mg y, se continua con 25 mg cada 4 a 6 horas para el mantenimiento, solo se debe administrar por un periodo máximo de 48 horas y nunca por encima de la semana 32.

Efectos adversos maternos: epigastralgia, náuseas, vómito, hemorragia del tracto digestivo superior.

Efectos adversos fetales: oligoamnios, cierre prematuro del conducto arterioso fetal cuando se prolonga su uso por más de 48 horas.

Contraindicaciones: enfermedad ácido-péptica materna, enfermedad renal materna, enfermedad hepática materna, disfunción plaquetaria y asma.

Es el fármaco de elección en las pacientes que cursan con polihidramnios y no existe contraindicación de su uso. Si existiere alguna contraindicación para usar este fármaco en esta edad gestacional, se puede usar nifedipina como primera línea de elección, en caso de ineffectividad de este, se debe pasar a considerar la terbutalina.

Recomendación para las pacientes entre las 32 a 34 semanas

Nifedipino

Bloquea el ingreso de los iones de calcio a la célula y promueve su salida dando como consecuencia la inhibición de la fosforilación de la miosín-kinasa, lo que conlleva a la relajación.

Presentación y dosis: tabletas de 10 o 30 mg, para administración oral. Se administra dosis de carga de 20 mg cada 20 minutos por una hora y luego 10 a 20 mg cada 6 a 8 horas. Se debe suspender a la semana 34.

Su perfil de seguridad lo han popularizado como el fármaco de elección en la mayoría de los escenarios, y esto se soporta por el hecho de que ha demostrado ser más potente que el placebo. Por ninguna razón se debe usar la vía sublingual.

Efectos adversos maternos: cefalea, hipotensión, rubicundez, náuseas, mareos.

Efectos adversos fetales: hasta el momento no se han reportados.

Contraindicaciones: hipotensión o pacientes con cardiopatías dependientes del gasto cardíaco.

Terbutalina

Agonista β_2 que incrementa la adenil-ciclasa intracelular causando relajación miometrial. Su efectividad ha sido demostrada en varios estudios, no obstante, la mayoría de estos usan Ritodrina que es un fármaco del mismo grupo farmacológico y ya está en desuso. Debido a su perfil de seguridad limitado, nunca ha sido considerado un fármaco de primera línea.

Presentación y dosis: 0,25 mg subcutáneos cada 30 minutos por 4 dosis, seguir con 0,25 mg cada 4 horas hasta lograr el control de las contracciones por más de 24 horas. Menos recomendable es la infusión continua de 2,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ con incrementos cada 30 minutos de 2,5 μg hasta llegar al máximo de 25 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Efectos adversos maternos: hipotensión, taquicardia, palpitaciones y temblor.

Se discute si el edema pulmonar puede ser desencadenado por este fármaco en una paciente sin otros factores que favorezca directamente la aparición de este como la pre-eclampsia, la infección y la inflamación.

Efectos adversos fetales: la hipoglucemia neonatal es el efecto más deletéreo de estos fármacos en el recién nacido.

Contraindicaciones: pacientes con diabetes mal controlada, con hipertiroidismo pobremente controlado, con alguna afección cardíaca dependiente del gasto y con sangrado que amenace la estabilidad hemodinámica de la paciente. Se desaconseja su uso en gestaciones múltiples.

Esteroides

Se recomienda el uso de corticoesteroides para pacientes entre la 24 y la 33+6 semanas con inminencia de parto pretérmino en los próximos siete días.

Esta recomendación está soportada por todas las sociedades científicas del área, ha logrado impactar favorablemente desenlaces adversos importantes relacionados con la prematuridad como el síndrome de dificultad respiratoria tanto en su incidencia como en su severidad y la muerte del recién nacido.

Los esquemas apropiados son:

- Betametasona 12 mg intramuscular y repetir en 24 horas.
- Dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis.

Controversias: existe clara evidencia de la no utilización de dosis repetidas de esteroides como se hacía en el pasado debido a los efectos adversos sobre el neurodesarrollo, incluido la parálisis cerebral, ahora aparece el concepto de la dosis de rescate que debe seguir las siguientes consideraciones:

- Edad gestacional <34 semanas
- Riesgo inminente de parto en los próximos siete días
- La última dosis de esteroides fue recibida hace más de 14 días al evento actual

También se debe diferenciar de la dosis repetida que algunas sociedades la recomiendan bajo las siguientes condiciones:

- Primer ciclo de esteroides a la semana <28 y más de 14 días del evento actual
- Inminencia de parto en los próximos siete días

Adicionalmente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) recomienda la utilización de esteroides en pacientes de las 34 hasta las 36+6 semanas, siempre y cuando exista fuerte sospecha de parto en los próximos siete días y, la paciente no haya recibido esteroides previamente.

La acción de los esteroides es ineficaz por debajo de las primeras 24 horas de la administración, la máxima eficacia se logra entre el día 2 y 7 de la primera administración, existe controversia si la dosis acelerada, que es la administración del segundo ciclo de esteroides pasadas las primeras seis horas de la primera dosis, en las pacientes ya con trabajos de parto muy avanzados, mejoraría los desenlaces adversos.

Otros

Sulfato de Magnesio

No tiene ningún papel en cuanto a uteroinhibición, sin embargo, su efecto neuroprotector está claramente demostrado, ya que ha logrado disminuir tanto el número como la gravedad de la parálisis cerebral.

Para tal efecto, se debe administrar este fármaco ante la inminencia de parto en las próximas seis horas o parto programado en las próximas 24 horas, solo por un periodo máximo de 24 horas y cualquier periodo mínimo, pero ojalá >4 horas y siempre por debajo de la semana 32.

Se debe iniciar con un bolo de 4 a 6 g en 30 min, seguido de una infusión de 1 a 2 g/h. Si pasadas 12 horas de la infusión no ha sucedido el parto, se debe reevaluar el escenario clínico y definir su continuidad o no.

Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, respiratoria y la presión arterial. Los signos de intoxicación por sulfato de

magnesio son: hipotensión (disminución >15 mm PAD), frecuencia respiratoria <12 rpm, ausencia de reflejos y diuresis <100 mL en 4 horas. El fármaco que contrarresta estos efectos es el gluconato de calcio.

Se ha sugerido poner especial atención a la combinación de calcioantagonistas y sulfato de magnesio por su potente efecto de bloqueo neuromuscular, sin embargo, no hay suficiente evidencia que respalde esta afirmación.

Penicilina cristalina

Es el medicamento que se debe administrar si existe indicación de acuerdo a protocolos para la prevención por *Streptococo* del grupo B (SGB):

- *RPMO mayor a 16 horas

- *Trabajo de parto pretérmino y cultivo perineal positivo para SGB o estatus desconocido
- *Fiebre intraparto
- El esquema clásico es un bolo de inicio de 5'000.000 UI seguido de 2'500.000 UI cada 4 horas.
- En caso de alergia a la penicilina se recomienda usar clindamicina 900 mg IV cada 8 horas.
- En caso de resistencia a la clindamicina, se recomienda vancomicina 1 g IV cada 12 horas.
- Ningún otro esquema antibiótico está avalado para usar en el contexto de síndrome de parto pretérmino con membranas integrales.

Referencias bibliográficas

1. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-12.
2. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2):119-23.
3. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(1):135-76.
4. How HY, Houry JC, Sibai BM. Cervical dilatation on presentation for preterm labor and subsequent preterm birth. *Am J Perinatol.* 2009;26(1):1-6.
5. Practice bulletin no. 159: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e29-38.
6. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(2):149-54.
7. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19.
8. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585-94.

9. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6226.
10. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD001992.
11. Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1350-3.
12. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD002255.
13. Cornette J, Duvetkot JJ, Roos-Hesselink JW, Hop WC, Steegers GA. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG*. 2011;118(4):510-40.
14. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(10):959-61.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion no. 677: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e187-94.
16. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357(9261):989-94.