

Boletín Perinatal

Publicación oficial del CEDIP para especialistas, matronas,
médicos generales y estudiantes

SINDROME DE PARTO PREMATURO

Doctores Ricardo Gómez, Bernardita Walker, Francisca Pais,
Álvaro Insunza, Enrique Paiva, Yael Markiewitz
Fernando González y Ernesto Behnke.

Centro de Diagnóstico, Investigaciones Perinatales e Innovación
Docente del Hospital Padre Hurtado
Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y del Recién Nacido, Hospital Padre Hurtado
Universidad del Desarrollo
Unidad de Medicina Materno-Fetal y Ultrasonido de Clínica Santa María

CAPÍTULOS

RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DEL PARTO PREMATURO

PERFIL ETIOPATOGÉNICO DEL
SÍNDROME DE PARTO PREMATURO

MANEJO DE LA PACIENTE CON
SÍNTOMAS/TRABAJO DE PARTO
PREMATURO

MANEJO DE LA PACIENTE CON
INSUFICIENCIA CERVICAL

MANEJO DE LA PACIENTE CON ROTURA
DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO

PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

www.cedip.cl



PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA

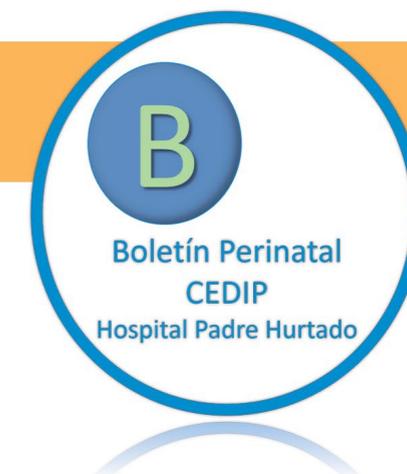
Progendo®

100 mg - 200 mg - 400 mg

PARA DISMINUIR SIGNIFICATIVAMENTE
EL PARTO PREMATURO Y LAS COMPLICACIONES
DEL RECIEN NACIDO



Boletín Perinatal



COMITÉ EDITORIAL

Director y Editor de CEDIP:
Ricardo Gómez

Miembros asociados:

Ernesto Behnke, Enrique Paiva, Álvaro Insunza, Rodrigo Latorre, Jorge Carrillo, Rogelio González, Cristián Figueroa, Luis Medina, Jyh Kae Nien, Mario Carstens, Manuel Schepeler, Jorge Becker, Karla Silva, Juan Pedro Kusanovic, Andrés Pons, Francisco Díaz, Eduardo Sepúlveda, Alfredo Germain, Hernán Muñoz, Francisco Guerra y Sebastián Illanes.

Cedip es propiedad intelectual y registrada en la librería nacional de nombres de dominio (NIC) desde el año 2000 y sirve principalmente como fuente de información gratuita a médicos y matronas de Chile y Latinoamérica para promover la salud de la mujer embarazada. Durante más de una década, ha sido el órgano difusor de las actividades del Centro de Diagnóstico e Investigaciones Perinatales y del Embarazo Patológico del Hospital Sótero del Río y ha trabajado en alianza permanente con la P. Universidad Católica, la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad Chilena de Ultrasonido.

En la actualidad, el CEDIP promueve la investigación, la innovación docente y la extensión en el Hospital Padre Hurtado, del SSMSO de Santiago, Chile.

EDITOR GENERAL

Ricardo Gómez
Director Cedip-HPH
e Innovaciones Académicas
Hospital Padre Hurtado
Profesor Universidad del Desarrollo
Jefe de la Unidad de Ultrasonido Gineco-Obstétrico
Clínica Santa María, Santiago, Chile.

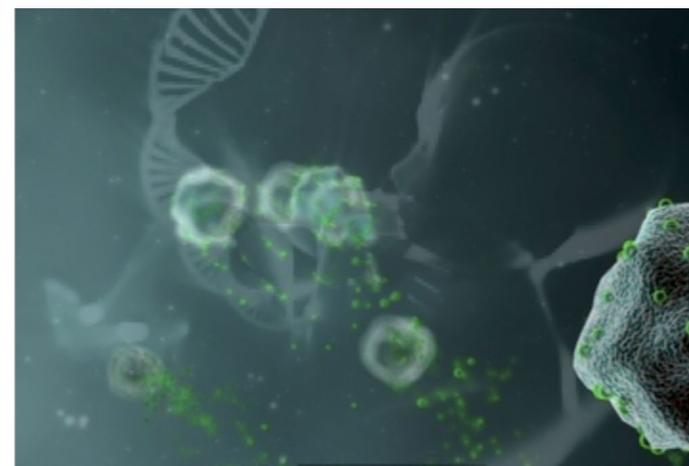
MISIÓN DEL CEDIP

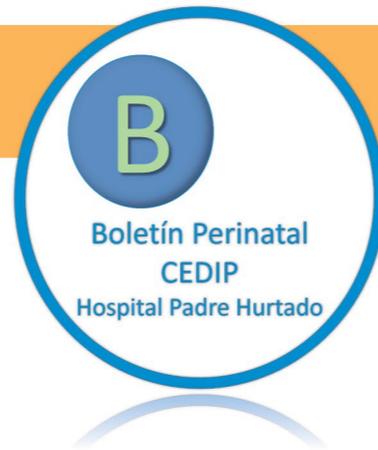
CEDIP promueve construir equidad en nuestra área mediante el libre acceso a la información médica, para mejorar la práctica clínica y la atención de pacientes embarazadas.

BOLETÍN PERINATAL

Los boletines perinatales del CEDIP son una colección de ensayos breves destinados a entregar recomendaciones prácticas de manejo para patologías prevalentes de la mujer y el feto.

www.cedip.cl





EDITORIAL

Tercer número de la temporada (Volumen II) del Boletín Perinatal del CEDIP, Hospital Padre Hurtado. Creemos que la importancia de esta condición - el parto prematuro - merecía ser tratada con exhaustividad, claridad y enfoque práctico. El rápido progreso en el conocimiento de las causas que determinan el parto prematuro, con una mirada especial a la realidad de nuestra región, convierten a esta obra en un documento único, de lectura obligada, con folio 2014. Queremos que sea recibido sin restricciones de fronteras por todos nuestros lectores de Chile y Latino-América, gracias a la propagación digital que inspira la campaña FreeTheWeb del Cedip y a la elegante edición impresa que contó, una vez más, con la colaboración impecable y entusiasta de la División Gynopharm de Laboratorios Recalcine S.A. Esta institución no sólo ha respondido a nuestras solicitudes orientadas al desarrollo científico y la extensión académica para nuestros médicos, matronas y estudiantes sino que también ha honrado nuestras sugerencias para la producción de fármacos, para los cuales existe evidencia científica que apoya su utilización en diferentes contextos clínicos de la madre y el feto, ayudando a prevenir y tratar enfermedades que carecían de medicamentos que la beneficiaran.

Agradecemos las miles de visitas semanales que reciben nuestros canales en internet, desde países cercanos y remotos, y las muestras de afecto, críticas y sugerencias que nos hacen llegar a través de:
 Cedip Internet: cedip.cl
 Cedip Twitter: <https://www.twitter.com/cedip>
 Cedip Facebook (Portal Cedip): <https://www.facebook.com/cedip> y su canal de libre expresión de la información perinatal FreeTheWeb (<https://www.facebook.com/freetheweb>)
 Cedip TV Youtube: www.youtube.com/cediptv
 CedipTV Live: <https://new.livestream.com/accounts/1511888>.

El Hospital Padre Hurtado se compromete a seguir siendo una institución cuyo polo de desarrollo e innovación investigacional y académica —el Cedip— llegue a Uds. cada vez con más fuerza, para seguir contribuyendo con estudios de calidad superior y una tecnología afines puesta al servicio del desarrollo de médicos y profesionales a fines, actuales y futuros, para que conduzcan la salud de sus pacientes embarazadas a mejor resguardo.

Ricardo Gómez
 Director y Editor Jefe
 Cedip, Hospital Padre Hurtado
 Profesor Universidad del Desarrollo
 Médico Clínica Santa María
 Santiago, Chile, Junio de 2014

El Cedip-HPH agradece la labor de los médicos, matronas y del cuerpo de profesionales y personal paramédico del Hospital Padre Hurtado, cuyo trabajo, líder en el país, hace posible que tengamos el tiempo y el espacio para seguir avanzando en nuestra misión de aportar al desarrollo de un país cuya salud y educación permitan a nuestros hijos crecer con verdadera equidad, justicia y libertad.

ÍNDICE GENERAL	
5	CAPÍTULO 1: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL PARTO PREMATURO
11	CAPÍTULO 2: PERFIL ETIOPATOGÉNICO DEL SÍNDROME DE PARTO PREMATURO.
40	CAPÍTULO 3: MANEJO DE LA PACIENTE CON SÍNTOMA/TRABAJO DE PARTO PREMATURO
56	CAPÍTULO 4: MANEJO DE LA PACIENTE CON INSUFICIENCIA CERVICAL
60	CAPÍTULO 5: MANEJO DE LA PACIENTE CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO
72	CAPÍTULO 6: PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO
86	LECTURAS RECOMENDADAS

Material editorial responsabilidad del CEDIP (www.cedip.cl).
 Publicación gentileza de Laboratorios Gynopharm de CFR Pharmaceuticals S.A. (www.recalcine.cl), quien sólo colabora en la impresión y distribución de esta pieza gráfica.
 Diseño y producción www.diin.cl.
 Impreso en Chile por Alvimpress Impresores (ventas@alvimpress.cl).
 Corrector de textos, Ramón Espinoza (espinoza.ramon@gmail.com)
 Distribución, CEDIP - Gynopharm
 © 2014 Derechos reservados CEDIP. Prohibida su reproducción sin la autorización por escrito de su Director/Editor.

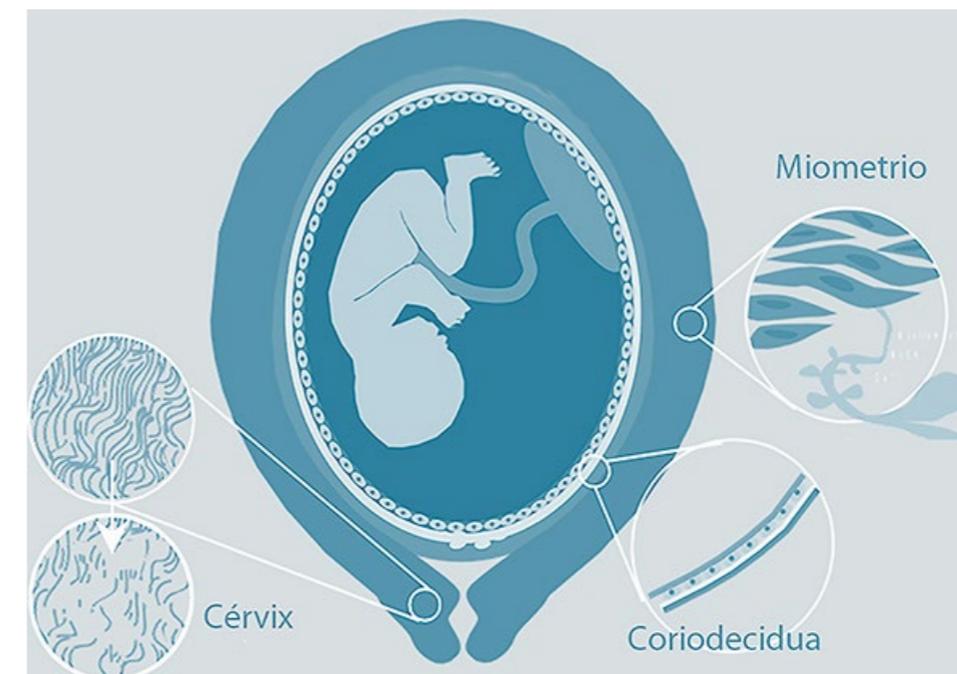
Capítulo 1

Relevancia epidemiológica

1. Definiciones

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el parto prematuro es aquel que ocurre entre las 22 y las 37 semanas después del primer día de la fecha de última menstruación (FUR). Es precedido la gran mayoría de las veces por un **síndrome, el SÍNDROME DE PARTO PREMATURO, caracterizado por varias condiciones que activan patológicamente la vía final común del parto**, una tríada común a todos los partos (prematuros y de término) y que consiste en **contractilidad uterina, modificaciones cervicales y activación de las membranas ovulares** (inflamación, remodelación o rotura), ver *Figura 1*.

Figura 1. Vía final común del parto: contractilidad uterina, cambios cervicales y activación coriodesidual



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal
 Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
 facebook.com/cedip
 youtube.com/cediptv

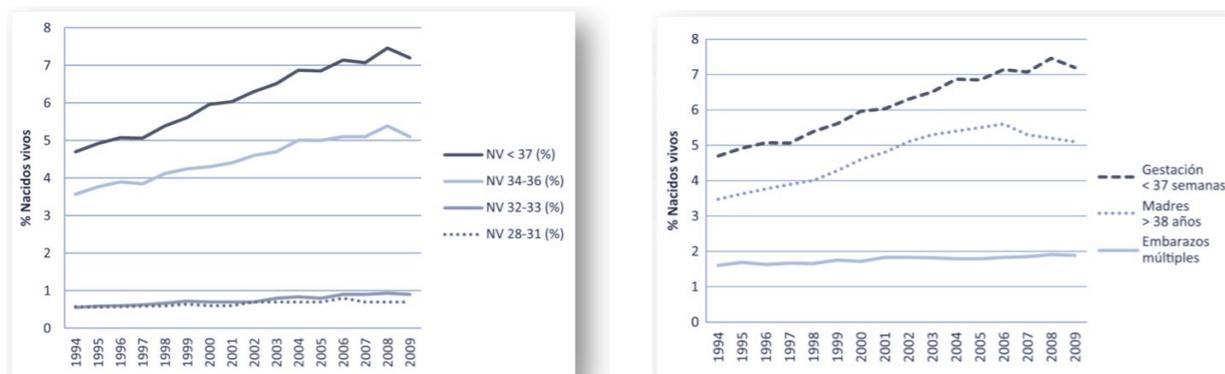


La incidencia del parto prematuro en Chile ha aumentado dramáticamente (40%) desde un 5% en 1990 hasta un 7.35% en 2011 (DEIS, Minsal, 2011). A nivel mundial, la incidencia de parto prematuro alcanza el 11%, fluctuando entre un 4% (Irlanda) y un 18% (población afroamericana de Estados Unidos).

La tendencia en Chile puede atribuirse a factores similares a aquellos consignados en algunos países desarrollados. Aunque la gemelaridad ha aumentado un 15% desde el año 2000 y el aumento de los embarazos en pacientes de más de 35 años puede haber aumentado el número de partos prematuros espontáneos por razones exclusivamente biológicas, la sola observación de la **Figura 2-A y 2-B** permite concluir que la contribución principal al aumento de la tasa de partos de pretérmino en nuestro país ha ocurrido en paralelo con el aumento de los partos cuya edad gestacional fluctúa entre las 34 y las 37 semanas (prematuros tardíos) y que ese segmento de partos prematuros se concentra en pacientes mayores de 38 años.

A diferencia de los prematuros que nacen antes de las 34 semanas, en donde el parto es espontáneo más del 80% de las veces, el parto prematuro entre las 34 y 37 semanas es consecuencia de la interrupción del embarazo la mitad de las veces. Esto permite hipotetizar la existencia de al menos 3 causas que han incrementado el parto prematuro tardío en los últimos 20 años: a) un aumento de las **indicaciones de interrupción del embarazo**, b) un aumento en el número de **partos en madres de más de 38 años**, lo que condicionó un aumento en el número de embarazos con **enfermedades asociadas** que terminó mediante cesárea, inducción del parto, o partos espontáneos ocurridos a una menor edad gestacional que hace 2 décadas, y c) un incremento en el número de **embarazos gemelares** de pacientes mayores de 38 años cuya historia obstétrica termina frecuentemente con un parto prematuro tardío resuelto por vía alta. Nuestro análisis también concluyó que existe un 10% de partos prematuros entre las 34 y 37 semanas que fueron **interrumpidos sin una causa** que fuera discernible. Las implicancias epidemiológicas y neonatales en el corto y largo plazo del parto prematuro tardío pueden ser examinadas en el excelente artículo de Schonhaut, Pérez y Astudillo publicado en la revista chilena de pediatría hace algunos meses <http://goo.gl/Mplis5>.

Figura 2. Tendencia en la tasa de partos prematuros en Chile (por 100 RN vivos) entre 1994 y 2010 según segmentos de edad gestacional (A), edad materna y embarazos múltiples (B). De Schonhaut, Pérez y Astudillo, Rev Chil Pediatría, 201



2. Clasificación

Según la **edad gestacional (EG)** al nacer, el parto prematuro se puede clasificar en:

- Prematuro extremo: menor a 28 semanas de gestación
- Prematuro moderado: entre las 28 y las 33 semanas de gestación
- Prematuro tardío: entre las 34 y las 37 semanas de gestación
- Los límites inferiores (16-20 semanas) y superiores (38-39 semanas) han sido motivo de intenso debate en los últimos 10 años debido a que la madurez fetal completa se alcanza a las 38-39 semanas en el 100% de los fetos, en tanto que fetos que nacen entre las 16 y las 22 semanas comparten causalidad con los prematuros extremos.

Según su **diagnóstico clínico** se dividen operacionalmente en:

- Síntoma o Amenaza / Trabajo de parto prematuro (con membranas íntegras)
- Rotura prematura de las membranas (RPM) de pretérmino
- Parto prematuro iatrogénico, donde la interrupción del embarazo antes de las 37 semanas es la consecuencia de una decisión médica en ausencia de trabajo de parto
- Parto prematuro o aborto tardío asociado a insuficiencia cervical

Cada uno de éstos contribuye con alrededor de un 30% (a, b y c) de los casos de parto prematuro, en promedio. La frecuencia de la insuficiencia cervical se estima en 10%.

En el 2013, **José Villar y colaboradores** -de la Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (an initiative of Seattle Children's), y por el INTERGROWTH-21st grant no. 49038 de la Bill & Melinda Gates Foundation to the University of Oxford- propuso una nueva clasificación del parto prematuro **basada en la presentación clínica o fenotípica** que incluye uno o más de los siguientes grupos:

- Condiciones maternas que están presentes antes del parto
- Condiciones fetales que están presentes antes del parto
- Patologías placentarias
- Presencia / Ausencia de signos de parto
- Resolución del parto (indicado o espontáneo)

Los autores esperan que la implementación de esta clasificación permita reconocer con facilidad condiciones que actualmente no están bien definidas en otros sistemas, acepte la participación etiológica de varios fenotipos (expresión clínica que resulta de la interacción entre el genotipo y el ambiente) simultáneos, pueda hacer más comparables las causas del parto prematuro entre diferentes realidades económico-sociales y que la información pueda ser fácilmente extraída de la ficha clínica. Sorprende, sin embargo, que las edades gestacionales consideradas en el rango de prematuridad partan desde las 16 semanas y lleguen hasta las 38+6 semanas y que algunos diagnósticos específicos requieran de tests o procedimientos especializados. En nuestra institución creemos que en lugar de plantear cambios paradigmáticos radicales de escaso valor agregado, estas inversiones debieran estar destinadas a dotar a los países subdesarrollados de la tecnología básica para poder contar con registros clínicos (electrónicos o no) que incluyan las variables necesarias para satisfacer éste y otros sistemas de codificación razonables, sin imponer cambios que deben luchar contra la inercia del sistema y la costumbre de la actividad médica, especialmente si la invitación no suena interesante. Invitamos al lector interesado a revisar los detalles de esta clasificación en [2013, <http://goo.gl/dj6pld> (texto completo gratis)].

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



3. Importancia

El parto prematuro es una de las causas más importantes de morbimortalidad perinatal. Si se excluyen las malformaciones congénitas, el 75% de las muertes perinatales son atribuibles a la prematuridad. Aunque la mortalidad perinatal ha disminuido en la mayoría de los países desarrollados, ésta ha sido principalmente la consecuencia del amplio uso de corticoides antenatales y de los progresos en los cuidados especializados neonatales y no a una disminución de la mortalidad fetal.

Cabe destacar que la morbilidad neonatal depende principalmente de la EG y el peso de nacimiento, representando el grupo menor a 34 semanas de gestación el que reúne el 70% del total de morbimortalidad perinatal. Las **complicaciones neonatales más frecuentes** son el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intracranéica, sepsis, trastornos metabólicos, enterocolitis necrotizante, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar, apneas, y fibroplasia retrolental, entre otras. Un recién nacido (RN) prematuro, tiene **mayor riesgo de mortalidad durante su infancia** (2013, <http://goo.gl/S4MOht>) y su adolescencia, siendo particularmente elevada durante el primer año de vida. La prematuridad también se asocia con un **mayor riesgo de secuelas a largo plazo** como alteraciones del desarrollo psicomotor, problemas visuales y auditivos, enfermedad pulmonar crónica y un aumento del riesgo cardiovascular, entre otras recientemente reportadas.

A pesar de los enormes avances en la comprensión de la etiopatogenia del parto prematuro, la disponibilidad de nuevas herramientas de pesquisa, diagnósticas y terapéuticas, el **parto prematuro en nuestro país y en la región de países Latinoamericanos ha tendido a incrementarse**, lo que lo convierte en el desafío más importante para la práctica obstétrica actual en nuestro medio y en el mundo.

4. Factores de riesgo relevantes

Como se trata de una enfermedad común y sus mecanismos fisiopatológicos se encuentran en etapa emergente, la identificación de la paciente destinada a padecer un parto prematuro no es sencilla. Para facilitar las potenciales estrategias de prevención, en los últimos años hemos asistido a un refinamiento de factores de riesgo que nos permite intervenir oportunamente en poblaciones seleccionadas. Los factores de riesgo de prematuridad se dividen en dos grandes subgrupos: pre-gestacionales y del embarazo actual.

El factor de riesgo pre-gestacional más importante es el **antecedente de parto prematuro previo**, que confiere un riesgo 1.5-2 veces mayor de repetir el evento, siendo directamente proporcional al número de partos prematuros e inversamente proporcional a la edad gestacional en que ocurrieron (Tabla 1). El factor de riesgo de mayor importancia en el embarazo actual (y por tanto aplicable al 40% de pacientes nulíparas) es la **disminución de la longitud del canal cervical sonográfico** en el segundo trimestre.

Tabla 1. Riesgo de parto prematuro según historia obstétrica previa

Historia obstétrica	Riesgo de parto prematuro (%)
Dos partos prematuros previos	42
- Ambos entre las 32 y 36 sem	33
- Ambos bajo las 32 sem	57
Parto de término seguido de parto prematuro	21
Parto prematuro seguido de parto de término	13
Dos partos de término previos	5

Se ha descrito un extenso número de factores de riesgo asociados a parto prematuro. Su relación es de mera asociación y no de causalidad. Una parte de ellos se expone en la Tabla 2.

Tabla 2. Pequeño ejemplo de factores de riesgo para parto prematuro (asociaciones, análisis univariable)

<p>Maternos:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Soltera o Bajo peso (< 45 kg) y talla (< 1,50 mt.) o Tabaquismo o Edad (< 20 años y > 40 años) o Etc. <p>Gestacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Enfermedad sistémicas graves o Alteraciones endocrinas o Metrorragia antes de las 20 semanas o Trauma o Falta de control prenatal o Larga jornada laboral con esfuerzo físico o Nivel socioeconómico bajo o <u>Antecedentes de parto prematuro</u> o Cervicometría entre las 18 y 24 semanas o Infecciones genitales (gonococo, vaginosis bacteriana, bacteriuria asintomática) o Etc. 	<p>Fetales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías congénitas • Muerte fetal • Embarazo múltiple • Macrosomía fetal • Etc. <p>Placentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DPPNI • Placenta previa • Tumores de cordón umbilical • Etc. <p>Uterinos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobredistensión • Malformaciones • Infección (TORCH, listeria, salmonelosis) • Cuerpo extraño (DIU) • Miomas uterinos • Trauma cervical • Incompetencia cervical • Etc.
---	---

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



La literatura de hace 30 años, quizás más honesta pero menos rigurosa y astuta que la actual, se detuvo por 10 años formulando creativos factores de riesgo para parto prematuro, scores y clasificaciones de elegante nomenclatura, sólo para comprobar que se trataban de meras asociaciones, rara vez modificables y lo que es peor, ineficaces, porque sus sensibilidades optimistas a juicio de sus autores, terminaron sucumbiendo al escrutinio estadístico (detecciones menores al 30%) y a la inoperancia de las estrategias propuestas. Pronto fue evidente que la enfermedad era más compleja, pero que los factores de riesgo podían compilarse en unos pocos que representaban las principales manifestaciones de un viejo concepto en medicina: **un síndrome**. Como tal, comenzarían a construirse los 4 principales conceptos que guían la obstetricia moderna: 1) hay "factores de riesgo" de mayor o menor magnitud asociados a una etiología, 2) hay varias etiologías (síndromes) y 3) varios conglomerados diagnósticos con etiologías compartidas y por lo tanto 4) varios instrumentos diagnósticos necesarios y varias terapias posibles. Y han pasado 20-30 años de descubrimientos y conocimientos atinentes. En el siguiente capítulo reseñamos aquellos vinculados a la fisiopatología del síndrome de parto prematuro.

Capítulo 2

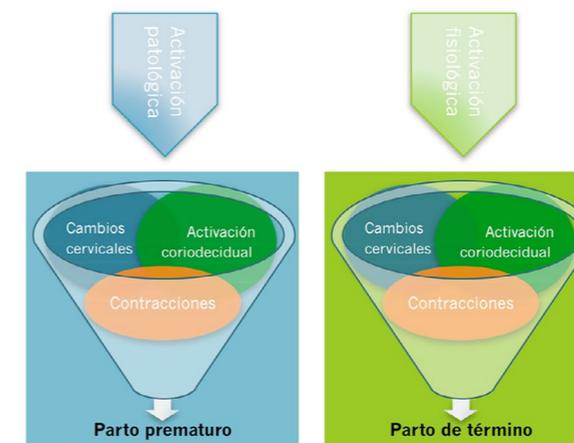
Perfil etiopatogénico del síndrome del parto prematuro

1. Vía final común del parto. El síndrome de parto prematuro.

El parto prematuro es entonces un síndrome, es decir, una condición patológica que resulta del efecto de uno o más factores que conducen a la **activación patológica** de la **vía terminal común del parto**. O sea, 3 viejos socios que suelen reunirse a la hora de parir: **contractilidad uterina regular, cambios cervicales e inflamación/segregación/rotura de las membranas ovulares o -más sofisticadamente- activación coriodecidual**. Dependiendo de cuál sea el fenómeno biológico predominante, el fenotipo primario que exhibirá la paciente puede consistir en a) una activación **sincrónica y oportuna de los 3 componentes**, que posee un solo representante: el trabajo de parto de término o bien, b) una activación **asincrónica y patológica** cuya manifestación dependerá del componente predominante: b1) contractilidad uterina: **síntoma/trabajo de parto prematuro** (*preterm labor*, en inglés) b2) activación coriodecidual: **rotura prematura de membranas (RPM) de pretérmino** (*preterm PROM*, en inglés) y b3) cambios cervicales: **insuficiencia cervical** (ver diagnóstico y manejo de estas 3 condiciones más adelante). Estos componentes uterinos de la vía final común del parto poseen una representación extrauterina paralela (ej: cambios hormonales como el aumento en la concentración de la hormona secretora de corticotropina, CRH) que por fines pragmáticos comentaremos brevemente más adelante.

En este boletín nos referiremos a la etiopatogenia del síndrome de parto prematuro y al manejo clínico de sus 3 manifestaciones obstétricas: Síntoma o Amenaza / Trabajo de parto prematuro, la Insuficiencia cervical y la RPM de pretérmino.

Figura 3. Esquema simplificado de cómo los componentes de la vía final del parto culminan en un trabajo de parto de término o un parto prematuro según si la activación que reciben es fisiológica o patológica.



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

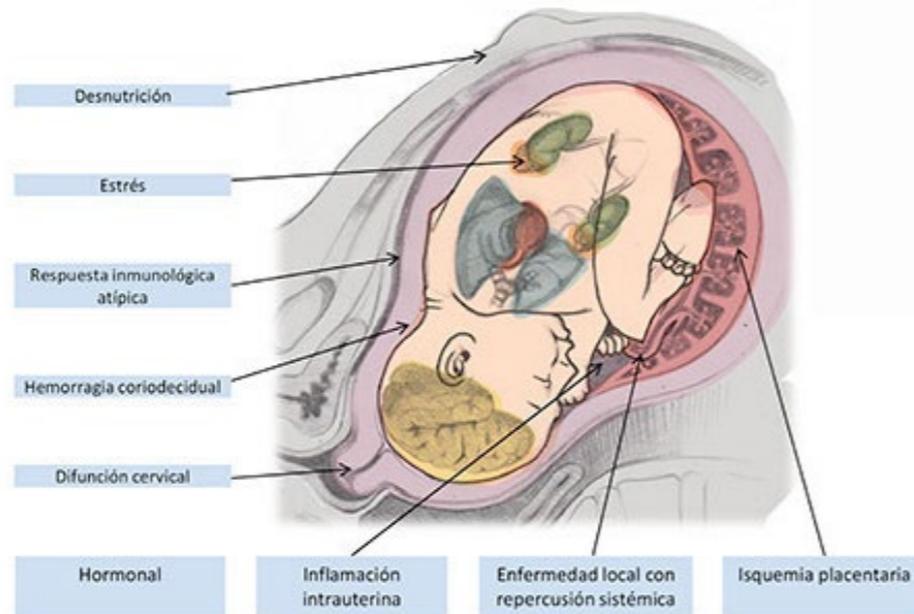


2. El parto prematuro es uno de los grandes síndromes obstétricos

Algunos de los fenómenos primarios involucrados en la etiopatogenia del síndrome de parto prematuro son (Figura 4):

- Infección / Inflamación intrauterina
- Isquemia uteroplacentaria
- Fenómenos trombóticos/hemorrágicos de la interfase coriodecidual
- Disfunción cervical primaria o secundaria
- Malnutrición
- Sobredistensión uterina
- Reacciones similares al rechazo de injertos
- Alergia y fenómenos asociados
- Estrés y activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal materno y/o fetal
- Alteraciones endocrinas que activan los "ejes del parto" (CRH) en la madre o el feto o atenúan el efecto del "eje de la quiescencia uterina" promovido por el balance entre la actividad de los receptores A y B de progesterona.
- Otras condiciones todavía no descubiertas

Figura 4. Representación esquemática de los agentes etiopatogénicos más frecuentes (hasta ahora) del síndrome de parto prematuro



No solamente el parto prematuro obedece a un modelo como el recién descrito. Condiciones como la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal, la muerte fetal, la hiperemesis gravídica, etc. deben concebirse también como síndromes que pueden incluso compartir etiopatogenias.

Este concepto fundamental debe conducir a una primera conclusión: **el síndrome de parto prematuro no puede predecirse mediante un solo test ni prevenirse de una sola manera.** Aunque los factores etiopatogénicos mencionados pueden congregarse y potenciar la expresión del síndrome (ej: disfunción cervical FACILITADA POR polihidroamnios y una infección ovular secundaria), se desconoce la razón por la cual el fenotipo predominante es a veces el parto prematuro y en otras, la preeclampsia. Este es el fundamento fisiopatológico que nos permite emparentar a este grupo de entidades bajo la denominación de **"grandes síndrome obstétricos"**. Sus representantes más conspicuos son la preeclampsia, la restricción de crecimiento fetal, la muerte fetal, el DPPNI (desprendimiento prematuro de placenta y condiciones promotoras) y el síndrome de parto prematuro. Éstos han sido caracterizados por el grupo del Profesor Dr. Roberto Romero por 1) tener **múltiples etiologías**, 2) poseer un período **preclínico** -crónico- que puede preceder en varias semanas a la enfermedad, 3) comprometer en forma frecuente y variable la **salud fetal** -respuesta inflamatoria fetal asociada a infección intrauterina-, 4) representar mecanismos de **adaptación al insulto** -parto prematuro para escapar de un ambiente intrauterino hostil-, 5) adquirir una representación clínica (fenotipo) que depende de **complejas interacciones gen-ambiente y genotipo materno-genotipo fetal**, resultantes del tráfico bidireccional de células fetales y maternas.

3. Enfoque etiopatogénico y clínico de las causas del síndrome de parto prematuro

a) Infección / Inflamación intrauterina

La infección intrauterina lidera la investigación en parto prematuro con más de 25 años de intensa producción científica, convirtiéndose en **el único proceso patológico para el cual existe una relación causal probada**, incluyendo sus mecanismos moleculares y fisiopatológicos.

Síntesis. La infección intrauterina está presente en un 30-50% de todos los partos prematuros. La gran mayoría de las veces se acompaña de inflamación, demostrada por un aumento de mediadores de la inflamación en el líquido amniótico (LA) o por evidencia de corioamnionitis histológica en el examen anátomo-patológico de la placenta. Sin embargo, debe destacarse que en una fracción de las pacientes con inflamación intrauterina no es posible demostrar la existencia de gérmenes asociados, por lo que a veces la única evidencia de movilización del sistema inmune en la cavidad uterina es la presencia de células inflamatorias fetales y maternas, sus mediadores o los patrones histopatológicos característicos que certifican su presencia en la placenta. De esto se deduce que las bacterias son sólo una de las causas de inflamación intra-amniótica, entre otras posibles (virus, parásitos, isquemia uteroplacentaria, enfermedad periodontal, etc.)

Definiciones. La infección intrauterina tiene una nomenclatura propia: la sola presencia de bacterias en la cavidad amniótica se denomina **invasión microbiana de la cavidad amniótica o infección intra-amniótica (generalmente subclínicas)**. La **corioamnionitis histológica** se caracteriza por infiltrado leucocitario del plato corial, las membranas o el cordón umbilical (**funisitis**). El cuadro infeccioso materno caracterizado por fiebre axilar > 38°C, sensibilidad uterina, secreción turbia o purulenta por el OCE, taquicardia materna y/o fetal y una respuesta leucocitaria periférica mayor a 15.000 glóbulos blancos/mm³ se denomina **corioamnionitis clínica**. Sin embargo, su capacidad para detectar una **infección intra-amniótica** (sensibilidad) no supera el 30%. La inflamación intra-amniótica es de curso predominantemente afebril y se refiere a un aumento de células inflamatorias en el LA (usualmente más de 50 células blancas por mm³), a productos de su actividad y destrucción celular como la LDH (> 400 UI/L), un incremento significativo de moléculas pro-inflamatorias como la interleuquina-6 y 8, metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y otras, así como un consumo de glucosa por el proceso inflamatorio que conduce a concentraciones menores a 10 mg/dL).

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Frecuencia. La frecuencia de infección intra-amniótica depende de la condición asociada (Tabla 3). Una paciente con amenaza/síntomas de parto prematuro y un canal cervical > 30 mm tendrá un riesgo de 1%, mientras que una paciente del segundo trimestre con un dispositivo intrauterino (DIU) in situ que rompe membranas posee un riesgo de 60% de padecer una infección intra-amniótica.

Tabla 3. Frecuencia de infección intra-amniótica en diferentes condiciones obstétricas

Síntomas de parto prematuro	7-12%
- Con canal cervical > 30 mm	1%
- Con canal cervical < 15 mm y edad gestacional < 30 sem	43%
Parto prematuro (que se inició con membranas intactas y culmina en un parto prematuro)	25%
Rotura prematura de membranas de pretérmino	25-50%
Insuficiencia cervical	20-50%
Metrorragia aislada de la segunda mitad del embarazo	14%
DIU <i>in utero</i> + alguna de las anteriores	60%

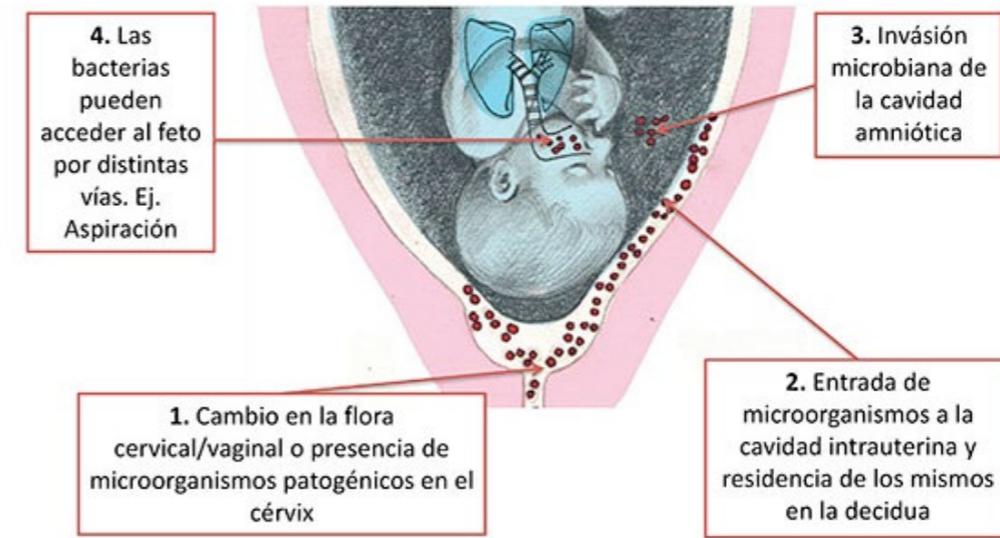
Fisiopatología. Salvo excepcionales circunstancias en que la infección de la cavidad uterina se produce por vía transplacentaria (listeriosis, toxoplasmosis) o por la inoculación accidental durante un procedimiento (amniocentesis, cordocentesis, instalación de shunts de derivación amniótica, cirugía láser en transfusión feto-fetal, etc.), **la infección intrauterina sigue un curso ascendente** que involucra la presencia de gérmenes residentes y/o patógenos en la vagina, travesía del canal cervical, irrupción del espacio coriódécidual, invasión de la cavidad amniótica y colonización / infección del feto (Figura 4). En cada una de estas estaciones, las bacterias y, especialmente, el huésped (madre o feto), son capaces de secretar o montar una respuesta inflamatoria que será la base para la expresión clínica del circuito descrito (contracciones, metrorragia, rotura de las membranas, corioamnionitis, respuesta inflamatoria fetal, etc.).

El mecanismo mediante el cual se desarrolla contractilidad uterina patológica o se rompen las membranas ovulares se conoce sólo en forma parcial. Por ejemplo, durante la invasión microbiana (que se acompaña de la exposición y secreción de endotoxina y fosfolipasa-A, respectivamente) del espacio coriódécidual, el huésped puede responder con la producción intrauterina de citoquinas, factor de activación plaquetario, MPM (metaloproteinasa de la matriz extracelular) y elastasa. Las citoquinas pro-inflamatorias y el factor de activación plaquetario pueden aumentar la disponibilidad de metabolitos del ácido araquidónico estimulando la expresión de la forma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2). Esto genera un incremento predominante en la producción de uterotónicos como las prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos y otras sustancias derivadas de los glicerofosfolípidos de las membranas. **Este es el mecanismo más probable en casos de trabajo de parto prematuro con membranas intactas.**

Una segunda forma de respuesta del huésped es la degradación de la matriz extracelular de la interfase amnios-corion-decidua producida por un aumento predominante en la biodisponibilidad de MPMs, IL-8, colagenasas y elastasas. Probablemente ésta es la vía primaria en casos de **RPM de pretérmino e insuficiencia cervical** asociada a infección del tracto genital. Este fenómeno disruptivo de la homeostasis coriódécidual se asocia a veces con daño vascular del tejido disgregado manifestándose como **metrorragia aislada** de la segunda mitad del embarazo. Esta puede ser la razón por la cual la metrorragia es uno de los factores de riesgo más potentes para que posteriormente se produzca una rotura de las membranas antes del término. Además, la trombina presente en el coágulo, un potente agente uterotónico, puede inducir contractilidad

uterina y la producción adicional y polimorfa de MMPs, facilitando las condiciones para que las membranas pierdan su integridad biológica y se desencadene una RPM. Una alternativa adicional es la extensión del fenómeno en superficie, lo que puede manifestarse clínicamente como un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (**DPPNI, abruptio placentae**).

Figura 5. Diagrama que sintetiza la infección intrauterina ascendente



Microbiología. Los gérmenes más frecuentemente involucrados en la infección uterina ascendente son aquellos que habitualmente o incidentalmente habitan el ecosistema vaginal. Debe destacarse el amplio predominio de los mycoplasmas genitales, en particular *Ureaplasma urealyticum* (*o parvum*). Además es pertinente recordar que existen microorganismos menos frecuentes pero caracterizados por su agresividad (*Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum*) o por su asociación con la presencia de DIU *in utero* (*Candida albicans*). Un 20-30% de las infecciones de la cavidad amniótica son polimicrobianas. La Tabla 4 muestra un resumen de la microbiología de la infección intrauterina en orden de frecuencia:

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Tabla 4. Gérmenes frecuentemente aislados en pacientes con infección intra-amniótica

<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Gardenerella vaginalis</i>
Anaerobios (<i>Bacteroides spp</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> y <i>Peptostreptococcus</i>)
Estreptococo grupo B
<i>E. coli</i>
<i>Enterococcus</i>
Lactobacilos
<i>Candida albicans</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Otros (polimicrobiana el 20% de los casos)

Aunque el cultivo de LA fue hasta hace pocos años el *gold-standard* para la identificación de gérmenes, cabe mencionar que la identificación de micro-organismos mediante técnicas de amplificación por **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** en pacientes del segundo trimestre o con edad gestacional menor a 35 semanas, también se asocia con resultados adversos del embarazo (mayor incidencia de parto prematuro, rotura prematura de membranas de pretérmino, menor duración del embarazo y una mayor frecuencia de resultados neonatales adversos). Más importante aún, **la sola presencia de inflamación en el espacio coriodecidual, el LA o el feto, se acompaña de los mismos resultados aunque el cultivo tradicional haya sido incapaz de recuperar gérmenes.**

Rol de las sustancias pro-inflamatorias. Por esta razón, la respuesta inflamatoria del huésped -más que la mera presencia o ausencia de agentes microbianos y no microbianos- posee mayor importancia patogénica que el efecto originado directamente por el insulto, aún cuando éste sea el responsable de la inflamación intrauterina. Este fenómeno es cierto incluso para gérmenes que eran considerados "inocuos" o de "baja virulencia" como *Ureaplasma urealyticum*. Hoy se reconoce que éste es capaz de inducir una respuesta inflamatoria robusta en el útero así como en el feto y recién nacido y hoy se considera como uno de los agentes etiológicos de sepsis, neumonía y meningitis neonatal. Un estudio que resume estos conceptos en pacientes con síntomas de parto prematuro y rotura prematura de membranas de pretérmino, muestra que -en ausencia de cultivos positivos para *Ureaplasma urealyticum*- aquellos casos con PCR (+) para *U. urealyticum* desarrollaron una respuesta inflamatoria significativamente más robusta que aquellas pacientes con PCR (-) para gérmenes en el LA (medida por un recuento de blancos e interleuquina-6 en el LA). Esta respuesta se asoció con un intervalo al parto más corto, mayor morbilidad neonatal y una mayor tasa de corioamnionitis histológica. Similares resultados se obtienen cuando se utiliza una nueva técnica que fusiona las ventajas de la PCR y la espectrometría de masa de tiempo de ionización electrospray (PCR/ESI-MS) reportada en Abril del 2014 para LA y que permite la identificación rápida de material genómico de bacterias y virus (<http://1.usa.gov/1dfYu12>).

Citoquinas anti-inflamatorias. De la misma forma que el huésped es capaz de montar una respuesta pro-inflamatoria polimorfa (múltiple y de diferentes características) y redundante, es necesaria la existencia de mecanismos compensatorios que participen en la regulación y abolición de este fenómeno, con el fin de evitar respuestas inflamatorias que conduzcan a daños tisulares irreparables, apoptosis, necrosis y muerte celular. Para ello existe un grupo de citoquinas antiinflamatorias que modulan la respuesta inmune inicial, ya sea para evitar procesos inflamatorios locales descontrolados, promover la cicatrización y para permitir la prolongación del embarazo en aquellos casos en donde los mediadores pro-inflamatorios han cumplido con su rol de erradicar el insulto inicial. Estas moléculas tienen un origen diverso y pueden ser secretadas por el útero y la placenta (interleuquina-10 e interleuquina-4) y por el tejido adiposo (adipocitoquinas como resistina y visfatina), así como leptina y adipoleptina. En pacientes con infecciones en general e infección intra-amniótica en particular, las concentraciones maternas y en LA de estas citoquinas anti-inflamatorias se encuentran elevadas, para contrarrestar el proceso inflamatorio intrauterino y, especialmente, para proteger a la madre de una diseminación exuberante de mediadores pro-inflamatorios que pongan en riesgo su medio interno. La inmunomodulación ejercida por estas moléculas, especialmente IL-10, tendría un rol en la contención de la inflamación intrauterina, para evitar su progresión a estados menos controlados (por ejemplo, la corioamnionitis clínica). Estos engranajes inmunológicos hacen alianza con el efecto quiescente de la progesterona para conservar un balance cuya intimidad molecular está recién comenzando a descubrirse.

Diagnóstico. El diagnóstico de la infección intra-amniótica debe realizarse mediante **amniocentesis transabdominal**. A pesar de la incorporación de sofisticadas técnicas modernas (proteómica, metabolómica, reacción en cadena de la polimerasa, "omics integrados" etc.), la simpleza y rapidez de la tinción de Gram, el recuento de glóbulos blancos y la concentración de glucosa en líquido amniótico (LA) siguen siendo los pilares con los que se toman decisiones en situaciones clínicas habituales, postergando el cultivo de líquido amniótico para afinamientos terapéuticos que se realizan una vez que retornan desde el laboratorio 24-48 h o más, después de la amniocentesis. Como regla general se aconseja recordar lo siguiente:

- 1) Una tinción de Gram negativa para gérmenes, asociada a un recuento de blancos bajo 50 (y especialmente bajo 10 células/mm³) y una concentración de glucosa mayor a 10 mg/dL, se asocia con una probabilidad de un cultivo positivo de un 1%
- 2) Una tinción de Gram positiva para gérmenes, asociada a un recuento de blancos mayor a 50 (y especialmente sobre 100 células/mm³) y una concentración de glucosa menor a 10 mg/dL, se asocia con una probabilidad de un cultivo positivo mayor a 95%. El cultivo habitualmente retornará un germen diferente a mycoplasmas genitales.
- 3) Una tinción de Gram negativa para gérmenes, asociada a un recuento de blancos mayor a 50 (y especialmente sobre 100 células/mm³) y una concentración de glucosa menor a 10 mg/dL, se asocia con una probabilidad de un cultivo positivo mayor a 90%, generalmente *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma hominis*.

Aunque los rendimientos de estos tests rápidos son discretamente diferentes para pacientes con amenaza/síntomas de parto prematuro que para pacientes con RPM de pretérmino, la siguiente tabla consolidada y basada en **razones de verosimilitud (likelihood ratios, en inglés)** derivadas de sensibilidades y especificidades promedio para la tinción de Gram y el recuento de blancos en líquido amniótico, puede ser útil para calcular riesgos individuales de infección intrauterina basándose en la prevalencia de la infección en diferentes patologías (probabilidad pre-test, ver Tabla 3) y en la utilización del nomograma para razones de verosimilitud (ver Tabla 5).

Ejemplo: ¿cuál es la probabilidad de que exista una infección intra-amniótica en una paciente con RPM de pretérmino cuya amniocentesis mostró un Gram + para gérmenes y 100 blancos/mm³ en líquido amniótico?

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



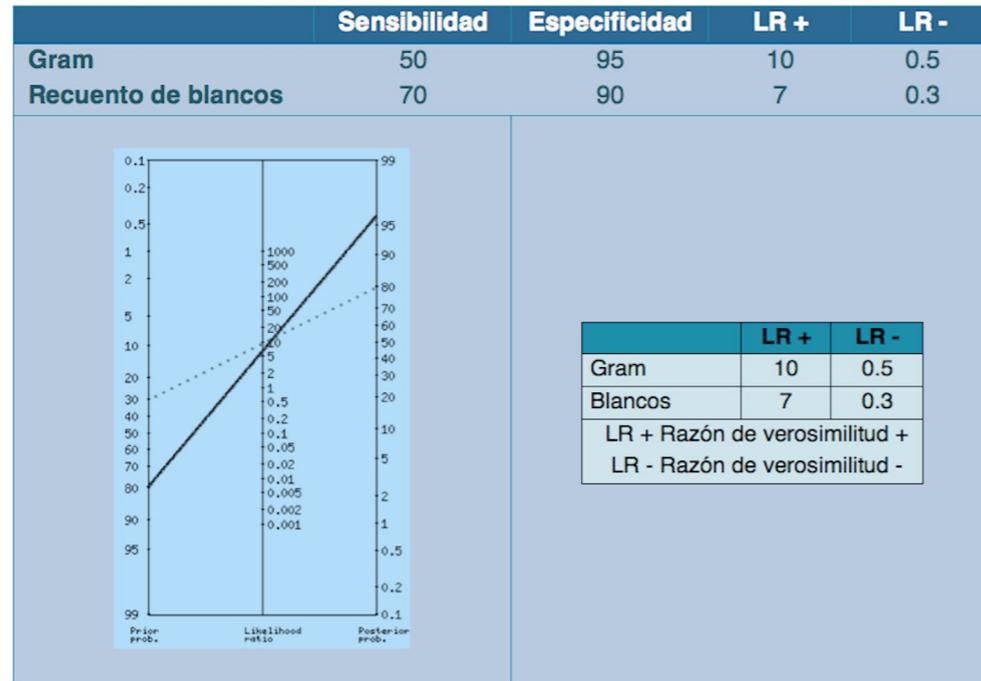
Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Tabla 5. Rendimiento promedio del Gram y recuento de blancos en el líquido amniótico. Se muestran la sensibilidad y especificidad para infección intra-amniótica como referencia, de los cuales se derivaron los respectivos LR + y - (likelihood ratios o razones de verosimilitud positivas y negativas)



En este ejemplo, la probabilidad de una infección intra-amniótica en una paciente con RPM de pretérmino cuyo Gram y recuento de blancos fueron "positivos para infección" (razón por la cual se usó el LR+ en ambos casos), resultó ser de un 96%, por lo que resulta sencillo asumir que la paciente es portadora de la enfermedad. Deberá por tanto decidirse si lo aconsejable en este caso es la administración de corticoides, neuroprotección fetal e interrupción del embarazo a las 24-48 horas (dada la edad gestacional de 30 semanas). El mismo principio puede aplicarse a pacientes en las que se conozca la prevalencia de la infección intrauterina (probabilidad pre-test) y el rendimiento del Gram y del recuento de blancos en LA sea comparable a las razones de verosimilitud utilizadas en este ejemplo. Tal como se resumió en 1), 2) y 3), la mayor parte de las veces este refinamiento diagnóstico no será necesario en aquellos casos en donde los tests apuntan fuertemente en una dirección (presencia o ausencia de infección). **Como en todas las pruebas diagnósticas en medicina, éstas sólo pretenden encaminar el juicio clínico para proceder del modo más razonable.**

Corioamnionitis clínica. Representa la máxima expresión fisiopatológica y clínica materna de una infección intrauterina. Su diagnóstico se realiza utilizando juiciosamente los **criterios de Gibbs**, a saber:

- Temperatura axilar mayor o igual a 38°C.** Es obligatorio **descartar un foco extrauterino** que explique la fiebre.
- Dos o más de los siguientes criterios:
 - Aumento de la sensibilidad uterina a la palpación**
 - Secreción purulenta, turbia o de mal olor por el orificio cervical externo (OCE)**
 - Taquicardia materna (fc > 100 lpm)
 - Taquicardia fetal (fc > 160 lpm)
 - Leucocitosis materna (mayor a 15.000 leucocitos/mm³)

La corioamnionitis clínica complica el 10% de los trabajos de parto prematuro, el 20% de las RPM de pretérmino (24-34 semanas) y el 40% de la RPM previas a la viabilidad. A término se presenta con una frecuencia de 2% en los trabajos de parto con membranas intactas y 5% en pacientes con RPM de término. El diagnóstico de corioamnionitis clínica obliga a la **interrupción del embarazo dentro de las siguientes 12-24 horas del diagnóstico, bajo cobertura antibiótica endovenosa y de amplio espectro.** Esta indicación debe acompañarse de la administración de corticoides y neuroprotección fetal entre las 24 y 32 semanas. Por tratarse de un diagnóstico de grandes implicancias, **cualquier duda obliga a practicar una amniocentesis para confirmar el origen intrauterino del foco séptico.**

Los esquemas antibióticos más utilizados en pacientes con corioamnionitis clínica e infección intra-amniótica se presentan en el **Panel D.**

En resumen, la corioamnionitis clínica:

- Representa la expresión terminal materna de la infección intrauterina
- Posee una capacidad limitada para identificar a la paciente portadora de una infección intra-amniótica (subclínica), con una sensibilidad promedio de un 30%
- Requiere de un diagnóstico inequívoco, porque un error diagnóstico puede afectar severamente a embarazos de pretérmino cuyo foco infeccioso no sea uterino. La duda obliga a practicar una amniocentesis confirmatoria.
- Una vez establecido el diagnóstico, debe procederse a la interrupción del embarazo bajo cobertura antibiótica endovenosa y de amplio espectro, independientemente de la edad gestacional. Preferir la vía vaginal cada vez que sea posible.
- Gracias a esta conducta, la sepsis y muerte maternas son complicaciones excepcionales en la actualidad, pero las complicaciones neonatales pueden ser severas, especialmente si se presentan en un prematuro. La corioamnionitis clínica, tal como la inflamación intra-amniótica de cualquier origen, **aumentan significativamente el riesgo de que el niño desarrolle enfermedades pulmonares y cerebrales crónicas, entre otras** (ver más adelante).

Respuesta Inflamatoria Fetal Sistémica, FIRS. La última estación en el circuito que recorren los gérmenes en el tracto genital inferior y superior es el feto. Éste puede aspirar, ingerir o colonizarse por otras puertas de entrada que incluyen la piel, el cordón umbilical y los vasos coriales existentes en la interfase coriódécidual (extraplacentaria), antes de que los microorganismos invadan la cavidad amniótica. Una de las causas más frecuentes encontradas en fetos que han muerto *in utero* es la bronconeumonía, posiblemente como resultado de una infección intrauterina subclínica cuya respuesta inflamatoria fetal fue insuficiente o defectuosa, sin darle oportunidad al feto para montar las señales que le permitieran inducir contractilidad uterina o la rotura prematura de las membranas a tiempo. Un tercio de los fetos con infección intra-amniótica desarrolla una bacteremia fetal. Un porcentaje algo mayor (30-40%) es capaz de montar una respuesta inflamatoria sistémica en el contexto de pacientes con RPM de pretérmino y trabajo de parto prematuro, definida como una concentración de interleuquina-6 > 11 pg/mL en plasma fetal. Esta condición fue descrita por nuestro grupo y se denomina *Fetal Inflammatory Response Syndrome, FIRS*, en inglés.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Existen varios conceptos centrales en relación a la respuesta inflamatoria fetal sistémica (FIRS) como enfermedad:

- El feto **es capaz** de montar una respuesta inflamatoria gradual y robusta. El antiguo concepto es que el recién nacido (y por lo tanto el feto) prematuro poseían un sistema inmune demasiado inmaduro para montar una respuesta apropiada.
- Cuando la respuesta inflamatoria es **modulada en forma inapropiada** (es sobrepasada por el insulto, es exigua o excesiva), el feto queda expuesto a la acción directa de los microorganismos o al proceso inflamatorio disfuncional que ha desencadenado.
- Aunque la mayor parte de los órganos fetales toma algún rol durante el desarrollo de FIRS, existen algunos cuyo daño tiene mayor relevancia por el órgano afectado y las secuelas derivadas de su compromiso (**cerebro**: leucomalacia periventricular y posteriormente parálisis cerebral; **pulmón**: distrés respiratorio inflamatorio y posteriormente displasia broncopulmonar; **corazón**: disfunción diastólica que puede evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca fetal, enfermedad cardiovascular del adulto y muerte en cualquier momento de su evolución primaria y secundaria). Evidencia reciente indica que los fetos que sobreviven y que no desarrollan estas complicaciones crónicas, tienen un mayor riesgo de morir durante la adolescencia y la adultez, probablemente debido a una reprogramación de las células nerviosas, inmunológicas y del sistema cardiovascular.
- Durante el período agudo de la enfermedad, aquellos fetos comprometidos en el contexto de una inflamación intrauterina, pueden iniciar mecanismos destinados a escapar del ambiente hostil en el que se encuentran. Estos mecanismos incluyen contractilidad uterina, rotura de las membranas y cambios cervicales. Aquellos fetos que no tienen éxito en la gestión fisiopatológica de estos cambios, aquellos a quienes se les impide consumarlos (tocolisis, interrupción tardía del embarazo) o aquellos cuya edad gestacional se encuentra antes de la viabilidad, **no podrán modular adecuadamente la respuesta inflamatoria y morirán in utero, después de nacer, o se verán afectados por complicaciones crónicas graves.**
- En los modelos construidos post-hoc por nuestro grupo, fuimos capaces de demostrar que el **proceso inflamatorio crítico para que se desencadene patológicamente la vía terminal común del parto ocurre en el feto** y, en menor grado, aquel que transcurre en el LA, el miometrio, y las membranas. El feto paga un precio por su urgencia de abandonar el útero (mayor incidencia de morbilidad neonatal severa, independientemente de la edad gestacional), pero la alternativa -permanecer *in utero*- es aún más ominosa que el nacimiento intempestivo. La **Figura 6** y la **Tabla 6** dejan en evidencia **el control predominantemente fetal del inicio del mecanismo del parto** en pacientes con RPM de pretérmino y trabajo de parto prematuro. Fetos con FIRS tienen un intervalo al parto significativamente más corto (con o sin inflamación del LA), asociado a una mayor proporción de morbilidad neonatal severa.

Figura 6. En pacientes con trabajo de parto prematuro y RPM de pretérmino, la duración del embarazo es significativamente menor cuando existe FIRS (interleuquina-6 > 11 pg/mL en plasma fetal) que en casos sin FIRS, independientemente del status inflamatorio de la cavidad amniótica.

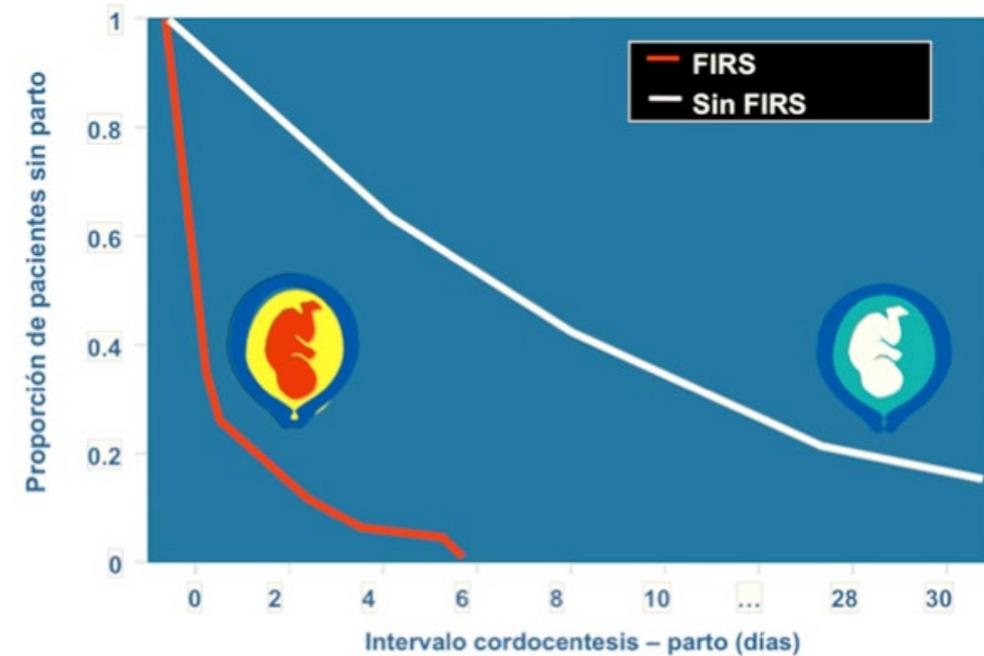


Tabla 6. En pacientes con RPM de pretérmino y/o trabajo de parto prematuro, el intervalo al parto y la aparición de complicaciones neonatales severas dependen predominantemente del estatus inflamatorio fetal (FIRS, Feto +), y en menor grado del estatus inflamatorio de su entorno (LA +). (Modificado de Gómez y cols, Am J Obstet Gynecol 1998).

Inflamación (Niveles de IL-6)		Latencia del Parto (Mediana)	Morbilidad Neonatal Severa (% RN afectados)
LA -	Feto -	5 días	26
LA +	Feto -	7 días	40
LA +	Feto +	30 horas	85
LA -	Feto +	15 horas	60

LA, líquido amniótico; RN, recién nacidos

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



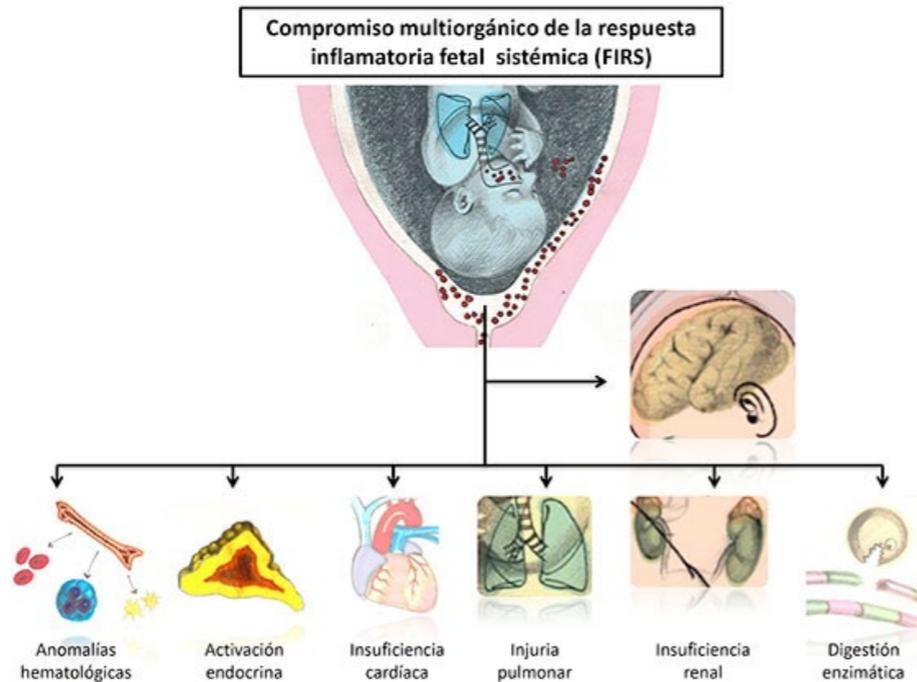
Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Figura 7. Diagrama que esquematiza el compromiso multisistémico durante el desarrollo de *FIRS*. No se muestran todos los órganos involucrados (timo, piel, intestino).



Una de las características del feto que desarrolla *FIRS* es que, tal como el síndrome homónimo del adulto, el proceso inflamatorio fetal recluta primero a los órganos más importantes. Eso se debe a que los mecanismos de compensación fisiopatológica del feto, así como la propia modulación de la respuesta inmune, intentan proteger el cerebro, el corazón y la glándula suprarrenal por sobre otros órganos y sistemas. Este "blindaje" permite que la mayor parte de las veces el feto pueda activar las puertas de salida del útero - **vía señales inflamatorias que viajan hasta los tejidos efectores (miometrio, membranas, cérvix) por la arteria umbilical y arterias coriónicas o por el LA a partir de los neutrófilos fetales que populan progresivamente la cavidad** - en etapas convenientes del proceso inflamatorio, a una edad gestacional asociada a competencia de esos órganos y por lo tanto con bajo riesgo de secuelas en el largo plazo. Por el contrario, la exposición pro-inflamatoria prolongada, excesiva, descoordinada, precoz y bajo condiciones adversas (metrorragia, hipoxia, interferencia del obstetra-obcecación tocolítica) predispone a ese feto a convertirse en una víctima de las circunstancias biológicas, clínicas e incidentales en las que se desarrolló su respuesta inflamatoria, aumentando su riesgo de complicaciones neonatales severas, shock séptico, muerte y -en la eventualidad de sobrevivir- perturbaciones serias del desarrollo en el largo plazo.

Por desgracia el compromiso inflamatorio fetal no es fácil de diagnosticar. Sin embargo, en centros terciarios, ***FIRS* debe sospecharse en las siguientes circunstancias vinculadas:**

- Amniocentesis sugerente de inflamación intra-amniótica
- Perfil biofísico que muestre ausencia de movimientos torácicos y ausencia de reactividad del monitoreo basal en 30 minutos de observación.

- Examen sonográfico que demuestra compromiso de la función diastólica cardíaca y/o compromiso progresivo del Doppler venoso fetal y/o involución del timo y/o aumento de volumen de la glándula suprarrenal y/o oligoamnios.
- Tardíamente pueden aparecer ecorrefringencias en la región periventricular del cerebro. La observación de esta secuencia de eventos es inusual, pero si están presentes en el contexto del manejo expectante de una infección/inflamación intrauterina subclínica después de las 28 semanas, obligan a plantear la interrupción pronta del embarazo para impedir la expresión completa del síndrome de respuesta inflamatoria fetal y sus secuelas, sin que ello asegure la interrupción del proceso patológico ya gatillado. Como es presumible, no hay estudios que permitan establecer con certeza cuál es la mejor conducta a seguir en estas circunstancias.

Leucomalacia periventricular y parálisis cerebral: secuelas centrales del daño tisular que afecta al feto con *FIRS*. La leucomalacia periventricular (LPV) es una de las más devastadoras lesiones que pueden ocurrir en el cerebro de recién nacidos y lactantes algunos días o semanas después de un parto prematuro. Se define como un grupo de lesiones necróticas de la sustancia blanca cerca de los ventrículos laterales. Ocurre habitualmente en fetos que nacen entre las 26 y las 31 semanas de embarazo y es más frecuente en presencia de corioamnionitis clínica, bacteremia neonatal, sepsis, isquemia y en recién nacidos de pacientes con parto prematuro espontáneo que en aquellas con parto iatrogénico por indicaciones maternas o fetales. **Es el precedente más potente para anticipar el desarrollo posterior de parálisis cerebral, con un valor predictivo positivo de 70-80%.**

Existen varias asociaciones que ligan la inflamación intrauterina / corioamnionitis clínica con la LPV:

- La infección intrauterina y corioamnionitis histológica son más frecuentes en neonatos con LPV
- La LPV es más frecuente cuando hay elevación de citoquinas en el líquido amniótico y en sangre de cordón umbilical
- EL tejido cerebral de neonatos fallecidos con LPV muestra sobre-expresión de citoquinas
- LPV es reproducida cuando se inyecta endotoxina en conejos

Los fenómenos moleculares que conducen a LPV involucran a los productos bacterianos (lipopolisacárido) y los cambios pro-inflamatorios propios del *FIRS*. El profesor Bo Yoon y cols en Corea del Sur describieron la secuencia fisiopatológica que sería responsable del daño de la sustancia blanca en algunos casos de bacteremia e inflamación fetales: los microorganismos que han invadido el pulmón y otros órganos fetales son capaces de alcanzar el torrente sanguíneo fetal y estimular la producción de **factor de necrosis tumoral e interleuquina-1** por parte de células mononucleares. Estos mediadores modifican la **permeabilidad de la barrera hematoencefálica**, promoviendo el paso de productos bacterianos y citoquinas al cerebro fetal. Allí estimulan la **microglia y los astrocitos**, amplificando la secreción de mediadores (citoquinas pro-inflamatorias y metaloproteinasas de la matriz). Entre las primeras, generan una **respuesta inflamatoria local y daño endotelial que en la zona periventricular hipovascular conducen a una hipotensión regional e isquemia**. Estas condiciones locales hacen que la sustancia blanca periventricular pierda su arquitectura e integridad a raíz de la acción de las metaloproteinasas de la matriz. Los cambios intermitentes en la perfusión regional generan **radicales libres** que, sumados al efecto pro-inflamatorio primario inducen **citotoxicidad del oligodendrocito, la célula encargada del depósito de mielina en el sistema nervioso central**. La pérdida de la integridad de la sustancia blanca da paso a apoptosis, necrosis de coagulación y la formación secuencial de **focos densos de edema e inflamación y la formación ulterior de cavidades**, dando origen a los 2 patrones característicos de las lesiones periventriculares: **uno de cicatrización difusa (focos sonográficos hiper-refringentes) y otro -más prominente y tardío- caracterizado por necrosis quística (focos sonográficos econegativos, Figura 8)** que funcionalmente interrumpen los circuitos provenientes de la corteza cerebral hacia la pelvis y extremidades inferiores contralaterales, condicionando la expresión del fenotipo más característico de la injuria de la sustancia blanca por inflamación: **la parálisis cerebral con diplejía espástica.**

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Figura 8. LPV quística y difusa

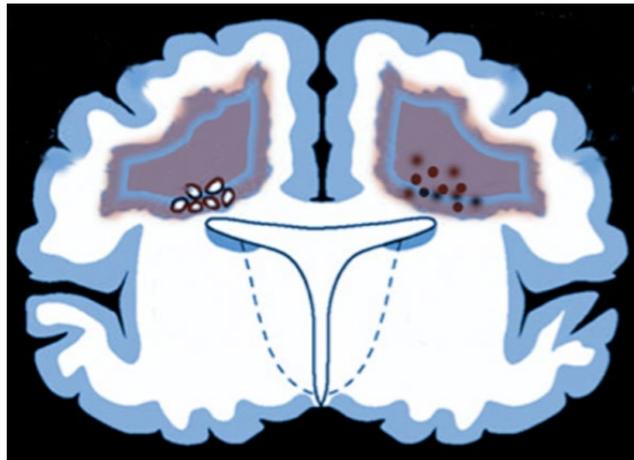
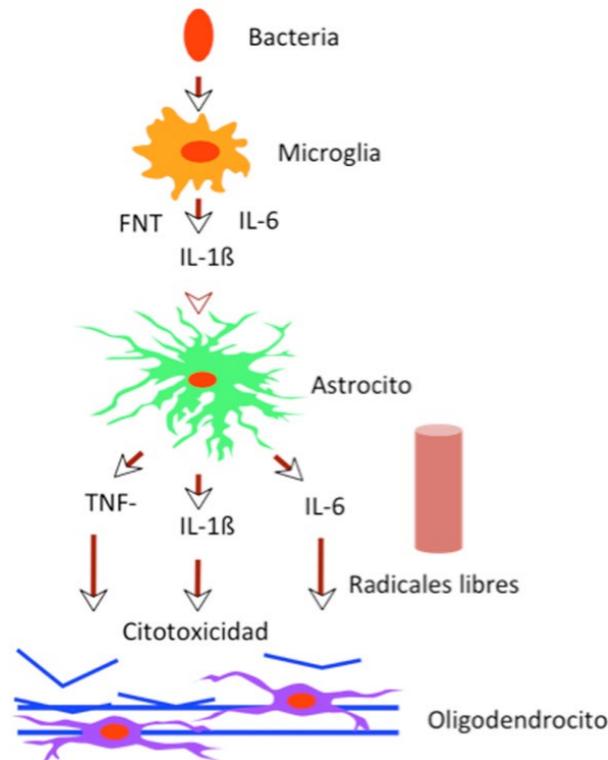


Figura 9. Células, mediadores y consecuencias de la lesión promotora de la LPV (FNT, factor de necrosis tumoral; IL, interleuquina)



La parálisis cerebral es una condición caracterizada por una serie de alteraciones motoras y posturales permanentes en el desarrollo neurológico del niño y no asociadas a lesiones progresivas. Su incidencia es de 1 a 3 /1.000 RN vivos, siendo la prematuridad extrema su factor de riesgo más prominente. Dado que un 90% de los fetos nace a término, la contribución que hacen la prematuridad y el parto de término a la prevalencia de parálisis cerebral es comparable. La forma más característica de la parálisis cerebral del prematuro en un contexto infeccioso es la diplejía espástica, la que a su vez tiene a la leucomalacia periventricular como su antecedente más frecuente. Es importante recordar que **la parálisis cerebral puede también ser la consecuencia de otras condiciones previas al parto** (infección congénita, accidentes cerebrales del embarazo gemelar monoorcario, malformaciones congénitas, DPPNI), **intraparto** (hipoxia intrauterina grave), y **post-parto** (encefalopatía neonatal, trastornos metabólicos, meningitis, shock séptico, hipotiroidismo, accidentes vasculares, etc.). Esto demuestra que el concepto, fuertemente incrustado en la sociedad, que la parálisis cerebral es obra y desgracia del parto, puede ser cierto en no más allá del 15% de los casos y sólo en la medida que existan elementos que la hagan plausible.

La asociación entre infección uterina y parálisis cerebral data desde hace medio siglo (reporte de la asociación entre fiebre intraparto y parálisis cerebral). Posteriormente, la Dra. Karin Nelson estableció la asociación entre corioamnionitis clínica y la enfermedad, ahondando en una serie de artículos entre los cuales destaca la demostración de que el monitoreo fetal intraparto no cumpliría con la promesa de identificar y prevenir la parálisis cerebral de origen hipóxico isquémico (que recordemos, constituye sólo el 10-15% de todos los casos de parálisis cerebral). Por muchos años, la sólida evidencia epidemiológica que asociaba prematuridad / corioamnitis clínica / fiebre intraparto con parálisis cerebral careció del eslabón clínico y molecular que permitiera considerarlos como una larga secuencia de eventos relacionados y no una mera asociación. La descripción y posterior caracterización etiopatogénica de la leucomalacia periventricular completaría la secuencia fisiopatológica. La evidencia prospectiva vino una vez más de la mano del complejo perinatal del Dr. Bo Yoon en la Seoul National University, Corea del Sur, en asociación con el grupo del Profesor Dr. Roberto Romero del National Institutes of Health, Estados Unidos, a quien debemos gran parte del conocimiento aquí resumido, gracias a colaboraciones establecidas con el Cedip por más de 10 años. En el estudio al que aludimos, se practicaron 172 amniocentesis en **pacientes con riesgo elevado de parto prematuro**. Entre los 123 fetos que fueron seguidos hasta los 3 años, **14 presentaron parálisis cerebral y 109 no presentaron** la enfermedad. Los sorprendentes resultados del estudio se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características perinatales, histológicas y mediadores de la inflamación en fetos, según si desarrollaron o no parálisis cerebral a los 3 años (Modificado de Yoon y cols, Am J Obstet Gynecol, 2000)

	Con parálisis cerebral (14)	Sin parálisis cerebral (109)
Edad gestacional al parto	30.6 sem	33.1 sem *
Cultivo + de LA	36%	21%
Corioamnionitis histológica	92%	43% *
Funisitis	75%	23% *
pH de arteria umbilical	7.25	7.25
Mediana de IL-6 en LA	20 ng/mL	3 ng/mL *
Mediana de IL-8 en LA	15 ng/mL	4 ng/mL *
		* p < 0.05

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Los fetos con parálisis cerebral nacieron 2.5 semanas antes, tuvieron más frecuentemente una inflamación en las membranas y plato corial de la placenta y especialmente en el cordón umbilical (funisitis) que aquellos fetos que posteriormente no desarrollaron la enfermedad. Entre ambos grupos los cultivos de LA no fueron significativamente diferentes y, destacablemente, mostraron **pHs arteriales de cordón idénticos**. Esto permitió confirmar prospectiva y controladamente lo que había sido repetidamente sugerido:

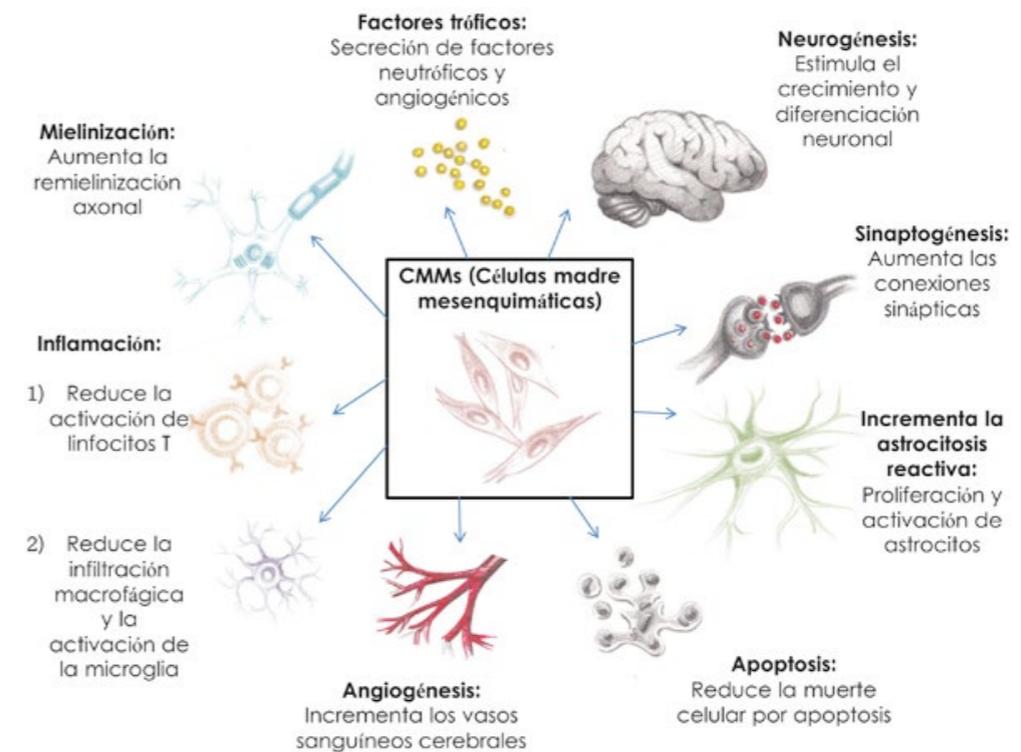
- La inflamación –y no la mera presencia de gérmenes en el LA y/o el feto- es la variable que condiciona el desarrollo de la enfermedad**
- La funisitis** –el equivalente histopatológico de *FIRS*- fue significativamente más frecuente en casos de parálisis cerebral
- La hipoxia/acidosis intra-parto **no se asoció** con parálisis cerebral en forma significativa
- Las concentraciones de mediadores de la inflamación fueron significativamente superiores en la cavidad uterina que albergaba a **fetos que posteriormente desarrollaron parálisis cerebral** que aquellos que se desarrollaron neurológicamente intactos
- Resultados similares se obtuvieron cuando se compararon recién nacidos con LPV vs. recién nacidos sin LPV (incluyendo diferencias significativas en las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias en la sangre de cordón)
- Experimentos en conejos en los que se inoculó *E. coli* ascendente en el aparato genital inferior **reprodujeron fielmente la enfermedad inflamatoria periventricular**
- En un estudio realizado en nuestro centro, mostramos que, en presencia de corioamnionitis clínica, los mediadores de la inflamación (IL-6) tuvieron una mayor concentración **en la arteria (origen fetal) que en la vena umbilical (origen placentario)**, indicando que el feto es capaz de montar una respuesta inmune **predominante** por sobre otros tejidos intrauterinos (Tabla 8)

Tabla 8. Concentraciones de interleuquina-6 en vena y arteria umbilicales en pacientes con y sin corioamnionitis clínica. En pacientes con corioamnionitis clínica, las concentraciones de IL-6 en la arteria umbilical (origen fetal) son significativamente mayores que en la vena umbilical (origen placentario)

	Grupo control (n = 56)	Corioamnionitis clínica (n = 18)	p
Vena umbilical IL-6 (pg/mL)			
- Mediana	2.32	30.97	<.001*
- Rango	0.81-812.3	1.59-5550	
Arteria umbilical IL-6 (pg/mL)			
- Mediana	1.94	43.67	<.001*
- Rango	0.11-33.74	1.8-5370	
- Arteria > Vena (No.)	27 (48.2%)	14 (77.8%)	.03*

No exento de controversias, el 30 de Enero de 2014 la revista Nature publicó un nuevo hito en el desarrollo de células madres pluripotenciales. Se trata del tratamiento de células somáticas pluripotenciales que pueden ser dirigidas a estados embrionarios y trofoblásticos o líneas especializadas sin necesidad de manipulaciones genéticas ni transferencia nuclear, abriendo un nuevo horizonte para el tratamiento de enfermedades, incluyendo aquellas crónicas y subagudas del sistema nervioso central que forman parte del síndrome de parálisis cerebral. La **Figura 10** muestra ejemplos de los estadios que puede desarrollar la célula madre una vez que alcanzan su estado funcional en tejidos cerebrales.

Figura 10. Propiedades de una célula madre mesenquimática y su potencial contribución en el tratamiento de lesiones crónicas y subagudas del sistema nervioso central.



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web

Resumen

- La infección/inflamación intrauterina es la causa más frecuente de parto prematuro
- El mecanismo etiopatogénico más frecuente es la infección uterina ascendente, la que suele tener un curso inicial crónico y asintomático
- La mayor parte de las veces la infección intrauterina causará inflamación de la cavidad uterina, condición a partir de la cual se producen los eventos fisiopatológicos más importantes de la enfermedad
- La infección intrauterina clínicamente florida en la madre es la corioamnionitis clínica, un cuadro febril de foco uterino que puede ser grave si no se interrumpe el embarazo bajo cobertura antibiótica
- A su vez, el último estadio fetal de la infección uterina ascendente es el compromiso fetal sistémico denominado *FIRS*, el que consiste en una respuesta inflamatoria progresiva y robusta del feto que es capaz de promover una respuesta en el útero, cuello y/o membranas ovulares que eventualmente le permiten escapar de un entorno que se ha vuelto hostil



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



- f) La sospecha diagnóstica de infección/inflamación intra-amniótica obliga a practicar una amniocentesis transabdominal para realizar tests diagnósticos rápidos (Gram, blancos, glucosa) y diferidos como el cultivo para gérmenes del LA
- g) La presencia de *FIRS* (interleuquina-6 en plasma fetal > 11 pg/mL) se asocia con un intervalo al parto corto, morbilidad neonatal severa y eventualmente secuelas graves en el largo plazo (parálisis cerebral y displasia broncopulmonar entre otras)
- h) El eslabón fisiopatológico entre *FIRS* (fetal) y la parálisis cerebral (niño) es la leucomalacia periventricular del recién nacido, cuyo inicio suele ser intrauterino.
- i) El manejo de la infección intrauterina subclínica o infección intra-amniótica es altamente individualizado y dependerá de la edad gestacional, la intensidad de la reacción inflamatoria y la sospecha de compromiso fetal. Aconsejamos que todos los casos sean resueltos en hospitales terciarios y discutidos por varios médicos del equipo obstétrico y neonatal. En general:
- > 31 semanas: interrupción del embarazo.
 - < 28 semanas: manejo expectante con terapia antibiótica endovenosa agresiva por 2 semanas. Amniocentesis de control para valorar respuesta a la terapia.
 - 28 a 31 semanas: evaluación caso a caso.
 - Las indicaciones tradicionales de interrupción del embarazo (ejemplo: fuerte sospecha de condición crítica fetal por Doppler y perfil biofísico) tienen plena vigencia. La infección intra-amniótica no debe frenarse, no es contraindicación para el uso de corticoides y debe hacerse un esfuerzo para que los casos reciban una oportuna neuroprotección con sulfato de magnesio entre las 24 y las 32 semanas (ver paneles A y C).

b) Isquemia uteroplacentaria

Estudios pioneros del Profesor Dr. Fernando Arias fueron los primeros en indicar que las placentas obtenidas de partos prematuros exhibían 3 patrones:

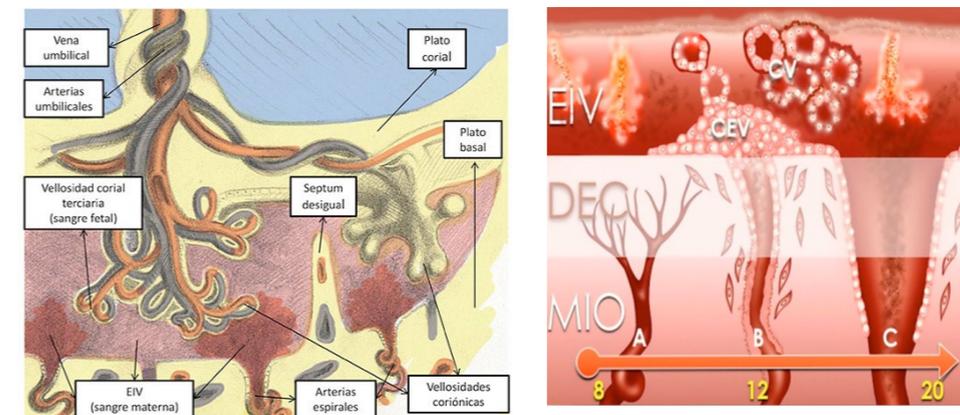
- Lesiones inflamatorias** (en las membranas, plato corial y cordón umbilical) en el 40% de los casos
- Lesiones vasculares deciduales** (arterias espirales alteradas, no transformadas) en un tercio de las pacientes con RPM de pretérmino y un tercio de las pacientes cuyo trabajo de parto prematuro se inició con las membranas intactas
- Otras lesiones placentarias

Estudios subsiguientes permitieron confirmar y ampliar los hallazgos del Profesor Arias, para configurar **una entidad etiopatogénica de origen isquémico placentario que constituye la segunda causa más frecuente en pacientes con síndrome de parto prematuro.**

Las investigaciones, varias de ellas realizadas en nuestro centro en colaboración con el Perinatology Branch del National Institutes of Health de Estados Unidos, pueden resumirse como sigue:

- Pacientes con RPM de pretérmino y trabajo de parto prematuro muestran una mayor incidencia de arterias espirales con **transformación fisiológica incompleta (invasión citotrofoblástica decidual, SIN ALCANZAR LA PORCIÓN MIOMETRIAL de la arteria), aterosclerosis y trombosis del espacio intervilloso (Figura 11)**. Hacia las 10 semanas de embarazo columnas de citotrofoblasto extraveloso (no forman parte de las vellosidades coriales) se dirigen hacia la arteria espiral más cercana y después de modificar su fenotipo (expresión de proteínas de membrana) desde uno de aspecto epitelial a otro de aspecto endotelial comienza a invadir las capas interna y media de la arteria espiral, convirtiéndola en un vaso ampliamente dilatado y de baja resistencia. Este proceso alcanza la porción miométrial de la arteria para consolidarse entre las 16 y 20 semanas de embarazo. Este cambio esencial para la competencia del lecho placentario se denomina **transformación fisiológica completa**. Este proceso fracasa en una fracción de los casos de parto prematuro espontáneo. El trofoblasto extraveloso que suele invadir la arteria espiral hasta el miometrio, sólo alcanza la porción decidual, acompañándose de signos de disfunción endotelial, similares a aquellas observadas en la mayoría de las pacientes con preeclampsia y RCIU de origen placentario.

Figura 11. El espacio intervilloso (EIV), unidad funcional de la placenta. A. Corte de placenta con un espacio intervilloso aumentado de tamaño para apreciar su relación con el plato corial y las arterias espirales que perforan su base. Los EIV están separados por tabiques deciduales incompletos, por lo que su contenido (sangre materna) es compartido en todo el espesor de la placenta. Desde su techo se desprenden los troncos de las vellosidades coriales, ramas terminales de las arterias coriales, que a su vez provienen de las 2 arterias umbilicales. B. Transformación completa de la arteria espiral entre la semana 8 y 20. El citotrofoblasto extraveloso (CEV) invade la capa interna y media de la arteria espiral para convertirla en un territorio de baja resistencia, demostrable en la velocimetría Doppler de las arterias uterinas (C). Este proceso ocurre primero en la porción decidual (DEC) de la arteria y luego –importantemente– en su segmento miométrial (MIO). Cuando la transformación de la arteria espiral es incompleta (B) la resistencia del lecho sigue mostrando un patrón de alta resistencia en el Doppler de las arterias uterinas.



- El DPPNI y lesiones deciduales hemorrágicas** son más frecuentes en pacientes con RPM de pretérmino y trabajo de parto prematuro genuino que en pacientes a término
- Pacientes ingresadas con el diagnóstico de trabajo de parto prematuro y membranas intactas que muestran una **resistencia elevada de las arterias uterinas** en la velocimetría Doppler tienen una mayor frecuencia de partos prematuros que aquellas con Doppler uterino normal
- Las pacientes que sufren parto prematuro tienen **un exceso de recién nacidos con restricción del crecimiento fetal**
- Tres meta-análisis recientes muestran que **la administración de aspirina iniciada antes de las 16 semanas en población con riesgo de disfunción placentaria, disminuye significativamente la frecuencia de parto prematuro**
- Estudios conducidos por el Dr. Alfredo Germain en nuestro país, sugieren que la facilitación de la vía L-arginina-óxido nítrico mediante la **suplementación de L-arginina** en pacientes con disfunción endotelial reduce la pérdida reproductiva recurrente y el parto prematuro precoz en pacientes seleccionadas, posiblemente mediante la promoción de la síntesis de sustancias vasodilatadoras y anti-inflamatorias

Los mecanismos que explican la asociación entre isquemia uteroplacentaria y parto prematuro se conocen sólo parcialmente y pueden incluir uno o más de los siguientes:

- La isquemia del lecho placentario induce la producción local de **angiotensina-II**, la que puede estimular la contractilidad uterina en forma directa o vía prostaglandinas.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



- b) La placenta isquémica amplía su repertorio de sustancias que inducen daño endotelial mediante la **síntesis de receptores solubles que bloquean las acciones fisiológicas de moléculas pro-vasculares y mediadores de la inflamación** tales como el factor de crecimiento vascular o VEGF, factor de crecimiento placentario o PIGF, angiogenina, IL-8 y MMPs. Estos agentes actúan sistémicamente (en la preeclampsia) pero también en forma local, promoviendo condiciones para la síntesis de agentes que inducen contractilidad uterina de pretérmino, activación coriodesidual o modificaciones del cuello uterino.

La prevención de las enfermedades asociadas a isquemia uteroplacentaria (preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal) es una de las áreas de investigación más intensa en medicina materno-fetal. La factibilidad de que un esquema profiláctico sea instalado oportunamente en la población correcta tiene que ver con 2 hechos que son esenciales para avanzar en la lucha contra los grandes síndromes obstétricos:

- a) Identificación del segmento inicial de la fase pre-clínica (cronicidad silenciosa) de la enfermedad mediante detección de mediadores / marcadores de la enfermedad en el primer trimestre o segundo trimestre temprano: Doppler de arterias uterinas 11-14 semanas, tests específicos o kits masivos: proteína-A asociada al embarazo, proteína placentaria-13, inhibina-A, factor de crecimiento placentario (PIGF), tirosin kinasa-1 fms-símil soluble (sFlt-1), endoglina soluble (sEng), marcadores de angiogénesis, presencia de antecedentes potentes que condicionen una alta probabilidad de que la enfermedad se repita (antecedente de preeclampsia severa en embarazo previo), etc. **De especial consideración es el cambio que experimentan la presión arterial, índice de masa corporal y marcadores relacionados con la angiogénesis (PIGF, sFlt-1 y sEng) entre las semanas 9-12 y 15-18, para la detección de preeclampsia en nulíparas de la población general.**
- b) Instalación temprana de intervenciones en las poblaciones derivadas de la selección propuesta en (a): aspirina en dosis bajas-intermedias (100 mg), promotores de agentes vasodilatadores (L-arginina), inhibidores de la activación endotelial (Calcio), intervenciones nutricionales (sí, chocolate!), terapia con células madres en fase de transformación fisiológica de la arteria espiral y agentes pro-angiogénicos, entre otros.

Para quienes deseen conocer más acerca de los "Grandes síndromes obstétricos" y la importancia del lecho placentario y el espacio intervelloso, le invitamos a revisar este artículo: <http://goo.gl/Mj4BnE>.

c) **Procesos trombóticos / hemorrágicos crónicos de la interfase coriodesidual**

El DPPNI es una de las causas clásicas y mejor reconocidas de parto prematuro. En su presentación clásica, la paciente consulta por un sangrado oscuro de cuantía variable, asociado a alteraciones maternas (taquisistolía, hipertono uterino, hipotensión, alteraciones de la coagulación y shock hipovolémico) y fetales (disminución de los movimientos fetales, hipoxia, acidosis metabólica, falla multisistémica y muerte). Aunque su presentación es aguda y dramática, su incubación fisiopatológica suele establecerse en un lecho placentario isquémico e inflamado, lo que explica su asociación con la preeclampsia, la hipertensión crónica, desórdenes protrombóticos como el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, el tabaquismo crónico, la adicción a la cocaína y la RPM de pretérmino. La histopatología del DPPNI es del todo similar a aquella recién descrita para la etiopatogenia isquémica del parto prematuro, con un agregado que la hace peculiar: el coágulo retroplacentario de extensión variable que deprime la cara materna (plato basal) de la placenta, cuyo alto contenido en trombina lo convierte en un potente uterotónico, responsable del hipertono característico de la condición.

Existe una segunda forma de perturbación coriodesidual que denominaremos **procesos hemorrágicos / trombóticos de la interfase coriodesidual**. Tienen una expresión clínica más silenciosa que el DPPNI y su curso fisiopatológico no culmina mayoritariamente con un desprendimiento placentario, sino que con hemorragias discretas y aisladas, muchas veces catalogadas como idiopáticas. La isquemia del lecho placentario asociada a microtrombos de la arteria espiral o del espacio intervelloso y/o hemorragias del espacio coriodesidual contienen una alta concentración de **trombina**, que como ya se indicó, es un poderoso agente uterotónico que genera contractilidad uterina de un modo dosis-dependiente y estimula la producción de **MMPs**, que degradan la matriz extracelular, potenciando la disgregación estructural del lecho placentario y, en sus márgenes, **consumiendo el colágeno de las membranas ovulares**, predisponiendo a la metrorragia aislada o a la RPM de pretérmino, respectivamente. Estos efectos pueden verificarse mediante la medición de complejos **Trombina / Antitrombina (TAT)**, los que se encuentran elevados en el líquido amniótico y plasma de pacientes con RPM de pretérmino y parto prematuro con membranas intactas. La metrorragia aislada del segundo y tercer trimestre puede ser la consecuencia de un proceso inflamatorio inducido por microorganismos o del daño endotelial asociado a microangiopatía y separación del espacio coriodesidual, convirtiéndose en potentes factores de riesgo para parto prematuro precedido por el diagnóstico de metrorragia idiopática de la segunda mitad del embarazo, RPM de pretérmino o trabajo de parto prematuro. En un estudio realizado en el CEDIP demostramos que el 14% de las pacientes que se presentaron con el único diagnóstico de metrorragia del II trimestre eran portadoras silentes de una infección intrauterina. Un porcentaje todavía mayor mostraba evidencias de inflamación intra-amniótica. Entre ellas, **todas las pacientes tuvieron un parto prematuro como consecuencia del desarrollo subsecuente de RPM de pretérmino, trabajo de parto prematuro espontáneo e "incompetencia cervical"**. Sólo un 5% desarrolló un DPPNI clásico. Creemos que este estudio demuestra en plenitud las características del parto prematuro como gran síndrome obstétrico: el foco de perturbación fisiopatológica coriodesidual provocó una inflamación crónica (isquémica o bacteriana) que se manifestó inicialmente sólo con metrorragia. Posteriormente la activación coriodesidual -por sí sola o reclutando los otros componentes de la vía final común- terminó modelando diagnósticos que bien pudieron haber sido la primera manifestación clínica evidente en estas pacientes: RPM de pretérmino, trabajo de parto prematuro, insuficiencia cervical y DPPNI.

Tal como ocurre con las otras vertientes etiopatogénicas del síndrome de parto prematuro, la isquemia uteroplacentaria probablemente involucra la participación de mecanismos diversos y liasas interacciones. **Como ejemplo de su complejidad, baste decir que aún desconocemos la razón por la cual el huésped (madre y/o feto) -ante sustratos fisiopatológicos similares- desarrolla RPM de pretérmino en algunos casos, mientras que otros culminan manifestándose como trabajo de parto prematuro.**

d) **Insuficiencia cervical.**

La insuficiencia cervical se trata específicamente en el capítulo 4 de este Boletín.

e) **Malnutrición**

Uno de los factores de riesgo consistentemente descrito en asociación con parto prematuro es la presencia de un índice de masa corporal (IMC, en kg/m²) < 19 antes del embarazo. Esta asociación se conserva cuando el IMC es controlado para otras variables relacionadas. Las pacientes con sobrepeso u obesas tienen un comportamiento complejo dependiendo del IMC pre-gestacional, el peso ganado durante el embarazo y el tipo de parto prematuro (RPM de pretérmino, trabajo de parto prematuro o iatrogénico) pudiendo aumentar, disminuir o no afectar la incidencia de parto prematuro espontáneo.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



En relación al grupo con IMC < 19 podemos resumir los posibles mecanismos que conducen a prematuridad bajo los siguientes hallazgos:

- Una fracción de las pacientes con IMC bajo es portadora de un bajo volumen plasmático que resulta en una disminución del flujo uteroplacentario
- Las pacientes con IMC bajo tienen mayor riesgo de ingerir una menor cantidad de vitaminas y minerales, algunos de los cuales han sido asociados con parto prematuro (zinc, ácido fólico)
- Existe una asociación inversa entre la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados como el omega-3 y el riesgo de parto prematuro o la duración del embarazo. Algunos estudios randomizados basados en la suplementación de cantidades variables de omega-3 (> 200 mg/día) sugieren una prolongación del embarazo y efectos positivos en la agudeza visual y rendimiento cognitivo a los 2 años de edad. Pareciera que estos efectos son altamente dependientes de las poblaciones afectadas, ya que un estudio norteamericano reciente fue incapaz de confirmar estos hallazgos
- La duración de la suplementación pre-concepcional de ácido fólico (especialmente > 12 meses) se asoció con una disminución significativa de parto prematuro, especialmente por debajo de las 32 y las 28 semanas
- El ácido fólico y omega-3 han mostrado poseer propiedades anti-inflamatorias

f) Sobredistensión uterina

Más allá de las anomalías físicas que ejercen sobre el cuello, el embarazo gemelar, el polihidramnios y ciertas malformaciones mullerianas, poco se sabe acerca de los mecanismos celulares y moleculares mediante los cuales la fibra muscular uterina reconoce y responde a la sobredistensión. Es posible que la distensión promueva la secreción de prostaglandinas, la formación de uniones gap, aumento en el número de receptores de oxitocina y contractilidad uterina. Este efecto es contrarrestado por la progesterona, pero hacia el final del embarazo este balance puede perderse debido al bloqueo progestativo funcional ejercido por los receptores A de progesterona (ver más adelante). El útero negocia apropiadamente estos cambios a través de una compleja serie de activaciones de proteínas pro-uterotónicas e inhibitoras que mantienen una presión intrauterina relativamente constante. El balance se desploma en una parte de las pacientes, especialmente cuando el proceso involucra las membranas ovulares e induce la secreción de colagenasas e IL-8 y la activación de genes para proteínas pro-inflamatorias y metaloproteinasas de la matriz que promueven contractilidad uterina, la rotura de las membranas y cambios cervicales conduciendo a partos prematuros que generalmente ocurren tarde en la segunda mitad del embarazo (32-37 semanas). Un hecho que mantiene perpleja a la comunidad científica perinatal es por qué progesterona es capaz de reducir dramáticamente la tasa de partos prematuros en embarazos únicos, sin afectar la duración del embarazo gemelar. La peculiaridad de estos hechos será aún más compleja si se comprueba que el pesario no medicado puede reducir el riesgo de parto prematuro en pacientes con embarazo gemelar y cérvix corto, como sugiere un estudio holandés dado a conocer recientemente.

Figura 12. Mecanismos que posiblemente participen en el parto prematuro por sobredistensión uterina



El polihidramnios que produce dificultad respiratoria puede responder al amniodrenaje seriado. La utilización de anti-inflamatorios no esteroideos puede ensayarse antes de las 32 semanas bajo monitorización ecocardiográfica del ductus arterioso fetal. En los embarazos gemelares es importante la prevención primaria: evitar la transferencia múltiple de embriones durante procedimientos de reproducción asistida.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

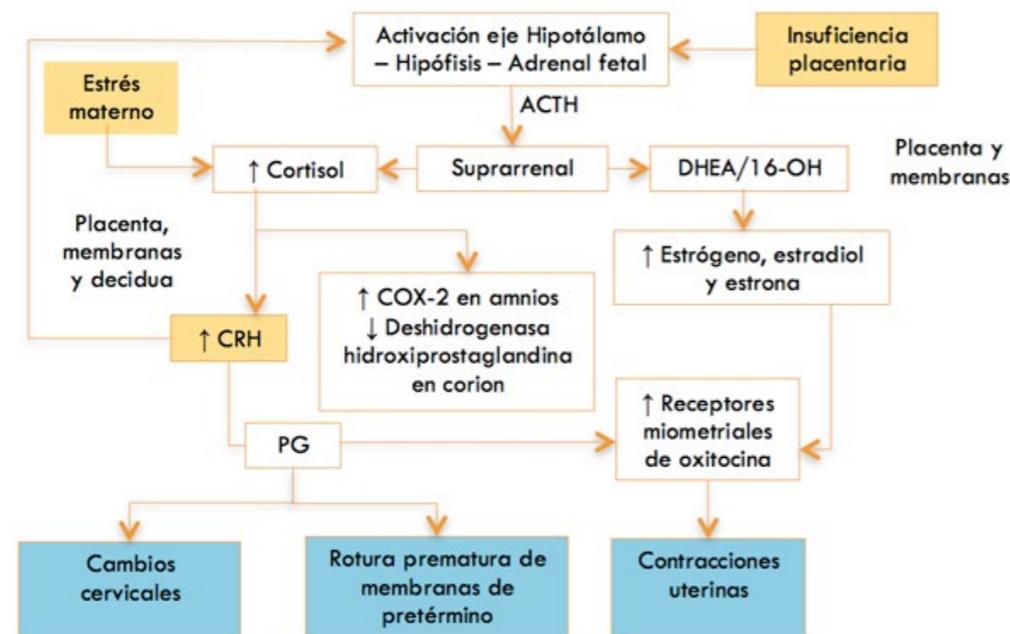
Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



g) Estrés

El estrés, la depresión, la violencia en la familia y el exceso de carga física maternas están asociadas a parto prematuro (tardío). Esta asociación parece estar mediada por el factor de secreción de corticotropina (CRH en inglés) materna. La insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal y otras perturbaciones del medio fetal interno elevan la CRH fetal. Sin embargo, CRH también es producida por la placenta, y parece ser ésta la que controla al menos una de las vías terminales comunes paralelas para iniciar el trabajo de parto en la especie humana. En pacientes destinadas a tener un parto prematuro existe una trayectoria diferente en las concentraciones de CRH plasmática materna consistente en un incremento precoz de su producción en el segundo trimestre, las que se correlacionan bien con la edad gestacional del parto prematuro asociado a este "reloj placentario" mediado por CRH. El resultado es un aumento en la concentración de cortisol y prostaglandinas, responsables finales de la prematuridad asociada al estrés y su intermediario placentario (ver diagrama en Figura 13).

Figura 13. Mecanismos involucrados primariamente en el parto prematuro por estrés materno o fetal. De su observación puede deducirse que la mayoría de las causas de parto prematuro espontáneo utilizan esta vía para producir la activación de la vía final común del parto



Aparte de las intervenciones psicológica, laboral y farmacológica eventuales y el manejo específico de la patología, el manejo obstétrico se realizará de acuerdo a guías clínicas para el síntoma/trabajo de parto prematuro o RPM de pretérmino (ver capítulos 3, 4 y 5).

h) Progesterona y parto prematuro

La progesterona es central en la mantención de la quiescencia (quietud) de la fibra muscular uterina y la integridad bioquímica del cuello uterino durante el embarazo. Su acción es mediada genómicamente por al menos 2 receptores intracelulares, PR-A y PR-B, cuyo predominio determina el comportamiento biológico del receptor: el predominio de PR-B genera una respuesta agonista mientras que el predominio de PR-A genera la represión funcional de la hormona. Progesterona también mantiene un mecanismo de respuesta rápida gracias a un receptor de membrana que induce mensajeros secundarios intracelulares no genómicos (ver Figura 14). Se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales la progesterona mantiene la calma del músculo liso uterino durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Impide la producción normal de ciertos mediadores de la inflamación denominados quemoquinas. Interleuquina-8 es una quemoquina producida por las membranas ovulares que regula la matriz extracelular mediante el reclutamiento de células inflamatorias que son capaces de producir metaloproteinasas de la matriz, impidiendo el curso ordenado y robusto de reacciones que producen activación de la decidua y las membranas ovulares
- El mismo efecto inhibitorio ha sido descrito para la proteína que atrae monocitos (MCP-1, otra quemoquina) en el útero, la cual se activa durante el trabajo de parto prematuro, de término y en presencia de sobredistensión uterina
- Inhibe la expresión de los genes que regulan las proteínas asociadas a la contracción (CAP, en inglés): canales iónicos, receptores de prostaglandinas y oxitocina y de uniones gap, que facilitan la transmisión del potencial de acción entre las fibras musculares uterinas
- Inhibe procesos inflamatorios que promueven la maduración cervical vía inhibición de la producción de IL-8
- Reduce la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral-alfa en las membranas ovulares

Todas estas propiedades se relacionan con darle calma biológica a la vía final común del parto de término y prematuro (contracciones, activación coriódécidual y cambios cervicales). Un modelo animal que muestra claramente la importancia de la progesterona en la mantención del embarazo es el efecto de su concentración hacia los últimos días del embarazo en la oveja, cuya caída conduce rápidamente a la instalación del trabajo de parto. Este fenómeno es regulado por el hipotálamo fetal que produce CRH, la que aumenta la secreción de ACTH por la hipófisis, conduciendo a un aumento en la concentración de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. En la placenta el cortisol induce la **17-alfa-hidroxilasa**, enzima que consume progesterona (*progesterone withdrawal*) promoviendo la síntesis de estrona y 17 beta estradiol, los que estimulan la síntesis de prostaglandinas, las que lideran la contractilidad uterina que conduce al parto.

La especie humana (y otras como el armadillo y el cobayo) carece de la 17 alfa-hidroxilasa, por lo que la concentración de progesterona no cae críticamente antes del parto como en las ovejas, sino hasta después de la expulsión del placenta (alumbramiento). Sin embargo, el parto en la especie humana se asocia con un **bloqueo funcional de la progesterona**:

- Cambios en la relación de los receptores para progesterona **PR-A / PR-B**, de tal manera que predomina la isoforma inactiva o represora (A).
- Reducción de su disponibilidad por su unión a proteínas de alta afinidad
- Aumento del cortisol, que compite con la progesterona por un receptor común

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



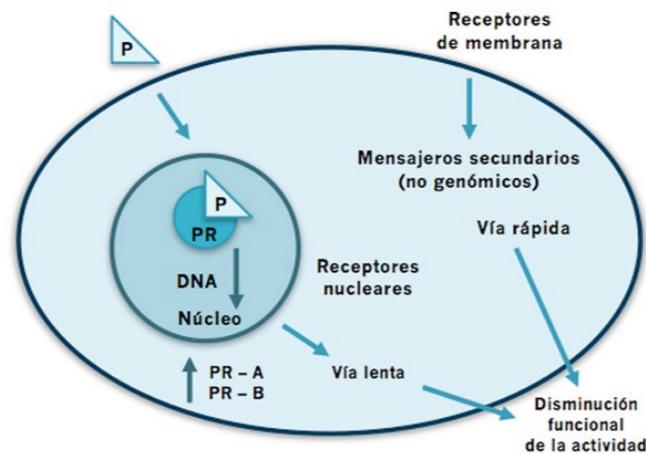
Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Figura 14. La disminución funcional de la progesterona: La activación de los receptores nucleares de progesterona produce un cambio en la relación que favorece a PR-A / PR-B. Este cambio produce una represión funcional de la progesterona que libera a la vía final común del parto de su efecto quiescente. Un número creciente de condiciones es capaz de inducir este cambio, incluyendo infección, citoquinas proinflamatorias, su efecto antigonadotrópico, IL-1B (a través de NF-kB), prostaglandinas, etc.



La pregunta es obvia. ¿Cuál es la anomalía que puede inducir un bloqueo funcional de la progesterona, liberando a la vía final común del parto de su efecto inhibitorio? La respuesta es compleja, pero puede resumirse en al menos uno de los siguientes mecanismos:

- Estimulación del factor de transcripción Nuclear Factor kappa B (NF kB) mediada por interleuquina-1 β placentaria, lo que a su vez induce la activación de genes pro-inflamatorios que contribuyen a la atenuación funcional de la progesterona**
- En modelos animales, la infección ascendente produce una disminución significativa en la concentración de progesterona sérica
- Las citoquinas proinflamatorias estimulan prostaglandinas, que tienen un efecto "luteolítico"**
- Las citoquinas proinflamatorias tienen un efecto antigonadotrópico directo
- Estimulación de la forma inducible de la prostaglandin-sintetasa (COX-2) e inhibición de la esteroidogénesis, incluyendo la progesterona
- La activación de NF kB aumenta la actividad de la COX-2 y la producción de prostaglandinas, las que también son capaces de reprimir la actividad de la progesterona, resultando en una segunda fuente de atenuación funcional de la progesterona en el miometrio, cérvix y membranas**
- La administración de progesterona en pacientes con historia de parto prematuro o cérvix corto, reduce significativamente el riesgo de parto prematuro
- Los mecanismos exactos de los procesos descritos previamente son motivo de investigación activa en la actualidad (ver modelo general en Figura 15)

Figura 15. Un modelo simple que muestra los principales factores que pueden desencadenar la vía final común del parto (izquierda) ejerciendo un desbalance sobre el rol quiescente (esencialmente anti-inflamatorio) de la progesterona y la interleuquina-10.



i) Fenómenos inmunológicos y alérgicos

No hay dudas de que no existe un injerto parcial que funcione tan bien como el embrión/feto/trofoblasto: decidua/estroma/sangre maternos. Pero en un mundo en donde casi todo tiene un precio, debemos reconocer que aquí también hay uno, uno en el que a veces se pierde todo. Hoy sabemos que anomalías en el reconocimiento y adaptación a los antígenos feto-placentarios pueden ser responsables de enfermedades como el **aborto habitual, restricción de crecimiento fetal, preeclampsia, y muerte fetal**. La **vellositis crónica idiopática** es el marcador que queda en la placenta después de ser rechazada regionalmente por la madre. Esta lesión está presente en una fracción de las placentas de pacientes que tuvieron parto prematuro, proporcionando evidencia que indica que alteraciones **inmunológicas de histocompatibilidad** pueden producir o facilitar el parto prematuro. Apoyando el mismo concepto, existe evidencia que muestra una elevación del receptor soluble para **interleuquina-2** en el LA de pacientes con trabajo de parto prematuro. Este receptor es usado para **detectar** signos tempranos de rechazo en trasplantes renales. De esta forma, **el embrión y el feto y la placenta se ven expuestos a la acción del módulo efector innato de la respuesta inmune (células asesinas naturales y macrófagos, principalmente)**, generando las condiciones para que sean responsables de una fracción de los partos prematuros.

En ratones se ha demostrado que algunos componentes del sistema inmune innato son suprimidos durante el embarazo por una proteína de superficie celular llamada **Crry**, cuya función es deprimir el sistema complemento. La expresión de Crry es esencial para la sobrevivencia del embrión durante el embarazo. Cuando el gen responsable de la síntesis de Crry se suprime (con experimentos *knock out*) en los embriones de ratonas embarazadas, todos los ratoncitos mueren *in utero*, mostrando un patrón común de haber sido víctimas de un **proceso inflamatorio masivo** con evidencias de **activación del complemento en su trofoblasto**.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Debe recordarse que de la veintena de proteínas que componen el complemento, hay 14 que se activan en cascada para conformar el **complejo de ataque a membranas biológicas**. Como los efectos de un ataque descontrolado por parte del complemento puede tener consecuencias graves para las membranas celulares propias, en la especie humana existen dos reguladores del complemento, de función similar a Crry, el **decay-accelerating factor (factor acelerador de la inactivación) y la proteína co-factora de membranas**. Además, un receptor del complemento (C5a) en neutrófilos, aparece como un probable mediador de daño ovular en el contexto del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Es presumible que en la medida que estas manifestaciones del sistema inmune son capaces de apuntar hacia tejidos fetales y trofoblásticos mediante intensos procesos inflamatorios y destrucción de membranas, la activación patológica de la vía final común del parto podría ser uno de sus blancos.

Otra manifestación del sistema inmune que puede conducir a un parto prematuro es el mecanismo mediado por **fenómenos alérgicos**. Hace ya muchos años el grupo del Profesor Roberto Romero fue el primero en describir la asociación entre una respuesta inmune de tipo alérgico (hipersensibilidad tipo I) y parto prematuro. El **alérgeno** se refiere a un antígeno generalmente inocuo que es capaz de **ligar con inmunoglobulina E** y presentarlos a receptores de alta afinidad en los **mastocitos**, causando su **degranulación**, con lo que da inicio a la reacción inflamatoria alérgica. La siguiente lista resume la evidencia que sugiere que la alergia puede operar como una causa de parto prematuro:

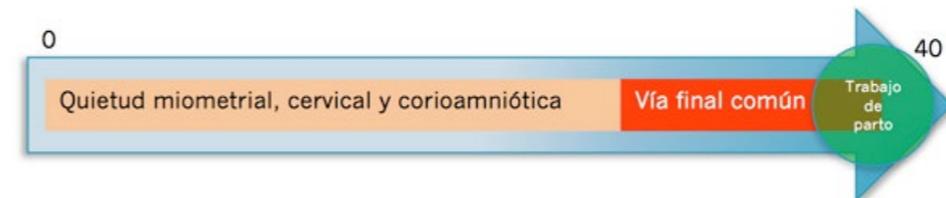
- El feto es expuesto a alérgenos comunes** como el ácaro del polvo, que se ha encontrado en el líquido amniótico y en la sangre fetal
- El cordón umbilical es capaz de reaccionar con **especificidad alérgica** después del parto a edades gestacionales precoces (23 semanas)
- El embarazo es un estado de respuestas **preponderantemente tipo Th2**, que favorece la diferenciación de células **T CD4 naive hacia el fenotipo Th2**, el que posee una especial capacidad para la secreción de citoquinas en el cluster del gen de IL-4, lo que deriva en un cambio hacia la secreción de **IgE por células B**
- El útero es un órgano rico en mastocitos, la célula efectora de las reacciones alérgicas
- Varios productos de los mastocitos son capaces de estimular la contractilidad miometrial (histamina, prostaglandinas)
- La incubación de fibras miometriales en medios de animales sensibilizados y no sensibilizados con un anticuerpo anti-IgE produce contractilidad uterina
- Cobayos no embarazados y sensibilizados a ovoalbúmina, responden con contractilidad uterina cuando son expuestos al antígeno
- Animales que mueren en shock anafiláctico muestran evidencia de actividad miometrial reciente cuando son examinados *post-mortem*
- Pacientes alérgicas al látex muestran, entre otras cosas, contractilidad uterina durante su respuesta alérgica
- La decidua humana contiene células (macrófagos, células B, T y células dendríticas). da por antihistamínicos uterinas cuando son expuestas al antiprematuro y eosinófilos.
- actilidad uterina:
- azo en trasplánticas) capaces de reconocer antígenos foráneos
- En nuestro grupo hemos identificado pacientes con trabajo de parto prematuro y eosinófilos en el LA en proporciones inusuales. Normalmente el LA no contiene eosinófilos.
- Cobayos embarazadas y sensibilizadas a ovoalbúmina desarrollan contracciones uterinas al ser expuestas al antígeno. La reacción es abolida por antihistamínicos.
- Casos reportados de pacientes conocidamente alérgicas a ciertos antígenos (por ejemplo, el grupo antigénico propio de los mariscos) describen el desencadenamiento de contractilidad uterina concurrente

j) Otros mecanismos etiopatogénicos por descubrir. Aceptamos sus sugerencias.

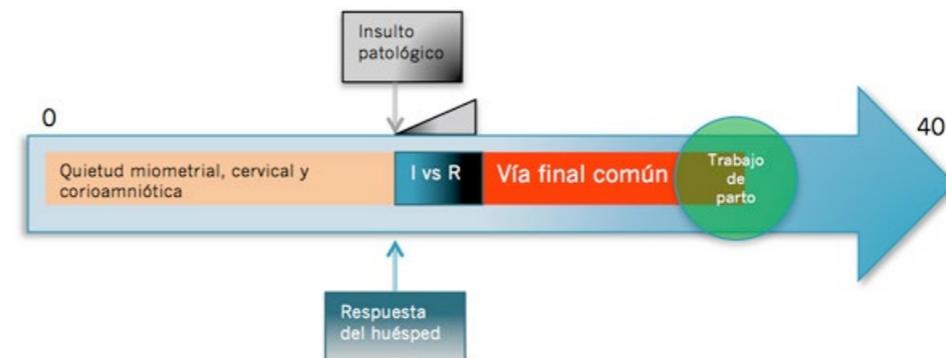
La **Figura 16** resume el modelo actual de parto prematuro propuesta por nuestro grupo. El embarazo fisiológico está representado por a). En b) y c), nótese la invariable presencia de un fenómeno patológico o disfuncional que es manejado por el huésped (madre/feto) para culminar en un parto prematuro (b) o la resolución del fenómeno por parte del huésped y un parto posterior, eventualmente de término (c).

Figura 16. Esquema que resume los resultados clínicos que derivan de la interacción entre un embarazo destinado a llegar a las 40 semanas, un insulto, la respuesta del huésped (madre/feto) con o sin intervención terapéutica de por medio y el efecto sobre la vía final común del parto. Este concepto se aplica a cualquiera de las etiologías tratadas en esta sección.

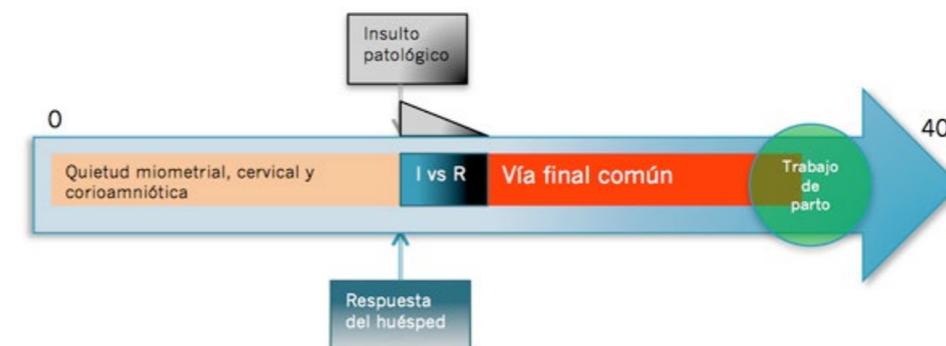
a) Embarazo a término



b) Parto prematuro. Respuesta del huésped insuficiente, excesiva o conveniente. Insulto patológico predomina ante la respuesta del huésped.



c) Parto de término o mayor de 32-34 sem. Respuesta del huésped robusta y conveniente con o sin terapia concurrente. Insulto patológico sucumbe o se atenúa.



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

Capítulo 3

Manejo de la paciente con Síntomas/ Trabajo de Parto Prematuro

1. Diagnóstico operacional de la paciente con contractilidad uterina de pretérmino regular y dolorosa.

Genéricamente, el diagnóstico de trabajo de parto prematuro se basa en la presencia de contracciones uterinas coordinadas y frecuentes, asociadas a modificaciones cervicales (dilatación y/o borramiento) entre las 22 y las 37 semanas de embarazo. Las membranas pueden estar intactas o haberse roto después del inicio de las contracciones uterinas. Una paciente normal puede tener varias contracciones al día (dolor sacro o tipo regla, de 2-3 minutos de duración, irregulares, llamadas contracciones de Braxton-Hicks). Dichas contracciones son normales.

Operacionalmente es preferible dividir el síntoma/trabajo de parto prematuro en:

- a) **Amenaza o síntomas de parto prematuro (SPP):** contractilidad uterina regular de 6 contracciones en una hora y dilatación cervical < 3 cm (habitualmente con borramiento < 80%). El SPP puede ser de riesgo menor o mayor de parto prematuro según tamizaje con cervicometría (ver más adelante).

Mientras se monitoriza la actividad uterina, la paciente puede evaluarse con los siguientes elementos:

- Converse con la paciente para tranquilizarla e indagar datos básicos
- Comience escuchando los LCF
- Historia y examen físico maternos: investigar etiología (ej: revisar Doppler de 11-14 y 18-24 semanas, causa isquémica) y factores de riesgo (antecedente de parto prematuro espontáneo)
- Examen obstétrico: signos sugerentes de condiciones precipitantes (ej: DPPNI), presencia de polihidramnios, tono uterino anormal, taquisistolía, etc.
- Realizar especuloscopia: descartar metrorragia, valorar estado de las membranas ovulares y obtener muestras para tests que estén disponibles (Fibronectina oncofetal, cultivo rectovaginal para estreptococo grupo B y screening para gonorrea y Chlamydia, si existe sospecha diagnóstica o cervicitis mucopurulenta)
- **Cervicometría**
- Constatar cambios cervicales si ha transcurrido más de una hora desde evaluación previa con contracciones uterinas progresivas: tacto vaginal cada vez que se sospeche progresión de las condiciones cervicales (cambio de status: SPP de riesgo menor a TPP activo)

- b) **Trabajo de parto prematuro (TPP):** contractilidad uterina regular de al menos 6 contracciones en una hora y dilatación cervical de ≥ 3 cm (habitualmente con borramiento cervical $\geq 80\%$).

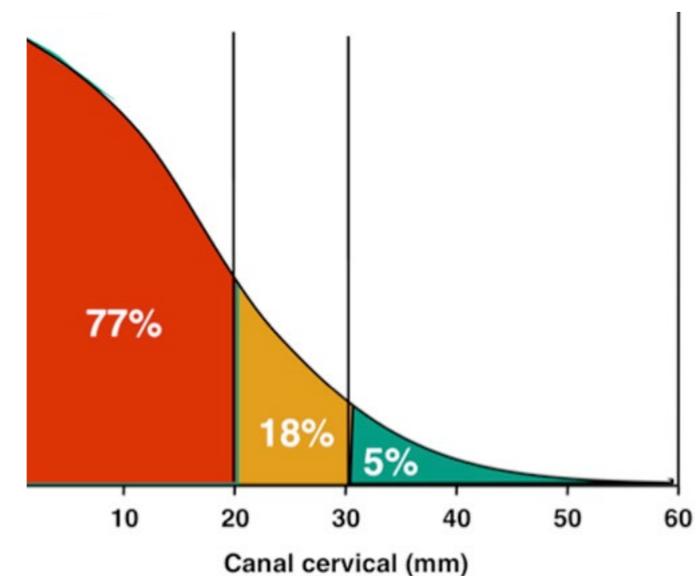
2. Rol del ultrasonido cervical como tamizaje: diagnósticos operacionales y manejo

Una vez completada la evolución inicial, debe establecerse si la paciente es portadora de:

- a) **TPP** (dilatación cervical de 3 cm o más):
- Riesgo cercano a 90% de parto prematuro antes de las 35 semanas
 - Se hospitaliza en prepartos para manejo de su trabajo de parto.
 - Hematocrito, recuento de blancos materno y urocultivo/sedimento
 - Monitorización electrónica de la FCF, idealmente continua.
 - Indicar corticoides según guías (Panel A)
 - Profilaxis contra sepsis por estreptococo grupo B con penicilina I.V. según guías (Panel B)
 - Tocolisis si no hay contraindicaciones
 - Neuroprotección fetal según guías (Panel C)
 - Analgesia peridural
 - Coordinación residencia-neonatología para esperar nacimiento prematuro con eventual necesidad de reanimación
- b) **SPP** (dilatación cervical menor a 3 cm): tiene un riesgo variable de 20-30% de parto prematuro antes de las 35 sem, por lo que se requiere de refinamiento diagnóstico, estableciendo si se trata de una condición **asociada a bajo o alto riesgo de parto prematuro. Con ese objetivo se recurre a la cervicometría.**

Tabla 9 y Figura 17. Riesgo de parto prematuro espontáneo dentro de las 48 h, 7 d, y antes de las 32 sem y 35 sem, según cervicometría al ingreso en pacientes con SPP

	≤ 48 horas	≤ 7 días	≤ 32 sem	≤ 35 sem
< 15 mm	39	60	57	67
≥ 15 mm	5	9	6	13
< 25 mm	20	30	27	50
≥ 25 mm	0	3	5	8
Prevalencia	10%	17%	15%	21%



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



- **LAS PACIENTES CON SPP y CERVICOMETRÍA \geq 25 MM POSEEN BAJO RIESGO DE PRESENTAR UN PARTO PREMATURO** (< 10% de tener un parto prematuro antes de las 35 semanas de gestación, riesgo cercano a 0 de parto en las siguientes 48 h), ver [Tabla 9](#) y [Figura 17](#).

- **Se recomienda completar una hora de observación** desde su ingreso a unidad o policlínico de urgencias. Si la DU ha disminuido o cedido, enviar a su domicilio con indicación de reconsultar en caso de que recurra sintomatología. Medicamentos sintomáticos SOS (antiespasmódicos-analgésicos).
- El American College of Obstetrics and Gynecology consideraba hace algunos meses que el manejo ambulatorio de aquellas pacientes con contractilidad uterina y bajo riesgo de parto prematuro a partir de un examen sonográfico cervical tranquilizador, carecía de estudios clínicos que demostraran la **equivalencia entre el manejo ambulatorio versus el manejo hospitalario**. En nuestro centro llevamos a cabo un estudio clínico de factibilidad en el que 231 pacientes con SPP y cervicometría \geq 25 mm fueron randomizadas a recibir un manejo ambulatorio versus manejo hospitalario. Las pacientes localizadas en el grupo ambulatorio eran enviadas a su hogar luego de un período de observación máximo de una hora, con la indicación de re-consultar si las contracciones reaparecían. Las pacientes hospitalizadas se manejaron de acuerdo a las guías clínicas vigentes (hidratación + corticoides y tocolíticos si estaban indicados). **Ambos grupos fueron comparables al ingresar al estudio. La EG al parto fue similar para ambos grupos: 38 + 3 sem vs. 38 + 5 sem (indicando que se trata de una población de genuino bajo riesgo), sin que pudieran comprobarse diferencias significativas en ninguna de las variables perinatales examinadas.** El único parto prematuro que se produjo antes de las 35 semanas ocurrió en el grupo hospitalario. Este estudio, el primero en su tipo, avala la estratificación de la población con SPP en 2 grupos, sugiriendo que aquellas pacientes con un canal cervical de bajo riesgo (\geq 25 mm) pueden ser manejadas ambulatoriamente sin que ello represente riesgos para el embarazo. La conducta es respaldada además por estudios de costo-beneficio.

- **LAS PACIENTES CON SPP y CERVICOMETRÍA < A 25 MM PRESENTAN UN ALTO RIESGO DE PARTO PREMATURO ESPONTÁNEO** (riesgo de 50% de presentar un parto prematuro antes de las 35 semanas y de un 20% de parto dentro de las siguientes 48 h), ver [Tabla 9](#) y [Figura 17](#).

- El manejo de las pacientes con **SPP de alto riesgo** y aquellas con **trabajo de parto prematuro** es esencialmente similar y consiste en:
- Hospitalizar en unidad de alto riesgo o de medicina materno-fetal o prepartos, según riesgo de ingresar en fase activa y/o condiciones asociadas (metrorragia, monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal con patrón tipo II, patología materna o fetal concurrente, RCIU, etc.)
- Administrar corticoides
- Neuroprotección con sulfato de magnesio según guías
- Amniocentesis (como parte de la indagación etiológica y estudios de madurez pulmonar si la EG es > 30 sem)
- Tocolisis si no existen contraindicaciones y la dilatación cervical es de 6 cm o menos (ver [tabla 10](#))

La persistencia de contractilidad uterina obliga a un tacto vaginal para establecer evolución del trabajo de parto. El avance de las condiciones cervicales o el ingreso a la fase activa del trabajo de parto prematuro debe acompañarse de las indicaciones de:

- a) Analgesia del parto
- b) Monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal, idealmente continua. Si no es posible, indicar en forma alternada con monitorización por matrn(a) realizada según recomendaciones internacionales
- c) Evaluar la mejor vía de parto (ver asistencia del parto prematuro)
- d) Coordinación anticipada con el equipo neonatal
- e) Estudio anátomo-patológico de la placenta (todo parto prematuro entre 22 y 34 semanas). Este es un paso central en el diagnóstico etiológico del síndrome de parto prematuro.

3. Fibronectina oncofetal

Uso excepcional. La fibronectina es una molécula compuesta de glicoproteínas de gran peso molecular que se encuentra en plasma y en la matriz extracelular. Un epítipo único, generado por la glicosilación diferencial de la fibronectina del adulto, hace la diferencia con la **fibronectina fetal (fFN)**, la cual se ha identificado en el líquido amniótico y en la interfase coriódécidual desde donde escurre fisiológicamente hasta las 20 semanas. Este examen de laboratorio se realiza actualmente en dos escenarios:

- 1) Para refinar el riesgo de parto prematuro en pacientes con síntomas de parto prematuro con cervicometría entre 20 y 30 mm. El significado clínico de esta depuración pronóstica no está aclarado, aunque algunas guías clínicas lo utilizan.
- 2) En aquellas raras circunstancias en las que no se encuentra disponible un ultrasonido transvaginal para valorar poblaciones sintomáticas con membranas intactas, dilatación cervical menor a 3 cm y edad gestacional entre 24 y 34+6 semanas.

La fFN ya no se utiliza como test de screening en población asintomática.

4. Técnica de la cervicometría con ultrasonido transvaginal.

La cervicometría es de gran utilidad en el tamizaje (screening) para parto prematuro de segundo trimestre y en pacientes sintomáticas (con contracciones) entre las 22 y 35 semanas de embarazo. En ambos casos debe seguirse una metodología rigurosa que no debe ser violada, de tal forma que el examen tenga características simples, reproducibles y útiles ([Figura 18](#)):

- 1) Paciente: Información y consentimiento
- 2) Vaciamiento vesical previo al examen
- 3) Utilizar setting de cérvix en el software ultrasonográfico:
 - a. Transductor transvaginal con preservativo húmedo
 - b. Ángulo 90-120°
 - c. Rango dinámico de 6
 - d. Zona focal: 1
 - e. Frecuencia armónica intermedia
- 4) Introducir gentilmente el transductor hasta que el fondo de saco posterior sea claramente distinguible
- 5) Retirar el transductor lo suficiente como para que la restauración de la imagen permitan la observación del fórnix anterior, el orificio cervical externo (OCE), el cuello y la presentación fetal, lo que permite orientar el transductor en el mismo eje del canal cervical
- 6) Si durante el examen la paciente presenta una RPM, complete el examen
- 7) El transductor no debe ejercer presión sobre el labio anterior
- 8) Aumentar el tamaño de la imagen de manera tal que el cérvix ocupe al menos 2/3 de la pantalla y **tanto el orificio cervical interno (OCI) y OCE se vean**

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

UNICO EN CHILE

Quando el cuidado es para dos Prenamin[®] Natal

El suplemento vitamínico **más completo** y **natural** para embarazo y la lactancia

Prenamin Natal tiene una exclusiva presentación en pack de vitaminas y minerales + Omega 3 DHA.



Pluriamin

Prolonga el control de la emesis para un día más saludable

Única Presentación



control emesis exclusiva presentación extended release aprobado fda

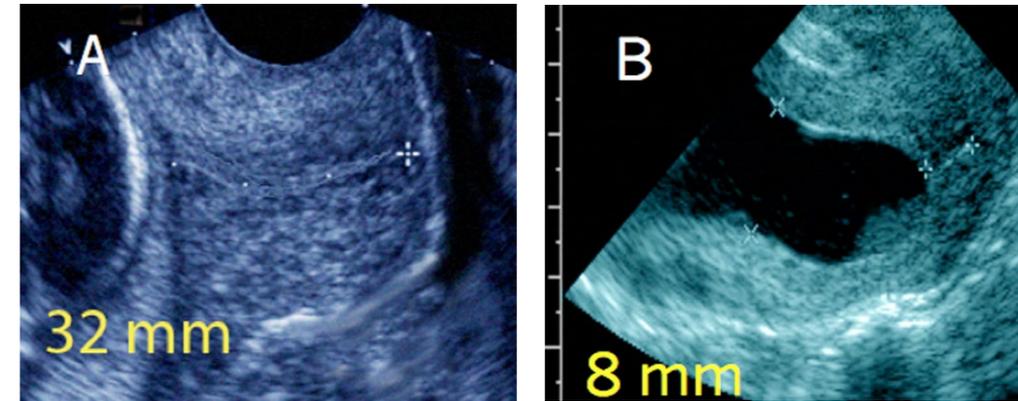


Mayor información www.recalcine.cl



- 9) Medir la longitud endocervical desde el OCI al OCE
- 10) Si el canal cervical es discretamente curvo, puede medir la distancia directa entre el OCI y el OCE. Si el canal cervical es moderada a extremadamente curvo, mida el canal cervical en su integridad
- 11) En general, un canal cervical que exhibe curvatura, suele medir más de 25 mm. Los cuellos cortos generalmente son rectos o de curvatura mínima. En general, un cérvix que muestra funnel con un canal cervical de más de 30 mm, es de buen pronóstico. Asegúrese que el funnel no ocurre a expensas del istmo uterino. Un canal cervical de difícil localización o difícil de medir, suele asociarse a cuellos con canal < 5 mm o cuellos dilatados (canal = 0 mm). Para facilitar el delineamiento del cuello, puede realizar un tacto vaginal. Si el cuello no está dilatado, intente emparar el cérvix con gel. El examen sonográfico del canal cervical suele mostrarse mejor después de esta maniobra.
- 12) En úteros dobles medir el cuello gestante
- 13) Obtener al menos 3 medidas y registrar, en milímetros, la más corta
- 14) Aplicar estrés sobre el OCI. Presionar la pared abdominal sobre la región suprapúbica o transfúndica durante 10-15 segundos, sin llegar a producir dolor. Observar si se registran modificaciones en el cuello, especialmente en la región del OCI (Funnel). La presión suprapúbica aumenta la presión del compartimento inferior uterino. La presión transfúndica se distribuye en todo el útero y cavidad peritoneal adyacente, por lo que su efecto sobre el OCI es menos relevante y reproducible. Se invita al lector a comparar los efectos de ambas modalidades sobre el cuello del útero. Como la paciente a la que se refiere este capítulo está con contracciones uterinas, debe aprovecharse su presencia como estímulo estresante. Por su intensidad, duración, y objetivo fisiológico, probablemente es el mejor test estresante que existe. Cualquiera haya sido el tipo de estrés, registre la longitud cervical obtenida.
- 15) Documente cualquier cambio en la morfología del canal cervical que se produzcan en forma espontánea (cambios cervicales dinámicos). Un cambio inducido por la contracción uterina no es un cambio cervical dinámico, es una prueba de estrés.
- 16) Todo el examen debe durar al menos 3-4 minutos, para dejar en evidencia la observación de fenómenos propios del canal (funnel espontáneo con acortamiento del canal cervical) o asociados:
 - a. En pacientes portadoras de cerclaje: localizar los puntos refringentes del cerclaje en los labios anterior y posterior. Medir distancia entre ellos. Utilizar esta línea para medir la distancia entre el cerclaje y el OCI, así como entre el cerclaje y el OCE. Denotar si el punto del cerclaje se encuentra en el estroma, parcialmente en el canal o completamente en el canal. Haga un corte transversal cervical para intentar obtener una imagen coronal del cerclaje y eventuales soluciones de continuidad cuando exista la sospecha de un cerclaje de bajo potencial terapéutico (Figura 19).
 - b. Barro pericervical (sludge). Medir, y establecer relación con la pared y OCI (distancia al OCI, flotante, dependiente de la pared y móvil, dependiente de la pared y fijo, etc.)
 - c. Caracterizar el canal cervical: lineal refringente, econegativo / trilaminar / mucosa endocervical / vascularización prominente del estroma / caracterización del moco cervical
 - d. Vasa previa por inserción velamentosa y por procúbito
 - e. Edema / desprendimiento de las membranas cercanas al OCI
 - f. Deslizamiento fácil del labio anterior sobre el posterior en forma espontánea o al estímulo con el transductor
 - g. Resistencia del labio anterior a la presión del transductor
 - h. Acompañe siempre copia de las fotos de su cervicometría

Figura 18. A. Canal cervical normal de 32 mm de longitud. El canal posee cierta curvatura y el OCI y OCE son fácilmente reconocibles. La altura del labio anterior y posterior son similares B. Cérvix significativamente anormal, con membranas que ocupan la mayor parte del área del cérvix (funnel), dejando un canal de 8 mm de longitud. En zona de declive cercana al OCI se observa un material granular adherido a la pared posterior del labio posterior denominado barro o sludge, asociado a un mayor riesgo de infección intra-amniótica y menor duración del embarazo.



5. Corticoides entre las 24+0 y 35+0 semanas

Como en toda situación de riesgo de prematuridad, la administración de corticoesteroides **es la acción obstétrica más importante de todas aquellas que pueden ofrecerse para mejorar el pronóstico perinatal**. Deben instalarse precozmente cuando la evolución del caso lo justifique, no tienen contraindicaciones y bastan algunas horas para que se note su impacto sobre la fisiología pulmonar del futuro recién nacido. Su porcentaje de cumplimiento terapéutico es considerado hoy como un indicador de la calidad de un servicio de obstetricia.

El uso de corticoides antenatales se basa en la sólida evidencia que muestra su asociación con una reducción significativa de la morbi-mortalidad neonatal asociada a prematuridad (Panel A). Su fundamento fisiopatológico se localiza a nivel de la mecánica pulmonar e intercambio gaseoso, ya que aumentan el desarrollo de neumocitos tipo I (encargados del intercambio gaseoso) e incrementan la compliance y el volumen pulmonar máximo mediados por neumocitos tipo II (responsables de la producción de surfactante).

La administración oportuna de los corticoides se asocia a una disminución significativa de la mortalidad neonatal y la morbilidad neonatal severa (ver Panel A).

Estos niveles de eficacia se han descrito con dos tipos de corticoides: Betametasona y Dexametasona en los siguientes esquemas (cursos):

- a) Betametasona 12 mg intramuscular, 2 dosis separadas por 24 horas.
- b) Dexametasona 6 mg intramuscular, 4 dosis separadas por 12 horas.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



En pacientes que detienen sus contracciones se recomienda utilizar un curso único de corticoides y repetir la dosis luego de 1-2 semanas si persisten o aumentan las chances de prematuridad con EG < 35 semanas. Puede utilizarse un curso de rescate cuando se anticipa un parto prematuro < 35 semanas en la medida que no se supere una dosis máxima sugerida de 3 cursos en total, a partir de los cuales se han reportado compromisos del perímetro craneano y del peso neonatal.

6. Tocolíticos

Si en la terapia esteroideal contamos con certezas bien establecidas acerca de sus efectos biológicos sobre el recién nacido, en la terapia tocolítica existen sólo dos claros beneficios indisputables:

- Los tocolíticos están asociados a una prolongación del embarazo de 48 h
- El efecto tocolítico de 48 h permite la exposición del feto a los corticoides y facilita el eventual traslado de la paciente a un centro terciario

Casi toda la controversia restante en tocolisis está relacionada con el perfil de seguridad para la madre y el feto, calidad de los estudios que los respaldan y su costo-beneficio. La **Tabla 10** muestra una síntesis de los mecanismos de acción, eficacias reportadas, efectos secundarios maternos y fetales/neonatales y dosis sugeridas para los fármacos tocolíticos disponibles en nuestros países:

Tabla 10. Mecanismos de acción, eficacias reportadas, efectos secundarios maternos y fetales/neonatales y dosis sugeridas para los fármacos tocolíticos disponibles en nuestros países

	Mecanismos de acción	Eficacia	Efectos secundarios maternos	Efectos secundarios fetales / neonatales	Contraindicaciones	Dosis
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Producción de prostaglandinas, tanto por la inhibición general de ciclooxigenasa (COX) o específica a COX-2.	Indometacina: Disminución de parto dentro de las 48 hrs (RR 0,20). Primera línea en edad gestacional < 32 sem.	Náuseas, reflujo gastroesofágico, gastritis, disfunción plaquetaria (se han descrito en un 4% de las pacientes).	Cierre prematuro del ducto arterioso, oligoamnios si EG < 32 sem. Broncodisplasia, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular. (más frecuente en > 32 semanas de gestación).	Maternas: disfunción plaquetarias, desorden sanguíneo, úlcera gástrica, disfunción renal, asma.	Indometacina: 50 a 100 mg dosis de carga, luego 25 mg cada 6 horas vía oral, por 48 h.
Bloqueadores de canales de calcio	Bloquea la entrada de calcio a través de la membrana celular, lo que resulta en la relajación miometrial.	Sin estudios clínicos randomizados contra PLACEBO. Primera línea en EG 32-35 sem.	Náuseas, flushing, cefalea, mareos, palpitaciones.	No hay efectos registrados.	Hipersensibilidad al medicamento, hipotensión, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva.	Nifedipino: Dosis inicial 20 mg. Repetir a los 90 min. Luego 20 mg cada 6 h vía oral, hasta 48 h.
Antagonistas de los receptores de oxitocina	Atosibán: antagonista del receptor selectivo de oxitocina. Se utiliza desde las 27 semanas.	Estudio randomizado más importante muestra reducción del riesgo de parto hasta 7 días. De uso preferencial en Europa. FDA: No. Segunda línea desde 27 sem. Primera línea en pacientes cardiopatas, diabéticas. Considerar en gemelares.	Hipersensibilidad en el sitio de inyección.	Aunque revisiones muestran aumento de muerte fetal por debajo de las 28 semanas, efecto desaparece si se corrige por edad gestacional. Perfil de efectos secundarios similar a placebo por encima de 27 semanas.	No tiene.	Atosibán: Bolo endovenoso de 6,75 mg seguido por una infusión continua de 300 mcg/min por 3 horas y luego 100 mcg/min por 45 horas.
Agonistas de receptores beta adrenérgicos	Relajación miometrial, gracias a unión a receptores y aumento de la adenilciclasa intracelular. Tiene taquifilaxia.	Han mostrado efectividad en disminuir el trabajo de parto prematuro a las 48 hrs (RR 0,63). Actualmente su uso se desaconseja si hay alternativas. Muertes maternas reportadas.	Taquicardia, vasodilatación periférica, hipotensión diastólica, temblor, angustia, arritmias, muerte si no ha habido diagnóstico previo.	Taquicardia fetal, hipoglicemia neonatal.	Taquicardia materna, hipertiroidismo, diabetes mellitus, hemorragia masiva.	Terbutalina: 0,25 mg cada 20 a 30 minutos, hasta 4 dosis. Fenoterol IV 2ug/min.



Otros aspectos que deben considerarse en relación a la tocolisis:

- a) Pueden administrarse antes de las 24 semanas de embarazo si el objetivo es procurar uteroinhibición durante una cirugía abdominal, por ejemplo
- b) Evitar usar asociaciones de tocolíticos ya que se suman los efectos adversos sin que se haya demostrado un beneficio en términos de prolongación del embarazo
- c) Se recomienda PRECAUCIÓN al mezclar nifedipino como tocolítico y sulfato de magnesio como neuroprotector (ambos bloquean canales de calcio). Elegir otro tocolítico si es posible.
- d) Antes de permutar a una segunda línea de tocolisis, practicar tacto vaginal (para descartar progresión en la dilatación) y una amniocentesis [para descartar infección intra-amniótica como causa del fracaso de la frenación (30-60% de frecuencia)]
- e) NUNCA debe perderse de vista que el parto puede ser un mecanismo de sobrevida para el feto y que una buena parte de las veces el parto será la forma en la que el feto resuelve su enfermedad, especialmente después de las 30 semanas
- f) Embarazo gemelar: administrar tocolisis con precaución por riesgo de edema agudo de pulmón, especialmente si se usan betamiméticos (concurren aumento de volumen plasmático, efecto corticoide y taquicardia)
- g) Líneas terapéuticas de elección por análisis de costo-efectividad:
Primera: Nifedipino oral 32-34 sem o AINE 24-31 sem (indometacina oral)
Segunda: Atosibán IV por 48 h desde 28 sem o Betamiméticos IV
- h) Ocasionalmente se detecta (porque se solicita!) madurez pulmonar fetal a las 28 semanas de embarazo. Esto no necesariamente debe conducir a la interrupción del embarazo si no hay enfermedad fetal y el efecto de postergar el parto por algunos días puede seguir siendo beneficioso para otras funciones pulmonares, hepáticas, intestinales y cerebrales que se benefician de un curso simple de esteroides y la dilatación del parto asociada a los tocolíticos. Salvo excepciones, no es necesario solicitar estudios de madurez pulmonar antes de las 31-32 semanas.
- i) La terapia tocolítica **está contraindicada** en las siguientes circunstancias:
 - Muerte fetal
 - Malformación fetal incompatible con la vida
 - DPPNI
 - Preeclampsia severa, eclampsia u otras condiciones maternas que tengan indicación de interrupción del embarazo
 - RCIU severo por insuficiencia placentaria con compromiso hemodinámico venoso u otras condiciones fetales que tengan indicación de interrupción del embarazo
 - Corioamnionitis clínica
 - Infección intra-amniótica
 - Edad gestacional mayor a 35 semanas
 - Fase activa del trabajo de parto con dilatación > 6 cm
 - Con excepción de atosibán, todos los tocolíticos tienen contraindicaciones específicas para su uso
- j) Investigar si existen **condiciones concurrentes y/o desencadenantes** de contractilidad uterina:
 - Bacteriuria asintomática
 - Depresión / Estrés
 - Cirugía abdominal reciente
 - RCIU de origen placentario
 - Útero irritable por ansiedad materna (contractilidad uterina regular sin cambios cervicales). Se resuelve con sedación.
 - Gingivitis y/o periodontitis: visita al dentista para limpieza, destartraje y antibióticos. El embarazo no contraindica las radiografías dentales ni la anestesia local. Los estudios randomizados chilenos han mostrado una disminución significativa en la frecuencia de parto prematuro cuando las pacientes recibieron un diagnóstico y tratamiento eficaz de su enfermedad periodontal.

- Consumo de cocaína, sus derivados u otras drogas estimulantes: desintoxicación y manejo específico en centros especializados
- Salvo EG < de 24 semanas, la administración de tocolisis **SE ACOMPAÑA** regularmente de la administración de **CORTICOIDES**

Sugerimos un esquema pragmático basado en nuestra experiencia, revisiones sistemáticas, guías clínicas de colegios americanos y europeos de obstetricia y ginecología y por sobre todo, el perfil de seguridad del fármaco. La recomendación asume que los fármacos descritos en la [Tabla 10](#) se encuentran disponibles en ausencia de restricciones:

- **Primera línea:**
 - 32-34 semanas: Nifedipino oral (perfil de seguridad intermedio). Por debajo de las 32 semanas, la mayoría de los autores sugiere que su administración está limitada por el eventual uso concomitante de neuroprotección con sulfato de magnesio, con riesgo de efectos adversos derivados de su mecanismo de acción similar.
 - 24-31 semanas: Indometacina oral (perfil de seguridad intermedio).
- **Segunda línea:**
 - 27-34 semanas: Atosibán IV (buen perfil de efectos secundarios > 27 semanas).
 - 24-34 semanas: Fenoterol IV (mal perfil de efectos secundarios).

En nuestro canal de podcasts "**coloquios de medicina materno-fetal**" de <http://www.cedip.cl> se discuten las razones por las cuales puede elegirse uno u otro medicamento en diferentes contextos clínicos e institucionales. El canal estará disponible desde Marzo de 2014 en adelante.

En términos generales, nuestro esquema consiste en administrar uno de los siguientes esquemas iniciales, basándose en las siguientes variables:

- a) Edad gestacional
- b) Eficacia
- c) Riesgo de efectos adversos
- d) Patologías de base del feto y de la madre

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

**Nifedipino**

1. 20 mg de carga -repetir dosis a los 90 minutos- mantención de 20 mg cada 6 h por 48 h
2. Si la intensidad inicial de las contracciones es mayor (trabajo de parto prematuro, > 3 cm dilatación): 20 mg cada 30 minutos hasta 4 dosis, luego mantención de 20 mg cada 6 h por 48 h
3. Si al cabo de 2-4 horas (fase aguda), persiste DU, realizar amniocentesis para descartar infección intra-amniótica. Si la amniocentesis no sugiere infección, se instala segunda línea.
4. Evitar el uso concomitante con sulfato de magnesio (bloqueo de placa motora)
5. El fracaso de la segunda línea terapéutica debe obligar a considerar que el parto prematuro es inevitable y probablemente conveniente (evaluación caso a caso).

Indometacina

1. 50-100 mg de carga, vía oral
2. 25 mg cada 6 horas hasta completar 48 h
3. Doppler de ductus arterioso y evaluación de LA a las 24 h
4. Si al cabo de 2-4 horas (fase aguda), persiste DU, realizar amniocentesis para descartar infección intra-amniótica. Si la amniocentesis no sugiere infección, se instala segunda línea.
5. El fracaso de la segunda línea terapéutica debe obligar a considerar que el parto prematuro es inevitable y probablemente conveniente (evaluación caso a caso).

Atosibán

1. 6.75 mg de carga, IV
2. Luego 300 mcg/min por 3 h IV
3. Pasar a 100 mcg/min IV hasta completar 48 h de tratamiento
4. El fracaso de la segunda línea terapéutica debe obligar a considerar que el parto prematuro es inevitable y probablemente conveniente (evaluación caso a caso).

7. Recomendaciones post-tocolisis

Los manejos posteriores a la frenación exitosa de los síntomas de parto prematuro no están completamente definidos. La prolongación de la hospitalización se indica en pacientes con alto riesgo de parto prematuro, en especial aquellas con modificaciones cervicales importantes, metrorragia y en quienes el acceso a su centro de salud sea dificultoso o lejano. El reposo en cama no ha mostrado beneficios y puede tener efectos adversos como la pérdida de densidad trabecular, aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, embolía pulmonar y alteraciones de la esfera psicológica, razón por la cual se desaconseja su indicación.

Si las pacientes ya se encontraban con tratamiento con progesterona, parece razonable reiniciarlo y evaluar su utilidad. Existen reportes preliminares que muestran beneficios en términos de retrasar un nuevo episodio de trabajo de parto y disminuir la tasa de acortamiento del canal cervical.

8. Antibióticos en pacientes con SPP y TPP

Los antibióticos administrados de rutina en **todas las pacientes con el diagnóstico de SPP o TPP no mejora el pronóstico perinatal**. Sólo los siguientes grupos específicos de pacientes tienen indicación de antibióticos en éste y otros contextos clínicos:

- Portadora de una bacteriuria asintomática
- Profilaxis para enfermedad por estreptococo grupo B, a menos que la paciente tenga un cultivo negativo en las últimas 4 semanas (ver Panel B).
- Diagnóstico de infección intrauterina
- Diagnóstico de corioamnionitis clínica

9. Neuroprotección con sulfato de magnesio

En partos programados o inminentes dentro de 12-24 horas, entre las 24 y las 32 semanas. Ver Panel C.

10. Asistencia del parto prematuro**a) Acciones específicas sugeridas durante la atención del parto de un feto prematuro entre las 23 y las 34 semanas**

- **Informe a la paciente** acerca de su diagnóstico, su plan, propósitos y eventuales dificultades.
- **Si corresponde, trasladar** oportunamente a un centro terciario con unidad perinatal-neonatólogica experta. Coordinación con estas unidades por adelantado es fundamental.
- La cesárea "por prematuridad" o "peso bajo 1,500 g" **no reduce la morbimortalidad** perinatal y por tanto debe indicarse bajo circunstancias obstétricas normadas.
- La **cesárea o inducción entre las 35 y 37 semanas sin una causa materna o fetal que la justifiquen** no debieran practicarse en la actualidad. El perjuicio que esta conducta causó en los últimos 15 años es lección suficiente para abandonarla.
- **No romper las membranas artificialmente (especialmente con EG < 34 sem)** a menos que existan indicaciones, con el fin de aprovechar la tensión del polo cervical de las membranas ovulares (conducción del trabajo de parto prematuro). Evitar el parto precipitado.
- **Evitar la ventosa de tracción (vacuum) con EG < 34 sem**, por su asociación con hemorragia intraventricular. Fórceps sólo bajo indicación obstétrica.
- **Acompañamiento.** Todas aquellas acciones que proporcionen a la paciente la posibilidad de tener un parto de acuerdo a sus principios religiosos y culturales deben resguardarse, en la medida que las circunstancias clínicas lo permitan. El parto prematuro, especialmente aquel bajo las 34 semanas, debiera ocurrir en el contexto de un nivel terciario de atención.
- **Sección mediata del cordón umbilical** para:
 - Disminuir la necesidad de transfusión por anemia neonatal
 - Reducir el riesgo de hipotensión neonatal
 - Reducir el riesgo de hemorragia intraventricular
- **Manejo conservador < 24 semanas** si la EG es segura y/o la estimación de peso fetal está por debajo del límite establecido para la unidad neonatal que recibirá al recién nacido (600 g en centros terciarios en Chile) manejar el trabajo de parto en condiciones de respeto por la situación afectiva de los padres, en ARO o pieza especial de un modo no intervencionista, compasivo y sin monitorización audible. Administrar analgesia epidural en forma habitual. Vigilancia obstétrica materna normal (para sospechar DPPNI, corioamnionitis clínica, etc.). Si el RN nace vivo y con esfuerzo respiratorio debe evaluarse la necesidad de manejar activamente al RN.

b) Acciones adicionales derivadas de indicaciones previas Todos los factores siguientes formaban parte de las indicaciones previas y se describen aquí para completar el manejo intraparto:

- **Analgesia peridural.**
- **Monitorización electrónica** de la FCF, idealmente continua.
- **Administración de corticoides.** Considerar dosis de rescate si la paciente no ha recibido un curso esteroide en los últimos 10-14 días. Ver Panel A.
- Administración I.V. de penicilina durante el trabajo de parto para **profilaxis de la sepsis neonatal por estreptococo grupo B** a menos que existan cultivos vaginoperineales negativos de un laboratorio confiable dentro de las últimas 4 semanas (ver Panel B).
- Administración de **neuroprotección fetal < 32 semanas** con sulfato de magnesio en las últimas 6-24 h previas al nacimiento (ver Panel C).
- Amniocentesis reciente que haya evaluado el estado microbiológico / inflamatorio de la cavidad amniótica.
- La información de las condiciones específicas del caso, del pronóstico y de

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

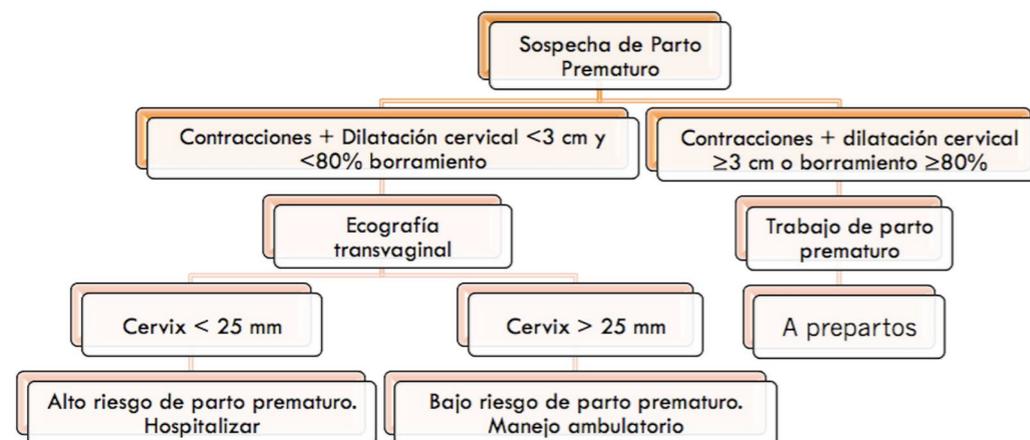
Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



las acciones que formarán parte de la asistencia del parto, deben tener el consentimiento informado de **la paciente (y su pareja)**. Para partos que ocurran entre las 22 y las 25 semanas, sugerimos utilizar el **calculador de resultados perinatales de partos extremadamente prematuros del NIH**. Su información es referencial, pero entrega un estimado que puede ser utilizado en la consejería que se entregue a los padres: <http://goo.gl/LSPg2T>.

- Si tiene dudas, **pida ayuda**. Seguramente ya aprendió que la soberbia puede ser su peor enemiga en la práctica de la medicina.
- Enviar la **placenta a estudio anatomopatológico**.

Resumen del trabajo diagnóstico en pacientes con contractilidad uterina entre las 22 y las 35 semanas de embarazo



Estro^gen
free



Arlette[®]28, anticonceptivo oral libre de estrógeno
 Arlette[®]28, excelente eficacia anticonceptiva
 Arlette[®]28 puede usarse durante la lactancia
 Arlette[®]28, indicado en toda mujer fértil que tenga
 contraindicado el uso de estrógeno

La minipíldora libre de estrógenos

Arlette[®]28

Indicaciones de Arlette[®]28

- Lactancia materna
- Mujeres fumadoras
- Mujeres hipertensas
- Mujeres con predisposición tromboembólica
- Mujeres que no desean y/o que no deben tomar estrógenos



Capítulo 4

Insuficiencia Cervical

La incorporación de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas ha modificado el concepto de "incompetencia cervical", que presumía la existencia de 2 condiciones categóricas: competencia o incompetencia cervical, definida como un conjunto heterogéneo de cambios físicos y bioquímicos del cuello del útero que le impiden cumplir con su rol de sostén y aislamiento del contenido intrauterino. Estos pueden ser producidos por trauma cervical (dilatación y curetaje, parto operatorio, conización cervical), enfermedades del colágeno (Ehlers-Danlos), malformaciones uterinas, etc. El diagnóstico se basaba en una historia "típica" de 3 abortos tardíos o partos prematuros bajo las 26 semanas sin que mediara una actividad uterina detectable por la paciente.

Con el advenimiento del examen sonográfico del cuello uterino, fue evidente que la enfermedad tenía diferentes grados y que estos solían estar relacionados con la longitud del canal cervical. Sin embargo, **un cérvix corto en el segundo trimestre también puede ser la consecuencia de una activación prematura y predominante del componente cervical de la vía final común del parto, transformándose así en un marcador de un parto prematuro que ocurrirá varias semanas después y no necesariamente en la expresión de una insuficiencia cervical.** A su vez, este fenómeno puede ser la causa o la consecuencia de una infección intrauterina subclínica. Debe recordarse que hasta un 50% de las pacientes con dilatación y borramiento asintomáticos del cuello en el segundo trimestre están asociados con la presencia de una **infección intra-amniótica**. Su presencia define claramente una población de alto riesgo que hará fracasar los esfuerzos terapéuticos por prolongar el embarazo y otra de bajo riesgo, en donde la instalación de un cerclaje y/o administración de indometacina suele asociarse con una prolongación del embarazo que puede durar varias semanas. Las pacientes con cérvix corto que terminan en RPM de pretérmino o trabajo de parto prematuro exhiben una tasa de acortamiento cervical promedio (cerca de 1 mm por semana) superior a aquellas pacientes que tendrán un parto a término (0.3 mm por semana) o interrumpido por causas médicas o fetales no asociadas a la vía final común del parto (ej: hipertensión crónica, colestasia del embarazo, malformación fetal del tubo neural, etc.). No menos relevante es la existencia de un pequeño grupo de pacientes en donde el acortamiento cervical es **constitucional** y cualquier intervención será irrelevante o incluso nociva.

Por último, y a modo de hipótesis, creemos que el aumento en la notificación de la enfermedad en los últimos 15 años, especialmente en primigestas, puede obedecer al uso masivo de misoprostol como agente inductor de cambios cervicales en el primer trimestre del embarazo. Es posible que un grupo de estas pacientes (especialmente aquellas con aborto frustrado) retenga una parte de los cambios bioquímicos evocados por el misoprostol (aumento de la colagenolisis y otros componentes de la matriz extracelular como consecuencia de la acción de metaloproteinasas de la matriz) y se presente posteriormente como una insuficiencia cervical, con diferentes grados de acortamiento cervical.

Dicho esto, podemos establecer que la clasificación actual de la insuficiencia cervical es esencialmente **operacional** y permite la convivencia de 3 definiciones con sus respectivas acciones terapéuticas:

1. Definición clásica o basada en la historia obstétrica

- Historia de cerclaje de urgencia en el segundo trimestre (16-28 sem) por cambios cervicales incidentales al examen obstétrico** (insuficiencia aguda, ver características clínicas en siguiente párrafo) ó **historia de 2 o más pérdidas del embarazo en el segundo trimestre (abortos tardíos o partos prematuros extremos) en ausencia de contracciones uterinas relevantes** y generalmente precedidas de síntomas vaginales vagos como aumento de la secreción vaginal, sensación de pesadez vaginal y/o sangrado "seroso". Coloquialmente, la paciente

"bota su guagua" en forma oligosintomática. Es equivalente entonces a la incompetencia cervical clásica.

- Plan: Consejo preconcepcional. Se deriva a las 12 semanas de su embarazo actual para ser evaluada por el nivel secundario dentro de 10 días siguientes.

Se reevaluará la longitud del canal cervical al ingreso al nivel secundario. El plan central en este grupo de pacientes es la instalación de un **cerclaje cervical electivo a las 13-14 semanas**, previa **detección y tratamiento de otros factores de riesgo** (bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, tabaquismo, otras drogas, enfermedad periodontal, Doppler de arterias uterinas y aspirina 100 mg/día si existe escotadura bilateral o IP promedio > 2.3, etc.).

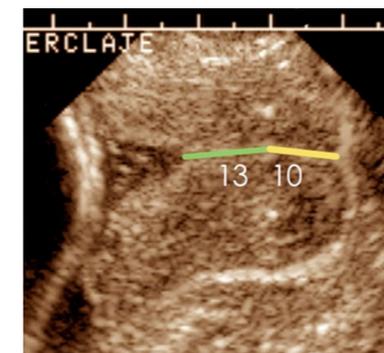
Alternativamente puede iniciarse la administración de progesterona natural mediante cápsulas vaginales de 200 mg diarios o gel vaginal al 8% 90 mg desde las 14-16 semanas con cervicometría cada 2 semanas y cerclaje en la eventualidad de que la longitud del canal cervical disminuya a menos de 15-20 mm.

2. Definición basada en un examen obstétrico actual

- Denominada también como **insuficiencia cervical aguda**. Se refiere al diagnóstico de una dilatación pasiva del cérvix (2 cm x 80% borramiento o más) durante el período entre 16 y 24 semanas, acompañada de contractilidad uterina ausente o escasa y que progresa con la protrusión de las membranas a través del OCE, dando la apariencia de una bolsa con forma de reloj de arena. Esta bolsa intravaginal puede contener partes fetales y/o el cordón umbilical.
- Plan: Derivación inmediata a centro terciario para valorar necesidad de cerclaje cervical de urgencia.

La insuficiencia cervical aguda o por examen obstétrico actual **debe ser sometida a amniocentesis** para excluir el 30-50% de riesgo de una infección intrauterina antes de intentar la instalación de un cerclaje. La amniocentesis puede aprovecharse para vaciar unos 300 cc de LA y de esa forma disminuir la protrusión de las membranas sobre / a través del canal cervical. El procedimiento suele denominarse **"cerclaje de urgencia"**.

Figura 19. Examen sonográfico cervical que muestra el resultado de un cerclaje de urgencia, basado en el examen obstétrico de una paciente ingresada el día anterior con 22 semanas, protrusión de membranas y una dilatación cervical de 5 cm. La fotografía denota la distancia que quedó por debajo y por encima del cerclaje, con una longitud total de 23 mm. Estos segmentos del canal cervical se han utilizado como factores pronósticos, con cortes de > 18 mm y > 10 mm para los segmentos inferior y superior respectivamente, aunque en nuestra experiencia lo relevante es la longitud total post-cerclaje y la localización en el espesor medio de las refringencias producidas por la sutura. El resultado mostrado en el esquema es medianamente satisfactorio para un cerclaje realizado en las condiciones operatorias que se describen.



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Por las condiciones en las que se realiza, el cerclaje de urgencia está asociado a complicaciones como la rotura de las membranas, compromiso vesical o rectal maternos y la desinserción o desplazamiento de la sutura. En estas circunstancias debe valorarse si el cerclaje es realmente una opción razonable o resulta más juicioso mantener a la paciente hospitalizada por un período breve para educarla con respecto a su enfermedad, administrar progesterona vaginal diaria de 200 mg en cápsulas ó 90 mg en gel al 8% y eventualmente practicar un cerclaje en mejores condiciones, agregar corticoides y sulfato de magnesio cuando se alcance la viabilidad y el parto se haga inminente, respectivamente (24 a 32 semanas). Puede considerarse la administración de indometacina 25 mg cada 6-12 h por vía oral, tal como ha ocurrido en varios estudios realizados en el contexto de un cerclaje de urgencia.

La presencia de contractilidad uterina asociada, metrorragia, RPM o embarazo gemelar deben hacer dudar del diagnóstico o postergar el procedimiento. El fenómeno primario e inicial debe ser la insuficiencia cervical.

La restitución de la anatomía cervical y un canal cervical de cerca de 25 mm de longitud total se consideran signos de buen pronóstico y eximen a la paciente de grandes restricciones de su actividad física (Ver Figura 19). En condiciones ideales, el cerclaje se corta y retira a las 36+0 semanas. La caída, desplazamiento y/o fraccionamientos del cerclaje con acortamiento o regresión del cérvix a su estado patológico original, así como cualquier daño cervical evidenciado por ultrasonido y/o especuloscopia (rebanamientos y/o amputación), metrorragia, RPM, infección intrauterina, trabajo de parto prematuro o condiciones maternas o fetales que sugieran la interrupción del embarazo, **son indicaciones para la remoción del cerclaje.** Dicho procedimiento puede omitirse si resulta en daño adicional para el cuello y retirarlo en ese momento no sea imprescindible para el buen curso del embarazo.

3. Definición ultrasonográfica: cérvix corto en pacientes con (screening selectivo) y sin factores de riesgo (screening universal)

- a) **Acortamiento progresivo del canal cervical por debajo de 25 mm en una paciente con historia sugerente pero no definitiva de insuficiencia cervical clásica** (un aborto tardío, un parto prematuro precoz, un episodio de parto prematuro oligosintomático, antecedente de cono cervical, malformación uterina, Ehlers Danlos, trauma obstétrico, dilatación y curetaje, etc.): se inicia progesterona desde las 16 semanas en la forma descrita previamente y seguimiento sonográfico cada 2 semanas hasta las 24 semanas. Si hay acortamiento cervical < 15 mm, discutir instalación de cerclaje con equipo de subespecialistas y la paciente. Según EG evaluar curso de corticoides y neuroprotección desde las 24 semanas y de acuerdo a guías.
- b) **Hallazgo de un cérvix corto por screening universal.** En pacientes de la población general, sin factores de riesgo, se practicará una cervicometría entre las 18-24 semanas de embarazo. Aquellas con un canal < a 25 mm se tratarán con progesterona de la forma descrita previamente. Seguimiento en ARO ambulatorio. Acortamientos cervicales posteriores asintomáticos deben discutirse con el grupo de subespecialistas y con la paciente para evaluar la instalación de cerclaje o pesario, actualmente bajo confirmación de eficacia.

4. Consideraciones generales:

- Episodios de síntomas de parto prematuro y/o trabajo de parto prematuro posteriores se tratan de acuerdo a guías clínicas. Privilegiar **amniocentesis** para descartar infección.
- Los **corticoides** pueden administrarse desde las 24 semanas. Considerar dosis de rescate si hay riesgo de parto prematuro y han transcurrido más de 15 días desde la dosis inicial.
- Neuroprotección fetal** si hay inminencia de parto en las siguientes 12-24 h entre las 24 y las 32 semanas.
- El embarazo gemelar es una contraindicación para el cerclaje en cualquier circunstancia.**
- Considerar la instalación de un **pesario** si después del uso secuencial de progesterona y cerclaje existe nuevo deterioro de la longitud del canal cervical y parece una conducta razonable, ponderada y aprobada por la paciente.
- Una parte importante de estas recomendaciones puede sufrir cambios significativos en el futuro cercano, en la medida que surja evidencia de mejor calidad.**

Resumen del manejo de la insuficiencia cervical

Clasificación	Criterios diagnósticos	Plan
I. Historia	(1) 2 o más abortos tardíos o partos prematuros oligosintomáticos del segundo trimestre	(1) De elección: cerclaje a las 12-14 semanas. Cervicometría cada 2 semanas. Progesterona vaginal si hay acortamiento cervical significativo y/o canal < 15 mm
	(2) Historia documentada de insuficiencia cervical aguda con sin cerclaje en embarazo previo.	(2) Alternativa: Progesterona vaginal desde las 14 semanas. Cervicometría cada 2 semanas. Cerclaje si hay acortamiento significativo del cérvix y/o canal < 15 mm
II. Examen obstétrico	Cambios cervicales pasivos (2 cm de dilatación o más) en el segundo trimestre. Asociación frecuente con visualización / protrusión de las membranas	Cerclaje de urgencia previa amniocentesis para descartar infección intra-amniótica. Discutir asociación con progesterona vaginal de regla o basado en cervicometría cada 2 semanas.
III. Examen sonográfico	(1) Acortamiento progresivo del cérvix en pacientes con factores de riesgo (screening selectivo) y/o canal < 25 mm	(1) Progesterona vaginal desde el momento del hallazgo
	(2) Canal cervical < 25 mm entre las 18-24 semanas en población general (screening universal)	(2) Cerclaje cervical en el momento del hallazgo (3) Cervicometría cada 2 semanas (4) Agregar terapia alternativa si se evidencia acortamiento cervical significativo y/o canal < 15 mm

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Capítulo 5

Manejo de la rotura prematura de membrana de pretérmino

1. Definición y frecuencia

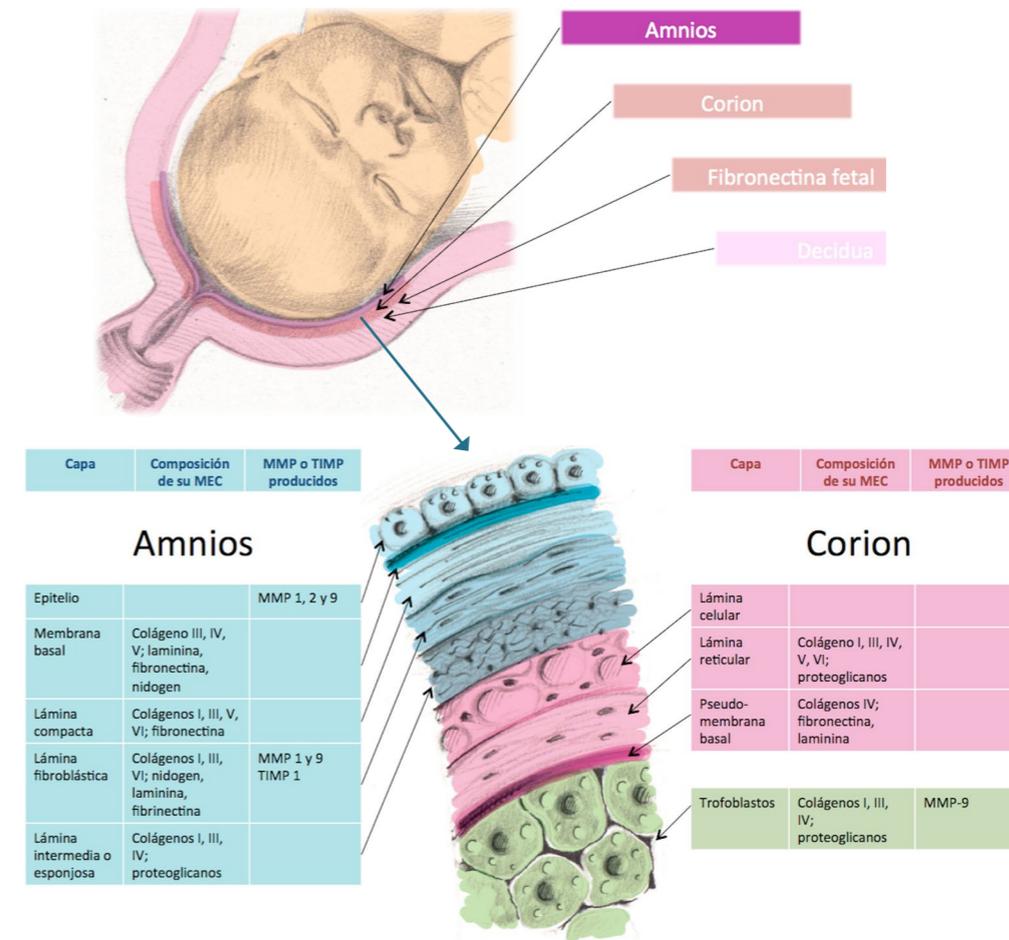
Normalmente las membranas ovulares se rompen a término, hacia el final de la fase activa del trabajo de parto o durante el expulsivo. La rotura prematura de las membranas ovulares (RPM) se define como la ruptura de la membrana amniocorial antes del inicio del trabajo de parto. Afecta al 10% de los embarazos del segundo y tercer trimestres. Siete por ciento ocurre a término y un 3% se produce antes de las 37 semanas. En ambas circunstancias existe un mayor riesgo de morbilidad infecciosa para la madre, el feto y el recién nacido. La RPM de pretérmino contribuye con un tercio de los partos prematuros y constituye por este motivo una de las principales causas de morbilidad perinatal y secuelas infantiles, debido a la cohabitación del feto con un entorno inflamatorio y a las complicaciones neonatales derivadas del parto prematuro al que invariablemente se asocia.

2. Fisiopatología

Las membranas ovulares están constituidas por el amnios y corion. El amnios es una capa compuesta de un epitelio simple, avascular, de origen ectodérmico y una membrana basal elástica y altamente resistente. El corion contiene varias capas celulares asociadas a una trama colágena muy prominente, rica en vasos sanguíneos, que se adhiere estrechamente a la decidua capsular mediante varias glicoproteínas, entre las cuales destaca la fibronectina oncofetal. Entre ambos epitelios yace una variación de matriz extracelular denominada capa esponjosa, que permite al amnios conservar algún grado de movilidad sobre el corion fijo. Las membranas fetales son ricas en colágeno de los tipos I, III, y V, responsables de la gran resistencia y elasticidad de las membranas, especialmente durante el período de pretérmino. El colágeno del tejido conectivo amniocorial es degradado por colagenasas y un grupo de enzimas intersticiales denominadas metaloproteinasas de la matriz (MPM), cuya acción es a su vez inhibida por proteínas conocidas como inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (ITMP), ver Figura 20.

La función de las membranas ovulares consiste en contener in situ el líquido amniótico, el feto y el cordón umbilical, aislándolos de factores externos tales como la población microbiana cérvico-vaginal. Además, poseen un activo rol en la compleja interacción fisiológica que ejerce con la placenta, decidua, miometrio y cuello uterino (activación coriodesidual, uno de los componentes de la vía terminal común del parto) dando origen a manifestaciones fisiológicas como el parto de término o patológicas como el **síndrome de parto prematuro (trabajo de parto prematuro que sigue al síntoma/ amenaza de parto de pretérmino, la insuficiencia cervical y la RPM de pretérmino**, los que tienen vertientes etiopatogénicas comunes).

Figura 20. Representación esquemática del amnios y el corion, la composición de su matriz extracelular (MEC) y el sitio de mayor expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y su regulador principal, el inhibidor tisular de las MMPs (TIMP-1)



3. Diagnóstico de la RPM de pretérmino. Clínica y exámenes complementarios.

- Historia relatada por la paciente en el 90% de los casos:** pérdida súbita, abundante e incontenible de líquido transparente (pretérmino) u opalescente (término) por los genitales externos, con olor a cloro o semen.
- Examen de genitales externos:** puede observarse una cantidad variable de líquido amniótico (LA) escurriendo en forma espontánea a través del introito. La maniobra de Valsalva y/o la movilización del polo fetal que ocupa la pelvis materna pueden ayudar a revelar este signo. El tacto vaginal debe evitarse para disminuir el riesgo de infección, a menos que la paciente se encuentre en trabajo de parto. El lapso entre la rotura de las membranas y el comienzo del trabajo de parto se denomina período de latencia; un 90% de las pacientes a término ha iniciado su trabajo de parto después de una latencia de 18-24 h, mientras que en pacientes de pretérmino sólo el 50% ha comenzado a experimentar contractilidad uterina regular en el mismo período.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web

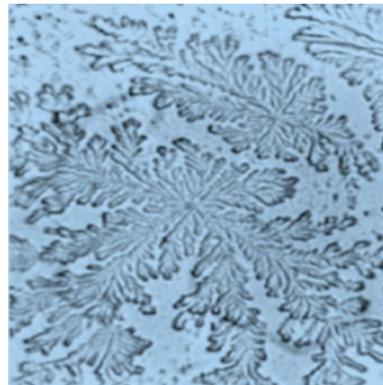


Boletín Perinatal
 Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>
 Twitter.com/cedip
 facebook.com/cedip
 youtube.com/cediptv



3. **Especuloscopia:** permite observar el escurrimiento de LA por el orificio cervical externo (OCE) del cuello uterino, con o sin las maniobras referidas previamente. La presencia de este signo hace innecesaria la utilización de otros exámenes de laboratorio destinados a establecer el diagnóstico de RPM. La ausencia de este signo obliga a tomar muestras para tests diagnósticos adicionales desde el fondo de saco vaginal posterior (ej: test de cristalización, ver más adelante). La especuloscopia también puede aprovecharse para estimar el grado de dilatación cervical, descartar un prolapso de cordón (especialmente en casos de RPM con presentación podálica o transversa), establecer la presencia concomitante de metrorragia, tomar muestras para cultivo de gonococo o chlamydia en población de riesgo o en presencia de una cervicitis mucopurulenta y obtener muestras destinadas a establecer si existe madurez pulmonar fetal. Una relación Lecitina/ Esfingomielina > 2 y/o fosfatidilglicerol detectable (después de las 30 semanas de edad gestacional) está(n) asociado(s) a un muy bajo riesgo de distrés respiratorio del recién nacido. En pacientes sin trabajo de parto se recomienda también tomar una muestra para cultivo de estreptococo grupo B desde la región vaginoperineal. Un 16-20% de la población de embarazadas es portadora crónica del germen.
4. **Test de la cristalización:** consiste en la obtención de una muestra desde el fondo de saco vaginal posterior, la cual se deja secar sobre un portaobjeto. Con un microscopio en aumento menor o mediano debiera observarse una arborización en hoja de helecho muy característica del LA (ver Figura 21). El meconio fluido y cantidades moderadas de sangre no modifican la positividad del test, cuya sensibilidad alcanza al 90-95%, con una tasa muy reducida de falsos positivos generalmente atribuibles a la presencia de semen, mucus cervical o huellas digitales en el portaobjeto. El test es útil a cualquier edad gestacional. Los falsos negativos (5-10%) pueden deberse a muestras inadecuadas, la contaminación excesiva con sangre o a una observación prematura.

Figura 21. Test de cristalización: apariencia en hoja de helecho ("ferning")



5. **Test de nitrazina (pH):** se basa en el viraje en el color (de amarillo a azul) que sufre una cinta reactiva de nitrazina expuesta a un líquido alcalino (pH mayor de 7). El pH normal de la vagina durante el embarazo es de 4 a 5.5, mientras que el LA tiene normalmente un pH de 7 a 7.5. Aunque el test tiene una sensibilidad de alrededor de 90%, sus falsos positivos pueden llegar a hasta un 20% y son la consecuencia de contaminación con orina, semen, sangre, mucus cervical, soluciones antisépticas, gel para ultrasonido y la presencia de vaginosis bacteriana. Los falsos negativos alcanzan el 10%.

6. **Ultrasonido obstétrico.** La observación de un **volumen de LA reducido** o ausente apoya el diagnóstico de RPM cuando la historia de la paciente es sugerente. Sin embargo, especialmente si la historia clínica es confusa, deben descartarse otras causas asociadas a oligoamnios tales como la **restricción del crecimiento fetal, malformaciones del tracto urinario** (agenesia o displasia renal fetal bilateral, la presencia de valvas uretrales posteriores con megavejiga en fetos masculinos) y **tratamiento contemporáneo con anti-inflamatorios no esteroideos** por parte de la paciente (especialmente ibuprofeno y ketoprofeno), los que inducen un oligoamnios transitorio. Por otro lado, la presencia de un volumen normal de líquido amniótico no necesariamente descarta el diagnóstico de RPM, especialmente en pacientes con antecedente de polihidroamnios. De hecho, cerca de la mitad de las pacientes con RPM tiene al menos un bolsillo de LA > 2 cm al ingreso. El ultrasonido ofrece además una excelente oportunidad para estimar la edad gestacional (en ausencia de FUR segura y confiable y/o ecografías de la primera mitad del embarazo) y el peso fetal, diagnosticar la presentación, valorar la viabilidad, la condición biofísica y la anatomía del feto, establecer algunas características de la placenta y del cuello uterino y guiar la realización de procedimientos diagnósticos como la amniocentesis.
7. **Otros métodos diagnósticos.** En algunos casos excepcionales es útil recurrir a la inyección intra-amniótica de índigo carmín o Azul de Evans, asociado a la colocación de un tampón vaginal por las siguientes horas para documentar el escurrimiento de la tinción azulada hacia el tracto genital inferior. No debe usarse el azul de metileno porque puede causar metahemoglobinemia fetal. Otras pruebas propuestas para ayudar a establecer el diagnóstico de RPM son el examen en secreciones vaginales de compuestos como la fibronectina oncofetal, prolactina, alfa feto-proteína, diamino-oxidasa, etc. Algunos métodos validados se encuentran disponibles comercialmente en algunos países latinoamericanos en la forma de kits de detección rápida (ejemplos: alfa-microglobulina-1 placentaria y IGFBP-1, o proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina, ambas residentes naturales del LA).
8. **Diagnóstico diferencial.** Existen varias situaciones que pueden simular clínicamente una RPM. Las más frecuentes son la incontinencia de orina, leucorreas y la eliminación del tapón mucoso. La entrevista con la paciente y el examen clínico resuelven la duda diagnóstica en la gran mayoría de los casos.

Condiciones clínicas predisponentes. En la evaluación clínica de la paciente debe considerarse que hay condiciones que suelen precederla o hacerla más probable. Estas situaciones se listan en la Tabla 11:

Tabla 11. Factores de riesgo para el desarrollo de RPM de pretérmino

1. Antecedente de RPM y parto prematuro en embarazo previo y acortamiento patológico del canal cervical en el segundo trimestre del embarazo actual
2. Metrorragia durante la segunda mitad del embarazo actual
3. Infección intrauterina subclínica en el embarazo actual
4. Consumo crónico de tabaco durante el embarazo actual
5. Otras: DIU in situ, vaginosis bacteriana, polihidroamnios, embarazo gemelar, enfermedad periodontal, etc.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



4. Consecuencias de la RPM de pretérmino en la madre, el feto y el recién nacido

1. **Corioamnionitis clínica:** es la manifestación séptica materna de la infección intrauterina. Se presenta con una frecuencia de 10 a 30% entre las 24 y las 34 semanas. El diagnóstico se establece cuando existe:
 - a. Elevación de la temperatura axilar igual o mayor de 38°C acompañado por dos o más de los siguientes síntomas y signos:
 - b. Taquicardia materna, leucocitosis materna mayor de 15.000 células/mm³, taquicardia fetal y **especialmente sensibilidad uterina anormal y secreción purulenta por el orificio cervical externo** (criterios de Gibbs).
 - c. Exclusión fehaciente de un foco extrauterino

Debido a que el diagnóstico de corioamnionitis clínica se acompaña de la decisión de interrumpir el embarazo, es necesario extremar la certeza cuando esta decisión es planteada en el contexto de un embarazo de pretérmino. Proponemos que la fiebre, la sensibilidad uterina a la palpación o entre contracciones –si las hubiere-, la visualización de líquido amniótico turbio o de mal olor escurriendo a través del OCE y la clara exclusión de un foco extrauterino constituyen criterios esenciales para plantear con confianza el diagnóstico. Ante cualquier duda **es mandatorio realizar una amniocentesis** para corroborar la existencia de un foco infeccioso intrauterino. El diagnóstico se confirma a las pocas horas con una tinción de Gram positiva para gérmenes, un recuento de glóbulos blancos superior a 50/mm³ y una glucosa bajo 10 mg/dL en LA. La confirmación microbiológica suele tardarse al menos 48 h o más, por lo que no incide de un modo sustancial en la confirmación rápida que requiere el diagnóstico de corioamnionitis clínica. Los gérmenes más frecuentemente aislados son el *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, especies anaerobias, estreptococo grupo B, Lactobacilo, *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, así como *Candida albicans* en casos de dispositivo intrauterino en cavidad y cerclaje cervical. En nuestro medio, un 15 a 30% de las veces el cultivo resulta ser polimicrobiano. La forma subclínica de la corioamnionitis suele denominarse infección intra-amniótica o invasión microbiana de la cavidad amniótica.

Después de realizado el diagnóstico de corioamnionitis clínica, el embarazo **debe interrumpirse en un plazo no mayor a las 12-24 h, idealmente mediante la inducción del parto** si no existen contraindicaciones. Al momento del diagnóstico debe iniciarse la **administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro** para prevenir la extensión del proceso infeccioso más allá del foco uteroplacentario (Panel D). Esquemas de probada eficacia son ampicilina 2 g IV c/6 h + gentamicina 3-5 mg/kg IV en dosis única diaria. Penicilina + gentamicina + metronidazol (o clindamicina) IV es una alternativa de segunda línea apropiada. La extensión de la terapia es variable. En nuestro centro los antimicrobianos se suspenden a las 24-48 h post-parto si la evolución de la paciente es satisfactoria, lo que suele ser la norma si el embarazo se ha interrumpido en forma oportuna. Los esquemas farmacológicos y su duración así como el soporte en unidades clínicas especiales se modificarán de acuerdo al curso clínico de la enfermedad. Nótese que eritromicina o azitromicina no forman parte de estos esquemas porque el objetivo no es la prolongación del embarazo.

2. **Desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI).** Ocurre en alrededor del 2-5% de los casos de RPM de pretérmino versus un 0,8% de frecuencia en pacientes con trabajo de parto prematuro y membranas íntegras. Debe sospecharse en presencia de una metrorragia asociada a hipertono o contractilidad uterina taquisistólica, con

compromiso fetal (disminución o ausencia de movimientos fetales) y/o materno (dolor abdominal y signos de compromiso hemodinámico).

3. **Respuesta inflamatoria fetal sistémica ("FIRS", en inglés).** Consiste en el desencadenamiento de una respuesta inmunológica, hematológica, cardiovascular, suprarrenal, y de la carcasa fetal, destinada a hacer frente a insultos externos, tales como infecciones bacterianas, virales, o nutricionales. Se define como una interleuquina-6 mayor a 11 pg/mL en plasma fetal. La respuesta puede ser modulada, armónica y eficaz en cuyo caso el embarazo eventualmente puede seguir su curso. Sin embargo, la mayor parte de las veces el síndrome se presenta como un cuadro fetal agudo con compromiso multisistémico y un aumento masivo de mediadores de la inflamación en la circulación fetoplacentaria, condicionando la aparición de contractilidad uterina, rotura de las membranas, cambios cervicales y, eventualmente, el desarrollo de daño tisular fetal/neonatal, especialmente en el cerebro -leucomalacia periventricular- y el pulmón -distrés crónico y displasia broncopulmonar- y muerte perinatal.
4. **Muerte fetal.** Se presenta en el 2% de los casos. La frecuencia es de 1% cuando la RPM ocurre después de las 24 semanas y se eleva al 15% cuando ocurre antes de las 24 semanas. La muerte fetal en el contexto de una RPM se presume la consecuencia de infección fetal, FIRS, DPPNI, restricción de crecimiento y accidentes del cordón, pero un porcentaje significativo de los casos que se estudian (30-50%) termina sin que logre dilucidarse la causa.
5. **Complicaciones neonatales y del niño.** Derivan de la prematuridad y los accidentes asociados a la RPM de pretérmino, FIRS y patología infecciosa. Las más frecuentes son el distrés respiratorio, la sepsis neonatal y la asfixia perinatal. En el niño pueden desarrollarse complicaciones tales como parálisis cerebral, déficits cognitivos, patología pulmonar intercurrente sobre un pulmón displásico crónico, etc. Los niños nacidos prematuramente tienen también mayor riesgo de desarrollar condiciones neurológicas crónicas (epilepsia) y de morir durante la vida adulta.
6. **Complicaciones propias de la RPM del segundo trimestre (14-24 semanas).** Hipoplasia pulmonar y deformidades ortopédicas o síndrome de compresión fetal (ver más adelante).

5. Enfrentamiento clínico de la RPM entre 24 y 34 semanas

La paciente con RPM de pretérmino tiene indicación de hospitalización para identificar precozmente algunos signos asociados a morbilidad infecciosa materna y fetal (infección intrauterina subclínica) vigilar estrechamente la unidad fetoplacentaria y detectar el desarrollo de complicaciones agudas asociadas a la RPM (DPPNI y prolapso de cordón) de tal manera de ofrecer la interrupción del embarazo en el momento oportuno. Los pilares del tratamiento de la RPM de pretérmino son 4:

1. **La administración de corticoides** para disminuir el riesgo de muerte y las complicaciones neonatales asociadas a la prematuridad (Panel A)
2. Intentar en lo posible un **manejo expectante** que permita al feto experimentar la maduración de sus órganos hasta las 32-34 semanas de embarazo
3. El **tratamiento antibiótico profiláctico** rutinario, para disminuir la morbilidad infecciosa materna y patologías neonatales asociadas a la infección intrauterina ascendente, así como algunas complicaciones derivadas de la prematuridad que se benefician de los 3 ó 4 días adicionales de período de latencia atribuibles a los antimicrobianos (Panel D)
4. **La administración de sulfato de magnesio** para disminuir en un 30-40% el riesgo de parálisis cerebral moderada y severa entre los sobrevivientes (ver más adelante). El colegio americano de obstetras y ginecólogos sugiere que esta intervención se utilice < 33 semanas de gestación.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Manejo clínico inicial

Toda paciente con RPM de pretérmino debe ser hospitalizada observando las siguientes recomendaciones:

1. Proceder a recuperar fielmente el relato clínico de la paciente y realizar los tests necesarios para obtener **certeza diagnóstica**. Si el diagnóstico es dudoso, hospitalizar por 24 horas con apósito genital e indicar deambulación para documentar el escurrimiento de líquido amniótico sobre el apósito. La ausencia de débito de LA por vagina y un volumen normal en la cavidad uterina permiten autorizar el alta de la paciente al día siguiente. Cabe hacer notar que una pequeña fracción de pacientes con RPM "sella" las membranas, para comportarse de un modo parecido a aquellas pacientes que nunca sufrieron la complicación.
2. Entregar información acerca de la enfermedad, el tratamiento basado en un balance entre el riesgo de infección y la prematuridad y sus consecuencias. Obtener los **consentimientos** que correspondan por parte de la paciente.
3. Evaluación materna y fetal clínica al ingreso, para descartar condiciones que aconsejen la **interrupción del embarazo** (Tabla 12).

Tabla 12. Circunstancias que pueden impedir la instalación o la prolongación del manejo expectante en pacientes con RPM de pretérmino

1. Edad gestacional \geq 34 semanas
2. Corioamnionitis clínica
3. Confirmación bioquímica de madurez pulmonar fetal con feto > 31 semanas y estimación de peso fetal > 2.000 gramos
4. Infección intra-amniótica o corioamnionitis subclínica demostrada, con feto > 30-32 semanas (ver Tabla 3)
5. Deterioro de la unidad feto-placentaria
6. Malformación fetal incompatible con la vida
7. Enfermedad materna o fetal que se beneficie de la interrupción del embarazo

4. **No practicar tacto vaginal** en ausencia de trabajo de parto. Considerar evaluación sonográfica cervical si hay dudas.
5. Se recomienda solicitar los siguientes **exámenes al ingreso**: ecografía, perfil biofísico, registro basal (monitoreo no estresante) sobre las 26-28 semanas, recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva en sangre periférica y urocultivo para descartar una bacteriuria asintomática concurrente.

Manejo clínico durante la hospitalización

1. **El manejo expectante** considera las siguientes actividades clínicas:
 - Control de signos vitales maternos cada 6 horas
 - Control obstétrico cada 6 horas

- Apósito genital para evaluar las características de la descarga vaginal (cantidad, color, olor del LA)
 - Evaluación periódica (2 veces por semana) de **signos precoces de infección y de la unidad fetoplacentaria** (recuento de blancos > 15.000/mm³, proteína C reactiva elevada o en ascenso, perfil biofísico con oligoamnios y sin movimientos respiratorios y registro basal no reactivo. Debe vigilarse también la aparición de contractilidad uterina subclínica, DPPNI, vasa previa y prolapso de cordón). Educar a la paciente con respecto a los signos y síntomas asociados a estas complicaciones para que participe en su identificación precoz.
2. **Practicar una amniocentesis si hay sospecha de infección intrauterina**. Un tercio de las pacientes con RPM es portadora de una invasión microbiana de la cavidad amniótica, por lo que algunos centros practican el procedimiento al ingreso de la paciente en forma rutinaria.
 3. **Corticoides y antibióticos desde el ingreso**, según Panel A. Los corticoides disminuyen la mortalidad neonatal y la frecuencia de la gran mayoría de las complicaciones neonatales graves. Los antibióticos (Panel D) prolongan el período de latencia y contribuyen a disminuir la incidencia de distrés respiratorio neonatal y sepsis neonatal, así como otras complicaciones neonatales mayores. Es probable que los antibióticos contribuyan a impedir que ocurra una infección intrauterina ascendente (Figura 5) en pacientes sin invasión microbiana previa de la cavidad amniótica, ya que existe evidencia que muestra que una vez que los gérmenes han alcanzado la cavidad, su erradicación es excepcional a pesar de la antibioticoterapia agresiva. El panel D muestra las combinaciones antimicrobianas recomendadas. Nótese que eritromicina (activa contra *Ureaplasma urealyticum*, el germen más frecuentemente aislado) es común a dichos esquemas. La antibioticoterapia de rutina también disminuye la frecuencia de corioamnionitis clínica en la madre. Reportes recientes provenientes de congresos de Medicina de Urgencia del 2014 sugieren documentar la resistencia local a azitromicina, debido a que su amplio uso en los últimos 10 años ha generado una resistencia importante entre los gérmenes.
 4. **Neuroprotección fetal** mediante la administración de **sulfato de magnesio** en bolo de 4-6 g en 20-30 minutos y luego 1-2 g/h por 24 h en aquellos casos entre las 24 y las 33 semanas en los que se presume la inminencia del parto o la interrupción del embarazo dentro de las siguientes 12-24 h. Si el riesgo de parto desaparece o disminuye significativamente, se suspende la infusión de sulfato de magnesio. Aunque no existen investigaciones que hayan estudiado específicamente este escenario clínico, es posible que sea necesario administrar un segundo curso de sulfato de magnesio si la chance de un parto inminente < 33 semanas reaparece más tarde en el embarazo.
 5. Administrar **profilaxis intraparto con penicilina IV o alternativas para la sepsis neonatal por estreptococo grupo B** según protocolo 2010 del CDC (Panel C), a menos que se disponga de un cultivo negativo para estreptococo grupo B al ingreso de la paciente (dentro de las últimas 4 semanas).
 6. Los tocolíticos **no están indicados** en pacientes con RPM de pretérmino manejadas expectantemente, salvo que la paciente presente contractilidad uterina inicial y deba ser trasladada a otro centro hospitalario.
 7. **Interrupción del embarazo** si se alcanzan las 34 semanas (o antes, si existe o se desarrolla alguna de las condiciones descritas en la Tabla 12). Existe un número creciente de centros que una vez comprobada la madurez pulmonar fetal interrumpe el embarazo a las 32 semanas. Esta decisión debe considerar la capacidad y resultados clínicos de las unidades neonatológicas locales y regionales.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



El período de latencia en pacientes con RPM de pretérmino e infección intrauterina suele ser breve, especialmente en los segmentos de edad gestacional superiores (> 30 semanas). Sin embargo, bajo las 30 semanas, su duración tiene una relación inversa con la edad gestacional. Un análisis simple de este grupo de casos invitaría a pensar que la inflamación en el LA es un estímulo suficiente para conducir al parto. Sin embargo, la **Tabla 6** ilustra la compleja naturaleza que puede adquirir la respuesta inflamatoria intrauterina dependiendo de su localización (cavidad y/o feto), intensidad/virulencia, oportunidad (edad gestacional) y mecanismos que aún están por descubrirse. En fetos inmaduros, la sola presencia de inflamación intra-amniótica puede ser insuficiente para predominar sobre las señales emanadas desde un feto no comprometido, para el que retrasar el inicio de la vía final común del parto en el miometrio, cérvix y membranas ovulares (en la **Tabla 6**, LA+ y **FIRS -**) es la ruta teleológica más atinente. En el lado opuesto encontramos la situación de un feto enfermo cuyos mediadores pro-inflamatorios exceden la quietud biológica propia de una cavidad amniótica limpia o predominantemente quiescente (en la **Tabla 6**, LA -, **FIRS +**).

En conjunto, esta data -obtenida de nuestras primeras observaciones acerca de la respuesta inflamatoria fetal sistémica- sugiere que el comando fisiopatológico crítico para promover el trabajo de parto reside en el feto y no en el miometrio, la decidua o las membranas ovulares, estructuras que operarían como instrumentos mediadores de respuesta a las señales provenientes del sistema inmuno-endocrinológico del feto (**Tabla 8**). Tal como debe reconocerse que existe un amplio número de descubrimientos por venir (uso de anti-inflamatorios, antagonistas de ciertos mediadores de la inflamación), también es posible afirmar que el conocimiento actual del síndrome de parto prematuro ha permitido enfrentar la enfermedad desde sus cimientos etiológicos tempranos (ej: medición de la longitud cervical entre las 18 y 24 semanas), para dejar de concentrarse en los eventos sintomáticos terminales e irreversibles. Para redondear la idea, podemos convenir en que algunos fetos enfermos de más de 30 semanas, se beneficiarán mucho más de un análisis clínico crítico que sugiera la idea de promover el parto, en lugar de obstinarse por conservar al feto en un ambiente que se ha vuelto hostil y que eventualmente puede incubar *in utero*, todas aquellas complicaciones que acompañarán al niño por el resto de su vida.

6. Enfrentamiento clínico de la paciente con RPM pre-viable

Las principales complicaciones de la rotura prematura de membranas entre las 15 y las 23 semanas son la infección materna, el aborto tardío, la muerte del feto o el recién nacido y un alto riesgo de secuelas pulmonares, neurológicas (especialmente hipoplasia pulmonar y leucomalacia periventricular en el recién nacido y parálisis cerebral a los 2 años y después) además de deformidades ortopédicas severas. El pronóstico y complejidad de estos escenarios requiere de la participación informada de los padres y especialistas respectivos.

a) Complicaciones maternas

Las complicaciones maternas son similares a aquellas que se presentan a otras edades gestacionales, pero tienen una incidencia mayor. La corioamnionitis clínica se presenta con una frecuencia promedio de 50%. La interrupción del embarazo asociada a terapia antibiótica parenteral se correlacionan con un excelente pronóstico materno en casos de infección materna sintomática y prácticamente han eliminado el riesgo de muerte materna debida a sepsis por corioamnionitis clínica.

b) Morbimortalidad perinatal y a largo plazo

La RPM del segundo trimestre se asocia con una sobrevida neonatal de 40-50%, la que tiene una relación directa con la edad gestacional al momento de la RPM así como al momento del parto. Las tasas de sobrevida sobrepasan discretamente un 10% en casos con RPM antes de las 20 semanas y fluctúan alrededor de un 60-70% en pacientes con RPM entre las 23 y las 24 semanas. La mortalidad perinatal

(50-60%) ocurre a expensas de muertes intrauterinas en un tercio de las veces y de muertes neonatales precoces en dos tercios de los casos.

El distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular cerebral, la sepsis neonatal y la enterocolitis necrotizante son las complicaciones más frecuentes entre los neonatos que sobreviven a los primeros días post-parto. En las semanas siguientes se puede hacer evidente el desarrollo de lesiones destructivas de la sustancia blanca cercana a los ventrículos laterales cerebrales. Aquellos fetos expuestos a oligoamnios prolongado presentan distintos grados de compresión y deformidades de extremidades y cabeza, con una frecuencia de alrededor del 10-20% en casos de latencia mayor a 4 semanas. Sin embargo, la complicación neonatal más característica de la **RPM pre-viable es la hipoplasia pulmonar**, la que se presenta como una insuficiencia respiratoria neonatal asociada a hipertensión pulmonar severa con una letalidad mayor al 70%. Los factores de riesgo independientes más importantes para predecir el desarrollo de hipoplasia pulmonar son la edad gestacional temprana de la rotura de membranas y la presencia de oligoamnios absoluto persistente. La mayor parte de las veces puede ser detectada por ultrasonido fetal mediante biometría pulmonar, torácica y Doppler de la rama distal de la arteria pulmonar derecha, pero su rendimiento (que no tiene valores predictivos positivos de 100%) impide considerar certeramente a un feto como viable o no viable.

Aproximadamente un 60% de los recién nacidos que sobreviven y se controlan al año de edad presentan un examen clínico normal. Entre los niños enfermos (40%), las patologías más frecuentemente detectadas son la enfermedad pulmonar crónica, anomalías del desarrollo y de órganos de los sentidos, parálisis cerebral e hidrocefalia.

c) Conducta sugerida en la RPM pre-viable

Las recomendaciones generales descritas anteriormente se aplican también a este grupo de pacientes. Una vez realizado el diagnóstico y solicitado el estudio complementario, la paciente se hospitaliza para vigilar la aparición de complicaciones maternas (corioamnionitis clínica) y fetales (asfixia fetal, prolapso de cordón, DPPNI). En pacientes con bajo riesgo de infección intrauterina se puede proponer el manejo ambulatorio con control cada 4-7 días para efectuar un ultrasonido, un recuento de blancos y PCR maternos y apoyo psicológico. Estos propósitos se traducen en las acciones clínicas delineadas en la **Tabla 13**.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

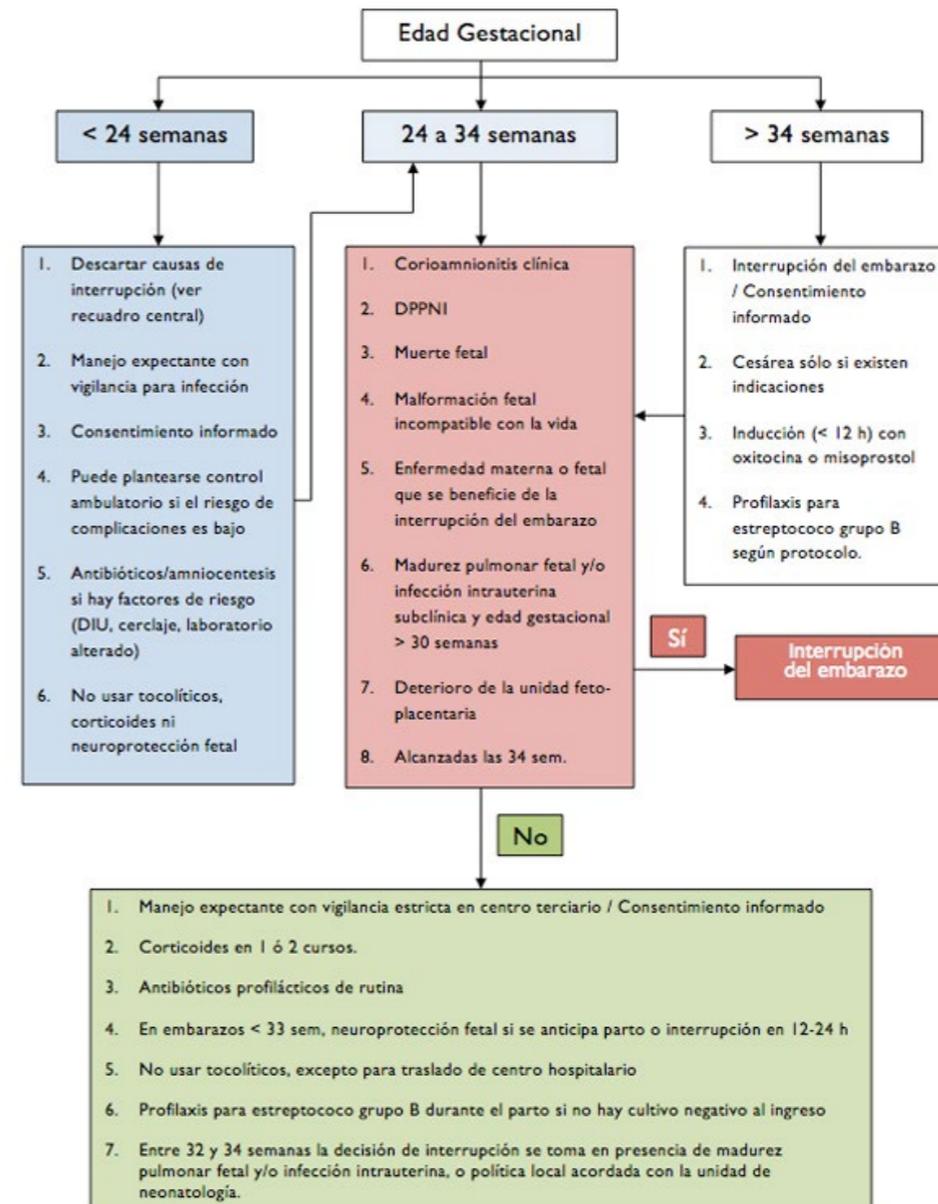


Tabla 13. Manejo de la paciente con una RPM pre-viable

1. Manejo inicial preferentemente en nivel terciario. Alta en casos seleccionados con bajo riesgo de complicaciones. Alcanzadas las 24 semanas se maneja como RPM de 24 a 34 semanas.
2. Informar ampliamente a la paciente acerca del pronóstico de su embarazo y del niño(a), especialmente del riesgo de muerte intrauterina y neonatal y del potencial desarrollo de complicaciones en el mediano y largo plazo. Hacerla participe de los esfuerzos por evitar complicaciones agudas mediante el reconocimiento de signos y síntomas claves (aspecto del líquido amniótico, percepción de contractilidad uterina, sensación febril, disminución de los movimientos fetales, etc.).
3. Evaluación ultrasonográfica destinada especialmente a estimar el volumen de líquido amniótico y valorar el riesgo de hipoplasia pulmonar. Si la definición anatómica fetal es pobre, puede considerarse practicar una amnioinfusión.
4. Control de signos vitales maternos y fetales en forma habitual, pero con énfasis en la búsqueda de infección (PCR y recuento leucocitario cada 3-4 días), DPPNI, modificaciones cervicales subclínicas, y accidentes del cordón umbilical.
5. Los corticoides y la neuroprotección fetal no deben utilizarse hasta las 24 semanas de gestación. La utilización de antibióticos es motivo de controversia. Utilizar factores de riesgo tales como la presencia de oligoamnios absoluto, presencia de DIU, PCR elevada, etc. Idealmente confirmar sospecha con amniocentesis (si se practica, puede solicitarse cariotipo además del estudio de infección). Los esquemas utilizados son similares a los descritos para la RPM de 24 a 32-34 semanas. Agregar fluconazol si hay DIU *in utero* o cerclaje.
6. No utilizar tocolíticos
7. Alcanzada la viabilidad, la presencia de trabajo de parto en fetos de menos de 1000 g genera controversia en relación a la vía de parto. Si se anticipa un parto rápido y el feto no se encuentra en riesgo de asfixia intrauterina, el parto vaginal de un feto de 600-1000 g en céfala se considera apropiado en la actualidad.

Resumen del manejo de la RPM de pretérmino entre las 24 y 34 semanas (Tabla y diagrama)

1. La rotura prematura de las membranas (RPM) es una complicación frecuente del embarazo y condiciona morbilidad infecciosa materna y complicaciones neonatales severas, especialmente si la RPM ocurre antes de las 34 semanas.
2. La RPM de pretérmino (24-34 semanas) forma parte del síndrome de parto prematuro, ocurre en el 2% de los embarazos y su manejo se basa en la administración de corticoides, antibióticos y la prolongación del embarazo (manejo expectante), idealmente hasta las 32-34 semanas. Cada vez que sea posible debe efectuarse neuroprotección fetal con sulfato de magnesio (parto inminente o interrupción del embarazo dentro de las siguientes 12-24 h).
3. La intervención más importante en las pacientes con RPM de 24 – 34 semanas es la administración de 12 mg de betametasona IM, repetidos a las 24 h, para reducir la mortalidad y morbilidad neonatal. Puede considerarse la administración de un segundo curso cercano al momento del parto si éste es anticipable.
4. Las pacientes con RPM de menos de 24 semanas pueden manejarse en forma expectante, aunque el pronóstico perinatal es adverso la mayor parte de las veces. No deben utilizarse corticoides, neuroprotección fetal ni tocolíticos. El manejo es altamente individualizado y puede incluir una fase ambulatoria controlada.
5. Es esperable que una fracción de las pacientes con RPM deba ser sometida a la interrupción del embarazo o la discontinuación del manejo expectante si se diagnostican o desarrollan condiciones tales como corioamnionitis clínica, DPPNI, deterioro de la función placentaria, malformación fetal incompatible con la vida, condiciones maternas o fetales que aconsejen la interrupción del embarazo, etc.
6. Toda paciente con RPM de pretérmino debe recibir progesterona profiláctica desde las 16 semanas en su siguiente embarazo para disminuir el riesgo de un nuevo parto prematuro



Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

- Twitter.com/cedip
- facebook.com/cedip
- youtube.com/cediptv

Capítulo 6

Prevenición del parto prematuro

El parto prematuro es un problema de salud pública complejo, cuya importancia ha derivado en numerosas estrategias para enfrentarlo en los niveles primario, secundario y terciario. Desde el control prenatal hasta la más sofisticada de las estrategias modernas debe lidiar con un problema central: la gran mayoría de los partos prematuros se presentan en pacientes sin factores de riesgo. Por esa razón, el descubrimiento progresivo de la etiopatogenia de la enfermedad ha entregado nuevas herramientas que se suman a aquellas que ya eran proporcionadas por nuestros sistemas de salud y cuyo mayor impacto habían ocurrido en el nivel terciario: la administración de corticoides, el traslado de pacientes a hospitales de complejidad apropiada y el dramático cambio en el pronóstico neonatal que de allí se deriva.

Hoy, esa realidad tiende a cambiar con la incorporación de medidas tendientes a prevenir la enfermedad, o más exactamente, a retardar su aparición, de tal forma de impactar en el resultado perinatal y no solamente en la mera prolongación del embarazo, que tal como hemos insistido a lo largo de este Boletín, no siempre es el curso más sabio de acción para la salud fetal y materna. A continuación resumiremos las que, a nuestro juicio, constituyen las medidas de "prevención" del parto prematuro más importantes (la mayor parte de estas sugerencias aparecen descritas en sus respectivos capítulos).

Tabla 14. Intervenciones destinadas a prevenir o disminuir el riesgo de parto prematuro

Intervenciones eficaces o potencialmente eficaces	1. Administración de progesterona desde las 16 semanas en pacientes con antecedentes de parto prematuro espontáneo
	2. Administración de progesterona en pacientes con un canal cervical < 25 mm en ecografía de rutina de 18-24 semanas
	3. Cerclaje en pacientes con historia de insuficiencia cervical y en pacientes con factores de riesgo y canal cervical < 25 mm
	4. Pesario en pacientes con cérvix corto
	5. Regulación institucional de las indicaciones de interrupción del embarazo entre las 35 y 38 semanas con el objeto de disminuir el parto prematuro tardío
	6. Conducir procedimientos de reproducción asistida de tal manera de transferir el mínimo de embriones (uno bajo los 36 años), de acuerdo a guías clínicas de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la Society for Assisted Reproductive Technology (SART)
	7. Pesquisa y manejo de la adicción al cigarrillo y drogas estimulantes. Requiere de participación de profesionales especializados y redes de apoyo.
	8. Pesquisa y tratamiento de la bacteriuria asintomática
	9. Pesquisa y manejo del estrés durante la segunda mitad del embarazo (laboral, familiar, endógeno)
	10. Pesquisa y tratamiento de la depresión durante el embarazo
	11. Intervención nutricional para evitar el embarazo con IMC < 19 y suplementación selectiva con omega-3 durante el embarazo
	12. Promover períodos intergestacionales mayores a 6 meses
	13. Pesquisa y tratamiento de la vaginosis bacteriana en pacientes con factores de riesgo
	14. En pacientes con velocimetría Doppler que demuestre aumento de la resistencia al flujo del territorio uteroplacentario en ecografía de 11-14 semanas, promover el uso de aspirina en dosis de 100 mg diarios
	15. Pesquisa y tratamiento eficaz de la enfermedad periodontal. Dos estudios randomizados han demostrado la utilidad de esta modalidad en población chilena.
Intervenciones ineficaces	1. Reposo en cama / Abstinencia sexual
	2. Tocolisis de mantención
	3. Cerclaje en pacientes con cérvix corto y sin factores de riesgo / Cerclaje en embarazos gemelares, con o sin cérvix corto
	4. Diagnóstico y tratamiento de infecciones o portación de gérmenes del tracto genital inferior (tricomonas, mycoplasmas, estreptococo grupo B, gonococo, chlamydia, etc.)
	5. Antibióticos en pacientes de la población general, o en grupos con fibronectina vaginal +, síntomas de parto prematuro, período intergestacional, etc.
	6. Monitorización periódica de la actividad uterina
	7. Control prenatal intensivo

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
 facebook.com/cedip
 youtube.com/cediptv



1. Intervenciones eficaces o potencialmente eficaces

1. Progesterona en pacientes con antecedente de parto prematuro espontáneo

- Iniciar progesterona natural vaginal cápsulas de 200 mg o gel 8% 90 mg diarios, o alfa-caproato de medroxiprogesterona 250 mg IM semanalmente desde las 16 semanas y hasta las 35-36 sem.
- Un 30-40% de las pacientes con antecedentes de parto prematuro tiene un canal cervical < a 25 mm, por lo que puede realizarse una medición al iniciar la terapia. Si el canal cervical es mayor de 25-30 mm, no es necesario seguimiento con cervicometría. Si es menor de 25-30 mm, puede plantearse seguimiento con cervicometría cada 2 semanas hasta las 24 sem. Discutir cerclaje si hay acortamiento significativo del canal o disminuye < 15 mm. Se mantiene progesterona.

2. Progesterona en pacientes de la población general, asintomática, con acortamiento de la longitud cervical < 25 mm entre las 18 y 24 semanas (screening)

- Cervicometría en el examen ultrasonográfico de rutina de 18-24 semanas
- Se indica progesterona desde el momento del hallazgo, en una modalidad similar a la descrita para (1), excepto que no se ofrece la forma oleosa.
- A la fecha no hay evidencia que sugiera eficacia en embarazos gemelares

3. Cerclaje en pacientes con historia de insuficiencia cervical

- Historia de **cerclaje de urgencia** en el segundo trimestre de un embarazo previo (16-28 sem) por cambios cervicales incidentales al examen obstétrico (insuficiencia aguda, ver características clínicas en siguiente párrafo)
- Historia de 2 o más **pérdidas del embarazo en el segundo trimestre** de un embarazo previo (abortos tardíos o partos prematuros extremos) en ausencia de contracciones uterinas relevantes y generalmente precedidas de síntomas vaginales vagos como aumento de la secreción vaginal, sensación de pesadez vaginal y/o sangrado "seroso".
- Se programa **cerclaje electivo** a las 12-14 semanas del embarazo actual previo ultrasonido de 11-14 semanas.
- Cervicometría cada 2 semanas hasta las 24 semanas. Discutir terapia con progesterona si hay acortamiento cervical significativo o canal cervical < 15 mm.
- Alternativamente puede iniciarse progesterona a las 14-16 semanas con cervicometría cada 2 semanas hasta las 24 semanas y plantear cerclaje si hay acortamiento cervical significativo o si la longitud del canal cervical disminuye a menos de 15 mm. Utilizamos esta modalidad si la historia de insuficiencia cervical no es categórica.

4. Pesario en pacientes con cérvix corto (< 25 mm). La función del pesario es alterar el eje del canal cervical, distribuyendo lejos del cérvix el peso del contenido uterino. Es probable que disminuya el calibre del canal cervical en la zona angulada, con lo que disminuye el ascenso de microorganismos. Un estudio randomizado español comparó el efecto del pesario versus manejo expectante en pacientes con un canal cervical < 25 mm, demostrándose una disminución significativa del parto prematuro de menos de 34 semanas en las pacientes usuarias de pesario (RR 0,18 0.08-0.37) <http://goo.gl/hUsfg>. Es necesario confirmar estos alentadores resultados y comparar su eficacia con aquella mostrada por el cerclaje y la progesterona en poblaciones de bajo y alto riesgo.

5. Programas ministeriales / regionales / institucionales destinados a disminuir la interrupción del embarazo de pretérmino tardío (35-37 semanas) que carezca de mérito clínico. Existen varios reportes que indican que estos programas son efectivos, ya sea mediante el uso de dictámenes y auditorías (hard way) o la instalación progresiva de políticas de vigilancia y recomendaciones clínicas (soft way). Uno de los grupos que ha publicado estos esfuerzos es el Ohio Perinatal Quality Collaborative y ésta una de sus publicaciones más contributivas <http://goo.gl/uNWRKb>.

6. Optimización del número de transferencias embrionarias en procedimientos de técnica de reproducción asistida para disminuir el número de embarazos gemelares. Esto es, conducir procedimientos de reproducción asistida de tal manera de transferir el mínimo de embriones (uno bajo los 36 años), de acuerdo a guías clínicas de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la Society for Assisted Reproductive Technology (SART).

7. Tratamiento de la adicción al cigarrillo y cocaína.

- El tabaquismo es un factor potencialmente modificable para parto prematuro, principalmente por su asociación con patologías como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, rotura prematura de membranas de pretérmino y RCIU. Sin embargo, después de ajustar el efecto de estos intermediarios, el tabaco mantiene una relación independiente con parto prematuro (aumento de 1.3 – 2.5 veces). Esta relación desaparece si la paciente deja de fumar en la primera mitad del embarazo. En Chile, un 20-30% de la población embarazada fuma en cantidades variables. Cerca de la mitad de las pacientes deja de fumar completamente durante el embarazo, pero un 50% retoma el hábito durante los meses siguientes al parto. Por desgracia, la mayor parte de estos datos son auto-reportados y es posible que las prevalencias sean mayores y las tasas de abstinencia menores.

La simple invitación a que la paciente deje de fumar es insuficiente. La mayor parte de las pacientes que dejarán de fumar durante el embarazo ya lo habrán hecho en la primera consulta. Esta fracción de pacientes corresponde mayoritariamente a aquellas fumadoras no adictas. El verdadero desafío corresponde al grupo de pacientes que no revela su hábito (hasta 50%) y aquellas con consumo problemático que necesitarán la ayuda de un equipo o programas especializados. La identificación de estas pacientes en la primera mitad del embarazo debe ser el primer paso para ofrecer a la paciente una rehabilitación ojalá definitiva, considerando que es improbable que exista un mejor argumento y estímulo que el embarazo para motivar el empeño de la mujer para abandonar su adicción. Una modalidad de intervención es comenzar con los contenidos breves y progresivos del "método de las 5 A", para lo cual se refiere al lector al sitio correspondiente de la secretaría de salud de Estados Unidos: <http://goo.gl/GS6gJ7>.

- La cocaína induce en el lecho placentario fenómenos similares a aquellos observados en pacientes con isquemia uteroplacentaria. Se asocia con preeclampsia, desprendimiento placentario, metrorragia de la segunda mitad del embarazo, parto prematuro y muerte fetal. Su tratamiento es difícil y requiere de desintoxicación, confinamiento e intervenciones por equipos especializados. El pronóstico de la enfermedad es tan complejo como la adicción al cigarrillo, pero con efectos sobre la salud materna y perinatal que son más severos, debido a las potentes perturbaciones multisistémicas de la droga y las alteraciones psiquiátricas que la acompañan, distanciando a la enferma de un elemento básico de la rehabilitación: el deseo por recuperar la salud. Referimos al lector interesado al documento "Substance use in pregnancy" de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá: <http://goo.gl/r6Nmoz>

8. Pesquisa y tratamiento de la bacteriuria asintomática

- Urocultivo al inicio del embarazo y entre las 24 y 28 semanas
- Tratamiento con agente activo según antibiograma por 10 días (nitrofurantoína, cefalosporinas)

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



- Un meta-análisis de 14 estudios mostró que el tratamiento de la bacteriuria asintomática redujo la incidencia de pielonefritis aguda y parto prematuro en un 75% y un 40% respectivamente

9. Reducción de factores ocupacionales que imponen estrés durante el embarazo

- Jornadas > 42 h por semana
- Permanecer de pie por más de 3 h al día
- Varios turnos nocturnos por semana
- Estrés /Violencia /Muy baja satisfacción laboral /Labores que sistemáticamente incluyen cargar más de 3-4 kg
- Solicitar cambio de actividad. La mayor parte de las legislaciones de nuestros países incluyen normativas especiales para el trabajo de pacientes embarazadas. La dirección del trabajo de Chile posee un portal en el que se especifican preguntas y respuestas en relación al tipo de trabajo que sugiere / recomienda / desaconseja para las mujeres embarazadas chilenas: <http://goo.gl/OFofjn>.

10. Tratamiento de la depresión y manejo del estrés. La depresión durante el embarazo se presenta con una frecuencia de 2-5%, con predilección por el segundo y tercer trimestres así como el período post-parto. Posee una asociación con parto prematuro tardío (RR 1.3). Aunque destinada a la depresión post-parto, la pesquisa puede realizarse utilizando la escala de Edimburgo, una encuesta simple de 10 preguntas. Un score de 12 o más identifica a la mayoría de las pacientes con depresión, las que deben ser derivadas de acuerdo a guías clínicas (en Chile forma parte las garantías explícitas en salud). Una versión en español de la escala puede obtenerse aquí: <http://goo.gl/qKoOwK>. El riesgo de suicidio en el embarazo (aproximadamente 1/2,000) se concentra en pacientes muy jóvenes, después de una muerte fetal, en el post-parto y en aquellas que padecen de adicciones concomitantes. Además de la mejoría sintomática de pacientes afectadas por estos trastornos del ánimo, hay evidencia que sugiere que el tratamiento oportuno de la condición se asocia con una disminución concomitante del riesgo de parto prematuro tardío, aunque el efecto es marginal. Estas intervenciones disminuirían el riesgo de que la paciente desarrolle depresión del post-parto. Un meta-análisis de Febrero de 2013 concluyó que las intervenciones psicológicas y psicosociales redujeron el riesgo de depresión post-parto en un 22%. Cabe destacar que aquellas intervenciones individualizadas (visita domiciliaria de matrona especializada y psicoterapia) fueron las que tuvieron mejor rendimiento (reducción del riesgo de 44% y 56% respectivamente) <http://goo.gl/H7Ys9O>, <http://goo.gl/euzq17>.

11. Intervenciones nutricionales

- Evitar estatus nutricional con IMC < 19 antes del embarazo
- Suplementación con omega-3. <http://goo.gl/CxcqyK>. Evidencia geoperinatal indica que habitantes de las islas Faroe en el Atlántico norte tienen embarazos más largos que en Dinamarca, país al cual pertenecen, probablemente debido a una elevada ingesta de ácidos grasos de cadena larga n-3 (omega-3) privilegiando la metabolización del ácido araquidónico en desmedro de la formación de prostaglandinas, con un efecto neto anti-inflamatorio. Este dato demográfico se correlacionó con un aumento de la concentración de ácidos grasos de cadena larga n-3 en los eritrocitos de las mujeres faroenses sobre las danesas continentales.

Varios estudios randomizados han sido realizados en diferentes partes del mundo para testear la hipótesis de que la ingesta de dosis 100 – 3,000 mg/día de omega-3 o aceite de pescado prolongan el embarazo, la mayoría de ellos con resultados positivos. El estudio más reciente, publicado a mediados del 2013 sobre 350 pacientes que ingirieron 600 mg de DHA o placebo, indica que las pacientes que recibieron DHA (77% de adherencia) tuvieron una gestación más larga, menos partos prematuros antes de las 34 semanas y un incremento

en el peso neonatal de 172 g y una reducción de un 80% en el número de días de hospitalización neonatal. Como ha sido constante para estudios que han utilizado ácidos grasos de cadena larga n-3, no se reportaron efectos adversos de importancia al consumirlos.

Es importante recalcar que, como toda intervención nutricional, los resultados están sujetos a numerosas variables (adherencia, estado nutricional de base, carencias específicas, grupo étnico, el uso previo de otras medidas profilácticas, etc.). En Chile se consumen en promedio 6.9 kg de pescado per cápita al año (es decir, algo menos de una porción semanal, 120 g, equivalentes a aproximadamente 400 mg de omega-3 en una porción de atún enlatado, 1,200 mg de omega-3 en una porción de salmón fresco y 600 mg de omega-3 en una porción de ostras). En una encuesta anónima realizada en Clínica Santa María a 75 mujeres embarazadas, notamos que casi un 80% de las encuestadas comía sólo una porción (67%) o ninguna porción (13%) de pescado o mariscos a la semana, lo que significa que nuestra población ingiere un promedio diario de omega-3 muy por debajo de las "recomendaciones" de diferentes organismos internacionales (200-400 mg/diarios). Por otro lado, el cubrir estos requerimientos con pescados o mariscos implicaría comerlos en cantidades no habituales, con el riesgo de que paralelamente se ingieran dosis variables de tóxicos contenidos en pescados como el mercurio y los bifenilos policlorados.

La disponibilidad de suplementos de DHA obtenidos a partir de plantas marinas no contaminadas es una opción razonable para poblaciones que consumen cantidades insuficientes de pescados y mariscos. Dichos suplementos contienen 200-400 mg de DHA y un comprimido adicional con los suplementos vitamínicos y de hierro habituales para mujeres embarazadas. Su administración debiera comenzar desde el cuarto mes, período en el cual se está desarrollando la diferenciación y migración neuronales, para dar paso luego a la sinaptogénesis y mielinización (24-26 semanas en adelante), procesos en los cuales el DHA y otros ácidos grasos son esenciales. Corresponde también al período en el que el útero comienza a poblarse de receptores de oxitocina y el cérvix y las membranas ya se han compactado para darle potencial funcionalidad a la vía final común del parto.

- Ácido fólico. Los niveles de folato sérico están disminuidos en pacientes con parto prematuro. Ello motivó un subanálisis del estudio FAST norteamericano para lo cual rescató información acerca de la extensión prenatal de la suplementación con ácido fólico y la correlación con la edad gestacional al parto, demostrando que cuando la paciente tenía más de un año de suplementación con folato la tasa de partos prematuros antes de las 28 semanas se redujo un 70% (0.27% a 0.04%) y 50% (0.27% a 0.16%) entre las 29 y 32 semanas de embarazo <http://goo.gl/hF3UrF>. Otros estudios han mostrado resultados conflictivos. Sin embargo, se sabe que la deficiencia de folato produce una disminución en la función de neutrófilos y macrófagos, lo que explicaría la especial asociación entre déficit de folato y partos prematuros bajo las 28 semanas, es decir, aquellos particularmente asociados con infección intrauterina.
- Agentes probióticos. Aunque aún no se han publicado estudios que evalúen adecuadamente el efecto de probióticos (por ejemplo, Lactobacilos orales o vaginales) sobre el síndrome de parto prematuro o alguna de sus condiciones constituyentes, es posible que su efecto directo sobre las floras gastrointestinal / vaginal o sus propiedades inmunomoduladoras modifiquen el curso de los circuitos etiopatogénicos que hemos discutido previamente.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



12. Evitar períodos intergestacionales menores a 6 meses, los que aumentan el riesgo de parto prematuro y otras complicaciones del embarazo.

13. Búsqueda de vaginosis bacteriana en pacientes con y sin factores de riesgo

- Estudios norteamericanos han establecido que la pesquisa de la vaginosis bacteriana en poblaciones de bajo riesgo y el tratamiento local con óvulos vaginales no han disminuido el riesgo de parto prematuro.
- Estudios bien diseñados en poblaciones de riesgo y antibióticos sistémicos han logrado obtener resultados positivos.
 - Realizar tinción de Gram vaginal en el primer trimestre o segundo trimestre temprano de pacientes con factores de riesgo para parto prematuro. Utilizar score de Nugent como método diagnóstico.
 - En casos de vaginosis bacteriana (score > 6), administrar metronidazol oral 250 mg cada 8 h por 7-10 días + eritromicina oral 500 mg c/8 h (azitromicina oral 500 mg / día) por 7-10 días.
- Un estudio publicado en el Lancet en 2003 probó el efecto de pesquisar vaginosis bacteriana y flora vaginal anormal asintomáticas con tinción de Gram entre las 12 y 22 semanas. Aquellas con Gram anormal recibieron clindamicina 300 mg c/8 h por 5 días, logrando reducir significativamente la frecuencia de aborto tardío y parto prematuro (16% a 6%).

14. Doppler arterias uterinas < 16 semanas para identificar pacientes candidatas a tomar aspirina 100 mg/día y reducir el riesgo de parto prematuro (RR 0.35, 0.22-0.57) y otras patologías obstétricas. Esta data es la más completa en relación al tema y fue publicada por Bujold y Nicolaides el 2013 (ver full text <http://goo.gl/jTnC5R>). Tal como fue descrito en el capítulo dedicado a la etiopatogenia del síndrome de parto prematuro, la transformación fisiológica de la arteria espiral por parte del citotrofoblasto extraveloso comienza a las 8-10 semanas y se completa a las 20, de tal manera que la velocimetría Doppler de las arterias uterinas entre las 12 y las 14 semanas podría mostrar anomalías que aún se encuentran en etapa de desarrollo y son por tanto potencialmente reversibles si se instala una terapia que corrija el defecto para permitir la invasión citotrofoblástica hasta la porción miometrial de las arterias del lecho placentario. Los resultados reportados por este artículo están en concordancia con la historia histopatológica del síndrome.

15. Tratamiento efectivo de la enfermedad periodontal. Evidencia obtenida a partir de varios estudios internacionales y, particularmente, de 2 ensayos aleatorios en Chile, sugieren que el tratamiento efectivo de la gingivitis y la periodontitis durante el embarazo reducen significativamente el riesgo de parto prematuro. Sin embargo, hay estudios randomizados que han sido incapaces de replicar estos resultados. La asociación satisface varios criterios de plausibilidad, por lo que es posible que uno o más de los siguientes hechos expliquen las discrepancias encontradas:

- a. Inconsistencia en la definición de la enfermedad
- b. Algunos estudios han utilizado técnicas que no han logrado resolver la enfermedad dental, por lo que no es esperable que exista un impacto en la frecuencia de parto prematuro
- c. La presencia de factores de riesgo comunes para enfermedad periodontal y parto prematuro pueden haber diluido el efecto del tratamiento de la enfermedad (el tabaquismo crónico no se modifica con el tratamiento de la gingivitis / periodontitis)
- d. La magnitud de la asociación requiere de estudios clínicos con un mayor número de casos para poder probar el efecto del tratamiento (poder estadístico insuficiente)

Se aconseja que las pacientes embarazadas tengan al menos una visita al dentista con el objeto de mantener una salud oral adecuada. Las radiografías dentales se pueden realizar con protección abdominal y la anestesia no está contraindicada durante el embarazo.

2. Intervenciones ineficaces

En un intento por ofrecer alguna alternativa terapéutica a pacientes a las que se les podía ofrecer pocas acciones basadas en prácticas probadas, fue creciendo un número importante de indicaciones que parecían razonables pero que no han logrado demostrar su beneficio. Algunas de ellas pueden considerarse incluso como peligrosas o de bajo impacto práctico. Aquí resumimos algunas, sin que necesariamente nos oponamos a su utilización en ausencia de evidencia que las respalde, pero llamando la atención sobre aquellas cuyo uso puede derivar en la aparición de complicaciones severas.

1. **Reposo absoluto.** Eficacia no demostrada. Riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Atrofia muscular y osteopenia en casos de reposo prolongado.
2. **Abstinencia sexual** en pacientes con riesgo de parto prematuro. Estudio del Network de Medicina Materno-Fetal muestra que el coito no aumentó el riesgo de parto prematuro, pero sí el número de parejas sexuales durante la vida de la mujer. También se ha asociado un incremento en el riesgo de parto prematuro cuando la actividad sexual ocurre en el contexto de ciertas infecciones vaginales. En pacientes con RPM de pretérmino y aquellas con insuficiencia cervical (con o sin cerclaje) no existe data que permita hacer una recomendación a favor o en contra de la actividad sexual. Creemos que la conducta sexual de las parejas es tan variable como las patologías o las condiciones terapéuticas en un determinado momento (ej: cerclaje con canal cervical de 30 mm de longitud vs. cerclaje desplazado con dilatación de 2 cm y membranas visibles), por lo que el buen juicio indicará el grado de restricción que corresponda a cada caso.
3. **Tocolisis de mantención.** Toda forma de tocolisis de mantención, especialmente por vía oral, no ha demostrado agregar beneficios a aquellos obtenidos con la administración aguda del tocolítico, por lo que su uso se desaconseja.
4. **Progesterona y/o cerclaje en pacientes con embarazo gemelar.** A la fecha, las dosis y rutas utilizadas para administrar progesterona en pacientes con embarazo gemelar no se han asociado con una disminución en la tasa de parto prematuro. El cerclaje hace una diferencia en los gemelos, con cérvix normal o corto: aumenta el riesgo de parto prematuro.
5. **Tratamiento de infecciones vaginales con el objeto de disminuir el riesgo de parto prematuro.** Incluye infecciones del tracto genital inferior por mycoplasmas genitales, estreptococo grupo B, vaginosis bacteriana sin factores de riesgo, tricomonas, gonococo, Chlamydia. Recordar que la mayoría de estas infecciones debe tratarse por razones de salud de la mujer y su entorno sexual, pero no porque su tratamiento resulte en una prolongación del embarazo.
6. **Tratamiento antibiótico en toda paciente con síntomas/trabajo de parto prematuro.** Más de una docena de estudios meta-analizados muestran claramente que la administración rutinaria de antibióticos al ingreso de pacientes con síntomas / amenaza / trabajo de parto prematuro no mejora el resultado perinatal. Ello no debe ser confundido con la correcta conducta de
 - a. Administrar penicilina como profilaxis para la sepsis neonatal por estreptococo grupo B (ver Panel B) en pacientes con riesgo inminente de parto prematuro,
 - b. Indicar profilaxis antibiótica de rutina en pacientes con RPM de pretérmino 24-34 semanas
 - c. Utilizar antibióticos terapéuticos en pacientes con corioamnionitis clínica y subclínica, independientemente del diagnóstico asociado (ver Panel D).
7. **Valoración de la actividad uterina.** Aunque la contractilidad uterina es indispensable para que ocurra un trabajo de parto prematuro, la evidencia ha demostrado que su valoración / monitorización domiciliaria en pacientes de alto

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



y bajo riesgo no se asocia con una disminución en la tasa de partos prematuros. Más aún, sólo se constató un aumento en el número de consultas de urgencia y pacientes más ansiosas como consecuencia del frecuente número de falsos positivos derivados del uso de diversos sistemas de monitorización de la actividad uterina.

8. **Tactos vaginales seriados.** La práctica de tactos vaginales seriados en pacientes con antecedentes de parto prematuro ha sido evaluada en estudios randomizados y meta-análisis, todos los cuales muestran su ineficacia para predecir el parto prematuro y, predeciblemente, para prevenirlo.
9. **Control prenatal intensivo.** El icónico estudio del March of Dimes (1993) comparando control prenatal normal versus control prenatal intensivo y especializado (controles más frecuentes, educación, tactos vaginales semanales en el segundo trimestre, etc.) no demostró ventajas de la modalidad alternativa. Otros estudios similares han alcanzado los mismos resultados.

Esta información está actualizada hasta Junio de 2014.

Paneles

Panel A: Administración de corticoides en pacientes con riesgo de parto prematuro entre las 24 – 35 semanas de embarazo

Un curso de corticoides es equivalente a:

1. Betametasona 12 mg IM inicial. Repetir dosis a las 24 horas ó
2. Dexametasona 6 mg IM cada 12 h por 4 dosis
3. No tiene contraindicaciones
4. La administración de un curso simple de corticoides se asocia con:
 - a. Muerte neonatal: RR 0.69 (0.58-0.81)
 - b. Síndrome de distrés respiratorio: RR 0.66 (0.59-0.73)
 - c. Hemorragia cerebroventricular: RR 0.54 (0.43-0.69)
 - d. Enterocolitis necrotizante: RR 0.46 (0.29-0.74)
 - e. Sepsis: RR 0.56 (0.38-0.85)

Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2, acceso en Febrero de 2014.

Comparado con un curso simple, la repetición de 1 a 3 cursos de corticoides se asocia con:

1. Reducción del síndrome de distress respiratorio: RR 0.83 (0.75 - 0.91), NNT: 17
2. Reducción de morbilidad neonatal severa: RR 0.84 (0.75 – 0.94), NNT: 30
3. Reducción del peso neonatal de 75 g, sin efectos a largo plazo

Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3, acceso en Febrero de 2014.

Puede evaluarse la necesidad de una **dosis de rescate** (similar al ingreso) si se anticipa parto espontáneo o interrupción del embarazo y han transcurrido más de 7-10 días desde el último curso de corticoides. Se aconseja no utilizar más de 3 cursos en total.

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



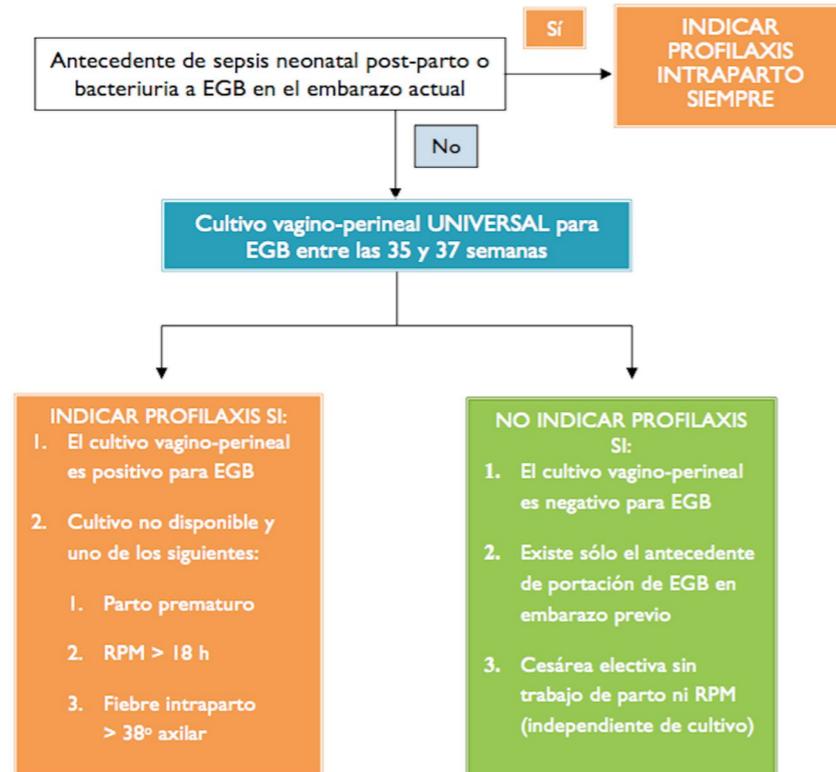
Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Panel B: Diagrama sugerido para la profilaxis intraparto para la sepsis neonatal por estreptococo grupo B (EGB).



ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS SUGERIDOS PARA LA PROFILAXIS INTRA-PARTO PARA LA SEPSIS NEONATAL POR ESTREPTOCOCO GRUPO B (Recomendación Center for Disease Control, revisión 2010, <http://goo.gl/VQ35fG>)

- 1 **Elección:** Penicilina G 5 mill U IV como dosis de carga, luego 2.5 mill U IV cada 4 h hasta el parto
- 2 **Alternativa:** Ampicilina 2 g IV como dosis de carga, luego 1 g IV cada 4 h hasta el parto
- 3 **Alternativa para pacientes alérgicas a la penicilina:**
 - a. Clindamicina 900 mg IV cada 6-8 h hasta el parto
 - b. Eritromicina 500 mg IV cada 6 h hasta el parto
 - c. Cefazolina 2 g IV como dosis de carga, luego 1 g IV cada 6-8 h hasta el parto (en pacientes con bajo riesgo de anafilaxis)
 - d. Vancomicina 1 gr IV cada 12 h hasta el parto (en pacientes con EGB resistente a alternativas)

Panel C: Neuroprotección con sulfato de magnesio en partos entre 24 – 32 semanas de embarazo

Beneficios. Los prematuros, y especialmente los prematuros moderados y extremos, tienen mayor riesgo de desarrollar una parálisis cerebral, perturbaciones motoras severas y cognitivas. Estudios observacionales y luego 5 estudios randomizados demostraron que la administración cercana al parto (6-24 h) en fetos prematuros de 24-32 semanas se asociaban con:

- a) reducción en la frecuencia de parálisis cerebral RR 0.68 (0.54-0.87)
- b) reducción de disfunción motora severa RR 0.61 (0.44-0.85)
- c) Número de tratamientos necesarios para prevenir 1 outcome: 63

Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3, acceso en Febrero de 2014

No se conoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción del sulfato de magnesio y la intensidad con la que ejerce su efecto según la etiología del parto prematuro. Hasta ahora se han propuesto acciones antioxidantes, reducción de citoquinas proinflamatorias, bloqueo de canales de calcio activados por glutamato, estabilización de membranas, aumento del flujo sanguíneo cerebral y prevención de fluctuación de presión arteriales regionales cerebrales.

Su dosis de carga es de 4-6 gramos endovenoso en 30 minutos, mientras que la dosis de mantención es de 1-2 gramos/hora endovenoso para ser administrada idealmente por 12-24 h en suero salino o Ringier-Lactato a un débito de 125 ml/hr. Puede administrarse un segundo curso si el embarazo continúa y reaparece la inminencia de un parto dentro de las siguientes 12-24 h.

La monitorización se realiza con balance hídrico, diuresis horaria por Foley, reflejos osteotendíneos profundos, frecuencia respiratoria y sintomatología referida por la paciente. Pueden solicitarse niveles plasmáticos de magnesio si se considera necesario en pacientes con reflejos erráticos y/o oliguria (ajustar dosis). Efectos adversos típicos: diaforesis, flushing, náuseas, cefalea y astenia por magnesio. Dado que cruza la barrera placentaria, en el feto disminuye discretamente la frecuencia cardiaca y su variabilidad.

Está **contraindicado** en pacientes con miastenia gravis, así como en pacientes con enfermedades de conducción cardiaca y compromiso miocárdico. La intoxicación por magnesio (depresión respiratoria) requiere de la administración de gluconato de calcio al 10%, 10 cc en 10 minutos.

Interacciones. Debe evitarse su utilización concomitante con otros bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino).

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



Panel D: Uso de antibióticos en RPM de pretérmino, trabajo de parto prematuro y corioamnionitis clínica.

ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO

A) Profilácticos o de rutina (sin infección intrauterina subclínica o estatus desconocido), manejo expectante

1. Eritromicina 250 oral mg cada 8 h por 10 días (Estudio ORACLE) ó
2. Ampicilina 1 g IV cada 6 horas + Eritromicina 250-500 mg IV cada 8 h por 48 h, luego ampicilina y eritromicina oral hasta completar 7 días. (Estudio NIH NETWORK)

Eritromicina puede reemplazarse por azitromicina 500 mg oral cada 24 h. Estos esquemas están destinados a prolongar el período de latencia en 3-4 días y proporcionar protección antimicrobiana al feto y a la madre. Se acompañan de la administración de corticoides y sulfato de magnesio como neuroprotector fetal.

B) Terapéuticos, con infección intrauterina subclínica, EG > 30-31 sem

Interrupción del embarazo. Según estudios de madurez pulmonar y severidad de la infección puede esperarse efecto de corticoides. Pueden utilizarse esquemas similares a los descritos en pacientes con corioamnionitis clínica. Estos esquemas están destinados a impedir la propagación de la infección desde la cavidad uterina en la madre. Probablemente disminuyan sepsis neonatal.

C) Terapéuticos, con infección intrauterina subclínica, EG 24-30 sem

1. Manejo expectante por prematuridad extrema. Evaluar caso a caso. Discutir con neonatología.
2. Ceftriaxona 1 gr c/12 h IV + Metronidazol 500 mg c/8 h IV + Eritromicina 500 mg c/6 h IV por 5 días, luego trasladar a esquema oral hasta completar 14 días en total o hasta que ocurra el parto + 24 h
3. Segunda línea: ídem pero metronidazol se reemplaza por clindamicina 900 mg c/8 IV

ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON AMENAZA/SÍNTOMA DE PARTO PREMATURO

1. No se utilizan de rutina, salvo en el contexto de profilaxis contra la sepsis neonatal estreptocócica
2. Si se identifica una infección intra-amniótica y la paciente detiene su contractilidad uterina (infrecuente), se utilizan los mismos principios descritos en B y C. La gran mayoría de estas pacientes reiniciará su contractilidad uterina espontáneamente, romperá membranas, desarrollará corioamnionitis clínica y resolverá su parto. No deben utilizarse tocolíticos. Pueden administrarse corticoides y neuroprotección fetal.

ANTIBIÓTICOS EN CORIOAMNIONITIS CLÍNICA (cualquier etiología):

1. Interrupción del embarazo en plazo de 12-24 h
2. Ampicilina 2 g IV c/6 h + Gentamicina 3-5 mg/kg IV en dosis única diaria, una vez realizado el diagnóstico y en el post-parto por 24-48 h
3. Segunda línea: Penicilina IV + Gentamicina IV + Metronidazol (Clindamicina) IV
4. Entre las 24 y las 30-32 semanas pueden agregarse corticoesteroides y sulfato de magnesio como neuroprotector fetal.

Estos esquemas están destinados a impedir la propagación de la infección desde la cavidad uterina en la madre y no pretenden prolongar el embarazo, por lo que no incluyen eritromicina o azitromicina. Sin embargo, su administración disminuye la frecuencia de sepsis neonatal.

CONSIDERACIONES GENERALES

1. Eritromicina IV puede reemplazarse por su forma oral si no hay alternativas, o por azitromicina oral 500 mg 1 vez al día.
2. *U. urealyticum* es sensible a eritromicina pero resistente a clindamicina. *M. hominis* es sensible a clindamicina, pero resistente a eritromicina. Por esa razón se ofrecen alternativas que pueden ajustarse al resultado del cultivo.
3. Los gérmenes anaerobios más frecuentes son *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus* y *Fusobacterium nucleatum*. Junto con *Listeria monocytogenes* y *Streptococo* grupo B son los gérmenes más agresivos para el feto.
1. El riesgo fetal también dependerá de la intensidad de la respuesta inflamatoria, edad gestacional y susceptibilidad individual. En general, consideramos que más de 500 blancos por mm³ en LA constituye una inflamación intrauterina severa. A mayor intensidad inflamatoria, mayor riesgo de daño tisular. La sustancia blanca periventricular cerebral y el tejido pulmonar se consideran blancos críticos.
2. En pacientes con RPM de pretérmino y portadoras de DIU o cerclaje cervical, el riesgo de inflamación intra-amniótica supera el 50%, con un tercio de ellas asociada a hongos, por lo que en esos casos debe asociarse fluconazol IV 200 mg c/12 h. Si el fluconazol parenteral no está disponible, pueden usarse 150 mg oral c/12 h. La candidiasis sistémica (rara) puede requerir el uso de una fungina como la caspofungina. Si el único agente infeccioso intrauterino es *Candida* spp (laboratorio confiable), mantener anti-fúngico y pueden suspenderse los antibióticos o mantener sólo eritromicina.
3. El manejo de pacientes con infección intrauterina subclínica antes de las 30-31 semanas es complejo y requiere un manejo individualizado y experto. La aparición de signos de corioamnionitis clínica o de signos que sugieran avance notorio del proceso inflamatorio intrauterino mediante una segunda amniocentesis deben promover la interrupción del embarazo luego de haber administrado corticoides y sulfato de magnesio (24-32 semanas)

Todas las recomendaciones aquí propuestas son de nivel B y C.

Post Test

Concurra a <https://cedip.typeform.com/to/HdkLkr> y disfrute respondiendo las preguntas para evaluar cuánto aprendió leyendo y explorando este Boletín Perinatal. ¡Suerte!

Enlaces útiles

Para informarse más acerca de los esfuerzos que se realizan en el Cedip-HPH y en otros centros del mundo para trabajar a favor de emprendimientos destinados a disminuir el parto prematuro o reducir su impacto, los invitamos a visitar:

- www.Cedip.cl
- www.Oms.org
- www.Marchofdimes.com
- www.Cdc.gov
- www.Medlineplus.gov
- www.prematurity.org
- <http://www.cdc.gov/Features/PrematureBirth/>
- <http://www.healthychildren.org/>

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos qr en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv

Lecturas recomendadas



- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113 Suppl :17-42. <http://goo.gl/LN3Lml>
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obs. Gynecol*. 1998;179(1):194-202. Available at: <http://goo.gl/uUuOUG>
- 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):135-176. <http://goo.gl/yEqUdK>
- The control of labor. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. *N Engl J Med*. 1999;341(9):660. <http://goo.gl/awpcrM>
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-175. <http://goo.gl/AkZRSe>
- Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. 2005;18(1):31-37. <http://goo.gl/Kn4IQk>
- McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1325-9. <http://goo.gl/clwOjW>
- Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-9. Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2014/06000/Predictive_Value_of_Cervical_Length_Measurement.7.aspx#P20.
- Mol BW, Schuerman FABA, van Lingen RA, van Kaam AHLC, Dijk PH, Kortbeek LM, et al. NVOG guideline development group. NVOG guideline threatened preterm labour. Available at: <http://nvog-documenten.nl/uploaded/docs/Dreigende%20vroeggeboorte.pdf>. Retrieved April 8, 2013.
- Salim R1, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1323-31. <http://goo.gl/waA7Wb>
- Haas DM1, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJM. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012 Oct 9;345:e6226. <http://goo.gl/P8cQli>
- Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Jun 19;9:23. <http://goo.gl/NfDRiN>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014 Feb;123(2 Pt 1):372-9. <http://goo.gl/xWp8rW>
- Orzechowski KM, Nicholas SS, Baxter JK, Weiner S, Berghella V. Implementation of a Universal Cervical Length Screening Program for the Prevention of Preterm Birth. *Am J Perinatol*. 2014 Apr 4. [Epub ahead of print]. <http://goo.gl/eXopxR>
- Suhag A, Sanapo L, Potti S, Berghella V. Prior ultrasound-indicated cerclage: what should the management be in the next pregnancy? *Obstet Gynecol*. 2014 May;123 Suppl 1:173S-5S. <http://goo.gl/8SBcqx>
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 6;6:CD004452. [Epub ahead of print] <http://goo.gl/EXM0FU>
- 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 Jun 5;6:CD002255. [Epub ahead of print] <http://goo.gl/WTAkgW>
- Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 5;2:CD004352. <http://goo.gl/1x9t5G>
- Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 8;5:CD002860. <http://goo.gl/xYgTNP>
- ACOG Committee Opinion No. 475:Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011 Feb;117(2 Pt 1):422-4. <http://goo.gl/Nj3NR7>
- Wapner R, Jobe AH. Controversy: antenatal steroids. *Clin Perinatol*. 2011 Sep;38(3):529-45. <http://goo.gl/Lnd7jl>
- Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal Corticosteroids in the Management of Preterm Birth: Are We Back

Where We Started? *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2012;39(1):47-63. <http://goo.gl/VqXpkm>

- Gómez R, Nien JK, Carstens M, Schepeler M, Medina L, Figueroa C, Romero R, Ortiz J. Rotura prematura de membranas, corioamnionitis y respuesta inflamatoria fetal. En: *Obstetricia, Donoso y Pérez Eds. Mediterráneo 2010*
- Abdelazim I a, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2013;39(6):1129-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718844>.
- Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J. Infect. Dis*. 1982;145(1):1-8. <http://goo.gl/KLLtEb>
- Nelson DM, Stempel LE, Zuspan FP. Association of prolonged, preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae. *J. Reprod. Med*. 1986;31(4):249-253. <http://goo.gl/J7m6eN>
- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet. Gynecol*. 2003;101(1):178-193. Available at: <http://goo.gl/CjHbMo>
- Margato MF, Martins GLP, Passini Júnior R, Nomura ML. Previaible preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012;285(6):1529-1534. <http://goo.gl/d13bbk>
- Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group*; 1996:1005-1010. <http://goo.gl/1D4oLU>
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR. Recomm. Rep*. 2010;59(RR-10):1-36. <http://goo.gl/3rUHHp>
- Management CG. PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES / ACOG PRACTICE BULLET. *Obstet. Gynecol*. 2013;122(4):918-930. <http://goo.gl/WJImor>
- Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev. Obstet. Gynecol*. 2008;1(1):11-22. <http://goo.gl/7jEa45>
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group*; 2001:979-988. <http://goo.gl/PLphK3>
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010:CD001058. <http://goo.gl/FHqZFK>
- Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. 2007;20(2):167-173. <http://goo.gl/v0ac6w>
- Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2009;200(6):595-609. <http://goo.gl/41Gdwg>
- Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol*. 2009;114(1):29-37. <http://goo.gl/kTGwC0>
- Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1994;170(5 Pt 1):1359-1364. <http://goo.gl/fsvXOQ>
- Iams JD. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):254-61. <http://goo.gl/v73MPk>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. *Practice Bulletin No. 130. Obstet Gynecol* 2012;120:964-73. <http://goo.gl/YCaq16>
- da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):419. <http://goo.gl/RJx2jr>
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379. <http://goo.gl/xBHvCk>
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen C, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte G, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):687. <http://goo.gl/5dmfpc>
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9. <http://goo.gl/FRivzm>
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces

Puede revisar esta publicación en nuestro sitio web



Boletín Perinatal

Gratis encuentre su generador de códigos QR en: <http://www.codigo-qr.es>

Twitter.com/cedip
facebook.com/cedip
youtube.com/cediptv



- the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31. <http://goo.gl/b206FZ>
46. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-86. Erratum in *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:86. <http://goo.gl/zX2xi5>
 47. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llubra E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial.; Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0. Epub 2012 Apr 3. <http://goo.gl/iei3Wf>
 48. Liem S(1), Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1341-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61408-7. Epub 2013 Aug 5. <http://goo.gl/OLXWhd>
 49. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD007873. <http://goo.gl/2NlmZi>
 50. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jan;208(1):42.e1-42.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877. Epub 2012 Nov 15. <http://goo.gl/Bf00Ye>

 FEMELLE®



me
Siento
bien



Gynopharm



The primary support
for the woman's health specialist



Gynopharm



The primary support
for the woman's health specialist



Vive la Evolución
Entra a una nueva era en
anticoncepción.

Marilow 

