



Secretaría
SALUD

ALCALDIA MAYOR DE BOGOTÁ

**Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C.
Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog)**

Guía de manejo de trabajo de parto pretérmino

**Víctor Andrés Iragorri, MD, hospital Kennedy, tercer nivel
Alejandro Rodríguez Donado, MD, hospital Kennedy, tercer nivel
Diego Fernando Perdomo Suárez, MD, hospital Kennedy,
tercer nivel, residente II, ginecoobstetricia**

Contenido

1.	Definición	5
2.	Diagnóstico	5
3.	Índices clínicos de trabajo de parto	5
3.1.	Cambios en el cuello	5
3.1.1.	Evaluación del tacto vaginal.....	5
3.1.2.	Evaluación ultrasonográfica del cuello uterino	5
3.2.	Contracciones uterinas	6
4.	Factores de riesgo del trabajo de parto pretérmino	7
5.	Fisiopatología del trabajo de parto pretérmino	9
5.1.	Citoquinas inflamatorias	10
5.2.	Marcadores bioquímicos de TPP	11
5.2.1.	Citocinas	11
5.2.2.	Proteasas	11
5.2.3.	Marcadores de estrés	11
5.3.	Sobrevida relacionada con la edad gestacional	12
6.	Tratamiento del trabajo pretérmino	13
6.1.	Hidratación	13
6.2.	Tocólisis	13
6.3.	Sulfato de magnesio	15
6.4.	Bloqueadores de los canales de calcio	16
6.5.	Inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas	17
6.6.	Sulindac	18
6.7.	Antagonistas de oxitocina	19
6.8.	Corticoides	19
6.9.	Antibióticos	20
6.10.	Prevención de la hemorragia intraventricular	21
7.	Protocolo de manejo de trabajo de parto pretérmino	22
8.	Flujograma del trabajo de parto pretérmino	24
9.	Anexo. Corticosteroides antes de un parto prematuro	25
10.	Bibliografía	33

1. Definición

El trabajo de parto pretérmino es la instauración del trabajo de parto (actividad uterina dolorosa, repetitiva, regular y persistente) que origina cambios progresivos en el cuello uterino que permiten el descenso y nacimiento del recién nacido entre las 20 y 37 semanas de gestación (140-259 días). Se considera parto inmaduro entre las 20 y 26 semanas, el cual requiere manejo individualizado.

El trabajo de parto pretérmino es uno de los problemas obstétricos más graves en 7 a 12% de los embarazos, dependiendo de la población, causa hasta 80% de la morbilidad y mortalidad neonatales. A pesar de muchos años de investigación, aún se desconocen su causa y prevención.

La ruptura prematura de membranas (RPM) se presenta en 30 a 50% de las pacientes con trabajo de parto pretérmino.

2. Diagnóstico

- ❖ Paciente con embarazo entre las semanas 20 y 37 calculada desde la fecha de la última regla.
- ❖ Documentación de actividad uterina de al menos una hora con una frecuencia de 4/20 minutos u 8/60 minutos.
- ❖ Membranas íntegras con presencia de modificaciones a nivel cervical documentada, borramiento de 80% y/o dilatación de 2 cm.

3. Índices clínicos del trabajo de parto pretérmino

3.1. Cambios en el cuello

3.1.1. Evaluación del tacto vaginal

Se han observado cambios cervicales 6 semanas antes del parto, sea este pretérmino, a término o postérmino. Stubbs y cols. describieron una sensibilidad de 0 a 50% y una especificidad de 78 a 91% para predecir parto pretérmino a las 34 semanas o posterior.

Leveno y cols. observaron cambios similares y señalaron que una dilatación ≥ 2 cm tenía una sensibilidad de 57% y una especificidad de 94% para predecir trabajo de parto pretérmino con un valor predictivo positivo de 27% y negativo de 94%.

Estos datos se han encontrado en general en pacientes con dilataciones menores de 3 cm; la principal desventaja de este tipo de valoración es la inconstancia relativa inherente al tacto del cuello uterino, además que el borramiento normal del cuello ocurre con acortamiento desde el orificio interno hacia el externo.

3.1.2. Evaluación ultrasonográfica del cuello uterino

La longitud cervical puede ser usada como predictor de trabajo de parto pretérmino. Dada la amplia variabilidad inter e intraobservador que se produce con el tacto vaginal, la valoración

ultrasonográfica del cuello puede llegar a ser un método más confiable de predicción y diagnóstico. Ya en Maternal-Fetal Medicine Unit Network en 1996, se sugirió que había una relación inversa entre la longitud cervicouterina transvaginal y la frecuencia de parto pretérmino.

La longitud cervicouterina promedio estaba distribuida de modo uniforme entre las 24 y 28 semanas de gestación y a las 24 era 34 +/- 7.8 mm en nulíparas y 36.1 +/- 8.4 en las que ya habían dado a luz. Las cifras correspondientes a la semana 28 de gestación eran de 32.6 +/- 8.1, y 34.5 +/- 8.7 mm, respectivamente. Además, hallaron un riesgo relativo de 6.19 de parto pretérmino en mujeres con una longitud cervicouterina menor de 30 mm (percentil 25).

Tápiale y Hiilesmaa confirmaron estos hallazgos en 1998. Además, encontraron que con una longitud cervicouterina de 29 mm o menos a las semanas 18 a 22 de edad gestacional, el riesgo relativo de parto antes de las 35 semanas era de 8 con un CI 95% de 12,67 y sensibilidad del 29%, que la embudización en el orificio interno es predictora independiente de parto pretérmino, vinculando este con parto pretérmino con una sensibilidad de 25.4%, especificidad del 94.5% VPP de 17.3% y VPN de 96.6%; estos datos son compatibles con los de Berghella y cols.

En 1997 Andersen y col. encontraron una longitud cervical promedio de 40.9 mm a las 30 semanas; para ellos el elemento que mejor predijo la posibilidad de parto pretérmino con esta edad gestacional fue la longitud cervical \leq 39 mm, con una sensibilidad de 76%, una especificidad de 59% y VPP y VPN de 75 y 93.3%, respectivamente. Imaz y col. en su estudio en 1994 con un límite de corte de 30 mm detectaron todas las pacientes (sensibilidad 100%, especificidad 55%, VPP: 55%, VPN: 100%). Hasegawa en 1996 evidencia que la dilatación del orificio cervical interno es el mejor predictor de trabajo de parto pretérmino en mujeres multíparas.

Al valorar el índice cervical (longitud del embudo + 1 / longitud endocervical) con un punto de corte mayor o igual a 0.52 Gómez y cols. encontraron una sensibilidad del 76% especificidad 94% VPP: 89% y VPN: 86% en pacientes entre las semanas 20 y 35 de gestación; en este estudio se valoraron también, de modo concomitante, la longitud endocervical, presencia de embudización, longitud del embudo, su ancho, y tanto la dilatación como el borramiento al tacto vaginal.

Criterios de Burguer

- ❖ OCI plano o triangular.
- ❖ Vista del canal cervical entero.
- ❖ OCE con imagen simétrica.
- ❖ Igual distancia del canal endocervical a la márgenes anterior y posterior del cervix.

3.2. Contracciones uterinas

Las gestantes identifican 15% de las contracciones detectables con tocodinometría. Se observa un incremento progresivo de las contracciones 5 semanas antes del parto, éste predice parto pretérmino con una sensibilidad de 57 a 86%.

Una nueva técnica que está en desarrollo es el método de señales eletromiográficas, la cual explica que el hallazgo de las descargas eléctricas espontáneas en el músculo uterino consta de disparos intermitentes de potenciales de acción en espiga; se requieren espigas múltiples y coordinadas para las contracciones fuertes y mantenidas.

Otra nueva técnica que detecta cambios de tejido colágeno del cuello uterino mediante espectroscopia fluorescente está siendo utilizada. La piridinolina (colágeno) constituye un enlace cruzado importante en la matriz de las fibrillas de la proteína y tiene fluorescencia característica. Se hicieron mediciones en la superficie serosa de la banda media del cuello uterino de ratas in vivo, que mostraron un decremento en la intensidad de la fluorescencia en los últimos días de la gestación y al nacer, correspondiente a la disminución del colágeno cervicouterino.

4. Factores de riesgo del trabajo de parto pretérmino

- ❖ Antecedente de parto pretérmino.
- ❖ Nivel socioeconómico bajo.
- ❖ Raza no blanca.
- ❖ Edad materna menor de 18 o mayor de 40 años.
- ❖ Ruptura prematura de membranas.
- ❖ Gestación múltiple.
- ❖ Historia materna de 1 o más abortos espontáneos en segundo trimestre.
- ❖ Sangrado de primer o segundo trimestre.

Comportamientos maternos:

- ❖ Cigarrillo.
- ❖ Drogas adictivas o psicofármacos.
- ❖ Alcohol.
- ❖ Falta de control prenatal.
- ❖ Actividad física excesiva.
- ❖ Estrés materno.
- ❖ Desnutrición.

Causas uterinas:

- ❖ Miomas.
- ❖ Septos uterinos.
- ❖ Útero bicorne.
- ❖ Incompetencia cervical.

Causas infecciosas:

- ❖ Corioamnionitis.
- ❖ Vaginosis bacteriana.
- ❖ Bacteriuria asintomática.
- ❖ Pielonefritis.
- ❖ Colonización cervical o vaginal.

Causas fetales:

- ❖ Muerte fetal.
- ❖ RCIU.
- ❖ Anomalías congénitas.
- ❖ Polihidramnios.

Placentación anormal.

Presencia de DIU retenido.

Mercer encontró que el principal factor de riesgo de parto pretérmino en multíparas era el antecedente de un parto pretérmino con un riesgo relativo del 2.62 un CI del 95% 1.99 a 3.44, y que el riesgo de parto pretérmino aumenta conforme disminuye la edad gestacional en el parto pretérmino previo.

En cuanto al sangrado genital Williams, Batzofin, Funderburk y colaboradores observaron un incremento en el riesgo relativo de trabajo de parto pretérmino del doble si se había presentado sangrado en el primer trimestre y del triple si lo había hecho tanto en el primero como en el segundo trimestre. Este sangrado en más de un trimestre más que aumentar el riesgo de trabajo de parto pretérmino aumenta el riesgo de ruptura prematura de membranas, con un riesgo relativo de 7.4 (Harger y cols.). Ekwo y cols. encontraron esta misma relación de hemorragia vaginal con RPM con un RR de 15.1, CI de 95% 2.8 a 81 y hemorragia vaginal con trabajo de parto pretérmino RR 19.7, CI 95% 2.1 a 186. Entre los factores epidemiológicos relacionados con el sangrado los anteriores autores, encontraron mayor incidencia en mujeres de raza blanca, casadas, aseguradas, de mayor nivel escolar y socioeconómico.

El abuso de sustancias es un predictor significativo de parto pretérmino en la semana siguiente a la consulta médica. También se ha visto en varios estudios que el tabaquismo tiene vínculo significativo con el parto pretérmino. En la National Addiction Survey realizada en México se encontró que las mujeres clasificadas como con síndrome de dependencia al alcohol tenían riesgo considerable de parto pretérmino y bajo peso al nacer (OR 12.1 CI 95% 1.3 a 108.9).

Meis y cols. encontraron que los partos pretérmino espontáneos se vinculaban con edad materna menor de 20 años, en tanto que los partos pretérmino indicados se relacionaban con mujeres mayores de 35 años.

Goldenber y cols. encontraron que las pacientes de raza negra e indigentes tienen mayor riesgo de parto pretérmino que las pacientes de raza blanca del mismo nivel.

Heffner y cols. encontraron mayor riesgo relativo de parto pretérmino en presencia de embarazo gemelar; estos hallazgos daban como resultado que casi 30 a 50% de los embarazos múltiples culminan con un parto pretérmino; la edad gestacional promedio al nacer de un embarazo gemelar es de 37semanas, en el triple de 33, y en el cuádruple de 31.

Papiernik propuso reunir múltiples factores para predecir el riesgo de trabajo de parto pretérmino, entre los que se encuentran el trabajo de parto pretérmino previo, una estatura menor de 1.52 m, edad menor de 21 años y mayor de 36 años, bajo nivel socioeconómico, primigravidez, gestación múltiple, expulsión de sangre por vagina, dilatación y aumento de la actividad uterina antes de las 29 semanas. Se ha encontrado una sensibilidad inferior al 50%.

En 1999 Berglun y Lindmakk hicieron un estudio retrospectivo valorando el riesgo de embarazadas al inicio de la atención prenatal, teniendo en cuenta factores como edad menor de 20 años y mayor de 39, antecedente de dos o más abortos espontáneos, antecedente de enfermedad crónica, complicaciones obstétricas, riesgos relativos de parto pretérmino como hipertensión, preeclampsia, hemorragia en el tercer trimestre, ruptura prematura de membranas pretérmino, trabajo de parto prematuro, crecimiento fetal anormal, diabetes gestacional, embarazo múltiple, anemia, anomalías fetales, pero este estudio tampoco agregó información útil.

Algunos cambios conductuales fetales se ven alterados antes del parto. Las prostaglandinas suprimen la actividad respiratoria fetal en las ovejas. Bessinger y cols. analizando pacientes con trabajo de parto pretérmino entre las 26 y 34 semanas, pudieron predecir TPP en las siguientes 48 horas, observando ausencia de movimientos respiratorios, con una S: 96.7%, E: 80%, VPP: 87.9%, VPN: 94.1%.

5. Fisiopatología del trabajo de parto pretérmino

El trabajo de parto pretérmino tiene una causa multifactorial, y es el final del camino de una serie de alteraciones fetales o maternas, generando así una serie de eventos fisiopatológicos que llevan a un aumento de citoquinas proinflamatorias principalmente en el líquido amniótico. Debido a que el sistema endocrino y el sistema inmune se regulan mutuamente, parece ser que la CRH es un mecanismo de regulación de liberación de citoquinas y viceversa. Otros autores mencionan la existencia de una vía general común que implica la inversión de la razón estrógenos: progesterona, que causa cambios clave requeridos antes del parto a término y pretérmino aunque están poco caracterizados en seres humanos ya que el proceso no se puede investigar directamente. Los cambios incluyen la preparación del miometrio para la contractilidad coordinada del trabajo de parto, estimulación de la producción decidual de agentes ecbólicos y maduración cervicouterina por el proceso de modificación de la sustancia fundamental y colagenolisis. En el miometrio el gen de la conexina 43 y otros productos genéticos se activa para impulsar la formación de enlaces de compuerta entre las membranas celulares de miles de millones de células musculares lisas en el miometrio, estos son indispensables para permitir la contractilidad coordinada del trabajo de parto.

Entre los mecanismos patógenos que explican la RPM y el TPP son el estrés fetal y materno, las infecciones ascendentes en vías genitales y la hemorragia decidual.

CLASE	CITOQUINAS
Proinflamatorias	IL-1
	FNT-alpha
Quimioquinas	IL-8
	MIP-1alpha
Inmunomoduladoras	IL-6
	Factor inhibidor de leucemia
	Oncostatin M
	IL-11
Antiinflamatorias	IL-10
	Factor de crecimiento transformador beta
	IL-4

Después de la injuria tisular se produce una serie de citoquinas que van a mediar toda la reacción inflamatoria. Dentro de las más importantes podemos mencionar la interleucina 1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) que actúan como elementos de respuesta no específicos estimulando la producción de prostaglandinas, incluyendo en este grupo las quimioquinas o citoquinas quimioatrayentes como la IL8 y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1 α), las cuales actúan para establecer la activación celular inmunológica.

Con este proceso ya iniciado, se producen citoquinas inmunomoduladoras como la IL6, IL11, oncostatin M y el factor inhibidor de la leucemia, que pueden acelerar la maduración de células T y B, median la respuesta de fase aguda, y aumentan la producción de prostaglandinas y quimioquinas.

La resolución de la inflamación está mediada por citoquinas antiinflamatorias como IL4, IL10 y factor de crecimiento transformador beta. La IL10 está encargada de la inhibición de los promotores de las citoquinas proinflamatorias; mientras el factor de crecimiento transformador beta está relacionado con el restablecimiento normal de la arquitectura tisular.

5.1. Citoquinas inflamatorias

Am. J Obstet Gynecol 1999:180:1

El punto crítico en la asociación entre reacción inflamatoria y el trabajo de parto pretérmino es en la producción de metabolitos de ácido araquidónico en respuesta a las citoquinas, debido a que se produce prostaglandina E2 que es un potente uterotónico y que puede terminar en la producción de los cambios necesarios para el parto pretérmino.

Las citoquinas inflamatorias aumentan también la expresión de proteasas, que degradan la matriz colágena (colagenasas) y estimulan la producción de IL- 8 en amnios, corion, decidua y cuello uterino, con reclutamiento de polimorfonucleares y liberación de elastasas; produciendo cambios en el cuello, separación del corion de la decidua y RPM.

El estrés en la gestante y el feto libera hormonas suprarrenales e hipotalámicas, que intensifican la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de placenta, de-

cidua, amnios y corion. Múltiples estudios han encontrado una relación de esta elevación de CRH y la producción de prostaglandinas, actuando como efector paracrino. Igualmente, se ha visto una correlación entre la producción de IL1 y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

La disminución de flujo sanguíneo al útero produce isquemia uteroplacentaria, que lleva a lesión de los tejidos por peróxidos lípidos y radicales libres de oxígeno, que producen endotelina, prostanoides y proteasas; o estrés fetal y aumento de la CRH. La hemorragia decidual puede actuar en la vía de la insuficiencia placentaria y/o en la del estrés fetal por la hipoxemia.

El incremento de proteasas y prostanoides, por cualquiera de estos factores, antes de tiempo, origina el trabajo de parto pretérmino.

5.2. Marcadores bioquímicos de TPP

5.2.1. Citocinas

IL-6 en títulos superiores a 250 pg/ml S: 50%, E: 85%, VPP: 47.2%, VPN: 86.4% (Lockwood y cols); sin embargo, se ha visto que una gran cantidad de citocinas se elevan en líquido amniótico principalmente en relación con infección intrauterina que incluirían IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, y el factor estimulante de granulocitos y macrófagos. Aparentemente la IL-6 es la más importante como predictor, en segundo lugar encontraríamos a FNT.

Se ha visto que algunos cambios fenotípicos de granulocitos y monocitos están asociados con la aparición de parto pretérmino con membranas íntegras, principalmente a nivel de CD11b, CD15, CD66B.

5.2.2. Proteasas

Incrementan 8 veces su actividad en pacientes con trabajo de parto pretérmino.

5.2.3. Marcadores de estrés

❖ CRH

Los niveles de esta hormona se elevan hasta 100 veces durante el embarazo en el tercer trimestre antes del parto. El aumento de esta hormona asociado a la disminución en la proteína que lo liga, permite el aumento de los niveles séricos de la hormona libre. La proteína que la liga entre las semanas 16 y 30 su medición en plasma se relaciona con PPT con un MOM de 3.64.

❖ Estriol

El estriol en saliva es un estrógeno especial, es el estrógeno del embarazo. Hace años se determinó que casi 90% de los precursores de estriol en la circulación materna provienen de precursores fetales. Estudios iniciales muestran que el estriol se aumenta dos a cuatro semanas antes del parto. En saliva los valores mayores o iguales a 2.2 ng/ml poseen una sensibilidad: 71%, especificidad del 77%, VPP: 42%, VPN: 91% (Jackson y cols.).

❖ Fibronectina oncofetal

La fibronectina oncofetal es parte de una clase de glucoproteínas que se encuentran en el plasma y la matriz extracelular. Se encuentra en la placenta y los tejidos fetales y su presencia en el líquido cervicouterino y vaginal la hace un marcador potencialmente importante en el trabajo de parto pretérmino. Es producida en el corion y se localiza en la decidua basal junto al espacio intervelloso, columnas de células del citotrofoblasto y la membrana coriónica. Aparentemente participa en la implantación y unión uteroplacentaria. Cuando se pierde la continuidad en la interfase coriodecidual, esta sustancia pasa a las secreciones cervicouterina y vaginal. La frecuencia de aparición de esta proteína antes de la semana 20 es frecuente, pero después sólo aparece en 10% de los embarazos, esto fue evidenciado por Lockwood y Feinberg en 1991. El anticuerpo monoclonal FDC-6 se una a un epítipo en la región oncofetal de la fibronectina, lo que permite la identificación específica de esta proteína en secreciones cervicovaginales. Un valor mayor de 50 ng/ml parece ser el límite para distinguir el riesgo de parto pretérmino. Entre las semanas 24 y 36, en secreciones vaginales, antecede al parto en 3 o más semanas con una sensibilidad de 82%, especificidad de 83%, VPP: 83%, VPN: 81% (Lockwood y cols.).

5.3. Sobrevida relacionada con la edad gestacional

La edad es el mejor predictor de sobrevida antes de la semana 29; posterior a ella, lo es el peso al nacer. Se ha encontrado una mortalidad dos veces mayor en los neonatos masculinos antes de las 29 semanas; y 3 ó 4 veces mayor en gemelos.

El mayor aumento en la sobrevida relacionado con la edad gestacional ocurre como se muestra en la siguiente tabla, entre la semana 25 y 26 de gestación.

Sobrevida relacionada con la edad gestacional

EDAD GESTACIONAL	% sobrevida relacionado con la EG	% mejoría semanal
22	0.0	0.0
23	1.8	1.8
24	9.9	8.1
25	15.5	5.6
26	54.7	39.2
27	67.0	12.3
28	77.4	10.4
29	85.2	7.8
30	90.6	5.4
31	94.2	3.6
32	96.5	2.3
33	97.9	1.4

Am. J Obstet Gynecol 168:78, 1993

Como se expuso anteriormente, el parto pretérmino se relaciona con 80% de la morbi-mortalidad perinatal.

El síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR) puede deberse a múltiples causas; el que más se relaciona con trabajo de parto pretérmino es la enfermedad de membrana hialina, que se debe a una insuficiencia en el surfactante, lipoproteína tensoactiva que evita el colapso alveolar. El SDR disminuye en forma importante a partir de la semana 32.

La hemorragia intraventricular se relaciona principalmente con peso al nacer menor a 1500 g, y complicaciones neonatales del trabajo de parto, hipoxia y fluctuaciones en la presión sanguínea. Su incidencia disminuye después de la semana 28.

Tasa de morbilidad neonatal relacionada con la edad gestacional

Edad gestacional	24	26	28	30	32	34	36	38
SDR	66.7	92.6	64.3	54.7	28	13	3.3	0.4
SMH G III y IV	25.0	29.6	3.6	1.9	0.9	0	0	0
SEPSIS	25.0	33.3	25.0	11.3	2.8	3.5	1.3	0.3
ENTEROCOLITIS	8.3	11.1	25.0	15.1	5.6	3.1	0.9	0
DUCT. ART. PERS.	33.3	48.1	43.0	22.6	9.3	1.7	0.4	0.3
FOTOTERAPIA	66.7	9.26	68.0	73.6	64	29	9	3.5
NINGUNA	0.0	0.0	7.1	9.4	28	58	86.6	94.8
UCI	100	100	100	94.3	98	70	24.1	10.2

6. Tratamiento del trabajo de parto pretérmino

6.1. Hidratación

Un frecuente tratamiento inicial del trabajo de parto pretérmino es el que asegura la hidratación materna y se basa en pruebas fisiológicas de que la hipovolemia puede vincularse con aumento de la actividad uterina. Sin embargo, no hay pruebas de que la hidratación sea eficaz como factor independiente, y siempre se debe tener en cuenta que la hidratación no es inocua, en especial con la utilización de sustancias tocolíticas que puede suponer riesgo de edema pulmonar para la paciente.

6.2. Tocólisis

Agonistas β -adrenérgicos

❖ Mecanismo de acción

Se ligan a los receptores β -2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular. Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina e incluyen ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol, nilidrina, orciprenalina y salbutamol.

❖ Metabolismo

Se excretan sin alteraciones por la orina o después de haber sido conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas.

❖ Eficacia

Puede disminuir casi hasta la mitad el riesgo de parto en 48 horas, con un OR 0.59 según King y cols.

❖ Indicaciones

- La Ritodrina es el único fármaco aceptado por la FDA, pero la terbutalina se ha estudiado ampliamente y es aceptable para uso clínico.
- Puede retrasar el parto 2 días permitiendo la maduración pulmonar.

Efectos adversos**❖ Maternos**

- Los más comunes: taquicardia, flutter auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias e isquemia.
- Alteraciones metabólicas: retención de sodio, intolerancia a la glucosa, hipokalemia.
- La principal complicación mortal es el edema pulmonar, en el 5%; mayor riesgo en pacientes con gestaciones múltiples, anemias, cardiopatías e infecciones. En estas últimas su incidencia puede llegar a ser del 20%.
- Taquifilaxis cuando se administra en goteo continuo por 24 horas.

❖ Fetales

- Arritmias, isquemia de miocardio, hidropesía fetal, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, e hiperinsulinismo. Los más comunes son hipoglicemia e íleo adinámico, incremento en riesgo de hemorragia intraventricular con algunos tipos de betamiméticos.

❖ Contraindicaciones

- Cardiopatía.
- Diabetes mal controlada: riesgo de hiperglicemia y cetoacidosis.
- Preeclampsia-eclampsia severa.
- Hipertiroidismo.
- Hemorragia preparto.

❖ Presentación

Terbutalina: tabletas por 2.5 mg, inyectable 0.5mg/ml.

Fenoterol: comprimidos por 2.5 mg.

❖ Tocólisis

- Terbutalina IV 2.5 mg /min, que se incrementa a razón de 2.5 mg /min cada 20 minutos hasta que cesan las contracciones o se llega a un máximo de 20 mg /min. Vía subcutánea 250 mg cada 3 horas o vía oral 2.5 a 5 mg cada dos a cuatro horas durante un máximo de 24 a 48 horas.
- Una vez haya cesado el trabajo de parto durante una hora puede disminuirse cada 20 minutos la dosis hasta lograr la mínima dosis eficaz, para continuar así por 12 horas. Treinta minutos antes de suspender el goteo se iniciará la administración oral cada dos a cuatro horas durante 24 a 48 horas.

❖ Control

- Debe limitarse sólo a 24 a 48 horas.
- Control de líquidos administrados y eliminados.

- Auscultación pulmonar cada 6 a 12 horas.
- Frecuencia cardíaca materna máxima: 130x'.
- Presión sistólica mínima 80 - 90 mmHg.

6.3. Sulfato de magnesio

❖ **Mecanismo de acción**

Aún no se conoce con exactitud. Se ha visto que concentraciones elevadas de magnesio afectan la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y disminuyen la sensibilidad a esta en la placa motora terminal. Además, se ha sugerido una competición antagonista con el calcio, disminuyendo las concentraciones intracelulares del calcio necesarias para la interacción actina-miosina.

❖ **Metabolismo**

Excretado por el riñón.

❖ **Eficacia**

Elliot mostró que el sulfato evitaba el parto durante 24 horas en 78%, 48 horas en 76%, 72 horas en 70%, y más de siete días en 51% de las mujeres con membranas íntegras, y se evidenció que es más eficaz en pacientes con menor dilatación.

❖ **Indicaciones**

- Como alternativa tocolítica y en los casos en los que los b-miméticos están contraindicados.
- Disminuyen la incidencia de parálisis cerebral y hemorragia intraventricular.
- Se ha visto mayor supervivencia con su uso en RN menores de 1.000 g.

❖ **Efectos adversos**

- Hiperemia facial, sensación de calor, cefalea, visión borrosa, náuseas, nistagmus, letargia, hipotermia, retención urinaria, impactación fecal, edema pulmonar (0 - 2%), hipocalcemia que puede llevar a convulsiones.
- Niveles terapéuticos: 5-8 mEq/L.
- Disminución de reflejos osteotendinosos: 9-13 mEq/L.
- Depresión respiratoria: ³ 14 mEq/L.
- En recién nacidos: hipotonía y somnolencia, depresión respiratoria y motora con concentraciones en cordón umbilical entre 4 y 11 mEq/L. Después de 7 días de uso, desmineralización de huesos largos en 50% de los RN, que revierte en los primeros meses.

❖ **Contraindicaciones**

- Absoluta: miastenia gravis
- Relativas: disminución de la función renal, antecedente de isquemia de miocardio, empleo concomitante de antagonistas del calcio.

Efectos secundarios

❖ **Maternos**

- Rubor, letargo, cefalea, debilidad muscular, diplopía, sequedad de boca, náusea, emesis, disnea y edema pulmonar.

- Pérdida de reflejo rotuliano con cifras séricas de 8 a 12 mEq/L.
- Dificultad respiratoria de 15 a 17 mEq/L.
- Paro cardíaco de 30 a 35 mEq/L.

❖ Fetales

- Letargo e hipotonía.
- Depresión respiratoria.
- Desmineralización en 50% de lactantes cuyas madres se trataron con magnesio durante siete días.

❖ Presentación

Ampollas de 2 g en 10 cc.

❖ Tocólisis

- Bolo inicial de 4 a 6 g administrado en 20 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 1 a 3 g/h (dosis máxima 4 a 5 g/h).
- Se continúa administración intravenosa durante 24 horas.

❖ Control

- Control de líquidos administrados y eliminados. Infusión máxima 125 cc/h.
- Vigilancia cuidadosa de la auscultación pulmonar y de los reflejos osteotendinosos.
- Monitorización de niveles de calcio y magnesio, donde esté disponible.

6.4. Bloqueadores de los canales de calcio

❖ Mecanismo de acción

Inhiben el ingreso del ion a través de la membrana de la célula muscular y disminuyen la resistencia vascular uterina. El calcio intracelular disminuido también causa decremento de la actividad miométrial. No se recomienda su uso concomitante con sulfato de magnesio.

❖ Metabolismo

Hepático, excreción en un 70-80% renal.

❖ Eficacia

Tiene una eficacia de 48 horas del 77.9% al 88.46% según varios estudios. Después de una semana el 62.1%

❖ Indicaciones

Retarda el parto 2 días.

Efectos adversos

❖ Maternos

- Vasodilatación e hiperemia facial, cefalea o náuseas, hepatotoxicidad, bloqueo neuromuscular cuando se utiliza concomitantemente con sulfato de magnesio.
- Hipotensión transitoria asociada a aumento de frecuencia cardíaca.

- En animales se ha comprobado acidemia e hipoxemia fetal después de la administración de nicardipina, probablemente debido a disminución del flujo uterino.

❖ **Neonatales**

- No grandes diferencias en el riego sanguíneo.

❖ **Presentación**

Cápsulas por 10 y 30 mg.

❖ **Tocólisis**

- 30 mg V.O. inicial seguidos de 20 mg V.O. a los 90 minutos o 10 mg S.L. cada 20 minutos (4 dosis), seguidos por 10 a 20 mg cada 4 a 12 horas.

6.5. Inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas

INDOMETACINA

❖ **Mecanismo de acción**

Actúa como los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, responsable de la formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico.

❖ **Metabolismo**

Hepático, 10% se excreta sin cambios en la orina.

❖ **Indicaciones**

Antes de semana 32, para reducir la posibilidad de cierre prematuro del ductus arteriovenoso, y en casos de polihidramnios.

Efectos adversos

❖ **Maternos**

- Náuseas leves y epigastralgia.
- Prolongación del tiempo de hemorragia con tratamientos por más de 48 horas.
- Alteración en la función renal.
- Edema pulmonar.
- Exacerbaciones de hipertensión en preeclampsia al parecer por inhibición de la prostaciclina.

❖ **Fetales**

- Puede inducir alteración en la función de neutrófilos y plaquetas, y alteración en la hemodinamia de arterias mesentéricas, cerebrales y renales, produciendo sepsis, hemorragia intracraneal, alteración renal y enterocolitis, se relaciona, además, con hiperbilirrubinemia neonatal.
- Se relaciona con constricción ductal, en aproximadamente 50% de los casos después de semana 32 y en 5 a 10% antes de semana 32, después de 48 horas de tratamiento. Posterior al cierre prematuro del ductus, que se resuelve con la suspensión de la droga, se ha observado mayor incidencia de ductus arterioso persistente, por disminución

de la capacidad del ductus para contraerse de manera activa en respuesta al oxígeno que respira el neonato.

- Produce oligoamnios al aumentar la respiración y deglución fetal y por disminución en la producción de orina fetal, por estimulación de la ADH.

❖ **Contraindicaciones**

- HTA mal controlada.
- Nefropatía.
- Úlcera activa.
- Sangrado o alteraciones de la coagulación.
- Hepatopatías.
- Asma inducida por ASA.
- Fetales: RCIU, corioamnionitis, oligoamnios, cardiopatías dependientes del ductus y transfusión fetofetal.

❖ **Presentación**

Cápsulas por 25 y 50 mg, Retard por 75 mg, supositorios por 100 mg e inyectable 25 mg /ml.

❖ **Tocólisis**

- 100 mg por vía rectal o 50 mg vía oral, que pueden repetirse en 1 hora si no hay disminución en la frecuencia de las contracciones.
- 25 a 50 mg cada 4 horas por 2 a 3 días.

❖ **Control**

- A las 48 horas de iniciado realizar ecografía para descartar oligoamnios; posteriormente control semanal.
- Si se usa por más de 3 días debe hacerse ecocardiografía doppler para valoración ductal; posteriormente control semanal.
- Si se encuentra constricción ductal u oligoamnios se interrumpirá o disminuirá la dosis del fármaco.

6.6. Sulindac

Similar al anterior con una vida más larga y menor transferencia placentaria, viene en tabletas de 200 mg y se ha utilizado 200 mg cada 12 horas.

Estudios recientes están vinculando la utilización de COX 2 en el tratamiento de amenaza de parto pretérmino teniendo en cuenta que la ciclo oxigenasa o sintetasa de la prostaglandina H tiene 2 isoformas la 1 y 2, cada una codificada por un gen diferente. La COX 1 está principalmente en tracto gastrointestinal, riñón y plaquetas, la 2 está en la mayoría de tipos celulares en un nivel bajo, su expresión se encuentra aumentada por citokinas, factores de crecimiento y mitógenos. Durante el embarazo estas isoenzimas se expresan en decidua, miometrio y membranas fetales. Se ha evidenciado un incremento en la expresión de COX 2 en trabajo de parto pretérmino idiopático o en el que se encuentra asociado a sobredistensión.

Existe un potencial igual de uteroinhibición de COX 2 e inhibidores no selectivos como la indometacina, pero no se encuentran cambios tan importantes a nivel de las velocidades ductales en pacientes con edades gestacionales menores de 34 semanas.

6.7. Antagonistas de oxitocina

ATOSIBAN

❖ Mecanismo de acción

Compite con la oxitocina al ligarse a sus receptores en miometrio, decidua y membranas fetales. Inhibiendo a su vez la liberación de prostaglandinas en estos sitios. Por su semejanza estructural con la vasopresina, tiene leve actividad antidiurética.

Efectos adversos

❖ Maternos

- Náuseas, vómito, cefalea, dolor retroesternal y artralgias.
- Hay un mínimo transporte placentario, pero hasta ahora no se ha observado efecto en gases del cordón umbilical o antidiurético en el recién nacido.

Se encuentra aún en estudios de fase III

6.8. Corticoides

En 1972 Liggins y Howle observaron mejoría del SDR en RN hijos de madres que habían recibido corticoides; en 1977 los mismos autores encontraron disminución de la hemorragia intraventricular con su uso.

En 1994 la NIH (National Institute of Health) celebró la conferencia de consenso de la utilización de los corticoesteroides en fase prenatal en embarazos de riesgo de parto pretérmino, concluyendo que sus beneficios superan ampliamente los riesgos de su administración, que tienen un buen lapso de aplicación ya que deben utilizar entre las 24 y las 34 semanas y no es limitado por el género o la raza.

La mejoría del SDR es mayor después de 24 horas de su administración, y en los 7 días siguientes, con una mejoría de 70%.

Su beneficio se empieza a notar 8 horas después de su administración, con una mejoría en el SDR del 30%.

Después de los 7 días continúa su beneficio, siendo este de 40%.

Liggins y Howle observaron una disminución de 40% en la mortalidad neonatal temprana. La sumatoria de corticoides más sustancia tensoactiva neonatal disminuye 75% la mortalidad. Kari y cols. demostraron una disminución en la incidencia de hemorragia intraventricular (10,4% vs 28.1%).

Garite y cols. encontraron disminución de la HIV g III y IV de 25 a 3%.

Crowley en un meta análisis observó: disminución en 50% de la HIV, en 65% de enterocolitis, en 12.5 a 7.5% el conducto arterioso persistente.

En RPM el consenso recomienda su utilización entre las semanas 24 y 32.

❖ Mecanismo de acción

Los coricosteroides prenatales se unen a proteínas transportadoras de la circulación materna. Se encuentran formas libres y unida, pero sólo la primera puede ingresar a las células fetales, donde se une a receptores glucocorticoides intracelulares. La madurez pulmonar fetal se acelera después de la administración de corticosteroides. Los efectos en el pulmón incluyen estimulación de la diferenciación de células epiteliales en neumocitos de tipo II, síntesis y secreción de surfactante de dichos neumocitos hacia los espacios alveolares y aceleración del desarrollo estructural. También se encuentra aumento en el factor fibroblasto-neumocito, aumento de la síntesis de apoproteínas estructurales del surfactante especialmente Apo B y a nivel extrapulmonar aumenta la movilización de precursores del surfactante a partir del hígado.

❖ Dosis recomendada

Betametasona 12 mg IM cada 24 horas, 2 dosis.

Dexametasona 6 mg IM cada 12 horas, 4 dosis.

6.9. Antibióticos

M.G. Gravett y cols. identificaron en 1986 un vínculo entre trabajo de parto pretérmino y vaginosis bacteriana por medio de una vía ascendente, y concluyeron que en mujeres con trabajo de parto pretérmino la colonización del líquido amniótico por vaginosis se acompañaba de un periodo de latencia mucho más breve, una menor tasa de éxito de la tocólisis parenteral y de un aumento significativo de la corioamnionitis intraparto. Morales y cols. concluyeron en 1994 que después de identificar pacientes en riesgo los antibióticos orales eran significativamente beneficiosos para aminorar el trabajo de parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, estreptococos del grupo B, micoplasma, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomona vaginalis* y algunas especies de bacteroides.

En los estudios realizados se ha encontrado mayor beneficio al tratar las infecciones con antibióticos orales o parenterales, no tópicos.

Esquemas utilizados en diferentes estudios:

Metronidazol 250 mg VO c/8 horas por 7 días.

Eritromicina 500 mg c/6 horas.

Ampicilina 500 mg a 2g IV c/6 horas.

Ampicilina-Sulbactam 3 g IV c/6 horas.

Manejo de vaginitis de acuerdo con el microorganismo:

Gardnerella: Metronidazol: 500 mg 2vd por 7 días.

Ampicilina 500 mg 4vd por 7 días.

Eritromicina 250 mg 4vd por 7 días.

Chlamydia: Eritromicina 250-500 mg 4vd por 7 días.

TMS 800 mg 2 vd por 10 días.

N. gonorrhoeae: Penicilina procaínica 4,8 millones IM.
Ceftriaxona 250 mg IM.

Los resultados de los estudios en el manejo de amenaza de parto pretérmino en pacientes que no se ha identificado el agente infeccioso han sido inconsistentes si son tomados individualmente, pero se puede evidenciar una prolongación del embarazo.

EFFECTO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PROLONGAMIENTO DEL EMBARAZO

ESTUDIO	Prolongamiento estimado (d)	95% CI
Morales et al.	13.55	6.898, 20.20
Nadisauskiene et al.	10.50	3.067, 24.07
Gordon et al.	0.10	8.527, 8.327
Newton et al.	0.10	9.200, 9.400
McGregor et al.	9.90	1.174, 18.63
McCaul et al.	0.50	16.34, 17.34
Combinado	6.42	1.266, 11.56

American Journal of Obstetrics and Gynecology 186: 3. 2002

EFFECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA EDAD GESTACIONAL ESTIMADA AL MOMENTO DEL PARTO

ESTUDIO	Incremento de la edad gestacional (ss)	95% CI
Norman et al.	1.30	0.3110, 2.911
Morales et al.	0.95	0.1380, 1.762
Nadisauskiene et al.	2.80	0.7942, 4.806
Gordon et al.	0.10	0.9718, 1.172
Newton et al.	0.00	1.174, 1.174
Newton et al.	1.00	0.7581, 2.758
McGregor et al.	0.50	0.8040, 1.804
Cox et al.	0.10	1.765, 1.965
McCaul et al.	1.10	3.093, 0.8931
Combinado	0.59	0.1198, 1.057

American Journal of Obstetrics and Gynecology 186: 3. 2002

6.10. Prevención de la hemorragia intraventricular

FENOBARBITAL

- Utilidad discutida
- Unica dosis de 10 mg/kg IV (mínimo 500 mg y máximo 700 mg) durante 30 minutos cuando el parto es inminente.

VITAMINA K

- Dosis inicial de 10 mg IM seguida de una dosis de 20 mg/día VO hasta el parto.

CORTICOIDES

- Maduración de la matriz endometrial.
- Dosis de maduración pulmonar.

7. Protocolo de manejo de trabajo de parto pretérmino

Entran en el protocolo las pacientes que llenen los siguientes requisitos:

- Pacientes con edad gestacional entre 20 y 37 semanas.
- Actividad uterina documentada de 4 en 20 minutos u 8 en 1 hora.
- Quedan excluidas de este protocolo las pacientes con ruptura de membranas, corioamnionitis, fetos con malformaciones congénitas severas y muerte fetal.

Estas pacientes quedarán en observación durante el periodo estudio, que consta de los siguientes parámetros:

- Ecografía obstétrica.
- Cervicometría transvaginal.
- Monitoría fetal.

Se hospitalizará a las pacientes con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- Actividad uterina regular.
- Cervicometría menor de 30 mm.
- Cambios cervicales (borramiento mayor 80% y/o dilatación mayor de 2 cm).

Las pacientes que no cumplan ninguno de estos criterios serán dadas de alta, con indicaciones precisas y claras, signos de alarma y recomendaciones.

Toda paciente que presente trabajo de parto activo deberá manejarse en una institución de salud que cuente con disponibilidad de unidad de cuidado intensivo neonatal.

Las pacientes hospitalizadas se dividirán en 2 grupos, dependiendo si están con amenaza de parto pretérmino, trabajo de parto pretérmino fase latente o activa.

1. Pacientes con edad gestacional entre 20 y 37 semanas con actividad uterina pretérmino o trabajo de parto pretérmino fase latente.
2. Pacientes con trabajo de parto pretérmino fase activa.

Grupo 1

Se iniciará manejo así:

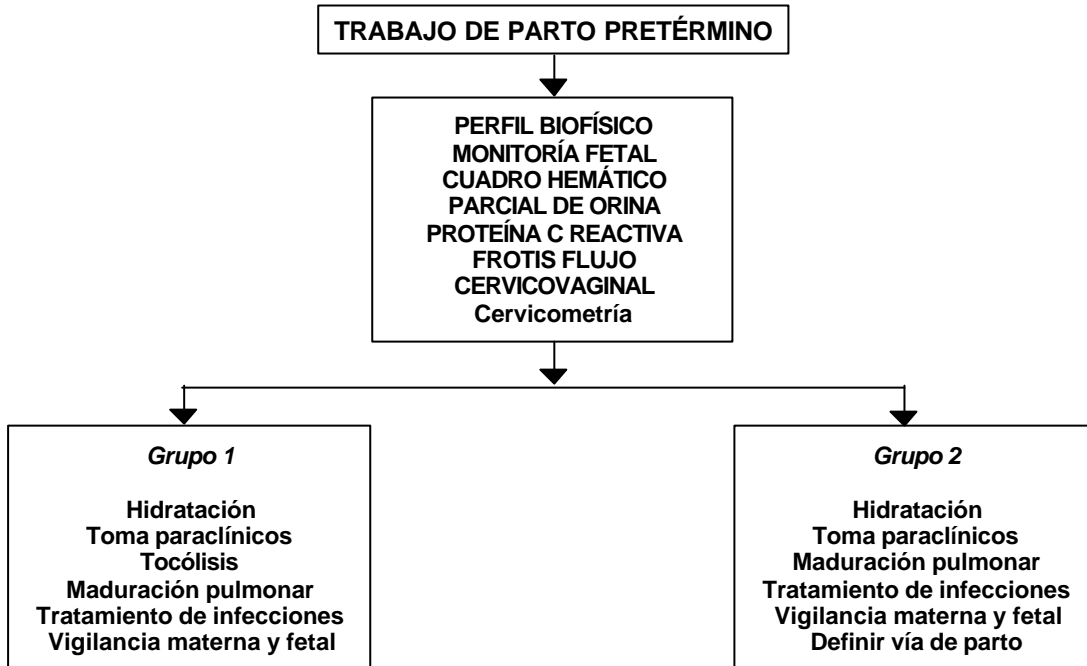
- ❖ Tocólisis (use uno de los siguientes esquemas)
 - *Sulfato de magnesio* con un bolo inicial de 4 a 6 g en una solución con una concentración al 10 ó 20% administrado en 20 a 30 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 1 a 3 g/h aumentándose la dosis hasta alcanzar una disminución de actividad uterina igual a 1 cada 10 minutos o se alcance la dosis máxima (dosis máxima 4 a 5 g/h). Se continúa administración intravenosa durante 24 horas. Continuar con Nifedipino 30 mg VO c/12 h ó 10 mg VO c/6h, máximo una semana.

- ❖ Hidratación
 - Lactato ringer o solución salina normal 1000 cc para pasar en 30 minutos y continuar a 60 cc/h.
- ❖ Tocólisis (use uno de los siguientes esquemas)
 - *Sulfato de magnesio* con un bolo inicial de 4 a 6 g en una solución con una concentración al 10 ó 20% administrado en 20 a 30 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 1 a 3 g/h aumentándose la dosis hasta alcanzar una disminución de actividad uterina igual a 1 cada 10 minutos o se alcance la dosis máxima (dosis máxima 4 a 5 g/h). Se continúa administración intravenosa durante 24 horas. Continuar con Nifedipino 30 mg VO c/12 h ó 10 mg VO c/6h, máximo una semana.
 - *Terbutalina* IV a una dosis de 2.5 mg/min, que se incrementa a razón de 2.5 mg/min cada 20 minutos hasta que cesan las contracciones o se llega a un máximo de 20 mg/min, durante un máximo de 48 horas. Una vez haya cesado el trabajo de parto durante una hora, puede disminuirse cada 20 minutos la dosis hasta lograr la mínima dosis eficaz, para continuar así por 12 horas. Treinta minutos antes de suspender el goteo se iniciará la administración oral de 2.5 mg VO cada 8 h hasta máximo una semana.
- ❖ Maduración pulmonar (en embarazos mayores de 26 semanas y menores de 34), elija un esquema:
 - Betametasona 12 mg IM cada 24 horas 2 dosis.
 - Dexametasona 6 mg IM c/12 h, 4 dosis.
 - Monitorización
- ❖ Los pacientes con sulfato de magnesio deben ser seguidos con:
 - Reflejos osteotendinosos y signos vitales horarios
 - Líquidos administrados/líquidos eliminados cada 2-4 horas.
 - Magnesemia si la infusión es mayor de 4 g/h o si existe preocupación por la clínica de la paciente.
 - Las pacientes con terbutalina deben ser seguidas con:
 - Control de líquidos administrados y eliminados.
 - Frecuencia cardíaca materna y fetal.
 - Tensión arterial.
 - Auscultación pulmonar.
- Solicitud de paraclínicos
 - Cuadro hemático.
 - Parcial de orina.
 - PCR cuantitativa.
 - Perfil biofísico .
 - Otros según criterio médico: urocultivo, FFV, cultivo flujo vaginal, glicemia, serología, doppler fetal y placentario, amniocentesis para estudio de infección amniótica y/o madurez pulmonar fetal.
- Tratamiento de infecciones diagnosticadas

Grupo 2

- Recibirán el mismo manejo que el grupo 1, exceptuando la tocólisis.
- Se definirá vía del parto según condiciones y pronóstico tanto maternas como fetales

8. Flujograma



9. Anexo

Corticosteroides antes de un parto prematuro

Fecha de la actualización más reciente: 26 de febrero de 1999

Fecha de la actualización significativa más reciente: 19 de enero de 1996

Crowley P. Corticosteroides antes de un parto prematuro (Translated Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.

Antecedentes

El síndrome de dificultad respiratoria es una complicación grave de la prematuridad. Es causa de mortalidad y morbilidad significativas, inmediatas y a largo plazo, y contribuye sustancialmente al costo del tratamiento intensivo neonatal. En 1969, mientras se investigaba la fisiología del parto, Liggins encontró que la maduración pulmonar fetal se aceleraba en los fetos de oveja a las que se había infundido corticosteroides. Liggins llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado, con el que probó la eficacia del tratamiento prenatal con corticosteroides en seres humanos para reducir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria. A pesar de repetidos ensayos aleatorizados a lo largo de los años 1970 y 1980, y de una revisión sistemática de éstos, realizada en 1987, que proporcionaron evidencia incuestionable a favor del tratamiento, en todo el mundo los obstetras han tardado en adoptarlo. Las causas de esta renuencia están poco claras; una explicación posible es que el uso prenatal de los corticosteroides no ha sido promovido por ninguna empresa farmacéutica. Los obstetras quizá hayan sido influidos por revisiones informales que indicaban que los corticosteroides sólo son eficaces en ciertos subgrupos pequeños de embarazadas y recién nacidos.

Objetivos

Evaluar los efectos de la administración de corticosteroides a la madre ante la sospecha de parto prematuro sobre morbilidad y mortalidad fetal y neonatal, y sobre la morbilidad materna de causa infecciosa. Deseábamos probar las siguientes hipótesis.

- 1) Que el uso de los corticosteroides es más eficaz que el placebo o “ningún corticosteroide” para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria, y que si bien este efecto es evidente en cualquier subgrupo de recién nacidos con riesgo de padecerlo, es óptimo en neonatos prematuros nacidos entre las 24 horas a 7 días después de iniciado el tratamiento. Deseábamos establecer la eficacia de dexametasona, betametasona e hidrocortisona en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria.
- 2) Éstos fármacos son más eficaces que el placebo para reducir el riesgo de muerte neonatal. Sostenemos que este efecto quizá no sea evidente en los ensayos llevados a cabo desde 1980, dado que se ha alterado la tasa de mortalidad para el síndrome de dificultad respiratoria.
- 3) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción del riesgo de hemorragia intraventricular. Debido al sesgo potencial introducido por las diferencias entre las tasas de mortalidad neonatal con diagnóstico por autopsia y por ultrasonido, estos dos subgrupos se analizan por separado.

- 4) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción del riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.
- 5) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares crónicas en los supervivientes de los cuidados intensivos neonatales.
- 6) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción del uso de surfactante en recién nacidos.
- 7) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción del costo de la atención neonatal.
- 8) Los corticosteroides son más eficaces que el placebo en la reducción de la duración de la atención hospitalaria neonatal.
- 9) Los corticosteroides no aumentan el riesgo de muerte fetal.
- 10) Los corticosteroides no aumentan el riesgo de infección fetal o neonatal.
- 11) Los corticosteroides no aumentan el riesgo de infección en la madre.
- 12) Los corticosteroides no aumentan el riesgo de alteración neurológica en los niños que sobreviven.
- 13) Las dosis repetidas de corticosteroides son más efectivas que la dosis única para reducir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en mujeres embarazadas cuyo riesgo de parto prematuro persiste durante más de una semana, aunque ese efecto se logre a expensas de un aumento de resultados maternos adversos.

Criteria para la valoración de los estudios de esta revisión

Tipos de estudios

Se consideró la inclusión de todas las comparaciones controladas y aleatorizadas entre la administración prenatal de corticosteroides (betametasona, dexametasona o hidrocortisona) y placebo o ausencia de tratamiento, en mujeres embarazadas antes de un parto prematuro previsto (electivo o tras un trabajo de parto espontáneo), con independencia de otra comorbilidad. Se excluyeron los ensayos que utilizaron alternancia (por ejemplo asignación por fecha de nacimiento o número de registro).

Aquellos cuyo método de aleatorización no se especificaba en detalle fueron incluidos, con la esperanza de que ello alentara a los autores a proporcionar esa información. Se excluyeron los estudios en los que se combinaron cohortes sin asignación aleatoria con sujetos que sí lo estaban, si los resultados de éstos no podían separarse. Los ensayos que únicamente proporcionaban datos en forma de resultados de laboratorio se reservaron para su inclusión en otra revisión. También se excluyeron los que analizaron el efecto de los corticosteroides junto con otras cointervenciones. Se admitieron otros en los cuales no se usó placebo en el grupo de control, ya que las exclusiones posteriores a la aleatorización se hicieron sin que hubiese evidencia alguna de que éstas se hubieran producido preferentemente en uno u otro brazo de los mismos.

Tipos de participantes

Mujeres con sospecha de parto prematuro, ya fuera como resultado de un inicio espontáneo (trabajo de parto temprano), inducido, o por ruptura prematura de membranas. La mayoría de los estudios incluía embarazos múltiples (de gemelos y trillizos); como la estratificación

para embarazos gemelares no estaba prevista en el diseño de los estudios, éstos se distribuyeron de forma desigual en los brazos de los ensayos individuales.

Tipos de intervención

Un corticosteroide capaz de atravesar la placenta (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) en comparación con un control. Los datos de los ensayos que incluían el uso de metilprednisolona (BLOCK 1977; SCHMIDT 1984) se descartaron, ya que se demostró que este fármaco no atraviesa la placenta.

Tipos de medidas de resultado

Los resultados principales que se buscaron fueron: síndrome de dificultad respiratoria en general, mortalidad y morbilidad neonatal y perinatal, y alteraciones neurológicas a largo plazo en los lactantes. Dado que algunos ensayos y ciertas revisiones informales anteriores habían indicado que los beneficios del tratamiento prenatal con corticosteroides se limitaban a subgrupos específicos de recién nacidos, también se analizó el efecto sobre el síndrome de dificultad respiratoria en estos grupos.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Ver: Grupo Cochrane de embarazo y parto estrategia de búsqueda

Para esta revisión se adoptó la estrategia de búsqueda desarrollada por el Grupo de embarazo y parto en su totalidad.

Se identificaron los estudios clínicos relevantes en el registro especializado de estudios clínicos controlados del grupo (Group's Specialised Register of Controlled Trials). Si desea obtener más información, consulte los datos del Grupo de revisión (Review Group).

Métodos de la revisión

Todos los ensayos identificados mediante los métodos descritos en la estrategia de búsqueda fueron analizados por el revisor. Se excluyeron los ensayos que mediante un examen más detallado no resultaron ser ensayos realmente aleatorizados. En algunos estudios en que se combinaron datos provenientes de ensayos aleatorizados con otros de tipo observacional, fue posible analizar los primeros por separado y excluir los observacionales. Para cada ensayo incluido se recopiló información sobre el método de aleatorización, de enmascaramiento y el grado en el que se tomaron en cuenta todas las mujeres aleatorizadas y sus niños. Los resultados se analizaron según la intención de tratar. Se obtuvo de las publicaciones el número de lactantes que presentaban cualquiera de los resultados relevantes. Para la mayoría de los resultados, la tasa de sucesos se expresaba usando el número total de madres o recién nacidos aleatorizados.

En muchos de los ensayos el número de sucesos se publicó en un formato fácilmente accesible y en otros los resultados se presentaban en forma de porcentajes o gráficos. En estos casos se calculó el número de sucesos. Cuando se presentaban resultados maternos, los numeradores y los denominadores se calcularon sobre la base del número de madres, mientras que para presentar los resultados fetales o neonatales se utilizó el número de neonatos o fetos para los numeradores y denominadores.

Todos los ensayos (excepto los publicados en forma de resúmenes) sólo enunciaban los criterios establecidos para el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia periventricular y la infección neonatal. Los tres grupos de ensayos con seguimiento de los supervivientes a largo plazo describieron la naturaleza de las evaluaciones realizadas. A los fines de esta revisión, el resultado a largo plazo está confinado a la categoría de neurología “normal” o “anormal”

Probamos la heterogeneidad entre los resultados de los ensayos usando una prueba estándar de χ^2 (chi cuadrado) y efectuamos una estimación ponderada del efecto característico del tratamiento (a lo largo de los estudios, el odds ratio típico; por ejemplo, la razón entre el odds de un resultado desfavorable en los sujetos asignados al grupo de tratamiento respecto el mismo odds en los sujetos asignados al grupo control, usando el método de Peto (APT 1994).

Descripción de los estudios

Ver Características de los estudios incluidos.

Calidad metodológica

Dieciocho ensayos cumplen nuestros criterios de inclusión. Se evaluó la calidad de los trabajos incluidos usando criterios específicos para eliminar los sesgos de selección, realización, desgaste y detección. Estos criterios se describen en Oxman: ‘Preparing and maintaining systematic reviews’. (Cochrane Collaboration Handbook, Section VI 1994). Los métodos de aleatorización usados en los ensayos incluidos se resumen en el cuadro “Características de los estudios incluidos”. En doce ensayos se usaron ampollas con el medicamento y el placebo, preparadas y codificadas por la farmacia, pero en uno de ellos (US Steroid Trial) se introdujo un sesgo potencial importante al adjuntar un sobre sellado que contenía la asignación a los grupos. Este ensayo recibió una puntuación baja en el encubrimiento de las asignaciones al igual que otro que usó un método de asignación cuasi-aleatorio (Morales 1986). Aquellos ensayos en los que el método se describió en forma inadecuada recibieron una puntuación intermedia (en el apartado del encubrimiento de las asignaciones) si se describía como “aleatorizado, controlado con placebo”, y una puntuación baja si no se mencionaba método de asignación. Como ninguno de los estudios incluía la estratificación para embarazos múltiples (gemelos) y en pocos se efectuó la estratificación según el tiempo de gestación, estos recién nacidos de alto riesgo se distribuyeron de forma desigual entre los brazos experimentales y control de todos los estudios con mayor número de casos. Sin embargo, no hubo evidencia alguna de que esto hubiese ocurrido de una manera sistemática.

El sesgo de realización es poco probable en estos estudios; es probable que sólo se produjera en aquellos estudios en los que el encubrimiento de las asignaciones fue inadecuado.

En nueve ensayos todos los recién nacidos de madres aleatorizadas fueron tenidos en cuenta en el análisis en forma adecuada, mientras que en los restantes había cierta probabilidad de sesgo de exclusión, debido a las exclusiones posteriores a la aleatorización,

aunque nada hizo pensar que esto hubiese ocurrido con preferencia en uno u otro brazo. En los ensayos examinados aquí, la principal razón de exclusión después de la aleatorización era no parir prematuramente, como se esperaba. Las enseñanzas del ensayo Actobat (1995), en el que se combinó tirotropina prenatal con corticosteroides, muestran la importancia potencial de este grupo de pacientes.

En los ensayos en los que se empleaba una aleatorización generada en el servicio de farmacia (entre tratamiento y placebo) no hubo sesgo de detección, ya que ello garantizaba que los pediatras que diagnosticaban el síndrome de dificultad respiratoria ignoraran la asignación de tratamientos. Había un riesgo grave de sesgo de detección en los ensayos US Steroid Trial y en Morales 1986.

Resultados

En general, el tratamiento prenatal con corticosteroides se asocia con una reducción sustancial de la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria. En la mayoría de los subgrupos analizados este efecto es altamente significativo, excepto en el de los nacidos antes de la 28ª semana, pero esto quizá se relacione con el escaso número de casos disponibles para el análisis con esta edad gestacional. Se observó una tendencia hacia una reducción del síndrome de dificultad respiratoria entre los nacidos entre las 24 y las 48 horas después de su inclusión en los ensayos, pero no se advierte un efecto considerable sino hasta transcurridas 48 horas. El efecto del tratamiento en los nacidos después de 7 días no es estadísticamente significativo. La betametasona y la dexametasona se asociaron con una reducción significativa del riesgo. Los estudios que utilizaron hidrocortisona tienen un número pequeño de casos y la evidencia que proporcionan no es suficiente para recomendar el uso de este fármaco. La efectividad del tratamiento prenatal con corticosteroides no varía con el sexo fetal. Los pocos casos disponibles de embarazos de gemelos no permiten afirmar con seguridad la efectividad del tratamiento prenatal con corticosteroides en los embarazos múltiples.

El tratamiento prenatal con corticosteroides se asocia con una reducción significativa de la incidencia de muerte neonatal o mortalidad infantil. La magnitud de este efecto fue mayor en los primeros años de uso prenatal de corticosteroides, cuando las tasas de mortalidad eran altas. Sin embargo, aun con tasas de mortalidad cada vez más bajas para el síndrome de dificultad respiratoria, el efecto sigue siendo significativo.

En asociación con este tratamiento se observa una reducción sustancial del riesgo de hemorragia intraventricular, con independencia de los criterios usados para el diagnóstico. Por el contrario, no se evidencia efecto alguno sobre la enterocolitis necrotizante o la enfermedad pulmonar crónica. Un solo ensayo informó una disminución de la necesidad de surfactante. Otros resultados dados a conocer fueron un descenso del costo y menor duración de la atención neonatal.

En estos ensayos no hubo evidencia sólida de algún efecto adverso de los corticosteroides. En general la tasa de mortinatos no varió; sin embargo, en el ensayo de Auckland (Auckland 1972) un análisis de subgrupos indica que es posible que en mujeres embarazadas

hipertensas los corticosteroides predispongan a la muerte del feto. No obstante, en los otros tres ensayos con datos disponibles no se detectaron muertes en este subgrupo. El uso prenatal de corticosteroides no aumenta el riesgo de infección fetal o neonatal en general, ni tampoco en los casos de ruptura prematura de membranas. La infección materna en general no aumentó; sin embargo, en las mujeres con ruptura de membranas de más de 24 horas antes del parto, la infección aumentó.

Se han publicado los datos de seguimiento del crecimiento y desarrollo físico hasta los 3 años de edad en los niños del ensayo US Steroid Trial (Collaborative 1984); hasta los 6 años en los niños del ensayo de Auckland (MacArthur 1982), y hasta los 10 y 12 años en los niños del ensayo de Amsterdam (Smolders-de 1990). En ninguno de estos estudios se indica que el tratamiento prenatal con corticosteroides ejerza algún efecto sobre estos parámetros ni hay evidencia de que el crecimiento pulmonar se haya visto afectado (Howie 1986; Wiebicke 1988, y Smolders-de 1990). Se han realizado numerosas pruebas psicométricas a los supervivientes de estos tres ensayos a las edades mencionadas (MacArthur 1982; Collaborative Group 1984, y Schmand 1990). Nuevamente, no hay diferencia evidente alguna en la puntuación lograda por los dos grupos, a pesar de ser posible que una mayor supervivencia neonatal de los niños nacidos después de la administración de corticosteroides haya aumentado su riesgo de presentar secuelas neurológicas a largo plazo. En efecto, las pruebas disponibles indican que la administración prenatal de corticosteroides quizá proteja contra la alteración neurológica (hemiparesia, diplejía, cuadriplejía, etcétera). Atendiendo a estos resultados, no parecen requerirse estudios adicionales de seguimiento del crecimiento o desarrollo psicomotor.

En el seguimiento de las cohortes holandesas (Smolders-de 1990) en el grupo de corticosteroides habían alcanzado la pubertad menos niños que en el grupo placebo. Esta observación probablemente es producto de la casualidad; los autores holandeses tal vez investiguen esto al extender su seguimiento hasta que todos los niños del estudio hayan pasado la pubertad. Es posible que el significado de la observación también se aclare en el seguimiento adicional de las cohortes de los estudios de Nueva Zelanda y Estados Unidos.

Consistencia de los resultados entre los ensayos

Las estimaciones del efecto derivadas de los ensayos individuales son compatibles entre sí y, por tanto, también con las estimaciones globales del efecto.

Atendiendo a la evidencia de que la reducción del síndrome de dificultad respiratoria asociada con el tratamiento prenatal con corticosteroides no es estadísticamente significativa en el subgrupo de lactantes nacidos siete días después de su inclusión en los ensayos, se ha generalizado la práctica de repetir cursos de tratamiento a intervalos semanales en las mujeres que aún no hayan parido. No se han identificado ensayos que aborden la hipótesis de que ante esta situación las dosis repetidas de corticosteroides sean más eficaces que una dosis única o que los efectos adversos en la madre aumenten cuando se administran dosis repetidas. Hay una clara necesidad de llevar a cabo un ensayo de estas características.

Discusión

Ver las implicaciones.

Conclusiones de los revisores

Implicaciones para la práctica

El tratamiento prenatal con corticosteroides para la maduración pulmonar fetal reduce la mortalidad, el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuro. Estos beneficios se extienden a una gama amplia de edades gestacionales y no están limitados por el sexo o la raza. Aunque los efectos beneficiosos de los corticosteroides son mayores 24 horas después de empezar el tratamiento, los cursos de tratamiento de menos de 24 horas de duración es posible que también mejoren el resultado. Los datos derivados de los ensayos aleatorizados de tratamiento posnatal con surfactante (Jobe 1994) indican que los beneficios de un agente surfactante posnatal mejoran si es que hubo administración prenatal de corticosteroides.

Una política de administración de corticosteroides (24 mg de betametasona o dexametasona, o 2 g de hidrocortisona) a las mujeres embarazadas que se supone que parirán prematuramente permite suponer que se lograrán superar reducciones sustanciales de morbilidad y mortalidad neonatal. No se ha identificado ningún efecto adverso por ello. Deben realizarse todos los esfuerzos posibles para tratar con corticoides a las mujeres con riesgo de parto prematuro sea ésta de inicio espontáneo o por interrupción electiva de la gestación. El tratamiento debe iniciarse al presentarse la madre en el hospital con cualquier síntoma o signo que pueda hacer presagiar el inicio del trabajo de parto prematuro o que indique una necesidad potencial de interrupción anticipada del embarazo (parto inducido), en lugar de esperar hasta que el diagnóstico no plantee ninguna duda. Por el contrario, el tratamiento no debe evitarse aunque el parto parezca ser inminente.

Los resultados de esta revisión contribuyeron, en 1994 al NIH 1994 Consensus Statement on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes, en el que se llegó a la siguiente conclusión: “Se aconseja el tratamiento prenatal con corticosteroides en las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro salvo muy pocas excepciones, lo que supondrá una disminución sustancial de la morbilidad y la mortalidad neonatales, además de una disminución sustancial en los costos de la atención médica. El uso prenatal de corticosteroides para la maduración fetal es un ejemplo poco común de una técnica que produce un ahorro sustancial, además de una mejora de la salud”.

No hay ninguna prueba disponible para indicar o desaconsejar el uso de dosis repetidas de corticosteroides en las mujeres que siguen sin parir pero se mantienen con el riesgo de parto prematuro una semana después del tratamiento inicial con corticosteroides. El efecto de esta práctica sobre el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria y los efectos colaterales maternos no se conoce.

Implicaciones para la investigación

Se han establecido los beneficios de la administración prenatal de corticosteroides. Las mujeres y los clínicos que, después de considerar las pruebas disponibles, sigan sin

convencerse de que las ventajas de este tratamiento exceden sus inconvenientes teóricos, dado que éstos están relacionados con subgrupos específicos como las mujeres hipertensas, quizá deseen disponer de más ensayos controlados con placebo para documentar la evidencia que ayudará a resolver esta incertidumbre. Quizá valga la pena llevar a cabo los ensayos que comparan diferentes dosis o vías de administración, por ejemplo en los embarazos múltiples. Los datos disponibles son insuficientes para hacer cualquier recomendación basada en evidencias respecto del uso de corticosteroides en mujeres con diabetes durante el embarazo. Se necesita un ensayo aleatorizado sobre los efectos a corto y largo plazo sobre los efectos en la madre y el neonato de la repetición la administración prenatal de corticosteroides siete días después del tratamiento inicial.

También se requieren ensayos aleatorizados para probar estrategias encaminadas a aumentar el uso prenatal de corticosteroides (como métodos para instruir a las mujeres embarazadas en el reconocimiento de los signos precoces del trabajo de parto prematuro o de preeclampsia, y el uso de pruebas de screening destinadas a identificar aquellas mujeres con riesgo de parto prematuro) con el uso de corticoides como variable de resultado final. Ya se está estudiando la difusión en la práctica clínica de recomendaciones basadas en evidencias.

Cualquier nuevo tratamiento encaminado a acelerar la madurez pulmonar del feto que esté disponible en el futuro debe evaluarse con ensayos controlados y aleatorizados, que usen corticosteroides como grupo control. Hasta ahora se han realizado varios ensayos en los que se compara el tratamiento con corticosteroides y hormona de liberación de tirotrópina frente a corticosteroides solos para favorecer la madurez pulmonar (véase la revisión “Antenatal thyrotropin-releasing hormone (TRH) prior to preterm delivery”).

Agradecimientos

La primera revisión de la autora (versión no estructurada) sobre el uso prenatal de los corticosteroides se hizo a sugerencia de profesor Dennis Hawkins, en 1980. Esto alentó a la Dra. Anne Anderson a usarla como base para un primer metaanálisis en 1981. Su trabajo para el National Perinatal Epidemiology Unit, en 1980-81, fue financiado por el National Maternity Hospital de Dublín, a sugerencia del Master Dr. Dermot MacDonald. Dermot MacDonald. Después esta revisión fue publicada por primera vez en forma estructurada en el Oxford Database of Perinatal Trials, en 1987. La preparación y actualización continua de esta revisión habrían sido imposibles sin la ayuda de Iain y Jan Chalmers, Marc Keirse, Jini Hetherington, Sonja Henderson y Zarko Alfirevic.

Potencial conflicto de interés

Ninguno del que se tenga conocimiento.

Nota

Para consultar las características de los estudios incluidos, se puede consultar en la Biblioteca de Salud Sexual y Reproductiva No 5 de la OPS-OMS.

10. Bibliografía

1. Clínicas obstétricas y ginecológicas. "Problemas clínicos del trabajo de parto pretérmino". Volumen 43. Numero 4. 2000.
2. Clínicas obstétricas y ginecológicas. "Trabajo de parto pretérmino". Volumen 4. Diciembre 1995.
3. Creasy-Resnik. Medicina materno fetal. Capítulo 33. Tercera edición 1994.
4. Arias, Fernando. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Capítulo 4. Segunda edición 1994
5. Ikegami M, Polk D, Jobe A. "Minimum interval from betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs". Am J Obstet Gynecol 1996 May 174:5 1408-13
6. Elimian A, Verma U, Canteiro J. "Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups". Obstet Gynecol 1999 Feb 93:2 174-9
7. David G. Weismiller "Preterm Labor" American Family Physician Volumen 59. Número 3 Febrero 1, 1999.
8. John M. Thorp Jr "Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor: A review of the evidence" Am J Obstet Gynecol Volumen 186. Numero 3 Marzo 2002
9. Gabbe: Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, 4th ed., 2002
10. Maria-Teresa Gervasi "Phenotypic and metabolic characteristics of maternal monocytes and granulocytes in preterm labor with intact membranes" Am J Obstet Gynecol 2001;185:1124-9
11. Catherine S. Stika A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor Am. J Obstet Gynecol 2002;187:3
12. Donald J. DUDLEY MD Immunoendocrinology of preterm labor: The link between corticotropin-releasing hormone and inflammation Am. J Obstet Gynecol 1999:180:1

