

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"USO DE IBUPROFEN EN LA PREVENCIÓN DE
TRABAJO DE PARTO PREMATURO"**

Estudio Prospectivo - Experimental - Comparativo
realizado en pacientes con factores de riesgo
que asisten a la Consulta Externa del Departamento de
Ginecología y Obstetricia del Hospital General
San Juan de Dios, durante el período
mayo - julio de 1993.

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

RENE VLADIMIR LOPEZ RAMIREZ

En el Acto de su Investidura como

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Julio de 1993

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"
SUBDIRECCION MEDICA
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

DL
05
7(6764)

Oficio No. CI-89-93

Guatemala, 5 de agosto de 1993

Bachiller
René Vladimir López Ramírez
Presente.

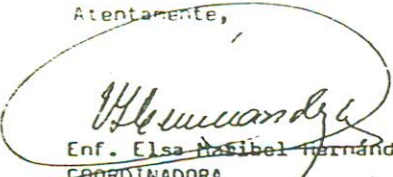
Estimado Señor López:

El Comité de Investigación le informa que su Informe final ha sido autorizado para la divulgación de su trabajo de Tesis titulado:

"USO DE IBUPROFEN EN LA PREVENCION DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO".


Sin otro particular quedo de usted.

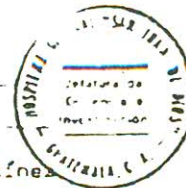
Atentamente,


Enf. Elsa Habel Hernández Argueta
COORDINADORA
COMITE DE INVESTIGACION



Vo.Bo.


Dr. César Augusto Reyes Martínez
JEFE DEPARTAMENTO DOCENCIA E
INVESTIGACION



EMHA/ided.

c.c. archivo.



FORMA C

ACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 26 de julio de 1993

rector Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis


informa que el: Br. López Ramírez, René Vladimir
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos


Carnet No. 81 - 13864
completos


presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

" Uso de Ibuprofen en la Prevención de Trabajo
de Parto Prematuro"

cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos
de metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de
las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y cien-
tífica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal
EDUARDO PORTILLO
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 5813


Revisor
Firma y sello
Registro Personal 13870

RODOLFO ANDRIN J. A.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 4990

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El Bachiller: RENE VLADIMIR LOPEZ RAMIREZ
Carnet Universitario No. 81-13664

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"USO DE IBUPROFEN EN LA PREVENCION DE TRABAJO DE PARTO
PREMATURO"

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
O R D E N D E I M P R E S I O N :
Guatemala, 26 de julio de 1993

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis


Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

I M P R I M A S E :




Dr. Jafeth Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O

INDICE DE CONTENIDOS

I.	Introducción	01
II.	Definición del Problema	03
III.	Justificación	05
IV.	Objetivos	06
V.	Revisión Bibliográfica	
	A. Trabajo de Parto Prematuro	07
	B. Antiinflamatorios No Esteroides	25
VI.	Metodología	34
VII.	Etica de la Investigación	38
VIII..	Intrumentos de Medición de las Variables	39
IX.	Ejecución de la Investigación	39
X.	Presentación de Resultados	40
XI.	Análisis y Discusión de Resultados	52
XII.	Conclusiones	56
XIII.	Recomendaciones	57
XIV.	Resumen	58
XV.	Referencias Bibliográficas	59
XVI.	Anexos	
	Anexo 1	
	Anexo 2	
	Anexo 3	
	Anexo 4	
	Anexo 5	

I. INTRODUCCION

Dentro de los problemas obstétricos, el trabajo de parto prematuro constituye uno de los mas frecuentes. Suele estar asociado a una serie de factores que en diferente medida influyen en su apareamiento, lo que ha sido bien documentado por investigadores como Creasy y colaboradores. (4,14,15,18,28,29,31) Por otro lado, en su tratamiento esta alteración del curso normal del embarazo ha sido objeto de diversas investigaciones que han propugnado por la utilización de varios fármacos. En consecuencia de lo anterior, surgió la idea de realizar un estudio de tipo experimental en el cual se utilizara una droga desde la perspectiva profiláctica y no curativa, constituyéndose entoces, el hecho de probar la eficacia del ibuprofen como preventivo del trabajo de parto prematuro, en el propósito principal de esta investigación.

La mayoría de autores concuerdan en que los riesgos principales giran en torno a trastornos del líquido amniótico y de alteraciones fetales cardiovasculares, cuando se utiliza inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (ibuprofen) en humanos; específicamente oligohidramnios y cierre prematuro del ductus arterioso. Ambos trastornos, según la literatura, reversibles al suspender el medicamento y sin secuelas posteriores, lo que brindó mayor seguridad para la ejecución de la investigación. En el caso del cierre del ductus, esto no ha sido plenamente confirmado por todos los investigadores y quienes lo han observado refieren que su ocurrencia se reduce grandemente entre mas lejos del momento del parto sea utilizado el medicamento. (21)

Al inicio del estudio se procedió a la selección de la muestra, que estuvo conformada por 50 pacientes con gestaciones entre la 28 y 32 semana a las cuales se les distribuyó de manera aleatoria en el grupo de estudio y grupo control. Las del primer grupo, en virtud de que consumirían la droga, dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio; luego de haber sido informadas sobre los riesgos y beneficios del mismo. De la misma manera, todas las pacientes presentaron un riesgo mediano o alto de presentar trabajo de parto prematuro, requisito indispensable para ser incluida en la investigación.

El ibuprofen se administró al grupo estudio a dosis de 800 mg por vía oral cada 6 horas durante la primera semana; 800 mg cada ocho horas durante la segunda semana y 800 mg cada 12 horas durante las semanas subsiguientes hasta la semana 34 de gestación en la cual se suspendió el medicamento.

Todas las pacientes fueron evaluadas semanalmente en cuanto al curso del embarazo, especialmente aquéllas que tomaron el fármaco. Durante este lapso surgieron los primeros contratiempos, ya que algunas de las pacientes no asistían a su control respectivo, principalmente las del grupo control. En consecuencia, se recurrió a la visita domiciliaria que, de alguna manera enriqueció el proceso de investigación. Finalmente ello no insidió de manera importante sobre el resultado ulterior del trabajo.

Las pacientes del grupo estudio sí asistieron a sus entrevistas de manera regular, por lo que se pudo vigilar de cerca el apareamiento de cualquier problema asociado al uso del medicamento utilizado. Sin embargo, éstos no se presentaron y mas bien, las pacientes refirieron alguna sensación de mejoría en relación a diferentes molestias propias del período gestacional (dolor de cintura, dolor articular, etc.).

Tres pacientes del grupo control presentaron trabajo de parto prematuro y ninguna de las sometidas a tratamiento con ibuprofen. Aunque estadísticamente esto no fue significativo la diferencia sí sugiere que la utilización de este medicamento podría tener algún valor como preventivo del problema.

Así mismo, el estudio ha dejado una valiosa experiencia con el uso de ibuprofen, al no presentarse ninguna consecuencia por su utilización durante el período gestacional. Además, el hecho de que el grupo estudio no haya presentado labor pretérmino afirma que esta droga no debe descartarse definitivamente y que, por el contrario deberán hacerse investigaciones mas extensas y mejor controladas que validen su utilización.

Hubiera sido valioso que las pacientes del grupo estudio se practicaran al final del tratamiento un ultrasonido obstétrico a fin de identificar oligohidramnios; y ésta fue nuestra intención, pero problemas económicos lo impidieron, además de que ello se salía del propósito principal de este trabajo. No obstante un estudio ultrasonográfico se practicó a una de las pacientes que insistió en hacerlo, obteniéndose como resultado del mismo, un nivel normal de líquido amniótico a pesar de que aquélla se encontraba finalizando la tercera semana de tratamiento. Esto, muestra que de alguna manera, bajo ciertas condiciones y siguiendo las indicaciones vertidas por los autores citados en esta investigación, el ibuprofen puede utilizarse con confianza siempre que se vigile de cerca la evolución de las pacientes a quienes se administra.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

El trabajo de parto prematuro y su consecuencia, el nacimiento prematuro, constituyen uno de los problemas mas frecuentemente observados dentro de la obstetricia moderna. La labor pretérmino es responsable de la mayor parte de los casos de morbimortalidad perinatal. Por su parte, el nacimiento prematuro, ocurre con una frecuencia de aproximadamente nueve por ciento de todos los partos y se acompaña posteriormente de varias consecuencias en el período mencionado. (18,29,34)

Un porcentaje que oscila aproximadamente entre el 40 y 70 % de los niños con un peso menor de 2500 grs. al momento del nacimiento, son producto de embarazos pretérmino. Además entre un 10 y 20% de los recién nacidos pretérmino, presentan en las primeras horas de vida el síndrome de dificultad respiratoria por consecuencia de su inmadurez pulmonar, lo que puede acarrear consigo un cuadro de hipoxia secundaria y ulteriormente puede aparecer incluso la muerte en mas o menos el 30% de los infantes con las consecuencias ya mencionadas, durante los primeros 7 dias de existencia extrauterina. (28,29)

El parto prematuro oscila en frecuencia para otros investigadores, entre un 8 y 10%; y a él se deben mas o menos el 50% de las muertes neonatales y un alto porcentaje de trastornos neurológicos, intelectuales y emocionales. Por otra parte, a pesar de los adelantos científicos obtenidos en el campo obstétrico, los cuidados y medidas terapéuticas aplicables a los neonatos prematuros a fin de incrementar su sobrevivencia, no han sido orientados probablemente en el mejor sentido, ya que han eludido el conocimiento y aplicabilidad de medidas profilácticas que tienda a disminuir o suprimir su incidencia. (5,10)

Desde el punto de vista etiológico del problema, muchos factores son los que contribuyen en un momento dado a que aparezca el trabajo de parto prematuro, aún cuando algunos asumen que en un buen porcentaje de los casos pueda identificarse un solo factor. Entre los factores asociados pueden contarse: 1) las edades extremas en el período reproductivo; 2) la desnutrición materna; 3) raza negra; 4) antecedentes ginecoobstétricos (anomalías uterinas, parto prematuro previo, etc.); 5) las enfermedades maternas (infecciones, glomerulonefritis, etc.); 6) uso de drogas (cigarrillo, marihuana, cocaína, etc.); 7) el estress; 8) el tipo de trabajo; 9) anomalías congénitas de la madre y otros. (10,12,23,24,25,26)

En Guatemala, el problema del parto prematuro tiene también una frecuencia importante, siendo muy probablemente las enfermedades materna, la desnutrición y el nivel socio-económico los que mas contribuyen al desencadenamiento del problema y su progresión. Sin embargo debe recordarse que los datos estadísticos no son del todo confiables en virtud del subregistro tan frecuente en el país y la carencia de estudios que determinen de manera clara su ocurrencia a nivel urbano y rural. No obstante, un cálculo aproximado indica que su frecuencia se encuentra por arriba del 6% a nivel hospitalario urbano. (*)

Por otro lado, en nuestro medio las medidas preventivas en cuanto a la ocurrencia de la labor pretérmino, se circunscriben fundamentalmente a la identificación de los factores de riesgo y al hecho de proporcionar el respectivo plan educacional a las pacientes y se ha ensayado muy poco otro tipo de medidas de esa naturaleza que, en un momento dado, sumados a las ya existentes puedan brindar mejores resultados para el problema y así evitar los gastos de hospitalización y medicamentos que se verifican en el momento en que el trabajo de parto pretérmino se presenta.

En consecuencia, el presente estudio es de importancia real y concreta para la obstetricia, ya que a partir de él y de los resultados que se obtengan e infieran por el análisis estadístico, se hará un mayor énfasis en la identificación de factores de riesgo y en el uso de medidas farmacológicas que tiendan a prevenir el problema. De la misma manera, esta investigación servirá de base a estudios mas extensos que se interesen por el mismo y que pretendan obtener resultados de mayor cobertura y en consecuencia de mayor confiabilidad.

Para tal efecto, el estudio se verificó con 50 pacientes distribuidas en dos grupos: uno de estudio y el otro de control. Al primero se le administró la droga de acuerdo a los parámetros mencionados previamente; mientras que el segundo funcionó como control. Ambos grupos estuvieron integrados por sujetos que fueron evaluados semanalmente durante el período de recolección de la información, el cual abarcó los meses de mayo a julio de 1993. Este seguimiento se verificó en la Consulta Externa de Prenatal del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios.

(*) Cálculo efectuado en base a datos del Hospital General San Juan de Dios, en los que se encontró que la frecuencia de trabajo de parto prematuro es de aproximadamente 6.5% de todos los partos.

III. JUSTIFICACION

La realización de la presente investigación, se justificó en virtud de las siguientes razones:

1. La incidencia de trabajo de parto prematuro en mujeres que consultan al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, es importante, con una frecuencia de aproximadamente 15 casos por mes o 180 casos por año. (*)
2. Actualmente, no se ha definido plenamente un protocolo de manejo de la paciente en riesgo de presentar trabajo de parto prematuro, sino que las acciones son iniciadas luego de que el problema se ha manifestado.
3. Hasta el momento no se conoce un estudio sobre la prevención del trabajo de parto prematuro realizado en Guatemala, a consecuencia de lo cual, los resultados que se obtengan de la presente investigación pueden ser utilizados con la finalidad de estructurar conductas de manejo clínico ante la paciente con este problema y así, contribuir a la disminución de la frecuencia de partos prematuros y sus efectos sobre la madre y el recién nacido.

(*) Datos obtenidos del libro de ingresos y egresos del servicio de Complicaciones Prenatales del Departamento De Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

IV. OBJETIVOS

A. General

1. Demostrar la efectividad del ibuprofen como agente preventivo del trabajo de parto prematuro en pacientes con factores de riesgo.

B. Específicos

1. Identificar a las pacientes que poseen alto o mediano riesgo de presentar trabajo de parto prematuro, de acuerdo a la tabla de Creasy utilizada para el efecto.
2. Establecer una ficha de control clínico para el manejo de las pacientes en estudio.
3. Evaluar semanalmente el curso del embarazo de las pacientes participantes en el estudio.
4. Verificar semanalmente que las pacientes en estudio ingieran el medicamento de acuerdo a las indicaciones específicas.
5. Comparar estadísticamente los resultados obtenidos entre el grupo estudio y grupo control.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. TRABAJO DE PARTO PREMATURO

1. Definición.

El trabajo de parto prematuro se refiere al que se presenta antes del principio de la 37 semana de amenorrea o 259 días de embarazo. (4,10,15,28,29)

Básicamente existen dos criterios para la definición de trabajo de parto prematuro:

- a. Criterio etario-gestacional: se refiere a que los sucesos que pueden desencadenar el parto, se verifican entre la 28 y 36 semanas de embarazo, a partir del primer día del último período menstrual.
- b. Criterio pondero-fetal: hace referencia a que el producto del parto presente al nacimiento un peso menor de 2500 grs. (10)

Cuando la fecha de la última menstruación se desconoce o existen dudas sobre ella, el tamaño y la madurez fetal constituyen los signos de mayor importancia. La altura uterina, el cálculo de la biometría fetal por ultrasonido son los elementos mas importantes que ayudan a establecer el embarazo prematuro. (29)

Por otra parte, puede decirse que existen dos tipos de parto pretérmino dependiendo de las causas que lo originan:

- a. Espontáneo: es aquél que se produce por la intervención de factores incompatibles con el embarazo, entre los que pueden mencionarse: 1) anomalías fetales; 2) infecciones maternas graves; 3) traumatismos; y otros.
- b. Inducido o provocado: corresponde a los casos en que profilácticamente o de manera terapéutica, el médico impide la prosecución del embarazo; ya sea a través de la inducción de la labor o por métodos quirúrgicos, cuando la gestación se encuentra aún en periodo pretérmino con el objeto de prevenir la aparición o agravamiento de complicaciones materno-fetales. Incluye también al parto provocado que no responde a una indicación médica específica o autorizada por la ley, adquiriendo entonces un carácter criminal. (5,10)

2. Frecuencia y Morbimortalidad.

El trabajo de parto prematuro es responsable de la mayor parte de los casos de morbilidad y mortalidad perinatal. Así mismo, el nacimiento prematuro ocurre en aproximadamente un 9% de todos los partos y se acompaña de los efectos perinatales ya mencionados. (4,13,18,29,34)

Entre el 40 y 70% de los niños de bajo peso al nacer (menos de 2500 grs.), son producto de embarazos pretérmino, presentando por consecuencia una serie de trastornos que ponen en peligro su vida extrauterina. Así, entre un 10 y 20 por ciento de los neonatos prematuros presentan en las primeras horas de vida un cuadro de dificultad respiratoria producto de su inmadurez pulmonar. Ello se refleja en hipoxia secundaria y finalmente la muerte puede presentarse en un 20 a 30% de los niños con este problema en la primera semana de vida. (28,29)

El nacimiento prematuro de niños con bajo peso al nacer, tiene una correspondencia directa con la edad gestacional pretérmino y se asocia generalmente a procesos en los que existe incapacidad uterina para la retención del feto, interferencias con el embarazo, desprendimiento prematuro de la placenta o bien, estímulos que produzcan contracciones uterinas precoces y efectivas. (2)

Los niños que pesan al nacimiento 2500 grs. o menos, son llamados "recién nacidos de bajo peso al nacer"; y se consideran producto de gestaciones más cortas de lo normal o que han tenido un crecimiento intrauterino menor de lo esperado, o bien ambas cosas. Así específicamente los recién nacidos vivos con menos de 37 semanas de embarazo, a contar desde el primer día de la última menstruación; tienen una gestación cortada por lo que la OMS (*) los denomina pretérmino. (2, 15,29.)

La incidencia de partos prematuros en Estados Unidos en 1969 fue de 9.8% de todos los embarazos; y para 1988 el Collaborative Perinatal Study de ese mismo país fue reportado con una incidencia de 7.1% para la raza blanca y 17.9% para los otros grupos étnicos. Otros estudios arrojan una incidencia de 18.6% para la raza negra y 8.3% para la raza blanca. (2,4).

(*) Organización Mundial de la Salud.

En Guatemala, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, se observó una incidencia de aproximadamente 7% durante 1992. (*)

3. Etiología.

El trabajo de parto se inicia como resultado de una secuencia compleja de fenómenos biológicos, en los que participan factores reguladores aún no bien comprendidos. En tal sentido, es posible que se altere el delicado equilibrio hormonal y de otros agentes que conservan la gestación; ya sea por cambios maternos como una alteración en la producción de estrógenos, progesterona, prostaglandinas; o factores fetales como el aumento de ACTH y cortisol. Si estos fenómenos se suscitan en fases muy tempranas del mismo, sobreviene el trabajo de parto prematuro. (15)

De cualquier manera, en el inicio del trabajo de parto prematuro participan una serie de factores causales no bien definidos y no es posible asignar a una sola causa su etiología. No obstante, se acepta que en aproximadamente un 40 por ciento de los casos puede identificarse un elemento principal; y que en aproximadamente el 50% de los casos se observan factores obstétricos, ginecológicos, médicos, quirúrgicos y socioeconómicos que participan de manera decisiva. (4,5,10,15,28,29)

Entre los fenómenos fisiológicos que podrían participar en el desencadenamiento del trabajo de parto, se incluyen los siguientes:

a) Oxitocina:

Diversos estudios han demostrado la existencia de dos tipos de oxitocina durante el embarazo: la materna y la fetal hipofisiaria. Inicialmente se implicaba a la oxitocina materna incrementada en la inducción del inicio del trabajo de parto prematuro. Sin embargo otras observaciones evidenciaron que la labor se presenta y no se retarda en mujeres hipofisectomizadas o con sección del cordón espinal. Se ha reconocido también que en fetos anencéfalos el trabajo de parto frecuentemente es postergado, demostrando el papel de la hipófisis fetal en el inicio del mismo. Subsecuentemente, mediciones verificadas en la arte-

(*) Cálculo estimativo de acuerdo a datos obtenidos del libro de ingresos y egresos de la Unidad de Complicaciones Prenatales del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios en 1992.

ria y vena umbilical demostraron que el feto es un importante productor de oxitocina. (9)

No obstante lo anterior, reportes mas recientes han minimizado el papel de la oxitocina materno-fetal en el inicio de la labor, asignándoles más bien un papel "permisivo" en el mismo, para lo cual se apoyan en experimentos y estudios aparentemente bien controlados. Tales reportes aducen que la hipofisectomía en animales gestantes no interfiere con el comienzo del trabajo de parto a término, los niveles de oxitocina en la parturienta no están elevados, no hay pruebas de que los niveles de oxitocina en sangre del cordón se hayan incrementado antes del comienzo del trabajo de parto, la oxitocina no atraviesa la placenta, etc. (28)

b) Deprivación de Progesterona:

La progesterona posee un importante papel, aunque aparentemente indirecto en el control de la duración del embarazo y en el comienzo puntual del parto, lo cual sin embargo, no ha sido plenamente comprobado en humanos. Pero experimentos en animales han demostrado la caída progresiva de los niveles de progesterona en plasma durante el parto. Se han encontrado también niveles bajos después de la inyección intraamniótica de solución hipertónica en abortos del segundo trimestre. (10,28,29)

b) Estrógeno:

El estrógeno puede tener un papel en la estimulación de la actividad uterina. Diversos estudios indicaron el sensible incremento de oxitocina con el aumento de estrógeno en el embarazo. Además se ha demostrado que el 17-Beta-estradiol tiene un efecto oxitócico al ser administrado intravenosamente o por infusión intraamniótica. (10, 28)

d) Corticosteroides Fetales:

El inicio de la labor espontánea en casos de anencefalia en animales hipofisectomizados es retardado. Esto puede reflejar la ausencia de oxitocina fetal o de ACTH sobre la que tiene efecto la producción de corticosteroides.

Para que se verifique el inicio del trabajo de parto se necesita un hipotálamo, una glándula hipofisaria y una suprarrenal fetales funcionales. El cortisol fetal actúa sobre la placenta reduciendo la formación de progesterona y quizá un aumento de estrógeno, luego de lo cual y por consecuencia se produce un incremento en la síntesis de prostaglandinas. La infusión de ACTH o de un glucocorticoide en el feto oveja provoca un parto prematuro. (10, (28,29)

e) Prostaglandinas:

El miometrio humano es sumamente sensible a las prostaglandinas a lo largo de todo el embarazo. En consecuencia, la iniciación del trabajo de parto podría depender del mecanismo que abole la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en las membranas fetales y la decidua. De este modo el embarazo humano, aparentemente depende de ese mecanismo, en el propio tejido uterino. Por otro lado, la síntesis de progesterona y estrógeno; y la caída de la progesterona incrementan la producción de prostaglandinas placentarias y miométrales que estimulan contractilidad uterina. De esta manera, al aumentar las prostaglandinas y prostaciclina en el útero, se desencadena el trabajo de parto a través de contracciones coordinadas e intensas, aumenta el número de puentes celulares en el miometrio y hay cambios en el tejido conectivo del cuello uterino que, además de las contracciones producen el reblandecimiento respectivo y la dilatación cervical. La secreción de oxitocina materna, por otra parte, también participa en la contractilidad uterina y en la liberación de prostaglandinas. (10,28,29)

4. Factores de Riesgo.

Una serie de factores han sido reconocidos como participantes en la aparición de trabajo de parto pretérmino en diversos estudios realizados. En los países en vías de desarrollo, es probable que todos esos factores se encuentren fuertemente vinculados a tres mas generales que son los de tipo ambiental, socioeconómico y educacional. (29)

De acuerdo a lo expuesto por Mueller-Heubach y Guzick, un total de 4591 pacientes indigentes fueron estudiadas a fin de establecer los factores de riesgo de presentar trabajo de parto prematuro. Este estudio, realizado por Creasy y colaboradores, identificó 5 factores que fueron significativos, entre ellos: 1) peso antes del embarazo menor de 45 Kg; 2) raza negra; 3) estado civil soltera; 4) un trabajo de parto y parto prematuro previo; y 5) dos o mas partos prematuros previos. (23)

Mueller-Heubach y Guzick compararon sus estudios con el realizado por Creasy, obteniendo una serie de 17 factores de riesgo de presentar labor o parto prematuro y 12 para presentar parto muy prematuro (20 semanas o menos de gestación). Dichos factores son los siguientes: 1) peso antes del embarazo, menor o igual a 45 Kg; 2) raza negra; 3) nivel educativo menor de 12 años de estudio; 4) estado civil soltera; 5) an-

tecedente de aborto inducido; 6) antecedente de aborto en el segundo trimestre; 7) historia de uno o mas partos pretérmino; 8) historia de ruptura prematura de membranas mas parto prematuro; 9) antecedente de hemorragia antes de la 12 semana de gestación; 10) edad materna mayor de 30 años; 11) emba razo múltiple; 12) antecedente de irritabilidad uterina; 13) dilatación del orificio cervical interno; 14) cérvix menor de un centímetro de largo; 15) historia de hemorragia después de la 12 semana de embarazo; 16) cinco o mas embarazos previos; 17) edad materna menor de 18 años. (23)

El análisis de los factores de riesgo en la población estudiada, reveló que el factor predictivo mas importante en cuanto al parto prematuro, es el de parto prematuro previo. Se observó también que el estado socioeconómico bajo de las pacientes estudiadas, incrementaba significativamente el riesgo de labor y parto pretérmino. (23)

Similares factores de riesgo de trabajo de parto y prematurez, han sido encontrados por otros investigadores; pero Shi Wu Wen y cols. agregan además la edad menor de 17 años y la poca ganancia de peso durante el embarazo. (4,14,18,25, 26, 31,15, 28,29)

El uso y abuso de algunas drogas ha sido también estudiado y se ha reconocido que el trabajo de parto pretérmino puede ser una complicación de dichos sucesos en mujeres embarazadas. Sin embargo, la prevalencia del abuso de determinadas sustancias en pacientes que asisten a la primera consulta con síntomas de labor prematura y que a la vez niegan el uso ilícito de drogas, es aún desconocido. (26)

Ney y colaboradores, investigaron la prevalencia del abuso de determinadas drogas en pacientes con sospecha de trabajo de parto pretérmino. Encontraron que el 17% de las pacientes estudiadas tuvieron un exámen toxicológico positivo en orina durante el período de sospecha de labor pretérmino; mientras que el grupo control tuvo solamente un valor positivo en 2.8% de los casos. Asimismo, encontraron que la droga mas frecuentemente identificada fue la cocaína, seguida por la marihuana. (26)

Otros factores han sido también asociados con un incremento en la incidencia de trabajo de parto prematuro. La enfermedad sistémica aguda como la pielonefritis y las infecciones virales de tipo febril, podrían estar asociados al incremento de la contractilidad uterina y labor prematura. Se ha mencionado también a enfermedades endócrinas sin tratamiento como el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo o hiperadrenocor

ticismo. Se ha vinculado asimismo a este problema, factores como las relaciones sexuales acompañadas de orgasmo en período tardío del embarazo, el estado nutricional de la madre, hábitos higiénicos, carencia de atención médica prenatal, consumo de alcohol y cigarrillos y otros. Sin embargo, muchos de estos factores no han sido adecuadamente estudiados por lo que su relación causa-efecto con la labor pretérmino no ha sido bien establecida. (4,14,18,23,25,26,31)

El estudio realizado por Neilson y cols. sobre el efecto del coito en la precipitación de trabajo de parto prematuro en 126 mujeres con embarazo gemelar, evidenció que aquél no es un importante precipitador de la labor antes del término; y que la actividad sexual de estas mujeres no necesariamente debe ser descontinuada. (25)

Las anormalidades uterinas, una conocida historia de exposición a dietilestilbestrol, el polihidramnios, la hipertensión materna, historia de biopsia por conización, último nacimiento anterior en el lapso de un año, trabajo fuera de casa, consumo de mas de 10 cigarrillos al día, fibroma uterino y otros; han sido relacionados también con el problema objeto de este estudio. (4,23)

Shi Wu Wen y cols. observaron que el consumo de cigarrillos tuvo poco pero significativo incremento de riesgo de labor prematura; mientras que el consumo de alcohol y otras drogas (anfetaminas, marihuana, etc.) no proporcionó un efecto significativo sobre el mismo; y mas bien, pareció que estos últimos ejercían algun efecto en la disminución de riesgo de parto prematuro. Por otra parte, estos mismos autores revelaron que en sus estudios, la estatura materna no tuvo una relación estadísticamente significativa con el parto anterior al término. (19)

Las madres solteras, madres con antecedentes de infecciones vaginales (especialmente por mycoplasma), las anormalidades genéticas, hemorragias antes del parto por placenta previa o abrupcio placentae, sobredistensión uterina (embarazo múltiple o polihidramnios) y la persistencia durante el embarazo de un dispositivo intrauterino, incrementan el riesgo de trabajo de parto y parto prematuro. (4)

Un resumen de los factores de riesgo mas frecuentes que están involucrados con el fenómeno estudiado y dos tablas de puntaje de tales factores: una es la modificada por Creasy y la otra es la utilizada en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios para riesgo obstétrico, se presentan en el anexo 1 de este trabajo.

5. Diagnóstico.

El establecimiento del diagnóstico de trabajo de parto prematuro, descansa básicamente sobre tres aspectos:

- a) **Edad del Embarazo:** ésta oscila entre la 28 y 36 semanas de amenorrea. Si se desconoce o existen dudas acerca de la fecha de la última menstruación, el parámetro de mayor confiabilidad lo constituyen el tamaño y la madurez fetal. Debe tomarse en cuenta también la medida de la altura uterina, la biometría fetal y eventualmente los exámenes del líquido amniótico, cuando se consideren necesarios. (5,10,15,28,29)
- b) **Características de las contracciones uterinas:** éstas fundamentalmente deben ser dolorosas o bien, su presencia causar molestias a la embarazada, presentarse a intervalos menores de 10 minutos con una duración de 30 segundos o mas y ser palpables por tocografía externa. (4,5,6,10,14,29,34)

Las contracciones por otro lado, deben exceder a la cantidad esperada para cada semana de gestación, por hora según los siguientes datos:

<u>Semana</u>	<u>No. Contracciones/hora</u>
26	1
27	3
28	5
29	7
30-33	8
34-38	9

Los valores del cuadro anterior, corresponden al percentilo 90. (29)

- c) **Estado del Cuello Uterino:** para establecer el diagnóstico de labor prematura, es necesario que se manifiesten en el cuello uterino los signos de borramiento y dilatación; teniendo además en cuenta la posición del cuello, apoyo de la presentación sobre el mismo y estado de las membranas. (29)

Caritis y colaboradores sugieren que para establecer el diagnóstico se requiere de:

- i. Contracciones uterinas cada 7 a 10 minutos, con una duración mínima de 30 segundos; o bien presentarse por lo menos cada 60 minutos en:
- Primigrávidas con membranas intactas en quienes el cérvix no está borrado y tiene una dilatación menor de 3 centímetros.

- Multíparas con membranas intactas en las que el cér
vix no está borrado y tiene una dilatación menor de
4 centímetros.

ii. Contracciones uterinas que se presentan en:

- primigrávidas con 3 cm o mas de dilatación; y multí
paras con 4 cm o mas de dilatación cervical;
- Cualquier paciente con ruptura de membranas o un bo-
rramiento cervical de 75% o mas; y
- cualquier paciente con dilatación cervical progresi
va o borramiento. (4)

El estudio realizado por Taslimi y cols. en el que se entrevistó a Médicos Especialistas y Residentes de ginecología y obstetricia sobre diversos aspectos del trabajo de parto prematuro, evidenció que mas del 75% de ellos requieren como criterios mínimos para el diagnóstico los siguientes: 1) contracciones uterinas rítmicas que se presentan a un intervalo menor de 10 minutos; 2) evidencia de borramiento y dilatación cervical; y 3) aproximadamente un 30% también requirió como criterio diagnóstico la percepción materna del trabajo de parto. (34)

Para el diagnóstico, debe también tenerse en cuenta algunos síntomas referidos por la madre. Iams y cols. encontraron entre otros, los siguientes síntomas que preceden al trabajo de parto pretérmino: 1) calambres menstruales; 2) dolor de espalda; 3) aumento del flujo vaginal; 4) sensación de presión pélvica; 5) dolor bajo en la parte posterior de las piernas; 6) diarrea; y 7) calambres abdominales. Estos autores requieren también como elementos diagnósticos a los cambios cervicales y una frecuencia de contracciones de aproximadamente 8 por hora, las que no responden al reposo e hidratación, siempre que el cér
vix tenga una dilatación menor de 2 centímetros y un 50% de borramiento. (14)

En el estudio antes mencionado, los cambios en cuanto al incremento del flujo vaginal fue el síntoma que mas diferenció a las pacientes con labor pretérmino de las pacientes normales. No obstante Iams y colaboradores concluyen que se necesita efectuar mas estudios prospectivos para establecer el valor predictivo, la especificidad y la sensibilidad de los síntomas mencionados en el trabajo de parto prematuro. (14)

6. Tratamiento.

La finalidad primordial del tratamiento del trabajo de parto pretérmino, es el de detener o retardar el parto lo suficiente para que el feto logre la madurez pulmonar necesaria y alcanzar una vida extrauterina menos riesgosa; o bien, lo suficiente como para que el tratamiento con corticosteroides pueda ser instituido a la madre. En tal sentido, Caritis y cols. sostienen que el riesgo por enfermedad de membrana hialina en niños prematuros, se reduce considerablemente si los corticosteroides son administrados a la madre en las últimas 18 horas antes del inicio del trabajo de parto. (4,5,10,13,28,29)

El manejo y el tratamiento de la labor pretérmino, incluye lo siguiente:

- a) **Reposo en Cama:** Ha sido comprobada una notable mejoría en el pronóstico de las gestantes con amenaza de parto pretérmino con el reposo absoluto en cama. En consecuencia, esta conducta debe ser considerada como prioritaria antes de la utilización de uteroinhibidores. Esta medida logra por sí sola la inhibición uterina en aproximadamente un 50% de los casos, siendo la posición de decúbito lateral izquierdo la de elección. (9,5,10,29)

Entre los beneficios que el reposo absoluto brinda, se encuentran: relajación de la madre embarazada, cesa el estímulo contráctil del útero, mejora el flujo sanguíneo uteroplacentario, disminuye el movimiento visceral que comprime el útero y aumenta el flujo renal materno. (5,10)

- b) **Sedación:** La administración de fármacos con este efecto a la madre, tiene como propósito principal disminuir la ansiedad en ésta, la cual puede en un momento dado incrementar la contractilidad uterina. Hace algunos años, se indicaban como medicamentos de elección al secobarbital y fenobarbital. Estas drogas y otras como la morfina y meperidina pueden ser utilizadas en trabajo de parto a término con el objeto de reducir los dolores de parto. Sin embargo, el labor pretérmino, su uso no está del todo claro, ya que no se ha comprobado fehacientemente que disminuyan el trabajo de parto y pueden inducir depresión en el niño prematuro cuando son administrados muy cerca del momento del parto. Además si se administran simultáneamente con etanol, sus efectos pueden potencializarse y provocar una mayor depresión del estado materno de alerta. Por lo tanto su utilización no está claramente indicada. (5,28)

- c) Hidratación: El propósito primordial de instalar un régimen de hidratación consiste en la disminución de la liberación de hormona antidiurética y oxitocina de la hipófisis posterior. (5,10)
- d) Administración de Uteroinhibidores: La administración de varios fármacos uteroinhibidores durante el trabajo de parto prematuro ha sido objeto de repetidas investigaciones que han demostrado en mayor o menor grado su efectividad. No obstante, la utilización específica en este problema obstétrico está restringida solo a algunos de ellos.

d.i. Etanol

El uso de etanol en el trabajo de parto prematuro fue estudiado por Fuchs y cols. con buenos resultados. Ellos demostraron que este compuesto inhibía la liberación de oxitocina por la neurohipófisis y tenía un importante papel en la inhibición de la contractilidad uterina miometral. (5,10)

Spearing y cols. realizaron un estudio comparativo de etanol con otras drogas en la detención del trabajo de parto prematuro. El etanol detuvo la labor en 32% de los casos estudiados pero cuando se combinó con indometacina, la efectividad subió a un 70%, siendo sólo este último régimen está dísticamente significativo. Con esta combinación se logró la detención del trabajo de parto durante 14 días o mas en 50% de los casos pero ello no tuvo ninguna significancia estadística. (33)

Hahn y cols. también estudiaron el uso de diversas drogas en la detención de trabajo de parto prematuro, entre las cuales utilizaron el etanol. El estudio fue realizado en ratas gestantes en proceso de parto del segundo cachorro. Se demostró que el etanol a una dosis de 3.5 g/Kg detiene el parto del segundo animal de manera significativa. (12)

Caritis y cols. afirman que parece existir un acuerdo general en estudios realizados con etanol, en el sentido de que éste efectivamente abole las condiciones que provocan contracciones uterinas pretérmino por un lapso de 24 a 48 horas en pacientes con membranas íntegras y dilatación cervical menor de 4 cm. Agregan que en dos diferentes estudios bien controlados, el etanol fue tan efectivo como el sulfato de magnesio o la ritodrina en la inhibición del parto o la prolongación del embarazo. (4)

Mas recientemente se ha cuestionado la utilidad del etanol, ya que no es claro el papel de la oxitocina endógena en el

parto humano. Aún cuando el etanol puede tener un efecto de de presor sobre el miometrio, su uso ha sido prácticamente aban donado en virtud de sus múltiples efectos secundarios, entre los que figura la intoxicación etílica. Efectivamente, los estudios realizados por el mismo Fuchs al utilizar etanol a una dosis inicial de 7.5 ml/Kg/hora en infusión para dos horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.5 ml/Kg/hora por 10 a 12 horas, produjo un nivel de concentración en sangre de 178 ± 42 mg/dl al final de la dosis inicial y, una concentración de 150 ± 45 mg/dl al final de la dosis de mantenimiento. Mientras tanto, las dosis legales de concentración alcohólica se adquieren con un nivel de concentración de la droga cuando alcanza 100 a 150 mg/dl en sangre. La concentración de 250 a 300 mg/dl son considerados como anestésicos; y los niveles de 350 o mas frecuentemente se asocia a coma y posiblemente la muerte. (4,28)

Es claro que el más obvio efecto del uso de etanol es la intoxicación alcohólica (ebriedad), ya que frecuentemente las concentraciones de alcohol en sangre durante un curso de tratamiento por trabajo de parto prematuro, oscila entre 40 a 280 mg/dl. Otros efectos secundarios incluyen náusea, vómitos, tendencia al llanto, postración, incremento del riesgo de neumonía por aspiración, inhibición de la gluconeogénesis y subsecuentemente hipoglicemia, acidosis láctica, taquicardia, incontinencia urinaria y por consecuencia deshidratación. Además el alcohol atravies libremente la barrera placentaria por lo que las concentraciones sanguíneas en el feto son similares a las de la madre. Por lo tanto, al nacimiento el niño puede estar intoxicado. Se ha reportado también letargia apnea, hipotonicidad y anormalidad en los reflejos en recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con etanol antes del parto y cuyos niños tienen niveles inusualmente elevados en sangre. (4)

d.ii. Progesterona

La utilidad de la progesterona en el trabajo de parto pretérmino no es suficientemente clara. Algunos estudios en ratas y conejos demostraron que activa la adenilciclase elevando la concentración intracelular de AMPc, a consecuencia de lo cual son inhibidas las contracciones uterinas.

Johnson y cols. utilizaron 17-alfa-hidroxiprogesterona por vía intramuscular, orientando su estudio profilácticamente demostraron que ésta prolongaba la duración del embarazo, incrementaba el peso al nacer y disminuía la mortalidad perinatal. (5,10,28)

No obstante existen muy pocas referencias y estudios realizados con la progesterona por lo que su uso en parto pretérmino no es del todo confiable.

d.iii. Sulfato de Magnesio

El efecto inhibitorio del sulfato de magnesio ha sido reconocido desde hace mucho tiempo. Por su uso inicial en pacientes con pre-eclampsia, diferentes estudios validaron su utilización en caso de trabajo de parto prematuro. Experimentos in vitro demostraron concluyentemente que el magnesio es capaz de abolir las contracciones uterinas a través de la disminución de la frecuencia de los potenciales de acción y disminuyendo la fuerza contráctil del músculo liso uterino. (5,10,28)

Steer y Petrie dieron a un grupo de pacientes en estudio, 4 grs de magnesio al 10% por vía intravenosa como dosis inicial; y luego una infusión de mantenimiento de 2 gr por hora. Notaron que las contracciones uterinas se detuvieron o bien llegaron a un estadio en el que fueron irreversibles. Afirman también que la administración de este medicamento en fases temprana del parto, es el factor mas importante para un tratamiento exitoso. (4,28)

A pesar de que múltiples estudios han fundamentado el uso del sulfato de magnesio, no es éste el tratamiento de primera elección para trabajo de parto prematuro. En el estudio realizado por Taslimi y cols., en el cual se investigó las conductas terapéuticas de los Médico y Residentes de Obstetricia de los Estados Unidos pertenecientes a la Society of Perinatal Obstetricians y American College of Obstetricians and Gynecologists, éstos en su mayoría prefirieron el uso de beta-adrenérgicos antes que el magnesio. (34)

El uso de sulfato de magnesio ha sido asociado a la aparición de efectos secundarios como hipermagnesemia, la cual puede afectar el sistema nervioso central; depresión respiratoria, ausencia de reflejo patelar y hasta paro cardiorespiratorio. En consecuencia la madre debe ser adecuadamente monitorizada a fin de detectar el problema. La prueba de que no existe hipermagnesemia es la persistencia del reflejo rotuliano y persistencia de un patrón respiratorio normal. Recuérdese que el magnesio atraviesa rápidamente la placenta. (5,10,28,34)

Caritis y cols. por su parte, concluyeron en 1979 que en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad cardíaca el sulfato de magnesio podría ser la mejor droga a utilizar por sus menores efectos secundarios. (4)

d.iv. Beta Adrenérgicos

La comprobación a principios de siglo de que la epinefrina en dosis bajas ejercía una acción que deprimía la musculatura del miometrio en mujeres embarazadas, promovió en los años subsecuentes una serie de estudios que han dado a conocer otros fármacos útiles en el tratamiento de la labor pretérmino. Por su parte, la epinefrina perdió su importancia inicial al identificarse sus débiles efectos tocolítics y por acompañarse de efectos secundarios indeseables. (28)

Aparentemente, las drogas beta miméticas actúan estimulando la adenilciclase que es un componente de los receptores. Esto incrementa el AMPc disminuyendo el calcio libre intracelular y provocando la relajación del músculo liso. Mas específicamente, "La adenilciclase de la membrana celular del músculo liso es activada por la unión de un agonista con el receptor. Dicha enzima facilita la conversión del ATP en AMPc, que a su vez inicia una serie de reacciones que reducen la concentración intracelular de calcio ionizado y por tanto previene la activación de las proteínas contractiles" (5,10,28)

Han sido descritos dos tipos de receptores beta adrenérgicos: los beta-1 y los beta-2. Los primeros tienen acción sobre el corazón intestinos, aumento del consumo de oxígeno, lipólisis, glucogenólisis muscular y hepática y predominando en los dos primeros órganos mencionados. Los beta-2, por su parte actúan en la relajación uterina, vasodilatación y broncodilatación y aumento de la contractilidad muscular estriada. Se encuentran entonces, en miometrio, vasos sanguíneos y bronquiolos. (5,10,28,29)

Entre los compuestos beta-adrenérgicos utilizados para inhibir el trabajo de parto se encuentran la ritodrina, la terbutalina, el salbutamol, el fenoterol, la isoxuprina, orciprenalina y etil-adrianol. Según Pritchard y cols., solamente la ritodrina está aprobada por la FDA (*) de los Estados Unidos para ser utilizada en parto pretérmino. No obstante, el fenoterol es quizá el compuesto mas utilizado. La administración de éste por vía intravenosa es la mas efectiva a dosis de 0.5 a 1 mg en 500 cc de solución dextrosa en agua al 5% y a un ritmo de infusión de 1-4 mcg/minuto, es decir, de 0.002 a 0.006 mg/minuto. (5,9,10,20,28,29)

(*) FDA : Food and Drog Administration.

Los efectos secundarios principales de la utilización de adrenérgicos-beta son de tipo cardioacelerador, vasodilatador e hipotensivo, además lipólisis y glucogenólisis también han sido descritos. Palpitaciones, náusea, vómitos y temblores o escalofríos también pueden presentarse. (5,10, 28,29)

El riesgo mayor en la madre es el edema agudo de pulmón. En el estudio realizado por Taslimi y cols., los autores se refieren a datos que afirman que la mayoría de Médicos de la SPO y ACOG (*) encontraron complicaciones para la madre, entre las que figuran: edema pulmonar, arritmia cardíaca, isquemia del miocardio, hipotensión severa, cetoacidosis diabética y en algunos casos la muerte. (34)

Se ha reportado que el principal efecto que se produce en el feto es la taquicardia. Además cuando un beta-mimético produce hipotensión severa, es recomendable sustituirlo por una infusión intravenosa continua de epinefrina (etiladrianol) a dosis de 250 a 500 mcg/minuto. (29)

d.v. Inhibidores de la Síntesis de Prostaglandinas

Por la importancia de estos compuestos en la presente investigación, los mismos serán tratados mas adelante.

- e) **Inductores de la Madurez Pulmonar Fetal:** la importancia de la administración de fármacos que inducen madurez pulmonar en el feto, estriba en la disminución del riesgo perinatal al niño, especialmente enfermedad de membrana hialina. Ha sido descrito el papel importante que los glucocorticoides tienen en la aceleración de la biosíntesis del surfactante pulmonar, lo que se verifica probablemente por la presencia de los fenómenos que involucran a una o ambas de las siguientes teorías:
- El sistema ATP-AMPc-AMP coadyuva a la aceleración de la madurez pulmonar. Los glucocorticoides estimulan la adenilciclase, que transforma ATP en AMPc.
 - Los glucocorticoides actúan sobre el núcleo celular alveolar tipo II, que a través del ARN mensajero transportan la información a los ribosomas, donde se sintetiza el surfactante pulmonar. (29)

(*) - SPO: Society of Perinatal Obstetricians

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

7. Contraindicaciones para Detener el Parto Prematuro.

Una serie de trastornos o anomalías materno fetales han sido mencionadas como factores que contraindican la detención del parto prematuro, estos se dividen de la siguiente manera:

a. Absolutas

- i. Ruptura prematura de membranas con sospecha o evidencia de infección.
- ii. Abruption Placentae.
- iii. Placenta previa con hemorragia importante.
- iv. Malformaciones congénitas graves.
- v. Diabetes con vasculopatía grave.
- vi. Diabetes no estabilizada y de difícil manejo.
- vii. Nefropatía crónica en evolución.

b. Relativas

- i. Polihidramnios.
- ii. Eritroblastosis fetal.
- iii. Hipertensión arterial crónica.
- iv. Toxemia gravídica moderada o grave.
- v. Retardo del crecimiento y sufrimiento fetal crónico.
- vi. Trabajo de parto con más de 4 cm de dilatación.

(4,5,10,28,29)

Algunas otras contraindicaciones han sido mencionadas en otros estudios, entre ellas: borramiento cervical en pacientes multíparas, hipertiroidismo, anomalía uterina, estrechez pélvica y hemorragia vaginal de etiología desconocida.

La inhibición del trabajo de parto no necesariamente debe estar contraindicada en la ruptura de membranas, dilatación cervical avanzada o borramiento del cuello uterino. Así mismo la hemorragia vaginal proveniente de placenta previa tampoco debe ser necesariamente una contraindicación, a menos que ésta sea excesiva y ponga en riesgo la vida fetal o mater

na. Por otro lado, la hemorragia vaginal de etiología desconocida y complicada con trabajo de parto prematuro no debería ser tratada con uteroinhibidores, en virtud de la posibilidad de abrupcio placentae. En tal sentido, esta última patología constituye un proceso irreversible con riesgo significativo para la madre y el feto en quienes el embarazo es prolongado artificialmente. (4)

La labor pretérmino en pacientes con diabetes mellitus o hipertiroidismo puede ser tratada si no hay evidencia de compromiso fetal o contraindicaciones maternas para usar agentes uteroinhibidores. De igual manera, una paciente con estrechez pélvica podría ser perfectamente tratada con fármacos inhibidores del trabajo de parto. (4)

Otras contraindicaciones en referencia al uso de determinados tocolítics son las siguientes:

c. Para el uso de betamiméticos:

- i. Cardiopatía orgánica no compensada.
- ii. Ritmos cardíacos maternos patológicos.
- iii. Hipertiroidismo.
- iv. Hipertermia reciente de etiología desconocida (descartar miocarditis viral).

d. Para el uso de glucocorticoides:

- i. Evidencia de madurez pulmonar por análisis del líquido amniótico.
- ii. Antes de la 26 semana de gestación (contraindicación relativa)
- iii. Después de la 34 semana de gestación (contraindicación relativa).
- iv. Infección materna grave.

8. Prevención del Trabajo de Parto Prematuro.

Las medidas profilácticas de la labor pretérmino, deben girar en torno a la identificación temprana de los factores de riesgo por una parte; y por la otra estimulando la investigación que propugne por la utilización de fármacos que prolongen el embarazo, sin poner en riesgo al feto y la madre.

Martin y colaboradores, estudiaron madres a las cuales, según mediciones previas, se les encontró un bajo nivel sérico de magnesio. En el estudio, la población se dividió en 15 mujeres pertenecientes al grupo placebo y 16 mujeres que recibieron gluconato de magnesio a dosis de 500 mg cuatro veces al día por vía oral. Al final se observó que no hubo di

ferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

A pesar de saber que el magnesio ejerce un efecto sobre la contractilidad uterina, probablemente por competición intracelular con el calcio, este estudio profiláctico no tuvo efecto sobre la duración del embarazo o el peso al nacer, aún cuando el mismo se realizó en mujeres de bajo estatus socioeconómico y con reconocida deficiencia de este elemento en la dieta. No obstante, otros investigadores como Spatlin y Spatling obtuvieron en sus propios estudios una reducción del trabajo de parto prematuro de 9 a 4.3% en pacientes tratadas con aspartato de magnesio. Así también, Sibai y colaboradores reportaron el uso profiláctico de magnesio. Martin y cols. adujeron que su estudio probablemente no tuvo efecto sobre el trabajo de parto pretérmino en mujeres tratadas con gluconato de magnesio, por el bajo número de pacientes estudiadas. (18)

Mueller-Heubach y cols. realizaron un estudio que consistió en un programa preventivo de nacimientos prematuros. El mismo incluyó a un total de 5457 pacientes indigentes seguidas por un período de 3 años. Finalmente los investigadores concluyeron que su estudio indicaba que la frecuencia de parto prematuro en la población de tal estatus, podría disminuir marcadamente como resultado de la provisión de más cuidados médicos, instrucción al personal de salud sobre el problema y educación a las pacientes. (24)

La identificación de los factores de riesgo específicos para parto prematuro, de manera temprana u oportuna, podría ayudar al desarrollo de estrategias y programas que redunden en la disminución de la frecuencia y prevalencia de este problema. (31)

B. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen un grupo de fármacos que actúan principalmente sobre la síntesis biológica de las prostaglandinas. Estas últimas por su parte, son compuestos que juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria del organismo y son producto de una serie de reacciones enzimáticas que se inician con la liberación de fosfolípidos de la membrana celular, a través de la acción de la fosfolipasa cuyo producto es la formación de ácido araquidónico que por acción de la ciclooxigenasa origina a las diferentes prostaglandinas. Además estos compuestos juegan un importante papel en la fisiología plaquetaria y participan en la modulación celular de las respuestas a diferentes estímulos. Están involucradas también, en la respuesta pirética del ser humano y ocupan un lugar básico en la reproducción del hombre. (4,29,36)

Desde que se comprobó que las prostaglandinas juegan un importante rol en las contracciones uterinas, se han desarrollado una serie de estudios e investigaciones en las cuales se ha observado que los fármacos antiprostaglandínicos pueden inhibir la síntesis o liberación de dichos compuestos. De tal manera, se sabe que diversos medicamentos bloquean el sistema de la prostaglandinsintetasa entre los cuales se encuentra la aspirina, indometacina, el naproxén, ibuprofeno, ácido meclofenámico, etc. Sin embargo falta aún coleccionar más experiencias en humanos, ya que en alguna medida éstas han sido restringidas en virtud de que los antiinflamatorios no esteroideos como inhibidores de las prostaglandinas han sido relacionados con efectos adversos de tipo cardiovascular sobre el feto y el recién nacido, principalmente con el cierre prematuro del ductus arterioso. (4,5,10,28,29)

1. Indometacina.

La indometacina ha sido con mucho, el fármaco antiprostaglandínico más utilizado no solo experimentalmente, sino también en la práctica obstétrica; especialmente en trabajo de parto prematuro. En consecuencia, se conoce que la administración de una dosis media de 100 mg al día a la madre, reduce de manera significativa la contractilidad uterina y detiene el parto pretérmino. No obstante, ha sido comprobado que la administración de grandes dosis de este fármaco, alteran el flujo renal y aumenta la necrosis neuronal de la zona diencefálica periventricular del feto animal. Mientras tanto, en el hombre se ha descrito cierre prematuro del ductus

arterioso e hipertensión pulmonar del recién nacido. Sin embargo, estos hallazgos han sido encontrados en grupos sin control, por lo que otras investigaciones realizadas con grupos control no refieren efectos adversos neonatales o fetales por el uso de indometacina. (29)

Clyman y colaboradores sostienen que la asociación existente entre la persistencia del ductus arterioso y el síndrome de distress respiratorio en niños pretérmino ha sido bien reconocido; existiendo una evidencia creciente de que las prostaglandinas, especialmente la E_2 , participan decisivamente en la persistencia del ductus. En tal sentido, los mencionados autores refieren que diversos reportes afirman que los niños prematuros con persistencia del ductus y síndrome de distress respiratorio, poseen niveles significativamente altos de $Pg E_2$ en comparación con niños pretérmino normales y de la misma edad. (5,6,10)

Los estudios realizados en fetos ovejas por Clyman y colaboradores, demostraron que el ductus arterioso fue más claramente persistente en ovejas con altas concentraciones de $Pg E_2$; y que el elevado nivel plasmático de esta prostaglandina en corderos con distress respiratorio severo, obedece no solo a una disminución del aclaramiento en plasma; sino también a un incremento en su producción. (5)

En lo que respecta al trabajo de parto prematuro, la indometacina es el fármaco que más se ha utilizado y comparado en su eficacia frente a otras drogas. Así por ejemplo, el estudio realizado por Blake y cols. demostró la efectividad de la indometacina para detener el parto prematuro usando cursos cortos de la droga (hasta 24 horas), a pesar de que algunos pacientes pueden requerir tratamiento más largos. Estos investigadores, no observaron en su estudio efectos como cierre prematuro del ductus, hipertensión pulmonar o hemorragia. (3)

De igual forma, el estudio realizado por Spearing y cols. usando una combinación de indometacina y etanol, tuvo buenos resultados en la detención del parto y no se presentaron efectos secundarios asociados a la droga. (33)

Hahn y colaboradores compararon diversas drogas para detener el trabajo de parto pretérmino en nuevos modelos animales. Entre las drogas comparadas se encontraban el etanol, la ritodrina, albuterol, algunos bloqueadores de los canales del calcio como la nifedipina, el verapamil y el diltiazem; y antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina y naproxen. Estos últimos no tuvieron ninguna actividad a dosis de 5 y 25 mg/Kg respectivamente. Pero los investigadores sostienen que dicho resultado pudo deberse principalmente al momen-

to en el cual se administraron los mencionados medicamentos.
(12)

La sensibilidad del ductus arterioso fetal prematuro a la indometacina u otros antiinflamatorios no esteroideos es sumamente controversial. Resultados completamente diferentes han sido reportados clínica y experimentalmente. En un estudio in vitro con ductus al descubierto de feto oveja, un experimento observó que el ductus arterioso pretérmino tuvo un mayor cierre que el ductus casi a término en respuesta a la administración de indometacina o ibuprofen en un ambiente de alta concentración de oxígeno. Asimismo, en fetos oveja intrauterino, in vivo y con una baja concentración ambiental de oxígeno, tanto los fetos pretérmino como los casi a término tuvieron una respuesta igualmente sensible al fármaco. (21)

Los estudios realizados por Momma y Takao en fetos de ratas, confirman los hallazgos reportados por Sharpe y cols. en el sentido de que el cierre del ductus arterioso es más prominente en el día 22 de gestación, es moderado en el día 20 y prácticamente no se observa el cierre en el ductus de fetos ratas a cuyas madres se les administró indometacina. Momma y Takao utilizaron la droga y flurbiprofen en ratas pretérmino y casi a término; y observaron, como ya se ha dicho, que la máxima constricción se dió en el día 21, en relación al día 20 o 19 de gestación, siendo el período gestacional de las ratas de 21.5 días promedio. (21)

Si los resultados antes mencionados son extrapolados a fetos humanos, equivaliendo un día a un mes de los períodos gestacionales correspondientes a ambas especies, entonces el ductus arterioso del niño pretérmino de 7 u 8 meses de embarazo es presumiblemente menos sensible a los antiinflamatorios no esteroideos que el ductus del feto casi a término. Sin embargo Momma y Takao concluyen que son necesarios más estudios en humanos para confirmar este fenómeno. (21)

Por otra parte, diversos autores han documentado que el cierre prematuro presenta mayor riesgo en aquéllos fetos cuyas madres han recibido tratamiento con indometacina por períodos largos después de la semana 34 de gestación. En este sentido, Dudley y Kardia propusieron que la carencia de complicaciones neonatales reportada en niños cuyas madres recibieron la droga antes de la semana 34 de embarazo, podría relacionarse con la escasa transferencia placentaria del fármaco en embarazos pretérmino. Esto ha sido confirmado por investigaciones sobre transferencia placentaria realizados en ratas. Además, recientes estudios realizados en humanos han demostrado por ecocardiografía fetal que, el cierre del ductus arterioso fetal es significativamente bajo hasta la 26.5

semana de gestación cuando la indometacina ha sido administrada a la madre por trabajo de parto prematuro.

El estudio realizado por Moise y cols. en el cual involucraron a 26 mujeres embarazadas a quienes se administró 50 mg de indometacina por vía oral, aproximadamente 6 horas antes de hacer cordocentésis demostró que la droga cruza fácilmente la placenta durante la gestación; para lo cual se basaron en los niveles séricos fetomaternos de indometacina y en contraron sólo una poca cantidad de ésta sin cambiar, en el líquido amniótico. Este último suceso lo justifican en virtud de los hallazgos hechos por Kirshon y cols. quienes demostraron que la administración de indometacina a la madre causaba una marcada disminución de la excreción urinaria fetal por 6 horas; y que dicha oliguria podría explicar los bajos niveles de dicha droga en el líquido amniótico. (20)

En otro estudio, Moise y cols. involucraron a 20 fetos humanos, de los cuales 2 eran gemelos y demostraron que el tratamiento con indometacina administrada a la madre por la bor pretérmino o por oligohidramnios, no tiene influencia alguna sobre los indicadores de la pulsatividad de la arteria umbilical a la edad gestacional comprendida entre la 23 y 33 semana. Refirieron también que la circulación fetoplacentaria se encuentra aparentemente bajo el control del tromboxano y los prostanoïdes. (19)

Otro de los efectos secundarios del uso de antiinflamatorios no esteroides, especialmente indometacina; que ha sido descrito en diversos estudios clínicos y experimentales, es el oligohidramnios. Las investigaciones realizadas por Kirshon y cols. en fetos humanos; Lange y cols. en 6 embarazos gemelares complicados con polihidramnios; Hickson y cols. en 58 pacientes; Mamoupoulos en 15 pacientes con polihidramnios y la observación hecha por Goldenberg de un caso de oligohidramnios luego de la administración de indometacina; evidencian claramente la interrelación existente entre este fármaco y probablemente otros AINES (*) en la aparición de la disminución del volumen del líquido amniótico. No obstante, todos los casos reportados fueron reversibles luego de la suspensión de la droga, acumulándose posteriormente un nivel normal de líquido amniótico. Además, estos estudios no evidenciaron la aparición de cualquier otra complicación secundaria al uso de indometacina. (4,8,13,16,17,19,22)

(*) AINES: antiinflamatorios no esteroides.

El desarrollo de oligohidramnios asociado al uso de indometacina administrada a la madre, podría en un momento dado ser un inductor potencial de hipoplasia pulmonar y compromiso del cordón umbilical. De igual manera, el oligohidramnios puede ser consecuencia de la inhibición de las prostaglandinas, quienes juegan un importante papel en la regulación de la función renal, incluyendo el mantenimiento de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo a ese órgano. En consecuencia, durante el tratamiento con indometacina, deberían practicarse controles adecuados por ultrasonografía del nivel del líquido amniótico a fin de suspender el fármaco cuando el fenómeno aparezca y reiniciarlo de nuevo si es necesario. (13)

Otros AINES han sido también utilizados en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino. Uno de ellos, el ácido flufenámico fue investigado por Schwartz y cols. encontrando que éste detuvo el trabajo de parto en 15 de 18 mujeres estudiadas por un período de 21.5 días en promedio, hasta el momento del parto. Caritis y colaboradores, por otra parte, sostienen que el ácido flufenámico demostró ser más útil en inhibir el trabajo de parto que la indometacina, el naproxen, la fenilbutazona y la aspirina. (4)

2. Ibuprofen

El ibuprofen pertenece a un grupo de medicamentos denominados fenilpropionatos, los cuales constituyen una clase de compuestos que tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. En modelos animales estos compuestos parecen inhibir la síntesis biológica de las prostaglandinas. (36)

El ibuprofen se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, alcanzando su máxima concentración plasmática con un nivel de 15 a 20 mg/ml y después de una o dos horas. Su vida media es de aproximadamente 3.5 horas. Además se encuentra unido firmemente a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 99%, pasa lentamente a los espacios sinoviales y puede permanecer en ellos en mayor concentración después de su disminución a nivel del plasma. Se ha demostrado también en animales de experimentación que el ibuprofen atraviesa fácilmente la placenta. (11,36)

Aproximadamente entre un 60 y 90% de la dosis ingerida es excretada por la orina como metabolitos o sus conjugados. La excreción es rápida y completa. Los principales metabolitos del ibuprofen están conformados por un compuesto hidroxilado

lado y otro carboxilado.

Su utilización inicialmente se orientó a casos de artritis reumatoide y osteoartritis en virtud de sus menores efectos secundarios gastrointestinales.

La fórmula estructural del ibuprofen es:



Los efectos secundarios a la administración de ibuprofen, gastrointestinalmente incluyen náusea y dispepsia, pero hemorragia oculta se observa en muy raras ocasiones. Además se ha reportado también molestias abdominales, sensación de plenitud, trombocitopenia, erupciones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa. (11,36)

Por otro lado, esta droga inhibe la agregación plaquetaria y causa elevación del nivel sérico de nitrógeno de urea y creatinina que son reversibles y consecuencia de la interferencia con la síntesis de prostaglandinas.

El uso de ibuprofen se ha incrementado en la práctica clínica gracias a su efecto analgésico. Es así, que Chan y colaboradores lo utilizaron para demostrar su efectividad en el alivio de la dismenorrea, para lo cual realizaron un estudio doble ciego con 7 mujeres y 23 ciclos menstruales, obteniendo buenos resultados. (7)

La excreción del ibuprofen en la leche materna fue estudiada por Townsend y cols., quienes midieron las concentraciones o concentraciones séricas del compuesto en la leche de 12 pacientes que ingirieron una tableta de 400 mg cada 6 horas por un período de 24 horas para el alivio de los dolores post cesárea. Estos investigadores encontraron que el ibuprofen estuvo presente séricamente con una vida media de 1.5 horas; y concluyeron que la mujer lactante que ingiere la dosis mencionada, excreta menos de 1 mg por día en la leche materna. (35)

El ibuprofen es sumamente utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y recientemente como analgésico, sin embargo en virtud de ser un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, su utilización también ha sido asociada a posibles efectos adversos para el feto o el neonato, pero e

llo no ha sido plenamente comprobado. En efecto, este medicamento al igual que otros AINES, por su acción antiprostaglandínica se ha asociado a cierre prematuro del ductus arterioso y olihohidramnios. (13,22,35)

Momma y Takao utilizaron 4 populares analgésicos con el propósito de estudiar sus efectos cardiovasculares sobre el feto, al administrarlos a modelos animales. Las drogas utilizadas fueron aspirina, acetaminofén, indometacina e ibuprofen. Este último se administró a una dosis de 6 mg/Kg a ratas gestantes con un período de embarazo casi a término. El diámetro del ductus arterioso, la expansión del pericardio y el volumen y masa de los ventrículos fueron estudiados luego de parto inducido por cesárea, mediante fotografías en múltiples planos del corazón. Los resultados obtenidos demostraron que la constricción del ductus fetal, fue mas marcada con el uso de ibuprofen con un diámetro que disminuyó en promedio 70% a la hora y 8 horas después de la administración de la droga. Ambos ventrículos se observaron dilatados en un 60% y el flujo pericárdico se incrementó en un 120%. Estos cambios desaparecieron parcialmente a las 24 horas, mostrándose el ductus arterioso sólo ligeramente constriñido luego de este tiempo; la expansión pericárdica aumentó progresivamente y alcanzó su máximo a las 8 horas. Ambos ventrículos alcanzaron su máxima dilatación a la hora y el volumen ventricular derecho disminuyó significativamente a las 24 horas. Esto se asoció a un incremento de 21% en la masa ventricular derecha y características de hipertrofia concéntrica del ventrículo derecho. La masa ventricular izquierda también se vió incrementada. (22)

Durante el estudio anterior, no hubo mortalidad fetal luego de la cesárea y la administración de la droga. Sin embargo, la piel del feto se observó pálida y edematosa a las 8 y 24 horas después de la administración de ibuprofen e indometacina. Esta última, aparentemente provocó menores cambios pero mas persistentes. (22)

En este mismo estudio, los autores al tratar de explicar la fenomenología observada arguyen que la administración de ibuprofen e indometacina a la madre, provoca la absorción de éstas y su posterior transferencia al feto a través de la placenta. Afirman también, que estas drogas inhiben la ciclooxigenasa y la producción fetal de prostaglandinas. Además ya que la prostaglandina E₂ es esencial para la persistencia del ductus arterioso fetal, este último podría cerrarse, lo cual provoca un incremento de la resistencia vascular. Debido a que el ductus es el mayor canal a través del cual fluye cerca de un 90% del gasto sanguíneo ventricular derecho hacia la aorta fetal, la constricción del mismo provoca un incremen

to en la presión arterial pulmonar y ventricular derecha, esto aumenta la postcarga del ventrículo derecho. Por otro lado en virtud de que la reserva cardíaca fetal es muy limitada, el incremento de la postcarga provoca una disminución del gasto; aumento de las presiones del ventrículo derecho en diástole y atrial derecha y además, el incremento del volumen ventricular derecho. Debido a la libre comunicación a través del forámen oval fluye mayor sangre hacia el atrio y ventrículo izquierdo causando en consecuencia su dilatación. El fenómeno compensatorio de lo anterior es el incremento del gasto ventricular izquierdo, pero al no ser alcanzado de manera satisfactoria aparecen los signos de insuficiencia cardíaca congestiva. (22)

Finalmente, Momma y Takao concluyen que la dosis clínica del ibuprofen e indometacina constriñen el ductus arterioso fetal de ratas y causan fallo cardíaco, pero estos efectos vasculares son reversibles con la suspensión de la droga. Además, los detalles sobre los cambios cardíacos asociados a cierre del ductus han sido seguidos y estudiados sólo en animales. (22)

Otro de los efectos secundarios producidos por la administración de ibuprofen y otros antiprostaglandínicos es el oligohidramnios cuando es administrado a madres gestantes. Wiggins y cols. describieron un caso de triple gestación tratada con ibuprofen como agente tocolítico. Luego de la administración de la droga en el día 20 de hospitalización, accidentalmente un ultrasonograma de rutina mostró una marcada disminución de los niveles de líquido amniótico en cada saco gestacional. La droga fue suspendida y 5 días después otro ultrasonido mostró un nivel normal del líquido. Se volvió a administrar ibuprofen a dosis de 600 mg por vía oral cada 6 horas y 4 días más tarde se encontró de nuevo oligohidramnios en cada saco, por lo que la droga se suspendió de nuevo y 5 días después el líquido amniótico alcanzó otra vez niveles adecuados. Finalmente el tratamiento se cambió a terbutalina y luego de las pruebas de madurez pulmonar correspondientes, la paciente resolvió su embarazo por cesárea electiva a las 35 semanas de gestación. (38)

Wiggins y cols. sostienen que los efectos de los inhibidores de las prostaglandinas sobre la dinámica del líquido amniótico son desconocidos, pero que sin embargo se ha postulado que ellos disminuyen la excreción fetal urinaria o actuar resorbiendo el líquido amniótico por vía pulmonar. Apparently, estos fármacos también han sido asociados con incremento de movimientos fetales respiratorios. (38)

Los fármacos antiprostaglandínicos pueden tener varios efectos sobre la función renal, entre otros reduciendo significativamente el flujo sanguíneo del riñón, lo que depende de la influencia sobre la acción vasoconstrictora del sistema renina-angiotensina o de catecolaminas. Así por ejemplo, los recién nacidos tratados con inhibidores de las prostaglandinas, al cerrar el ductus arterioso persistente, podrían experimentar una reducción transitoria del flujo sanguíneo renal, evidenciado por oliguria y elevación de los niveles séricos de nitrógeno de urea y creatinina. Estos cambios, se ha notificado que revierten a la normalidad una o dos semanas después de haber descontinuado la droga. Por otra parte, las estimaciones cualitativas por ultrasonograma han demostrado que el volumen del líquido amniótico no se ve afectado durante períodos cortos de tratamiento y que probablemente una larga exposición a la droga es requerida para que aparezca un oligohidramnios significativo. (4,13,17,22,38)

El riñón sintetiza prostaglandina E₂, F₂ alfa y D₂ predominantemente en la papila y médula. Por su parte, la prostaglandina E₁ incrementa la excreción de agua en el hombre y animales. Esta acción también se encuentra en la vida fetal. En consecuencia, la indometacina y otros AINES reducen la excreción de agua al inhibir la acción de las prostaglandinas sobre la vasopresina, ya que ésta estimula también la producción de prostaglandinas en un sistema de retroalimentación. Sin embargo, a pesar de que se ha documentado que largas exposiciones a estos fármacos producen cambios renales a nivel estructural, el seguimiento de dicha exposición en humanos ha indicado que no existen efectos en la función renal de niños que han estado sometidos a la droga. (13,17,38)

Wiggins y cols. concluyen, luego de reportar el caso observado que el oligohidramnios producido por la administración de ibuprofen ha sido raro de observar en su experiencia y que el caso que ellos documentaron muestra que el trastorno es reversible. No obstante, sugieren que un ultrasonograma sea efectuado cada semana o cada dos semanas a pacientes que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, a fin de identificar esta posible complicación.

Refieren los autores por otro lado, que la mayor cantidad de experiencias con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha sido obtenido con la indometacina y el ibuprofen ya que éstos son ampliamente utilizados en pacientes gestantes, quizá debido a su disponibilidad sin prescripción facultativa y por sus indicaciones como agentes tocolítics experimentales. (38)

VI. METODOLOGIA

A. TIPO DE ESTUDIO.

El estudio realizado es de tipo prospectivo-experimental comparativo. Es prospectivo en virtud de que se fundamentó en la identificación y observación de sujetos expuestos a uno o varios factores de riesgo que en determinado momento, pudieron haber insidido perjudicialmente sobre su salud. Los sujetos estudiados fueron observados, en este estudio, durante el transcurso de su exposición a los factores de riesgo mencionados, por un periodo de 6 a 8 semanas. Por otra parte, la población estudiada fue dividida en dos grupos, ambos expuestos a los factores de riesgo; pero sólo uno de ellos recibió el medicamento estudiado como profiláctico. En consecuencia, ambos grupos son comparables entre sí, lo cual explica la razón de ser ésta una investigación comparativa. Finalmente, la investigación es de tipo experimental debido a que un grupo de los estudiados fue sometido al elemento objeto de estudio, es decir al ibuprofen; lo cual estuvo bajo el control del investigador. La asignación de los sujetos al grupo estudio o control, se verificó estrictamente al azar.

B. SELECCION DEL SUJETO DE ESTUDIO.

La población que participó en el estudio, se conformó de mujeres gestantes que asistieron por control prenatal a la Consulta Externa del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios. Dichas mujeres se encontraban comprendidas entre una edad gestacional de 28 a 32 semanas.

Para ser incluidas en el estudio, las pacientes debieron en primer lugar presentar un riesgo mediano o alto de presentar trabajo de parto prematuro, de acuerdo a la tabla de factores de riesgo propuesta por Creasy y colaboradores. En segundo lugar, debieron presentar su consentimiento voluntario y escrito para participar en el mismo.

C. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

1. Inclusión:

- Sexo femenino.
- Embarazo entre la 28 y 32 semanas de gestación.
- Riesgo moderado o alto de presentar trabajo de parto prematuro.
- Brindar consentimiento escrito para participar en el estudio.

2. Exclusión:

- Pacientes que vivan fuera del Departamento de Guatemala.
- Madres con enfermedades que contraindicaran el uso de ibuprofen.
- Desconocimiento de la paciente acerca de la fecha de su última menstruación o serias dudas al respecto de ella.

D. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra fue de 50 sujetos, 25 de los cuales conformaron el grupo control y los restantes 25 el grupo de estudio.

La selección de la muestra se verificó mediante el método de muestreo no probabilístico de tipo secuencial; ya que se llevó a cabo a medida que las pacientes fueron asistiendo a la Consulta Externa de Obstetricia y tomando en cuenta los criterios de inclusión ya mencionados.

Para el establecimiento del tamaño de la muestra se tomaron en cuenta los siguientes datos:

1. Número de partos atendidos en el Hospital General San Juan de Dios, durante 1992: 2760 o 230 partos por mes.
2. Número de pacientes que presentaron trabajo de parto prematuro durante 1992: 180 o 15 por mes.
3. Proporción del factor en la población, es decir, el porcentaje de pacientes que presentaron trabajo de parto pre término, del total de partos atendidos, dividido dentro de 100. Entonces:

$$\frac{6.5}{100} = 0.065 = p$$

4. La desviación estándar de la proporción, mediante la fórmula:

$$\sigma p = \frac{p(1-p)}{N}$$

5. Cálculo del tamaño de la muestra mediante la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 [p(1-p)]}{d^2}$$

En donde:

n= tamaño mínimo de la muestra estudiada.

p= proporción del factor en la población: 0.065.

Z = nivel de confianza deseado para el estudio, que en este caso fue de 95%; entonces Z = 1.96.
 d = límite de error esperado, el cual en este estudio fue de 0.1.

Al substituir los valores en la fórmula, se obtiene:

$$n = \frac{1.96^2 \left[0.065 (1-0.065) \right]}{0.1^2}$$

$$n = \frac{3.84 (0.061)}{0.01}$$

$$n = 23.42$$

En consecuencia, el tamaño de la muestra debió ser al menos de 23 pacientes. Sin embargo para facilitar el manejo de datos y tratamiento estadístico disminuyendo el error de muestreo por la fórmula utilizada, se decidió tomar 25 sujetos de muestra para cada uno de los grupos, escogiéndolos y distribuyéndolos al azar.

B. VARIABLES.

1. Independientes:
 - a. Edad gestacional
 - b. Factores de riesgo de trabajo de parto prematuro
 - i) Riesgo moderado
 - ii) Riesgo alto.
2. Dependientes
 - a) Trabajo de parto prematuro.
3. Definición operativa de las variables:
 - a) Edad gestacional: cálculo del número de días o semanas de embarazo, a partir del primer día de la última menstruación hasta el momento de la evaluación a la paciente.
 - b) Factores de Riesgo: condiciones que al presentarse incrementan la probabilidad de que aparezca un determinado daño a la salud. En este caso, incrementan la posibilidad de que aparezca trabajo de parto pretérmino.
 - c) Trabajo de parto prematuro: es aquél que se presenta entre la 28 y 36 semanas de gestación, caracterizado por contracciones intensas y regulares, con una dilatación cervical de 3 cm. o mas y borramien-

to de 75% o mas del cuello uterino. Las contracciones deben ser dolorosas y con una frecuencia de almenos una cada 10 minutos.

F. HIPOTESIS.

El uso de ibuprofen es efectivo en la prevención del trabajo de parto prematuro, en mujeres con factores de riesgo que se encuentran entre la 28 y 33 semanas de gestación, encontrándose poco o ningún efecto secundario indeseable para la madre y el feto.

Ho : No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y grupo control, respecto al uso de ibuprofen como tratamiento preventivo en trabajo de parto prematuro. (1)

Hi : Existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y grupo control, respecto al uso de ibuprofen como tratamiento preventivo en trabajo de parto prematuro. (2)

(1) Ho : Hipótesis Nula.

(2) Hi : Hipótesis de investigación.

VII. ETICA DE LA INVESTIGACION

En virtud de utilizar un fármaco (ibuprofen), que en de terminado momento podría haber provocado efectos secundarios indeseables para la madre o el feto durante el período gestacional, esta investigación adquirió cierta importancia en cuanto a sus aspectos éticos. Para superar tal situación, debe recordarse en primer lugar que el medicamento ha sido ampliamente utilizado como tocolítico con buenos resultados y efectos indeseables mínimos. Además, los efectos secundarios esperados, se han circunscrito en la experiencia de diversos investigadores, a oligohidramnios y cierre prematuro del ductus arterioso fetal. En cuanto al primero, la literatura revisada refiere que el mismo es reversible con la suspensión de la droga. No obstante, para vigilar la aparición de dicha probabilidad, las madres en este estudio se evaluaron semanalmente prestando atención al curso de su embarazo; específicamente a cuanto a su peso, altura uterina, actividad fetal y datos subjetivos referidos por la paciente y en caso de cualquier duda se hubiera realizado el ultrasonograma respectivo para completar la vigilancia.

En el caso del cierre prematuro del ductus, las revisiones bibliográficas realizadas demostraron que el riesgo del mismo es mayor en tanto que la utilización de la droga esté mas cercana al parto. En consecuencia, la misma fue suspendida en todas las pacientes del grupo estudio en el transcurso de la semana 34 de gestación.

Por otro lado, se cumplió éticamente con la investigación desde el momento en que la propia madre pudo optar voluntariamente a su participación en el estudio, brindando para ello su consentimiento por escrito; para lo cual previamente se le hicieron ver los riesgos y beneficios para ella, su bebé y la población en general al utilizar el medicamento durante el estudio.

Finalmente, debe tomarse en cuenta que son mayores los beneficios esperados del estudio, que los riesgos reales a los que se sometieron la madre y el feto y que, la población que participó en el estudio tuvo claras previamente todas las implicaciones científicas y personales para la realización de la presente investigación.

VIII. INSTRUMENTOS DE MEDICION DE LAS VARIABLES

A. Edad Gestacional.

Se claculó mediante la identificación del primer día de la última menstruación referida por la madre y el número de semanas transcurridas hasta el día de la evaluación semanal a la paciente.

B. Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo que las pacientes participan en el estudio presentaron, fueron medidos de acuerdo a la tabla modificada por Creasy y colaboradores. Para ello se entrevistó, pesó, midió y se revisó el expediente clínico de las mismas.

La tabla de Creasy y colaboradores, asigna un punta je de 6 a 9 para las pacientes de mediano riesgo; y de 10 o mas para las de alto riesgo.

C. TRABAJO DE PARTO PREMATURO.

Básicamente esta variable corrió a cargo del personal de Médicos Residentes del Hospital General San Juan de Dios, quienes evaluaron y en algunos casos ingresaron a las pacientes que presentaron el problema ya en marcha. Para ello, teóricamente tomaron en cuenta los aspectos clínicos mencionados en la definición operativa de las variables para este problema.

IX. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

La presente investigación se llevó a cabo en la Consulta Externa del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios. Para su ejecución, se cumplió en primera instancia con todos los requerimientos de orden administrativo para la aprobación del proyecto. Luego se inició el trabajo de campo propiamente dicho, el cual comenzó con las entrevistas necesarias para la selección de la muestra estudiada y con los pasos pertinentes para cumplir con los aspectos éticos del estudio. Posteriormente, las pacientes seleccionadas fueron siendo distribuidas a los grupos de estudio o control. A los del primer grupo se les inició la administración de ibuprofen a dosis de 800 mg cada 6 horas en la primera semana; 800 mg cada 8 horas en la segunda; y 800 mg cada 12 horas durante las semanas siguientes hasta la 34, en la cual se suspendió el medicamento.

Las pacientes de ambos grupos fueron citadas y evaluadas semanalmente hasta el final de la investigación, la cual cubrió un período de tiempo de aproximadamente 10 semanas.

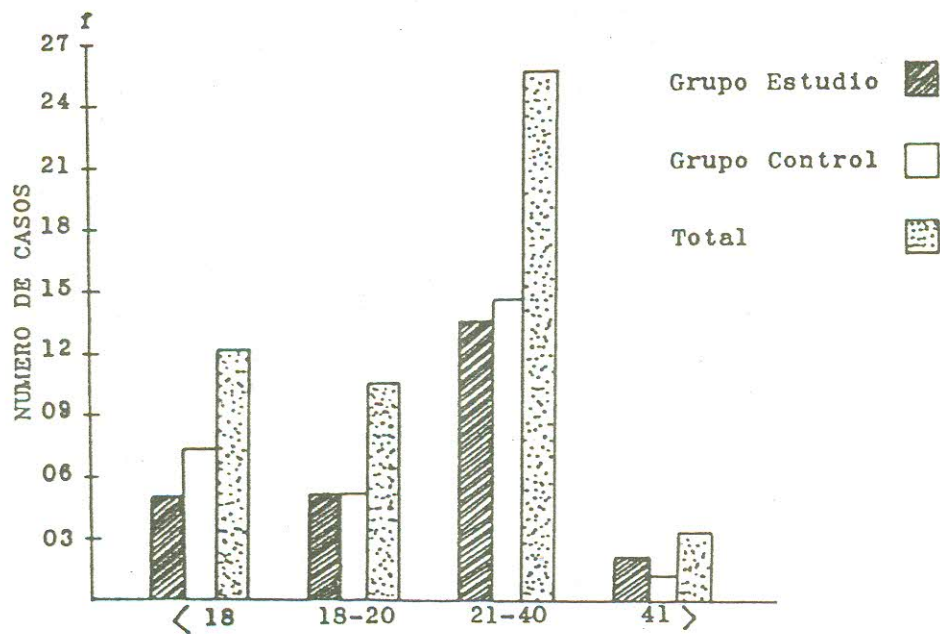
X. PRESENTACION DE RESULTADOS

Cuadro No. 1: Edad de la Población Participante en el estudio.

EDAD	GRUPO ESTUDIO		GRUPO CONTROL		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
< 18	05	20	07	28	12	24
18 - 20	05	20	05	20	10	20
21 - 40	13	52	12	48	25	50
41 >	02	08	01	04	03	06
TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Ficha de Control de las Pacientes que participaron en el Estudio.

Gráfica No. 1: Edad de las Pacientes Participantes en el Estudio.



Fuente: Datos Obtenidos del Cuadro No.1.

Cuadro No. 2: Estado Civil de las Participantes en el Estudio

CONDICION	GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	TOTAL
CASADA	06	08	14
UNIDA	09	15	24
SOLTERA	10	02	12
TOTAL	25	25	50

Fuente: Ficha de Control Clínico de las pacientes Estudiadas.

Cuadro No. 3: Estatus Socioeconómico de las Pacientes.

CLASE	Grupo Estudio	Grupo Control	TOTAL
MEDIO	03	00	03
BAJA	08	11	19
MUY BAJA	14	14	28
TOTAL	25	25	50

Fuente: Ficha de Control Clínico de las Pacientes que Participaron en el Estudio.

Cuadro No. 4: Escolaridad de las Pacientes Participantes en el Estudio.

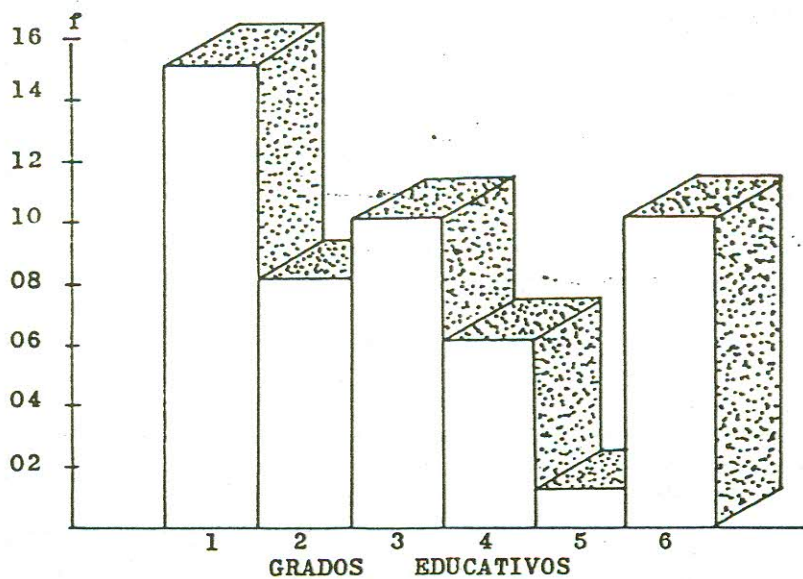
ESCOLARIDAD	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL	
			f	%
PRIMARIA INCOMPLETA	09	06	15	30
PRIMARIA COMPLETA	02	06	08	16
EDUCACION BASICA	05	05	10	20
DIVERSIFICADO	02	04	06	12
UNIVERSIDAD	01	00	01	02
ANALFABETA	06	04	10	20
TOTAL	25	25	50	100

Fuente: Ficha de Control Clínico de las Pacientes estudiadas.

Gráfica No. 2: Escolaridad de las Pacientes que Participaron en el Estudio.

Referencias:

1. Primaria Incompleta
2. Primaria Completa
3. Educación Básica
4. Diversificado
5. Universidad
6. Analfabeta



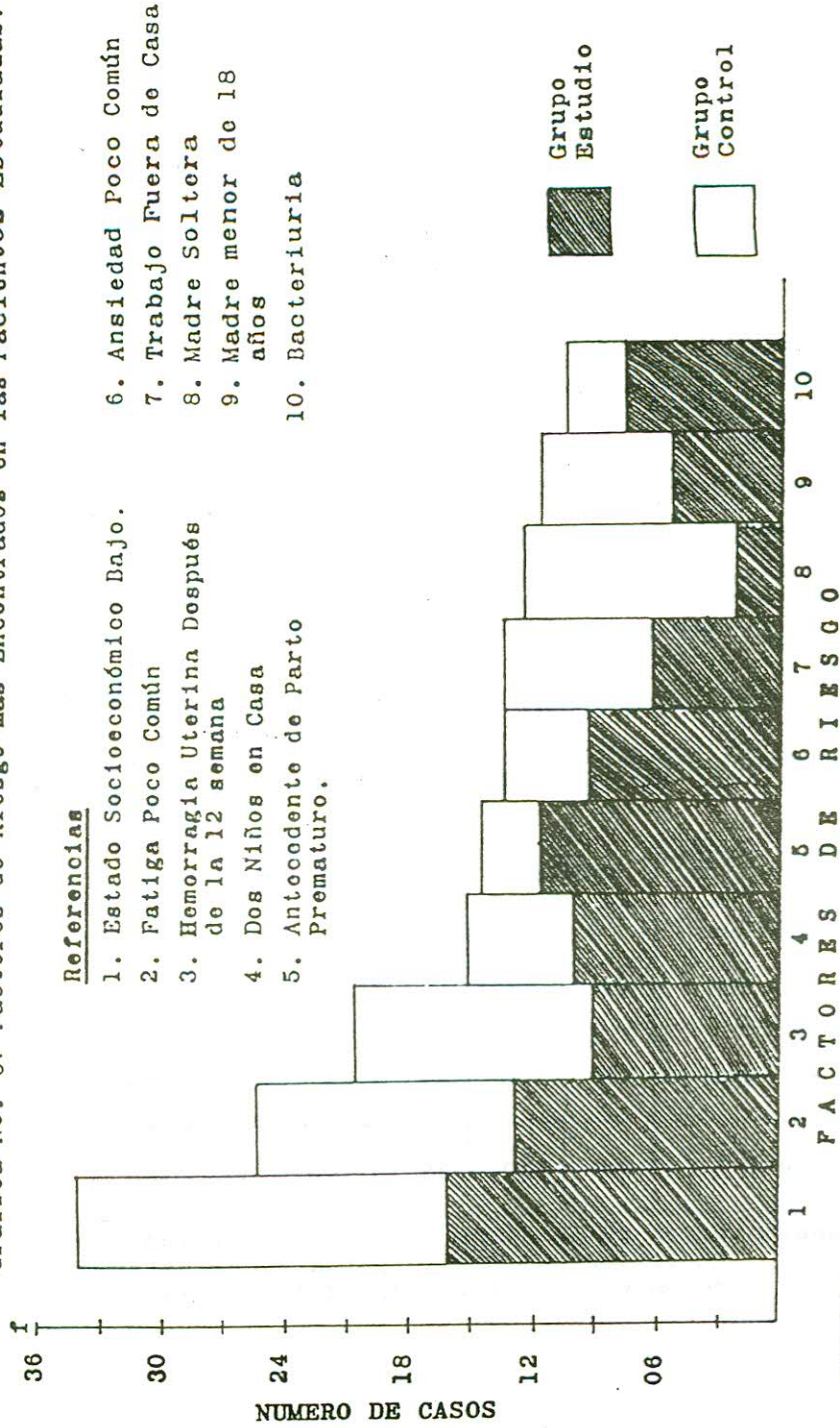
Fuente: Datos obtenidos del Cuadro Número cuatro.

Cuadro No. 5: Diez Factores de Riesgo de Presentar Trabajo de Parto Prematuro, observados mas Frecuentemente en las Participantes en el Estudio.

FACTOR DE RIESGO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	f TOTAL %	
			f	%
Estado Socioeconómico bajo	16	18	34	68
Fatiga poco Común	13	12	25	50
Hemorragia uterina Después de la 12 semana de gestación	09	11	20	40
Dos Niños en Casa	10	05	15	30
Antecedente de Parto Prematuro	11	03	14	28
Ansiedad Poco Común	09	04	13	26
Trabajo Fuera de Casa	06	07	13	26
Madre soltera	02	10	12	24
Madre menor de 18 años de edad	05	06	11	22
Bacteriuria	07	03	10	20

Fuente: Ficha de Control Clínico de las Pacientes participantes en el Estudio.

Gráfica No. 3: Factores de Riesgo mas Encontrados en las Pacientes Estudiadas.



Fuente: Datos obtenidos del Cuadro Número Cinco, en base a los Factores de Riesgo Propuestos por Creasy y Colaboradores. (15)

Cuadro No. 6 : Clasificación de Riesgo de Trabajo de Parto Prematuro de las Participantes en el Estudio.

GRUPO RIESGO	ESTUDIO		CONTROL		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
MEDIANO	09	36	14	56	23	46
ALTO	16	64	11	44	27	54
TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Ficha de Control Clínico de las Pacientes que participaron en el estudio.

Cuadro No. 7 : Aparición de Trabajo de Parto Prematuro En las Participantes en el Grupo Estudio y Control

GRUPO TPP	ESTUDIO		CONTROL		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
SI TPP	00	00	03	12	03	06
NO TPP	25	100	22	88	47	94
T O T A L	25	100	25	100	50	100

Fuente: Datos de la Ficha de Control Clínico de las Pacientes que Participaron en el estudio, durante el período mayo-julio de 1993.

Cuadro No. 8 : Tabla dos por Dos Para Cálculo de Chi Cuadrada (χ^2).

GRUPO	SI TPP			NO TPP			TOTAL
	fo	fe	fo-fe ² /fe	fo	fe	fo-fe ² /fe	
ESTUDIO	0	1.5	1.5	25	23.5	0.096	25
CONTROL	3	1.5	1.5	22	23.5	0.096	25
TOTAL	3		3	47		0.192	50

$$\chi^2 = \sum (fo - fe)^2 / fe$$

$$gl = (r-1) (c-1)$$

$$\chi^2 = 3 + 0.192$$

$$gl = (2-1) (2-1)$$

$$\chi^2 = 3.192$$

$$gl = 1$$

$$p = 0.05$$

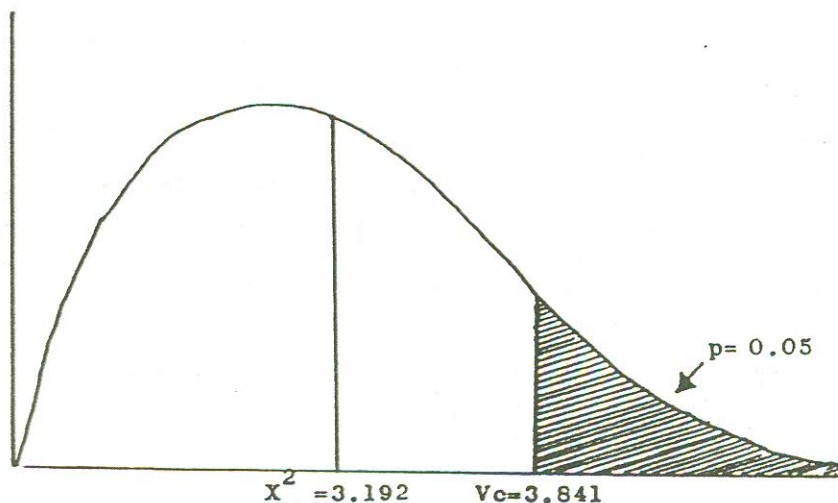
$$Vc = 3.841 (*)$$

Ho: No existe diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo estudio y control respecto al uso de ibuprofen como preventivo del trabajo de parto prematuro.

Hi: Existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo estudio y control, respecto al uso de ibuprofen como preventivo de trabajo de parto prematuro.

(*) χ^2 = Chi cuadrada; gl = grados de libertad; p= Nivel de confianza; Vc= Valor crítico de comparación; y \sum = sumatoria de. (ver anexo 2).

Gráfica No. 4: Area de Rechazo - Aceptación de la Hipótesis Nula



* Area de Aceptación H_0 * Area rechazo H_0

Para rechazar la hipótesis nula (H_0), la X^2 calculada debió ser igual o mayor que el valor crítico (Vc). Sin embargo, en la gráfica número 8 se aprecia que el valor crítico es mayor por lo que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis de investigación (H_1).

En otras palabras, la prueba estadística sugiere que no existe diferencia entre el grupo estudio y grupo control en cuanto al uso de ibuprofen como preventivo de trabajo de parto prematuro, para este estudio en particular.

CORRECCION DE YATES

Cuando las frecuencias esperadas para calcular chi cuadrada, son inferiores a 10; como en el caso de este estudio, se debe utilizar la corrección de Yates a fin de reducir la sobreestimación que pueda obtenerse en el valor de aquélla. En tal sentido, utilizando la corrección de Yates, la diferencia entre las frecuencias obtenidas y esperadas se reduce en 0.50, lo cual hará mas confiable el resultado.

La fórmula de Yates es la siguiente:

$$X^2 = \sum \frac{(|f_o - f_e| - 0.50)^2}{f_e}$$

Substituyendo los términos:

$$X^2 = \frac{(|0 - 1.5| - 0.5)^2}{1.5} + \frac{(|25 - 23.5| - 0.5)^2}{23.5} + \frac{(|3 - 1.5| - 0.5)^2}{1.5} + \frac{(|22 - 23.5| - 0.5)^2}{23.5} =$$

$$X^2 = \frac{1^2}{1.5} + \frac{1^2}{23.5} + \frac{1^2}{1.5} + \frac{1^2}{23.5}$$

$$X^2 = 0.67 + 0.043 + 0.67 + 0.043$$

$$X^2 = 1.43$$

Al comparar la chi cuadrada obtenida por corrección de Yates con el valor crítico, se observa que nuevamente la primera es menor que el segundo, por lo cual se confirma la aceptación de la hipótesis nula y el rechazo de la hipótesis de investigación.

XI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Entre los factores de riesgo más frecuentemente asociados al incremento de la aparición de trabajo de parto prematuro, se encuentra la edad; especialmente cuando la mujer gestante es menor de 18 años o mayor de 40. (4,14,18,25,26,31,28,29)

En relación a lo anterior, puede observarse en el cuadro número uno; que las pacientes que participaron en el estudio estuvieron comprendidas en su mayoría en el rango de 21 a 40 años con un 50% del total. Llama la atención también, que el 44% presentaron edades de 20 años o menos, de las cuales 24% fueron menores de 18 años; incluyendo dos de 16 años, una de 14 y otra de 13, lo que habla de la importancia de este factor como elemento de riesgo.

La distribución por edades entre el grupo estudio y control fue bastante similar, por lo que no es posible asociar este factor al resultado final obtenido en la presente investigación.

El estado civil de las madres también ha sido asociado a un riesgo mayor de presentar labor pretérmino, específicamente cuando aquélla es soltera. (4,14,15,23)

A este respecto, el cuadro número dos muestra que las participantes en el estudio, en su mayoría afirmaron poseer una situación de convivencia matrimonial o conyugal. Entonces, si se suma el total de unidas con las casadas se obtiene un total de 36 pacientes lo que corresponde al 72% de toda la muestra, mientras que el 28% manifestó ser madres solteras.

Si fuera necesario, por otro lado, identificar los principales factores de riesgo de labor y parto prematuro, en los países del Tercer Mundo (como el caso de Guatemala), no cabe duda que el factor socioeconómico ocuparía uno de los primeros lugares, ya que éste tiene la cualidad de determinar el apareamiento de otros, entre los que pueden mencionarse el estado nutricional, el nivel educativo, la estatura materna, la multiparidad, etc. En este sentido, el cuadro número tres evidencia la difícil situación económica de buena parte de nuestra sociedad. En él se observa que el 56% de las participantes en el estudio viven en condiciones de extrema pobreza; y 38% poseen una situación que, aunque es mejor; aún tiene un carácter sumamente crítico. Si se suman los dos porcentajes anteriores, se obtiene el total de 94% de pacientes que viven en malas condiciones socioeconómicas, lo que en definitiva ha influido en que se les asigne otros factores de riesgo.

Una de las consecuencias del problema socioeconómico en mayor o menor grado, es el nivel educativo; al cual diversos investigadores le han asignado un lugar dentro de los factores de riesgo de parto pretérmino. Aparentemente, el riesgo es mayor cuando las madres tienen una educación menor de 12 años de estudio. (15,23)

En Guatemala, lo anterior se traduce a un grado de educación que es menor a la graduación del nivel diversificado. En consecuencia, es posible observar en el cuadro número cuatro que las participantes en el estudio tienen en un 70% una escolaridad menor a la ya mencionada; incluyendo dos pacientes que se asignaron al nivel diversificado, pero una de ellas no finalizó el cuarto grado de Perito Contador y la otra únicamente terminó el cuarto grado de Magisterio. Ambas pacientes menores de 20 años y suspendieron sus estudios a causa del embarazo.

Llama la atención también, que el 20% de las pacientes del estudio son analfabetas, porcentaje muy alto aparentemente para la capital del país; sin embargo es probable que dicho porcentaje sea aún mayor pues se sabe que buen número de personas no asisten regularmente a sus controles prenatales, por lo que se desconocen muchos datos sobre ellas.

La información obtenida durante el estudio en cuanto a los factores de riesgo mas frecuentes en las participantes en el mismo, es consignada en el cuadro número cinco; en el cual se observa que de nuevo el problema socioeconómico es el de mayor importancia, con un 68% y afectando de manera si milar a ambos grupos (estudio y control).

Luego del problema socioeconómico, aparece un síntoma primordialmente subjetivo: la fatiga poco común. Esta fue referida por el 50% de las pacientes, siendo también importante mencionar otro síntoma: la ansiedad, que fue referida por el 26% de las pacientes. Esto confirma que antes de que se establezca el trabajo de parto prematuro, las madres pueden percibir molestias subjetivas que deben tomarse en cuenta para el diagnóstico. (14)

Los factores de riesgo aparecieron de manera similar en el grupo estudio y grupo control, excepto: presencia de dos niños en casa, que fue mas frecuente en el grupo estudio; antecedente de parto prematuro, también mas frecuente en el grupo estudio; y finalmente las madres solteras, que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo control.

El antecedente de hemorragia uterina después de la 12

semana de gestación, es un importante factor de riesgo que no influyó directamente sobre el resultado final del estudio pero que se presentó en el 40% de las participantes.

El antecedente de parto prematuro, es para algunos investigadores un importante elemento predictivo de la labor y parto pretérmino, encontrándose en este estudio que el 28% de las participantes tuvieron tal antecedente; pero sólo una de las que presentaron trabajo de parto pretérmino del grupo control había presentado en un embarazo anterior un nacimiento prematuro, las otras dos únicamente habían presentado trabajo de parto sin nacimiento pretérmino.

La parte mas importante de esta investigación se presenta en los cuadros seis y siete. El primero de ellos, muestra que de las pacientes que participaron, el 54% presentó alto riesgo de trabajo de parto prematuro y el 46% mediano riesgo, lo cual no es una diferencia muy significativa. Lo anterior se refiere a datos totales, que son similares para el grupo control. Pero para el grupo de estudio la situación es un poco diferente, ya que en éste el 64% presentaron alto riesgo y 36 % mediano riesgo. A raíz de lo anterior, podría haberse esperado que el trabajo de parto pretérmino se presentara en este grupo a pesar de utilizar en él, el medicamento en estudio.

El cuadro número siete, muestra que ninguna paciente del grupo estudio presentó trabajo de parto prematuro. Estas recibieron 800 mg de ibuprofen cada 6 horas durante la primera semana; luego la misma dosis pero cada 8 horas durante la segunda semana; y finalmente cada 12 horas durante las siguientes semanas hasta la 34 en la cual se suspendió el medicamento. Todas las pacientes de este grupo recibieron la droga al menos por cuatro semanas.

Por otra parte, del grupo control 3 pacientes presentaron trabajo de parto pretérmino.

Todas las pacientes que participaron en el estudio fueron evaluadas semanalmente dentro de las instalaciones del hospital o bien a través de visita domiciliar; ya que algunas no asistieron a sus citas por diferentes razones. En total se hicieron 16 visitas a domicilio, lo que expone alguna de las dificultades encontradas en el desarrollo de la investigación. Sin embargo los resultados finales no se vieron alterados por esa circunstancia.

El hecho de que solo el grupo control haya presentado el problema, genera la idea de la utilidad del ibuprofen como preventivo eficaz del trabajo de parto prematuro. Sin embargo, como puede observarse en el cuadro y gráfica número

ocho la diferencia estadística entre el grupo estudio y grupo control no es significativa.

Es probable que el resultado obtenido sea consecuencia del número de casos de la muestra. En este sentido, es seguro que datos mas confiables sean obtenidos si se incrementa la cantidad de participantes en el estudio y se establecen mecanismos de identificación de las pacientes en riesgo y de control mas eficaces. Para ello, es necesario en primer lugar encontrar los factores de riesgo propios de la mujer gestante guatemalteca y partir de esa premisa para realizar estudios mejor controlados.

Es necesario mencionar finalmente, que las pacientes del grupo estudio durante el período de consumo del medicamento refirieron una reducción en la presencia de síntomas molestos propios del embarazo (dolor de cintura, dolores o molestias inespecíficas suprapúbicas, dolor de espalda, etc) y de malestar general.

XII. CONCLUSIONES

1. El estado socioeconómico bajo, la fatiga poco común y la hemorragia uterina después de la 12 semana de gestación, son los tres factores de riesgo más encontrados en las pacientes que participaron en el estudio.
2. El 54% de las pacientes que participaron en la investigación, presentaron un riesgo alto de presentar Trabajo de Parto Prematuro.
3. No se observó el apareamiento de labor pretérmino en las pacientes del grupo al cual se administró ibuprofen.
4. El 12% de las pacientes del grupo control presentó trabajo de parto pretérmino.
5. En base a la prueba estadística utilizada se aceptó la hipótesis nula y se rechazó la de investigación en el presente estudio.
6. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo estudio y el grupo control.

XIII. RECOMENDACIONES

1. Es necesario estimular la investigación de los factores de riesgo que influyen en el apareamiento de trabajo de parto prematuro en la mujer guatemalteca, y no simplemente ajustarse a las investigaciones realizadas en otros países.
2. Debe motivarse el estudio de fármacos y otras medidas que tiendan a la disminución de la frecuencia de parto prematuro.
3. Que las autoridades del Hospital General San Juan de Dios, específicamente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, velen por la aplicación adecuada de una escala de factores de riesgo que permita identificar tempranamente a las pacientes que pueden presentar parto pretérmino, verificando un adecuado seguimiento de las mismas.
4. Cuando se use el ibuprofen durante el período gestacional, debe vigilarse el apareamiento de oligohidramnios y no administrarlo rutinariamente después de la 35 semana de embarazo.
5. Motivar la ejecución de investigaciones similares que cuenten con un mayor número de participantes, a fin de que los resultados obtenidos generen mayor confiabilidad.

XIV. RESUMEN

En el Hospital General San Juan de Dios, Departamento de Ginecología y Obstetricia; específicamente en la Consulta Externa de Control Prenatal, se llevó a cabo la investigación sobre el uso profiláctico del Ibuprofen en Trabajo de Parto Prematuro, durante los meses de mayo a julio de 1993.

El propósito principal fue el de demostrar la efectividad de la droga cuando se usa como preventiva del problema, durante las semanas 28 a la 34 de gestación. Para ello, se utilizó una muestra aleatoria de 50 pacientes con riesgo mediano o alto de presentar trabajo de parto prematuro. La muestra se dividió en 25 pacientes del grupo estudio y 25 del grupo control. Al primer grupo se le administró el medicamento durante al menos 4 semanas.

El estudio dió como resultado el apareamiento de trabajo de parto pretérmino en únicamente 3 pacientes del grupo control, lo cual no fue estadísticamente significativo aunque no se descarta la utilidad del fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baré, Gerardo M. y otros. EMERGENCIAS MEDICAS Y QUIRURGICAS. Segunda Edición. Ediciones Médicas (EDIMED). Buenos Aires, Argentina. 1987.
2. Behrman, Richard E. y Victor C. Vaughan. NELSON. TRATADO DE PEDIATRIA. Novena Edición. Volume I. Editorial Interamericana. México D.F. 1988. 1025 pags.
3. Blake, D.A. y otros. TREATMENT OF PREMATURE LABOR WITH INDOMETHACIN. Abstracts of the Fourth International Prostaglandin Conference, The Conference 1979, may. Washington D.C. 11 pags.
4. Caritis, Steve N. et al. PHARMACOLOGIC INHIBITION OF PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1979 January - april. Vol. 133. Pag. 557-572.
5. Carrillo, Jorge. INDOMETACINA EN EL TRABAJO DE PARTO PREMATURO. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1986. 45 pags.
6. Clyman, Ronald I. et al. CIRCULATING PROSTAGLANDIN E₂ CONCENTRATIONS AND PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN FETAL AND NEONATAL LAMBS. The Journal of Pediatrics. 1980, september. Volume 97, No. 3. pp. 455 - 461.
7. Cruz Saravia, Neri. APUNTES SOBRE MUESTREO. Investigación y Educación, Fascículo No. 4. Universidad de San Carlos, Instituto de Investigaciones y Mejoramiento Educativo (IIME). Ciudad Guatemala, octubre de 1991. 29 pag.
8. Chan, W.Y. et al. RELIEF OF DYSMENORRHEA WITH THE PROSTAGLANDIN SYNTHETASE INHIBITOR IBUPROFEN: EFFECT ON PROSTAGLANDIN LEVELS IN MENSTRUAL FLUID. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1979, september. Volume 135, No. 1. pp. 102 - 108.
9. Goldenberg, Robert L. et al. INDOMETHACIN INDUCED OLIGO-HIDRAMNIOS. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1989 may. Part One. Volume 160. No. 5. pp. 1196 - 1197.
10. González Letrán, Eddy Rolando. HEMATOCRITO MATERNO BAJO Y TRABAJO DE PARTO PRETERMINO. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1989. 52 pags.

11. Goodman, Louis S. y Gilman, Alfred G. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana. México D.F. 1986. 1725 Pag.
12. Hahn, D.W. et al. EVALUATION OF DRUGS FOR ARREST OF PREMATURE LABOR IN A NEW ANIMAL MODEL. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1984 march. Volume 148, No. 6. pp. 775 - 778.
13. Hickok, Durlin E. et al. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1989 june. Volume 160, No. 6. pp. 1525 - 1531.
14. Iams, Jay D. et al. SYMPTOMS THAT PRECEDE PRETERM PREMATURE RUPTURE AND PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1990. Volume 162. pp. 486-90.
15. Krupp, Marcus A. et al. DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO. Vigésimo tercera Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México 1988. 1212 pags.
16. Lange, I.R. TWIN WITH HYDRAMNIOS: TREATING PREMATURE LABOR AT SOURCE. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989 march. Volume 160, No. 3. pp. 552 - 557.
17. Mamoupolos, Michael. et al. MATERNAL INDOMETHACIN THERAPY IN THE TREATMENT OF POLYHYDRAMNIOS. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1990 May. Volume 162, No. 5. pp. 1225 - 1229.
18. Martin, Rick W. ORAL MAGNESIUM AND THE PREVENTION OF PRETERM LABOR IN A HIGH RISK GROUP OF PATIENTS. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1992 january. Volume 166, No. 1. pp. 144 - 147.
19. Moise, Keneth J. et al. The EFFECT OF INDOMETHACIN ON THE PULSATILITY INDEX OF THE UMBILICAL ARTERY IN HUMAN FETUSES. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990 january. Volume 162, number 1. pp. 199 - 202.
20. Moise, Keneth J. et al. PLACENTAL TRANSFER INDOMETHACIN IN THE HUMAN PREGNANCY. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990 february. Volume 162. No. 2. pp. 549 - 554.
21. Momma, Kazuo. et al. IN VIVO CONSTRICTION OF THE DUCTUS ARTERIOSUS BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS IN NEAR-TERM AND PRETERM FETAL RATS. Pediatric Research. 1987. Volume 22, No. 5. pp. 567 - 572.

22. Momma, Kazuo. TRANSPLACENTAL CARDIOVASCULAR EFFECTS OF FOUR POPULAR ANALGESICS IN RATS. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990, may. Volume 162. No. 5. pp. 1304 - 1310.
23. Mueller-Heubach, et al. EVALUATION OF RISK SCORING IN A PRETERM BIRTH PREVENTION STUDY OF INDIGENT PATIENTS. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, april. Volume 160, No. 4. pp. 829 - 837.
24. Mueller-Heubach, E. et al. PRETERM BIRTH PREVENTION: EVALUATION OF A PROSPECTIVE CONTROLLED RANDOMIZED TRIAL. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, may. Volume 160, No. 5. pp. 1172 - 1178.
25. Neilson, James P. et al. COITUS, TWIN PREGNANCY AND PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, february. Vol. 160. No. 2. pp. 416-418.
26. Ney, Judith A. et al. THE PREVALENCE OF SUBSTANCE ABUSE IN PATIENTS WITH SUSPECTED PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990, june. Volume 162, No. 6. pp. 1562 - 1567.
27. Organización Panamericana de la Salud. MANUAL SOBRE EL ENFOQUE DE RIESGO EN LA ATENCION MATERNOINFANTIL. Serie Paltex para ejecutores de Programas de Salud. No. 7. Washington D.C. 1986. 265 pag.
28. Pritchard, Jack A. et al. WILLIAMS. OBSTETRICIA. 3a. Edición. Salvat Editores. México D.F. 1986. 900 pag.
29. Schwarcs, Ricardo. OBSTETRICIA. 4a. Edición. Editorial Interamericana. México D.F. 1988. 602 pag.
30. Schwartz, A. et al. EFFECT OF FLUPENAMIC ACID ON UTERINE CONTRACTIONS AND PLASMA LEVELS OF 15-KETO-13,14-DIHYDROPROSTAGLANDIN F₂ ALPHA IN PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1978. Volume 9 No. 2-3. pp. 139 - 149.
31. Shi Wu Wen, M.S. et al. INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND PRETERM DELIVERY: PRENATAL RISK FACTORS IN AN INDIGENT POPULATION. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990, january. Volume 162. No. 1. pp. 213.
32. Spatling, Ludwig. et al. BOLUS TOCOLYSIS: TREATMENT OF PRETERM LABOR WITH PULSATILE ADMINISTRATION OF A BETA ADRENERGIC AGONIST. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, march. Vol. 160. No. 3. pp. 713 - 717.

33. Spearing, G. et al. ALCOHOL, INDOMETHACIN AND SALBUTAMOL: A COMPARATIVE TRIAL OF THEIR USE IN PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1979, february. Volume 53, No.2. pp. 171 - 174.
34. Taslimi, M. et al. A NATIONAL SURVEY ON PRETERM LABOR. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, june. Volume 160, No. 6. pp. 1352 - 1360.
35. Townsend, R.J. EXCRETION OF IBUPROFEN INTO BREAST MILK. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1984, may Volume 149, No. 2. pp. 184 - 185.
36. Villagrán de Tercero, Carmen. ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES. Documento reproducido con fines docentes. Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983. 8 pags.
37. Weiner, C.P. et al. EFFECT OF EXOGENOUS PROSTACICLIN ON CENTRAL AND UTERINE HEMODYNAMICS IN THE CHRONICALLY INSTRUMENTED PREGNANT GUINEA PIG BEFORE AND AFTER INDOMETHACIN ADMINISTRATION. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989, february. Volume 160. No. 2. pp. 489 - 493.
38. Wiggins, D.A. et al. OLIGOHYDRAMNIOS IN EACH SAC OF A TRIPLET GESTATION CAUSED BY MOTRIN - FULFILLING KOCK'S POSTULATES. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990, february. Volume 162, No. 2. pp. 460-461.

XVI
ANEXOS

Trabajo de Parto Prematuro

Factores de Riesgo

1. Edad materna: menor de 17 años
mayor de 30 años
2. Raza: negra
3. Escolaridad: analfabeta
menos de 12 años de estudio
4. Estado civil: soltera
5. Peso: menos de 45 Kg antes del embarazo
6. Estatura: menor de 1.51 mts.
7. Multiparidad: mas de 5 hijos
8. Actividad: Esfuerzo físico y estrés psíquico
9. Nulípara
10. Persistencia de un DIU
11. Desnutrición materna
12. Embarazo gemelar: o múltiple
13. Alta edad gestacional al momento de la 1ª consulta
14. Hemorragia en el 2o. o 3er. trimestre
15. Antecedente de aborto
16. Antecedente de parto prematuro
17. Antecedente de RPM
18. Anomalías uterinas congénitas
19. Incompetencia cervical
20. Placentación imperfecta (abruptio, placenta previa)
21. Presencia de leiomioma
22. Polihidramnios
23. Anomalías fetales congénitas
24. Consumo de 10 o más cigarrillos al día
25. Consumo de otras drogas: cocaína, marihuana, etc.
26. Hipertensión arterial crónica
27. Hipertensión inducida por el embarazo
28. Infección de vías urinarias
29. Enfermedad materna grave
30. Bajo nivel socioeconómico

RIESGO OBSTETRICO (*)

I. Historia de la Reproductividad

Edad: <16= 1 Paridad: 0 = 1
 16-35= 0 1-4 = 0
 >35= 3 5+ = 2

Antecedente Obstétrico

Ab. habitual-infertilidad: 1
 HPP - Remoción Manual = 1
 Bebé 9 Lb. (4092 gr) = 1
 Bebé 5 1/2 Lb. (2500 gr) = 1
 PET - HTA = 1
 Cesárea previa = 2
 Nacido vivo o muerte neonatal = 3
 Trabajo parto prolongado o parto difícil = 1

II. Condiciones Asociadas

Cirugía ginecológica previa = 1
 Enf. crónica renal = 2
 Diabetes gestacional = 1
 Diabetes Mellitus = 3
 Padecimiento cardíaco = 3
 Otros desordenes médicos = 1 - 3
 (evaluar por severidad)

III. Embarazo Actual (puntaje en la 1a. visita y semana 36)

Sangrado < 20 \hat{g} = 1	_____	_____
> 20 \hat{g} = 3	_____	_____
Anemia = 1	_____	_____
Embarazo Prolon. = 1 (> 42 \hat{g})	_____	_____
HTA = 2	_____	_____
R F M = 2	_____	_____
Polihidramnios = 2	_____	_____
Pequeño Edad Ges = 3	_____	_____
Embarazo múltiple Podálica o mala Presentación	_____	_____
Isoinmunización = 3 Rh	_____	_____

PUNTUACION

Bajo Riesgo = 0 - 2
 Alto Riesgo = 3 - 6
 Riesgo Extremo = 7 - 9

(*) Tabla de Riesgo Obstétrico manejada en consulta externa de Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

Comprobación de la Hipótesis

En este apartado se plantean los pasos sucesivos para la determinación de chi cuadrada y consecuentemente, para la comprobación de la hipótesis planteada en este trabajo. En consecuencia y tratando de lograr una mejor comprensión, es pertinente anotar la simbología estadística utilizada:

χ^2 = Chi cuadrada

\sum = sumatoria

f_o = frecuencias observadas

f_e = frecuencia esperada. Se obtiene mediante la fórmula:

$$f_e = \frac{(\text{total marginal de renglón})(\text{total marginal de columna})}{N}$$

r = número de renglones en la tabla dos por dos. Sólo para frecuencias observadas.

c = número de columnas en la tabla dos por dos, sólo para frecuencias observadas.

V_c = Valor crítico de chi cuadrada. Es un valor de comparación con la chi cuadrada calculada, se obtuvo de la tabla E, de Levin. (*)

H_o = Hipótesis nula. Establece que dos muestras han sido extraídas de la misma población, por lo que cualquier diferencia encontrada entre las mismas debe atribuirse a la casualidad producto del error de muestreo. Es planteada con la finalidad de ser rechazada.

H_1 = Hipótesis de investigación. Establece que las muestras estudiadas se han tomado de una población con medias diferentes, por lo que se plantea como la existencia de diferencia entre las muestras.

p = Nivel de confianza. Es un nivel de probabilidad utilizado para determinar si una diferencia muestral obtenida es estadísticamente significativa.

gl = Grados de libertad. Es la libertad de variación entre un conjunto de puntajes, de manera que de 6, cinco pueden variar y uno es de valor fijo.

La hipótesis nula se rechaza si chi cuadrada es igual o mayor que el valor crítico; y se acepta, si chi cuadrada es menor que el valor crítico.

(*) Jack Levin. Fundamentos de Estadística en la Investigación Social. (Harla, México. 1979) pag. 130.

R I E S G O D E P A R T O P R E M A T U R O (a)

PUNTUACION	ESTADO SOCIOECONOMICO	ANTECEDENTES	CONVULSIONES DIARIAS	MADRE	EMBARAZO ACTUAL	PETO
(b) 1	Dos niños en casa Estado socioeconómico bajo	Un aborto en el primer trimestre. Menos de un año desde el último parto.	Trabajo fuera de casa	Fatiga poco común		-----
2	Menor de 20 años Mayor de 40 años Madre soltera	Dos abortos en el primer trimestre	Más de 10 cigarrillos por día	Menos de 5 kg de aumento de peso a las 32 semanas Albuminuria Hipertensión Bacteriuria		-----
3	Estado socioeconómico bajo Desnutrición Menor de 150 cm Peso menor de 45 kg	Tres abortos en el primer trimestre	Ansiedad poco común Trabajo intenso Viajes prolongados, distancia de viaje largo	Pérdida de peso de 2 kg Enfermedad febril Leiomomas		Cabeza encajada antes de la 34 semana de gestación
4	Menores de 18 años de edad	Pielonefritis		Hemorragia uterina después de 12 sem. Derramamiento o dilatación del cuello antes de 30 semanas Irritabilidad uterina.		-----
5	-----	Anomalia uterina aborto del 2º trimestre Diagnóstico en cond		Placenta previa Húmulos Embarazo > 42 s		-----
10	-----	Parto prematuro Exposición a dietilstilbestrol Aborto repetido en el segundo trimestre		Cirugía abdominal Cirugía cervical		Comelos Peto pequeño para la fecha

(a) Cuadro modificado por Creasy y colaboradores. 1982. (15)

(b) El puntaje total se obtiene sumando el número de puntos en cualquier párrafo. 0-9= Riesgo mínimo; 0-9= Riesgo moderado
10 o más = Riesgo alto (15)

FICHA DE CONTROL

Estudio: _____

Anexo 3

Control: _____

1. DATOS GENERALES

Nombre: _____ Edad: _____
Fecha Nac. _____ Origen: _____
Domicilio: _____
Estado Civil: _____ Raza: _____
Etnicidad: _____ Oficio: _____

Peso: _____ (antes del embarazo)

2. ANTECEDENTES MEDICOS

- HTA: _____
- Diabetes: _____
- Hipertiroidismo: _____
- Hipotiroidismo: _____
- OTROS: _____

Patologías Presentes al momento de la entrevista:

- ITU: _____
- Neumonía: _____
- Desnutrición: _____
- Sépsis: _____
- Otras: _____

3. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

- Paridad: G _____ P _____ Ab _____ C _____ HV _____ IM _____

- Menarquia: _____

- F U R : _____

- Ant. hemorragia: 2o. trimestre: _____
3er. trimestre: _____

- Ant. aborto: _____

- Ant. parto prematuro: _____ (antes de la 37^ª s de amenorrea)

- Ant. R P M : _____

- Ant. de hijos con anomalías fetales congénitas: _____

- Incompetencia cervical: _____ Leiomioma: _____

- Anomalías uterinas congénitas: _____ Placent. Imperfecta: _____

4. ANTECEDENTES SOCIOECONOMICOS

- Ingreso al hogar: Q _____ - Otros: _____

- Residencia: a) Propia: _____

b) Alquilada: _____

- Construcción: Techo: _____

Paredes: _____

piso: _____

- Servicios: agua: _____

Luz: _____

Drenajes: _____

Sanitario: _____

5. HABITOS

- Fuma: _____ # cigarrillos al día: _____

- Bebe: _____ Cantidad diaria-semanal: _____

- Consumo de otras drogas: _____

6. HALLAZGOS AL EXAMEN FISICO.

a. Signos vitales:

F/A: _____ FC: _____ FR: _____ T°: _____ P: _____ T: _____

b. Estado General: _____ Orientación: _____

c. Piel: _____

d. Ojos, oídos, nariz, boca: _____

e. Cabeza: _____

f. Cuello: _____

g. Tórax: _____

h. Abdomen: _____

i. Extremidades: _____

gineco-obstétrico: AU: _____ PCP: _____

Posición-presentación: _____

Genitales Externos: _____

Cérvix: _____

Útero: (DIB) _____

7. DIAGNOSTICO

Embarazo de _____ \hat{s} por _____ Simple: _____ Múltiple: _____

otros: 1. Infecciones: _____

2. _____

3. _____

8. CONTROLES POSTERIORES

Hallazgo	\hat{s} 28	29	30	31	32	33	34	37
F/A	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FC	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FR	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T°	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Peso	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
AP	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PCP	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Medicamento	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

9. INFORMACION FINAL

HSG semana 37 amenorrea, hallazgos: _____

Presentó la paciente TPP: _____ en la semana: _____

atendida con: Hospitalización: _____

ambulatoriamente: _____

Fármacos usados: _____

AUTORIZACION DE PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Yo _____, de _____ años de edad, con cédula de vecindad No. orden _____ y No. de registro _____; originaria de _____ y residente en _____;

por este medio dejo constancia de mi deseo voluntario de participar en el estudio de investigación titulado: " USO DE IBUPROFEN EN LA PREVENCIÓN DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO ".

Debo aclarar que antes de decidir participar en el estudio, me han sido explicados los probables riesgos y beneficios a los que nos exponemos mi bebé y yo, sin embargo por la importancia del estudio y en virtud de tener factores de riesgo de presentar trabajo de parto prematuro, considero que mi participación es importante. En consecuencia, me comprometo a seguir las indicaciones del investigador René Vladimir López Ramírez, así como a asistir a control de seguimiento una vez por semana o cuando por necesidad me lo indiquen.

f. _____
firma o huella digital de la
paciente