

**"NIVELES DE CALCIO SERICO EN PACIENTES CON
TRABAJO DE PARTO PREMATURO**

**(Estudio prospectivo de 50 casos en el Departamento de
Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios)**

ILSE ASTRID DE LEON MOTTA DE PERDOMO

PLAN DE TESIS

	<i>Página</i>
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
IV. MATERIAL Y METODOS	21
V. PRESENTACION DE RESULTADOS	25
VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	29
VII. CONCLUSIONES	31
VIII. RECOMENDACIONES	33
IX. RESUMEN	35
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
XI. ANEXO	41

INTRODUCCION

El trabajo de parto prematuro constituye una de las complicaciones más frecuentes e importantes del embarazo, por las consecuencias que de ello se derivan, a los cuales el médico obstetra está llamado a resolver.

Como se ha demostrado por múltiples estudios realizados en varias entidades clínicas van a ser las responsables de que el embarazo no se desarrolle normalmente, precipitando el parto cuando el feto aún no se encuentra en condiciones adecuadas de maduración como para subsistir fuera del ambiente materno, siendo factor importante de morbilidad neonatal.

Pero en la mayor parte de casos no se va a conocer la razón por la que se presentó el parto antes del tiempo previsto.

Es así que, y conociendo el papel que juega el calcio en el embarazo normal y su importancia, se investigó la relación que puede tener este ion y conocer si existe variación que nos pueda orientar a un mayor conocimiento de la causalidad de esta complicación obstétrica.

Para el efecto, se realizó la presente investigación en pacientes que consultaron al Departamento de Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios con trabajo de parto prematuro, determinándose niveles de calcio sérico al hacérseles el diagnóstico. No se incluyeron en el estudio pacientes que presentaran algún otro problema que explicara el proceso. Las mismas determinaciones se hicieron en un grupo de pacientes con embarazo normal cuyos resultados sirvieron de base para comparación con los datos obtenidos.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El rol del calcio durante el embarazo es ampliamente conocido; ya establecido que los valores séricos de este elemento descienden progresivamente hasta presentarse el valor mínimo en la mitad del tercer trimestre y posteriormente aumentar ligeramente hasta el momento del parto (17,18,20). Asimismo, que es el elemento más importante en el inicio del trabajo de parto, siendo el encargado de activar las enzimas necesarias para que se lleve a cabo la contracción uterina (15,18).

Por otro lado, el trabajo de parto es la principal complicación durante el último trimestre del embarazo, siendo en la mayoría de casos conocida su causalidad (4,13). No existen además, estudios que aporten información sobre la situación del calcio intra o extracelular en pacientes que presentan esta complicación.

Es así que, este trabajo pretende conocer los valores de calcio sérico en pacientes embarazadas que consultan al Departamento de Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico de trabajo de parto prematuro a fin de establecer si existe variación de los niveles de este elemento al presentarse labor prematura. Al mismo tiempo, el estudio servirá de base para la posterior investigación de la causalidad y tratamiento del trabajo de parto pretérmino.

METABOLISMO DEL CALCIO

El calcio entra al plasma por absorción en el intestino debido a un mecanismo de transporte activo o difusión facilitada para lo cual es necesaria la vitamina D (17), y por la resorción del hueso. La excreción de calcio es de 100 a 400 mgs/dl dependiendo de la ingesta (16). El 98o/o del calcio es filtrado por el glomérulo y reabsorbido por el túbulo renal. (17) La excreción se lleva a cabo por el sudor, secreción gastrointestinal y genitourinaria y por reposición al hueso.

Es así que conociendo la importancia del calcio en el embarazo normal hemos concentrado nuestra atención en el papel que pueda desempeñar este ión en el trabajo de parto prematuro, investigando las variaciones que pueden darse en su concentración, con el objeto de aportar datos que orienten en la búsqueda de la causalidad de esta complicación obstétrica.

El proceso de activación se da de la siguiente manera: el calcio se encuentra presente en el compartimento extracelular y en los depósitos de calcio intracelulares (retículo sarcoplásmico, mitocondrias y núcleo). (1,22) La concentración de calcio en el plasma es de 8.8 - 10.4 mgs/100 ml y se encuentra distribuido de la siguiente manera:

1. el 47.5o/o como iones libres, siendo ellos los más importantes y que regulan la irritabilidad neuromuscular y otras funciones celulares;
2. formando complejos difusibles con ciertos aniones;
3. un 45.5o/o se encuentra unido a proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina.

Esta constituye la fracción no difusible del elemento. (15,16,17,18)

La concentración de calcio se encuentra sujeta al control hormonal especialmente por:

1. hormona paratiroidea
2. 1,25 dihidroxicolecalciferol
3. calcitonina (1,16)

Hormona paratiroidea o paratohormona:

Es la hormona que aumenta los valores del calcio sérico. Es sintetizada y secretada por las glándulas paratiroides a partir de una prohormona que tiene una extensión peptídica de 6 aminoácidos sobre el terminal amino. Esta pro-hormona es relativamente inactiva pero en su mayor parte es activada a la forma de 84 residuos que es la forma como se secreta, la cual está sujeta a nueva fragmentación en la circulación especialmente en hígado y riñón, y se han descrito varias especies moleculares más pequeñas con diversa potencia biológica. La paratohormona es el factor más importante para la regulación final del calcio sanguíneo.

La función de la paratohormona además de elevar el calcio y deprimir el fosfato del plasma es incrementar la excreción de fosfato en la orina, acción fosfatídica que consiste en disminuir la resorción de fosfatos por los túbulos renales además de incrementar la resorción renal de calcio por los mismos. También tiene una acción directa en la movilización del calcio sobre el hueso.

Su mecanismo de acción sobre los huesos y riñones implica la activación de la adenilatociclasa o adenil-ciclasa incrementando la formación de AMP cíclico dentro de las células afectadas cuyo resultante es la liberación rápida de calcio y fósforo del mineral óseo hacia el líquido extracelular probablemente a consecuencia de estimular la resorción ósea por los osteofitos y a mas largo plazo incrementar la actividad osteoclástica.

Existen evidencias de que el AMPc incrementa la entrada de calcio a las células del hueso desde la matriz ósea y que el calcio, a su

vez activa por formación de RNAm (ácido ribonucleico mensajero) la síntesis de enzimas que resorven hueso actuando sinérgicamente con el 1.25 dihidroxicolecalciferol.

La secreción de la hormona paratiroidea está regulado por el nivel sérico de calcio iónico, el que actúa directamente sobre las glándulas paratiroides regulando su secreción de la siguiente manera:

1. A niveles altos de concentración iónica de calcio sérico la secreción se inhibe y el calcio se deposita en los huesos.
2. Cuando la concentración de calcio iónico sérico es baja la secreción de hormona paratiroidea aumenta y el calcio es moviliado de los huesos.

También se ha demostrado que el magnesio tiene un efecto directo semejante al calcio en la estimulación de la secreción paratiroidea, así como los niveles elevados de fosfato plasmático también la estimulan en forma indirecta porque disminuyen los niveles de calcio iónico circulante.

La hormona 1,25 dihidroxicolecalciferol es un esteroide formado a partir de la vitamina D también conocida como colecalciferol ya que puede ser adquirida directamente en la dieta o formada en la piel por estímulo de la luz ultravioleta sobre el 7 deshidrocolesterol (provitamina D3).

Se sabe que la hormona paratiroidea actúa en forma permisiva en la biosíntesis del 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) – CC) que según últimos estudios se da exclusivamente en el riñón proceso en el cual también participa el calcio con acción sinérgica con la hormona paratiroidea y la vitamina D.

Dicha síntesis además de estar bajo el control de los factores

mencionados también se ve afectada por las concentraciones de fosfato y el proceso es catalizado por la 1 (alfa) hidroxilasa renal.

La hormona colecalciferol actuando en concierto con la PTH participa en la regulación general de los niveles de calcio y fósforo pero su efecto más importante es sobre hueso e intestino más que sobre hígado y riñón como es el caso de la PTH.

A nivel de las células de la mucosa intestinal se ha demostrado que su mecanismo de acción es fijarse primero a una proteína receptora citoplásmica, luego es transferido a un receptor nuclear, esta fijación nuclear es la responsable de iniciar la síntesis del RNAm; a su vez los mensajes del ARN específicos orientan la síntesis de estructuras proteicas en el borde en cepillo de la célula que es la porción celular que da al lado luminal, incluyendo una proteína fijadora de calcio, una fosfatasa alcalina y una ATPasa de calcio las que actúan favoreciendo el transporte intestinal del calcio y fosfato.

De modo que los valores bajos de cualquiera de ellos constituye un estímulo primario de la producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol. (1,21)

Calcitonina:

Es la hormona que disminuye los niveles de calcio sérico. Su secreción depende de las elevaciones de calcio principalmente pero también es estimulada por el glucagón y el AMPC. Hay evidencia que además de los factores mencionados existe un factor intestinal (una de las hormonas gastrina) que interviene en forma importante en el control de la secreción de gastrina y se sugiere que es el calcio el que a nivel intestinal estimula la secreción de la gastrina antes que este sea absorbido impidiendo con ello que los niveles de calcio post-prandiales se eleven significativamente más allá de lo normal. Existe alguna evidencia que la gastrina estimula la secreción de calcitonina y la calcitonina a su vez

parece inhibir la secreción de gastrina.

También actúa dentro de este proceso regulador post-prandial la colecistoquinina cuya secreción al igual que la gastrina es estimulada en el intestino.

Su mecanismo de acción para hacer que los niveles de calcio sérico disminuyan es principalmente inhibición de la resorción ósea lo que provoca rápido descenso del calcio plasmático; asimismo el fósforo sérico disminuye primariamente como consecuencia de su acción inhibidora sobre la osteólisis además de tener un ligero efecto fosfatídico.

Otras hormonas que actúan sobre el metabolismo del calcio:

- glucocorticoides suprarrenales
- hormona del crecimiento o somatostatina.

En los glucocorticoides su tendencia es disminuir los niveles de calcio plasmático y su mecanismo de acción para lograrlo es degradar la matriz proteica del hueso produciendo osteoporosis pero también inhiben la acción del 1,25 dihidroxicolecalciferol sobre el intestino. Esta es la explicación de por qué disminuye la hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D.

Por otra parte se ha demostrado que las prostaglandinas de la serie E aumentan los niveles de calcio plasmático y los glucocorticoides inhiben la síntesis de estas sustancias.

La hormona del crecimiento también disminuyen los niveles de calcio mediante el incremento de su excreción en la orina pero también tiene un doble efecto aumentando la absorción intestinal de calcio en forma mucho más potente que el efecto excretor. (1,16,21)

FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION

Actividad eléctrica y mecánica del músculo liso:

El músculo liso se caracteriza por la inestabilidad de su potencial de membrana y por la capacidad que tiene de generar contracciones continuas y regulares independientes de su inervación muchas veces de modo que su potencial de membrana no tiene un verdadero valor de reposo siendo relativamente bajo cuando el tejido esta en actividad y mayor cuando está inhibiendo, de modo que por esta característica especial de músculo liso los potenciales de acción pueden surgir espontáneamente o por estímulos exógenos así: el potencial de reposo se caracteriza por el estado de electronegatividad interna por acúmulo de aniones y electropositividad en el exterior por exceso de cationes en relación al interior-exterior, estado mantenido por la actividad de la bomba electrógena de Na y K especialmente, que continuamente está expulsando hacia el exterior el sodio y hacia el interior el potasio; la energía para este bombeo continuo es producido por el ATP (adenosín trifosfato), y el aporte adecuado de este compuesto depende de los procesos metabólicos internos de la célula. (1,12).

Se ha identificado una enzima relacionada con la actividad de bombeo la cual hidroliza el ATP hasta ADP (adenosín difosfato), y es activada por sodio y potasio; por eso se le ha dado el nombre de sodio-potasio ATPasa ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa). Su concentración en las membranas celulares es directamente proporcional a la tasa de transporte. Es una lipoproteína grande que también requiere magnesio para su actividad. Se extiende a través de la membrana y contiene en su estructura 2 unidades polipeptídicas que forman un canal; a través de ella tiene un sitio de combinación para sodio orientado hacia el lado intracelular de la membrana la que al combinarse con el ión determina el proceso que lo expulsa al exterior; además contiene un sitio de combinación para el potasio accesible desde el exterior de la célula cuya combinación con el ión determina su ingreso al interior. Parece ser que

la combinación con el sodio está asociado a la fosforilación de un componente de la membrana y que en combinación con el potasio produce una desfosforilación. (12,21)

El calcio también se encuentra en concentraciones mayores en relación al interior de la célula situándose con frecuencia a nivel de las vías para que el sodio lo que mantiene una relativa estabilidad de la membrana. Esto explica porque cuando existe déficit de calcio extracelular se produce una hiperexcitabilidad de la membrana.

Para que se produzca el potencial de acción en la célula tiene que mediar un estímulo previo que determine el ingreso de calcio al interior de la membrana liberando las vías para el sodio que pudieran estar bloqueadas por él y se inicia la difusión de sodio al interior de la membrana trayendo como consecuencia la inversión de la polaridad, produciéndose en consecuencia una despolarización generadora del potencial de acción que es un impulso eléctrico propagado.

Dentro de esa secreción de intercambio iónico sucede al ingreso de Na, la salida de potasio y posteriormente principian a salir nuevamente iones de calcio a la vez que se activa la bomba electrógena de sodio y potasio y continuando el potencial de reposo sin olvidar que los iones cloro también ingresan asociados a dicho proceso para contribuir a la restauración del potencial de membrana. Este ciclo se repite cada vez que se sucede un estímulo cuyo origen puede ser exógeno y/o endógeno.

En el caso de la contracción muscular el evento que precede es la despolarización celular generadora del potencial de acción antes mencionado y en este caso es importante recordar el papel que juegan los iones calcio en el proceso tanto de despolarización celular como el contráctil. (12)

PAPEL REGULADOR DEL CALCIO EN LA CONTRACCION:

La actina y la miosina pura pueden actuar cuando existe ATP; los iones calcio aún cuando no intervienen directamente en dicha reacción son indispensables para la liberación de una inhibición que impide la interacción de la actina y la miosina. La mayor parte de este calcio se encuentra fijo a la actina.

Los iones calcio son fijados a la membrana o retículo sarcoplásmico y concentrados en su luz tubular. Se ha observado que para esta fijación se requiere de ATP ya que en ausencia de este compuesto es el magnesio el que ocupa los sitios de fijación ya que tiene mayor afinidad por ellos que el calcio, de modo que solo en presencia de ATP logra el calcio reemplazar al magnesio en esos sitios de fijación; se cree que el ATP causa una modificación en la conformación de las estructuras proteicas del retículo sarcoplásmico aumentando su afinidad por dicho catión.

Cuando se produce el impulso eléctrico a consecuencia de éste se propaga hasta alcanzar las membranas de las cisternas del retículo sarcoplásmico permitiendo el ingreso de calcio.

La contracción del útero se produce por acoplamiento electromecánico. Los potenciales de acción pueden surgir espontáneamente o por factores exógenos iniciando la entrada de iones de calcio y sodio. La entrada de calcio a la célula ocurre por 2 vías: 1) el canal lento del calcio o "potencial de membrana" y 2) el "canal receptor activado" que es menos específico para el calcio. (1)

La membrana celular es impermeable al calcio; esto es debido a que la alta concentración en el líquido extracelular es entre 1,000 y 10,000 veces más alta que en el interior de la célula, siendo permeable solo momentáneamente por una señal nerviosa. Al penetrar el calcio a la célula, parte de este actúa como activador para mayor liberación de

calcio almacenado intracelularmente. Se necesita una concentración de calcio libre intracelular de 1×10^{-7} M. para iniciar las contracciones

Los principales componentes del aparato contráctil son la actina y la miosina, las cuales producen contracción por desplazamiento de los puentes cruzados que forman. Es necesario sin embargo, que se produzca fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina por una kinasa, la kinasa de miosina de cadena ligera. Esta tiene 3 sistemas regulares: 1) el calcio iónico intracelular en concentración de 10^{-6} a 10^{-7} M 2) la calmodulina, enzima dependiente del calcio y 3) la desfosforilación de la miosina por otra enzima que impide la activación por parte de la actina, inhibiendo la contracción. (1)

La calmodulina es una proteína de 148 residuos de aminoácidos con peso molecular de 16,700 Daltons, resiste Ph ácidos, se encuentra libre en el citoplasma, (6,8) o bien, asociada a la membrana y organelos. (8) La calmodulina es el receptor del calcio y modula las actividades del mismo; esta media el efecto del calcio sobre la fosfodiesterasa ya que el calcio activa la calmodulina la que a su vez activa la fosfodiesterasa. (9).

Las 2 funciones de la calmodulina son:

- a) Transmitir el mensaje del calcio a las enzimas receptoras.
- b) Modular la concentración intracelular de calcio.

La calmodulina activa una kinasa de proteína que transfiere fosfato a la fosforilasa activándola y permitiendo la degradación del glucógeno para aportar glucosa y generar ATP (8). Asimismo, al ingresar calcio a la célula, se une a una molécula de calmodulina que activa la adenilciclase la cual convierte al ATP en AMPc, aumentando transitoriamente este último; sin embargo, la sensibilidad de las enzimas varía por lo que al aumentar los iones de calcio libres, hay mayor activación de la fosfodiesterasa y por lo tanto disminuye el AMPc (8).

Al elevarse el calcio iónico mioplásmico, hay despolarización de la membrana y producción de la contracción por activación de la miosina y la actina (21). La activación de la contracción uterina requiere así, un aumento de calcio intracelular libre (7).

METABOLISMO DEL CALCIO EN EL EMBARAZO

Se ha reconocido una tendencia a la hipocalcemia relativa en la mujer embarazada (18). Se sabe que el calcio sérico cae progresivamente durante el embarazo poco después de la concepción, alcanzando niveles mínimos (50/o por debajo del nivel de la mujer no embarazada) en la mitad del tercer trimestre (6 semanas antes del parto) para iniciar un libero aumento a partir de entonces (17,18,20).

La absorción de calcio se encuentra elevada en el embarazo y el grado de hipocalcemia que se encuentra se debe a la hipoalbuminemia fisiológica del embarazo, permaneciendo constante el calcio iónico (20). Tan y asociados (17) han atribuido la caída del calcio sérico en el embarazo a antagonismo entre la hormona paratiroidea y los estrógenos.

Al caer el calcio sérico existe liberación de la hormona paratiroidea que actúa sobre las células oseas aumentando la movilización de iones calcio, a nivel del túbulo renal para bloquear la reabsorción de fosfato y sobre el tracto gastrointestinal facilitando la absorción de calcio.

La excreción urinaria de calcio está disminuida en el último período del embarazo. En total hay una acumulación de 30 gr. de calcio, la mayor parte está contenida en el feto. En la placenta el nivel de calcio es aproximadamente de 1 mg por gramo de peso neto. En las últimas 4 semanas se duplican estos valores.

Para que se active la contracción uterina, se necesita un aumento de la concentración intracelular del calcio libre. El aumento de la

oxitocina y de la prostaglandina F_2 alfa y la disminución de la progesterona elevan el calcio intracelular permitiendo la movilización de los iones calcio (7,12).

Al iniciarse la labor, el cuerpo del útero se vuelve firme y más sensible a agentes estimulantes de la contracción del músculo liso. La actina y la miosina forman puentes cruzados que generan la fuerza contractil. Esto se lleva a cabo al fosforilarse la cadena ligera de miosina por medio de la activada de la kinasa de miosina de cadena ligera. Esta enzima es activada por la calmodulina dependiente de calcio en concentración de 10^{-6} y 10^{-7} M (1,12). La fosforilación está mediada por el AMPc el cual inhibe a la kinasa y promueve la acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico, deprimiendo los niveles celulares de calcio y por ende promoviendo la relajación (12).

Hay drogas que activan los procesos dependientes de calcio incrementando el influjo de calcio extracelular o movilizándolo el calcio intracelular. Los antagonistas del calcio se clasifican de acuerdo a su capacidad para bloquear la entrada de calcio extracelular o de interferir la movilización de calcio intracelular, y son utilizados para inhibir las contracciones uterinas (22).

TRABAJO DE PARTO PREMATURO

Definición:

Es la labor que ocurre previo a las 37 semanas de gestación por última regla según definición de la Organización Mundial de la Salud (4). Otros autores la definen como la que se presenta entre la 20 y la 36 semanas (13,14) o entre la 28 y la 36 semanas. De desarrollarse éste hasta el parto, se obtiene un recién nacido de peso menor de 2,500 gramos, talla menor de 47 cms, circunferencia cefálica menor de 33 cms, circunferencia torácica menor de 30 cms y diámetro occipito frontal menor de 11.5 cms. (13).

Es la complicación más frecuente en el tercer trimestre del embarazo (4), ocurre en 10-15o/o de todos los embarazos en países desarrollados, considerándose que es más elevado el porcentaje en países subdesarrollados. Generalmente es precedido de ruptura prematura de membranas (19) o hemorragia (2,12) no siendo aconsejable inhibir el parto en estas condiciones. Asimismo, la prematuridad es la causa principal de pérdida perinatal en países como Gran Bretaña, Estados Unidos y Alemania Oriental.

Causas:

Se dice que el 40o/o es intencional aunque en dos tercios de los casos no son identificados los factores causales. Se han atribuido distintas causas que pueden ser maternas, placentarias, fetales o uterinas, aunque en realidad el problema es multicausal (2,4,5,14).

Causas maternas:

- Enfermedad sistémica severa, especialmente enfermedad cardiovascular o renal serias o hipertensión crónica.
- Desórdenes endocrinos como hipertiroidismo marcado o diabetes mellitus.
- Cirugía o trauma abdominal.
- Preeclampsia o eclampsia.
- Infecciones o sepsis.
- Hemorragia materna.
- Malnutrición materna.
- Trabajo excesivo.
- Orgasmo tardío.
- Historia de trabajo pretérmino, feto nacido muerto, abortos previos o uso de anticonceptivos intrauterinos.
- Bajo estado socioeconómico.
- Mas de 4 partos.
- Madre soltera.

Causas placentarias:

- Estasis, edema o infarto
- Fibrosis
- Formación de hematoma
- Abruptio placentae
- Placenta previa

Causas Fetales:

- Embarazo múltiple
- Anomalías congénitas
- Infección fetal
- Muerte fetal

Causas uterinas:

- Sobredistensión
- Polihidramnios
- Anomalías, tumores o malformaciones uterinas
- Corioamnionitis o infecciones
- Incompetencia cervical
- Trauma cervical
- Cuerpo extraño
- Ruptura de membranas

Otras:

- Iatrogénica.

CUADRO No. 1

CAUSAS DE LA PREMATUREZ

Causa	Incidencia
Toxemia	5 - 20o/o
Hemorragia materna	5 - 20o/o
Embarazo múltiple	9 - 10o/o
Anomalías congénitas	6 - 10o/o
Patología uterina	4 - 5o/o
Sepsis	1 - 7o/o
Cesarea electiva	0 - 2o/o
Miscelanea	0 - 5o/o
Desconocida	20 - 70o/o

Fuente: Bishop, E. H. Arrest of premature labor. JAMA. Nov. 25, 1961; 178(8):813

Diagnóstico:

El embarazo debe estar comprendido entre las 28 y 36 semanas de gestación por última regla (11,14).

Debe existir evidencia de labor prematura como lo constituyen: acortamiento del cuello, dilatación del cérvix, sangrado, contracciones uterinas, descenso de la cabeza del feto, ampliación del segmento uterino inferior, membranas intactas y borramiento de 80o/o o más (1,5,11,19).

Específicamente se toman como criterios del diagnóstico de trabajo de parto prematuro:

- 1) Contracción uterina cada 7 a 10 minutos por 30 segundos con duración por lo menos de 30 a 60 minutos en:
 - a) Primigrávidas con 4 cms o más de dilatación.
 - b) Cualquier paciente con membranas rotas y borramiento del 75o/o o más.
 - c) Cualquier paciente con dilatación cervical progresiva o borramiento progresivo.

Por ultrasonografía se diagnostica al encontrarse presente los siguientes signos:

- 1) Acortamiento del cérvix, que se observa en 65o/o de pacientes.
- 2) Adelgazamiento del segmento uterino bajo, observado en el 40o/o de casos.
- 3) Abultamiento de las membranas fetales en el canal cervical, manifiesto en el 30o/o.
- 4) Dilatación del canal endocervical mayor de 1 cm. (3).

Tratamiento:

Para inhibir la labor se utilizan agentes que actúan bloqueando o suprimiendo la síntesis o liberación de estimulantes del miometrio como los inhibidores de las prostaglandinas, los agentes que alteran la respuesta miométrica al estímulo como el sulfato de magnesio, los estimulantes de receptores beta adrenérgicos, los antihipertensivos como el diazóxido, relajantes del músculo esquelético, los anestésicos locales, los anticonvulsivantes como el fenobarbital y los depresores del sistema nervioso central. Estos se utilizan siempre que no exista contraindicación para evitar el desarrollo del parto. Las contraindicaciones pueden ser:

Absolutas:

- Eclampsia o preeclampsia severas

- Abruptio placentae
- Anomalías fetales incompatibles con la vida
- Feto muerto
- Corioamnionitis

Relativas:

- Hipertensión crónica severa
- Enfermedad renal o cardiovascular severa
- Sufrimiento fetal
- Retardo del crecimiento fetal

Otras:

- Ruptura prematura de membranas
- Dilatación cervical mayor de 4 cms.
- Eritroblastosis
- Placenta previa
- Diabetes mellitus no compensada
- Hipertiroidismo
- Polihidramnios
- Anomalías uterinas
- Pelvis estrecha

No es recomendable inhibir el trabajo de parto cuando éste se presenta antes de las 20 semanas de gestación por el alto número de anomalías congénitas presentes en los fetos en esa etapa de desarrollo.

MATERIAL Y METODOS

POBLACION DE ESTUDIO

Se efectuó un estudio prospectivo y de carácter descriptivo entre las pacientes del sexo femenino con diagnóstico de trabajo de parto prematuro que fueron ingresadas en el Departamento de Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

MUESTRA DE ESTUDIO:

Se calculó una muestra de 50 casos a través de la fórmula:

$$n = \frac{Npq}{(N-1) \frac{(LE)^2}{4} - pq}$$

n	Tamaño de la muestra
N	Tamaño de la población
p	Frecuencia del fenómeno
q	1 - p
LE	Límite de error de estimación (0.01)

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Las variables que se investigaron en la presente investigación y la forma en que fueron medidas se enumeran a continuación:

1. Trabajo de parto prematuro:

Se estableció el diagnóstico de Trabajo de Parto Prematuro en aquellas pacientes que consultaron con:

- Embarazo de 28 a 36 semanas de gestación por fecha de

última regla.

- b) Contracciones uterinas confirmadas de 30 segundos, cada 10 minutos, por 60 minutos.
- c) Paciente con membranas intactas, primigrávidas con dilatación menor de 3 cms o multíparas con dilatación menor de 4 cms.
- d) Contracciones uterinas en pacientes primigrávidas con 4 cms de dilatación o más, y multíparas con un 75% de borramiento.
- e) No se incluyeron en el estudio pacientes que presentaron algún proceso patológico que desencadenó el trabajo de parto prematuro (causas maternas, placentarias, fetales o uterinas) y asimismo las pacientes que presentaron alguna contraindicación para inhibir el trabajo de parto como lo constituyen pre-eclampsia severa, eclampsia, abrupcio placentae, corioamnioitis o ruptura prematura de membranas. (2,4,5,14)

Las causas que pudieron haber desencadenado el trabajo de parto prematuro se excluyeron de la siguiente forma:

Pacientes con enfermedad sistémica severa tales como enfermedad cardiovascular, renal o hipertensión crónica y desórdenes endócrinos a través de la historia clínica, antecedentes y examen físico de la paciente. La pre-eclampsia o eclampsia al igual que las anteriores se descartaron por historia clínica, examen físico de la paciente antecedentes, presencia de hipertensión arterial o de signos premonitores de la misma tales como visión borrosa, epigastralgia, cefalea o alteración de los laboratorios específicos de la enti-

dad. Se excluyeron también pacientes con infecciones o sepsis, malnutrición materna, historia de trabajo pre-término anteriormente, feto nacido muerto, obitos fetales, abortos espontáneos previos o uso de anticonceptivos intrauterinos, pacientes multíparas y madre solteras utilizando los mismos parámetros ya mencionados.

Tampoco se incluyeron pacientes con alguna alteración al examen a nivel abdominal tales como sobredistensión uterina (embarazo múltiple y polihidramnios), y presencia de hemorragia vaginal (placenta previa, abrupcio placentae, placenta vasa, trauma cervical). No formaron parte del estudio las pacientes que al efectuárseles examen ginecológico se detectó anomalías, tumores, malformaciones uterinas o incompetencia cervical.

2. Calcio sérico:

- a) Se obtuvo una muestra de 5 cc de sangre a nivel de la vena braquial izquierda, previa antisepsia.
- b) La muestra obtenida fue enviada al laboratorio químico del hospital, en un frasco con tapón, sin anticoagulante, para la determinación de calcio sérico en el plasma.
- c) La técnica utilizada fue la de Mc Connerty y Briggs modificado la cual cumple los siguientes pasos:

Procedimiento:

Se hace una titulación en el aparato Oxford.

Se prepara la solución titulante como sigue: 1 ml de EDTA más 9 ml de agua destilada.

Se colocan en cubetas especiales una para el estándar y

otra para la muestra.

Se usan los siguientes reactivos:

	Estándar	Muestra
Suero	----	0.1 ml
Estándar	0.1 ml	----
Sol. KOH	0.5 ml	0.5 ml
Sol. Calceína	0.05 ml	0.05 ml

$$\text{Cálculo: } \frac{\text{Volumen de muestra}}{\text{Volumen estándar}} \times 10 = \text{meq/lit}$$

- d) Las pacientes fueron ingresadas para observar evolución de parto.
- e) Se tomó un grupo control con igual número de pacientes, edades y edad de embarazo que no se cursen con trabajo de parto prematuro.
- f) Los datos obtenidos fueron recopilados para analizar los resultados al finalizar la recolección de muestras.

3. A todas las pacientes del estudio se les realizó de rutina examen de orina, hematología y calcio sérico. Al detectarse alguna anomalía en algún resultado y que reflejara patología en la paciente automáticamente se excluyó del estudio.
4. La edad de la paciente, fecha de embarazo por última regla y antecedentes obstétricos fueron investigados a través de una ficha que se elaboró para cada paciente.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Al finalizar la investigación se recolectaron los datos de las 50 pacientes con trabajo de parto prematuro y asimismo los del grupo control cuyos resultados se presentan a continuación:

CUADRO No. 1

NIVELES DE CALCIO SERICO PROMEDIO EN PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO PREMATURO Y GRUPO CONTROL SEGUN SEMANA GESTACIONAL POR F.U.R. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. GUATEMALA, ABRIL-MAYO 1985

Sem. Gest.	28	29	30	31	32	33	34	35	36
T.P.P.	9.7	9.6	10.1	9.75	10.09	10.12	10.06	10.15	10.38
G.C.	7.7	7.55	7.95	7.85	8.44	8.0	8.15	8.43	8.37
Dif.	2.0	2.05	2.15	1.90	1.65	2.12	1.91	1.72	2.01

Fuente: Boleta de recolección de datos.

T.P.P.: trabajo de parto prematuro

G.C.: grupo control

Dif.: diferencia

F.U.R.: fecha de última regla

CUADRO No. 2

**EDAD DE PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO PREMATURO
Y NIVELES PROMEDIO DE CALCIO SERICO
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE
DIOS. ABRIL - MAYO 1985**

EDAD	Trabajo de part. Prematuro	Grupo Control	Difer.
16 - 19	10.08	8.04	2.04
20 - 23	9.97	8.17	1.80
24 - 27	10.18	7.98	2.20
28 - 31	9.94	8.13	1.81
32 - 35	9.83	8.17	1.66

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 3

**PARIDAD DE PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO PREMATURO
Y NIVELES PROMEDIO DE CALCIO SERICO.
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE
DIOS. ABRIL - MAYO 1985**

PARIDAD	Trabajo de Parto Prematuro	Grupo Control	Difer.
1	10.02	8.11	1.91
2	10.24	8.77	1.47
3	9.99	7.99	2.00
4	9.90	8.07	1.83
5	9.85	8.07	1.78
6	9.88	8.03	1.85

Fuente: Boleta de recolección de datos.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Luego de realizada la presente investigación y ordenados los datos obtenidos de las 100 pacientes estudiadas (50 que cursaron con trabajo de parto prematuro y 50 que corresponden al grupo control con igual edad gestacional y con características similares) se observaron varios aspectos que se presentan a continuación.

En el cuadro No. 1 donde las pacientes fueron ordenadas por edad gestacional se observa que existen niveles de calcio séricos mayores en las pacientes que presentaron trabajos de parto prematuro en relación a las del grupo control, los cuales fueron de 1.93 mgs/ml en promedio más altos que los presentados en las pacientes que cursaron con embarazo normal.

Llama la atención que los niveles séricos promedio en el grupo de estudio fueran ligeramente más elevados que los límites reportados por la literatura consultada para el embarazo normal en la que se menciona que se ha reconocido una tendencia a la hipocalcemia relativa (18). Estos valores están 50/o por debajo del nivel de la mujer no embarazada (17,18,20) lo cual se comprueba al analizar los valores para el grupo control.

Para explicar el porqué de esta diferencia en los niveles de calcio sérico hallados no nos podemos basar en literatura sobre el tema ya que hasta la fecha no se han realizado trabajos al respecto por lo que es necesario efectuar estudios más profundos que revelen la causalidad de tales hallazgos. Este estudio se considera como la base de futuras investigaciones.

En lo que respecta al cuadro No. 2 en donde las pacientes fueron ordenadas de acuerdo a grupo etario observamos que los niveles de calcio sérico son siempre mayores en los del grupo de pacientes con

trabajo de parto prematuro en relación al grupo control, conservando diferencias similares a las vistas en el cuadro anterior, no influyendo en las variaciones encontradas la edad de la paciente. Lamentablemente no se reporta en la literatura nada al respecto.

El cuadro No. 3 hace una relación entre la paridad de las pacientes el cual muestra al igual que los resultados presentados previamente que el calcio sérico es mayor en pacientes con trabajo de parto prematuro no registrándose ninguna diferencia si la paridad varía.

CONCLUSIONES

1. Los niveles de calcio sérico en pacientes con trabajo de parto prematuro sin causa desencadenante conocida van a ser 1.93 mgs/ml en promedio más altos que los presentados por pacientes con embarazo normal con características de edad, tiempo de embarazo, historia obstétrica y características socio-económicas similares.
2. La edad de la paciente no es factor que altere esta diferencia encontrada.
3. La paridad no va a alterar la relación encontrada de hipercalcemia relativa en pacientes con trabajo de parto prematuro.
4. La razón de la calcemia elevada no se pudo atribuir a ningún factor.

RECOMENDACIONES:

1. Que se continúe el estudio considerando además los niveles de calcio iónico para verificar si la diferencia observada en el calcio sérico es significativa.
2. Efectuar estudios posteriores en los que se considere los niveles de calcio sérico antes del tratamiento y después del mismo para determinar si los niveles de calcio sérico disminuyen o permanecen alterados.

RESUMEN:

El trabajo de parto prematuro constituye la principal complicación del embarazo en el tercer trimestre secundario o desencadenado en la mayoría de veces por causas no conocidas.

Asimismo y conociendo que el calcio es el ión más importante en el desencadenamiento del parto normal, se buscó, si existe alguna variación en los niveles séricos del mismo en las pacientes con trabajo de parto prematuro.

Para realizar la presente investigación se tomó un grupo de pacientes con esta complicación, sin causa obvia que lo provocara que consultaron al Depto. de Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

Al mismo tiempo se tomó un grupo control que sirviera de comparación al grupo de estudio con características de edad, tiempo de embarazo, historia gineco-obstétrica y estado socio económico similares.

Los resultados obtenidos mostraron que las pacientes con trabajo de parto prematuro presentaban niveles de calcio mayores que las del grupo control independientemente de la edad gestacional, paridad y edad de la paciente.

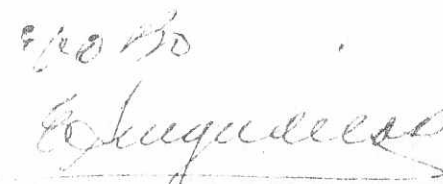
La razón de la calcemia elevada no se pudo atribuir a ningún factor por lo que es necesario que se continúe con estudios que profundicen sobre el rol del calcio en esta complicación obstétrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson, K.D. et al. *Farmacología del parto. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas* 1983 marzo; 26(1):65-77
2. Baillie, P. et al. Treatment of premature labor with orciprenaline. *Brit Med J* 1970 Oct 17; 4(5728):154-5
3. Bartolucci, L. et al. Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984 May 1; 149(1):52-5
4. Benson, R.C. Premature labor and the small-for-dates infant. In: Danforth D. *Obstetrics Gynecol.* 3a ed. Maryland, Harper and Row, 197. 1026p (pp. 618-627)
5. Bishop, E.H. et al. Arrest of premature labor. *JAMA* 1961 Nov 25; 178(8):812-14
6. Boström, S.L. et al. Interaction of the antihypertensive drug felodipine with calmodulin. *Nature* 1981 Aug 20; 292(5825):777-8
7. Canster, M.E. Calcium accumulation by human uterine microsomal preparations: effects of progesterone and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Mar 15; 133(6):598-601
8. Cheung, W.Y. Calmodulin. *Sci Am* 1982 Jun; 246(6):62-70
9. Ferguson, J.E. et al. Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am J Obs* 1984 Jan 15; 148(2):166-70
10. Gravett, M.G. et al. Pregnancy outcome and maternal infection: the need for comprehensive studies. *JAMA* 1983 Oct 7; 250(13):1751-52

11. Herron, M.A. et al. Evaluation of a preterm birth prevention program: preliminary report. *Obstet Gynecol* 1982 Apr; 59(4):452-56
12. Hoszar, G. et al. Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor: regulation at the celular and molecular levels. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Jan 15; 142(2):225-36
13. Leon Regil, Mario. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico del parto prematuro. Tesis(Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1980. 72p.
14. Papiernick, E. Problemas actuales en la prevención de la prematuridad. En: Schwarcz, R. Aspectos perinatales del parto prematuro. Buenos Aires, Ateneo, 1978. 650p. (pp. 307-310)
15. Payne, R.B. et al. Serum-calcium (letter). *Lancet* 1979 Jun 9; 1(8128):1248
16. Peach, M.J. Cationes: calcio, magnesio, bario, litio y amonio. En: Goodman L.S. y Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. México, Interamericana, 1978. 1412p. (pp. 656-669)
17. Pitkin, R.A. Calcium metabolism in pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1975 Mar 1; 121(5):724-36
18. Pitkin, R.A. et al. Serum calcium concentration in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977 Apr 1, 127(7):775-8
19. Pritchard, J.A. et al. Premadurez, posmadurez y retraso del crecimiento fetal. En su: Obstetricia. 3a ed. México, Salvat, 1980. 967p. (pp. 768-85)

20. Schauberger, C.W. et al. Maternal-perinatal calcium relationship. *Obstet Gynecol* 1979 Jan; 53(1):74-6
21. Stephenson, E.W. The role of free calcium ion in calcium release in skinned muscle fibers. *Can J Physiol Pharmacol* 1982 Apr; 60(4):417-26
22. Ranwar, R.G. et al. The role of calcium antagonism in the therapeutic action of drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 1979 May; 57(5):443-454


 Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 UNIDAD DE DOCUMENTACION

ANEXO

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS CENTRO DE INVESTIGACIONES DE CIENCIAS DE LA SALUD "CICS"

CASO CLINICO No.:
FICHA CLINICA No.:
FECHA:

DATOS GENERALES:

Nombre del paciente:

Edad:

Ocupación:

Estado civil:

Ingreso familiar mensual:

ANTECEDENTES:

Médicos:

Gineco-Obstétricos:

EXAMEN FISICO:

TACTO VAGINAL:

IMPRESION CLINICA:

NIVELES DE CALCIO SERICO:

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr.

García Ruano
Dr. LUIS F. GARCÍA RUANO
ASESOR
Colegiado 1955

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR.

APROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS



IMPRESO:

[Signature]
Dr. Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS,
U S A C

Guatemala, 12 de Agosto

de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 23).