

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas

**HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LA PLACENTA
DE PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO PRE-
TERMINO**

ANA VIRGINIA CASTILLO URIOSTE

MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, julio del 2,002

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	01
II.	DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	02
III.	JUSTIFICACIÓN	04
IV.	OBJETIVOS	05
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	06
VI.	MATERIAL Y METODOS	24
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	29
VIII.	ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS	34
IX.	CONCLUSIONES	36
X.	RECOMENDACIONES	37
XI.	RESUMEN	38
XII.	BIBLIOGRAFÍA	39
XIII.	ANEXOS	41

I. INTRODUCCION

El trabajo de parto pre-término (TPP) ocurre en el 7-10% de los embarazos y es causa frecuente de morbi-mortalidad perinatal. La infección intraamniótica es la causa del 20 al 30% de todos los casos de TPP, la cual es evidente por clínica en el 0.5 al 2 % de las pacientes. (5)

Se menciona que clínicamente puede diagnosticarse infección intraamniótica cuando hay una temperatura oral de 37.8 grados centígrados o más y dos o más de los siguientes criterios: taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina, líquido amniótico fétido, leucocitosis materna y una cifra de glucosa menor o igual a 15mg/dL, éste último parámetro es válido si las membranas se encuentran íntegras, aunque el diagnóstico definitivo se hace por histopatología. (2, 3, 8,)

En el Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, el personal se enfrenta frecuentemente a TPP por lo que se decidió realizar un estudio donde se evidenció la relación entre TPP y corioamnionitis.

El estudio demostró que la corioamnionitis fue la causante de un 27% de casos de partos pre-término, identificándose como los hallazgos histopatológicos más frecuentes la vasculitis aguda y la infiltración de leucocitos polimorfonucleares. Respecto a los factores de riesgo asociados se determinó que las gestantes menores de 20 años, primigestas y que no tuvieron acceso a control prenatal fueron las que con mayor frecuencia presentaron esta morbilidad. Por último se recomienda el inicio temprano de un adecuado control prenatal, capacitar al personal que brinda atención a las embarazadas, reconociendo aquellas con riesgo de TPP y en la modificación o eliminación de dichos factores de riesgo.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La corioamnionitis es una patología del líquido amniótico, la placenta, y el útero que se presenta antes del trabajo de parto o durante éste. (5)

El mecanismo responsable del inicio de trabajo de parto en pacientes con corioamnionitis aun no ha sido totalmente clarificado. Se menciona que puede estar controlado por el huésped, que reacciona a la agresión bacteriana con la producción de sustancias intermediarias, como la interleuquina 1, factor de necrosis tumoral y factor activador de plaquetas, que activan la producción de prostaglandinas, por la decidua y membranas amnióticas. (2)

La literatura reporta una incidencia de corioamnionitis de 0.5 al 2 %, sin embargo esto es variable de acuerdo a los factores de riesgo de cada grupo de pacientes. Papiernik propuso que era factible predecir trabajo de parto pre-término (TPP) por la identificación de factores de riesgo de orden demográfico y obstétrico que incluían : un TPP previo, estatura de la gestante menor de 1.52mts., edad de la madre, menor de 21 años o mayor de 36 años y categoría socio-económica baja. (2,6)

La mayor parte de la bibliografía al respecto menciona que clínicamente puede diagnosticarse infección intraamniótica cuando hay una temperatura oral de 37.8 grados centígrados o más y dos o más de los siguientes criterios: taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina, líquido amniótico fétido, y leucocitosis materna, y una cifra de glucosa menor o igual a 15 mg/dL, éste último parámetro es válido si las membranas se encuentran íntegras, aunque el diagnóstico definitivo se establece por patología o histología. (2,8)

El siguiente estudio se realizó durante enero, febrero y marzo del 2002, tomando en cuenta el total de pacientes que ingresaron a la emergencia del Hospital Pedro de Bethancourt, con trabajo de parto pre-término y membranas íntegras. De las pacientes que no respondieron al tratamiento con útero-inhibidores, se tomaron las placentas y fueron enviadas a patología en dónde se realizó el estudio histopatológico.

III. JUSTIFICACION

La experiencia acumulada durante los pasados años indica que la infección intraamniótica es la causa del 20 al 30 % de todos los casos de trabajo de parto pre-término. Es evidente por clínica en el 0.5 al 2 % de las pacientes. El diagnóstico mejora mediante el estudio anatomopatológico de la placenta basados en que las membranas ovulares se encuentran engrosadas y opalescentes, e histológicamente se observa infiltración por leucocitos polimorfonucleares con edema y congestión vascular. (5)

El Hospital Nacional de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, se enfrenta con mucha frecuencia a casos de pacientes con trabajo de parto pre-término como consecuencia de corioamnionitis subclínica, y cuando el diagnóstico se hace tardíamente el riesgo de morbi-mortalidad materno-fetal es elevado, del 2 al 14 %. (5)

El siguiente estudio contribuyó en forma significativa para determinar el porcentaje de infección intraamniótica en pacientes con trabajo de parto pre-término y así ayudar a mejorar el pronóstico terapéutico materno-fetal.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

- Describir los hallazgos histopatológicos de la placenta en pacientes con trabajo de parto pre-término, en el Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala, durante los meses de enero, febrero y marzo del 2,002.

ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia de corioamnionitis subclínica en pacientes con trabajo de parto pre-término por medio de los hallazgos histopatológicos de la placenta.
- Determinar rango de edad más frecuente en pacientes con trabajo de parto pre-término.
- Identificar la edad gestacional más frecuente de las pacientes con trabajo de parto pre-término.
- Determinar la relación de paridad, control prenatal y parto pre-término anterior con el desarrollo de trabajo de parto pre-término.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

Trabajo de parto pre-término

1. Generalidades

El trabajo de parto pre-término (TPP) es un problema importante que se asocia con un alto índice de morbi-mortalidad perinatal de un 80 % (5), sucede en un 7 a 10% de los embarazos. Las complicaciones perinatales, el gasto socioeconómico, la calidad de vida del recién nacido así como la de la madre hace que sea necesario tomar medidas necesarias encaminadas a la prevención del TPP.

2. Definición

En 1945 se definió como prematuros a todos los recién nacidos cuyo peso fuera menor de 2,500 gms. (2,5) Esta definición no es correcta ya que hay recién nacidos con peso menor al anteriormente mencionado pero que su maduración funcional es avanzada por lo que no pueden ser considerados como prematuros. En 1972 la OMS recomendó que el término prematuro no fuera utilizado, que en lugar de ello se clasificara a los recién nacidos en función de su peso al nacer o de su edad gestacional.

Las definiciones más frecuentemente utilizadas cuando se habla de TPP son las siguientes :

- a. Aborto: interrupción del embarazo antes de las 20 semanas de gestación.
- b. Pre-término: niño que nace antes de las 37 semanas completas de gestación la cual se debe determinar mediante datos clínicos y ecocardiografía o evaluación del recién nacido.

- c. Bajo peso al nacer: recién nacido con peso menor de 2,500gms al nacer, el cual puede ser a término o post-término.
- d. Adecuado para edad gestacional: recién nacido con peso, talla y circunferencia cefálica adecuado para edad gestacional.
- e. Pequeño para edad gestacional: recién nacido con peso, talla y circunferencia cefálica menor del 10 percentil para su edad gestacional.
- f. Grande para edad gestacional: recién nacido con peso, talla y circunferencia cefálica por arriba del 90 percentil.
- g. Parto pre-término: contracciones uterinas frecuentes, regulares que conducen a la dilatación progresiva del cuello uterino que se produce antes de la 37 semana de gestación.
- h. Riesgo: características o circunstancias detectables en una persona o grupo de personas que se sabe están asociados con un aumento de las posibilidades de poder hacer, desarrollar o estar expuesto a sufrir un proceso mórbido.

3. Epidemiología

La morbilidad y mortalidad como consecuencia del trabajo de parto pre-término son raras, los efectos maternos más frecuentes son los sentimientos de impotencia de no poder culminar la función reproductora y el desarrollo de endometritis la cual resuelve con el uso de antibióticos. A diferencia de la morbi-mortalidad perinatal la cual se relaciona directamente con la edad gestacional y el peso al nacer, por lo que se hace necesario tratar de mantener al feto dentro del útero

materno hasta que alcance un peso de 1,500gms o bien 32 semanas de edad gestacional.

-07-

En un estudio realizado en Inglaterra, el TPP originó el 38% de las muertes neonatales. (9)

Dentro de las complicaciones neonatales se mencionan:

- Síndrome de distress respiratorio (membrana hialina)
- Hemorragia intraventricular
- Infección
- Kernicterus
- Hipoxia
- Asfixia perinatal
- Muerte

4. Etiología

a. **Corioamnionitis**

Es la causa del 20 a 30% de todos los trabajos de parto pre-término. (2) La ruptura prematura de membranas y las infecciones vaginales guardan relación estrecha con el TPP, por razones aún desconocidas la barrera entre la cavidad uterina y la vagina se rompen permitiendo la entrada del germen, el cual luego coloniza las membranas amnióticas, el líquido amniótico y los tejidos fetales, y luego se inicia el TPP, este se puede iniciar aún sin la presencia de fiebre, taquicardia o dolor uterino.

b. **Infecciones extrauterinas**

La infección extrauterina que con más frecuencia causa TPP es la infección urinaria. La bacteriuria asintomática es causa frecuente de pielonefritis y por lo mismo causa frecuente de TPP al no ser tratada.

Graham y colaboradores revisaron un estudio prospectivo en el cual plantearon la hipótesis de la lisis de las paredes de bacterias Gram negativas permitía la valoración de una endotoxina, con lo cual se generaba la formación del factor de necrosis tumoral e interleuquina 1, sustancia que al parecer guarda relación causal con la liberación de

prostaglandinas y de ese modo, aumenta la posibilidad de que surgiera TPP.

-08-

c. **Anomalías placentarias**

El TPP se observa frecuentemente en embarazos con anomalías placentarias morfológicas, de implantación o funcionales. El mecanismo por el cual se inicia TPP por anomalías placentarias se desconoce. Las contracciones producidas por anomalías placentarias desaparecen cuando la paciente está en reposo y suelen responder bien al tratamiento con tocolíticos.

d. **Anomalías uterinas**

Son responsables de aproximadamente 1-3 % de los casos de TPP.
(5) Las más importantes son útero tabicado, bicorne, fibromas, siendo importante diagnosticar estas anomalías ya que pueden ser corregidas para evitar que se presente TPP.

e. **Patología fetal**

Defectos del tubo neural, exceptuando anencefalia, errores innatos del metabolismo y el Síndrome de Potter son algunos de los defectos que se asocian a TPP.

5. **Factores de riesgo**

Entre los factores de riesgo que se han identificado a través de múltiples estudios tenemos los siguientes:

a. **Demográficos**

- Edad materna
- Raza
- Actividad laboral prolongada
- Actividad laboral extenuante y repetitiva
- Estado socio-económico
- Estado civil

Las mujeres más pobres, las de los grupos minoritarios, están más expuestas al riesgo de presenta TPP, algunos autores han señalado cifras de un 21.5% (5), dentro de este grupo de mujeres están incluidas

madres solteras, aquellas que tienen un nivel bajo de escolaridad y las gestantes con una edad menor de 19 años o mayor de 40 años.

-09-

En algunos estudios han descrito un riesgo de 7.4% si la gestante mide menos de 1.52mts., edad de la madre menor de 21 años o mayor de 36 años riesgo de 6.5% y estado socio-económico bajo 13.3 %. (4, 10).

b. Hábitos

- Fumar
- Uso de alcohol
- Uso de drogas
- Actividad psíquica excesiva
- Ejercicios extenuantes

Fumar se asocia con retardo del crecimiento intrauterino y TPP, en estudios realizados en Estados Unidos han descrito que el 13 al 20% de las gestantes que presentan TPP fuman, además este hábito incrementa la frecuencia de ruptura prematura de membranas, abrupto placentarie, placenta previa y muerte fetal, condiciones de riesgo que pueden contribuir a un parto pre-término. De la misma manera que el fumar predispone a un TPP el uso de drogas como la cocaína, marihuana y crack también lo hacen.

c. Control prenatal

- Ausente o inadecuado

El control prenatal adecuado es muy importante ya que es aquí dónde se detectan a las gestantes con alto riesgo de TPP, y se da tratamiento a aquellas condicionantes que pueden ser modificadas.

d. Antecedentes médicos de riesgo

- Historia obstétrica
- Nacimiento pre-término anterior
- Antecedentes de TPP
- Cicatriz uterina anterior
- Miomatosis uterina

- Malformaciones cervicales
- Malformaciones uterinas

-10-

- Abortos en el segundo trimestre
- Intervalo corto entre los embarazos
- Enfermedades crónicas
- Enfermedad psiquiátrica

El antecedente de parto pre-término anterior se asocia con riesgo de recurrencia del 17 al 40%, también hay un incremento de TPP en gestantes que han presentado uno o más abortos durante el segundo trimestre de gestación. El riesgo de TPP en gestantes con malformaciones uterinas y cervicales varía de acuerdo a la anormalidad y su tratamiento.

Dentro de las enfermedades crónicas que pueden predisponer a TPP tenemos las siguientes: enfermedades de la colágena, nefropatía diabética, hipertensión arterial, etc.

e. Factores de embarazo relacionados con trabajo de parto pre – término

- Gestación múltiple
- Insuficiencia placentaria
- Polihidramnios
- Placenta previa
- Ruptura prematura de membranas ovulares
- Abrupto placentarie
- Infección
- Retraso de crecimiento fetal
- Feto genéticamente anormal
- Fallecimiento fetal intrauterino
- Peso materno o ganancia de peso anormal
- Anomalías placentarias
- Incompetencia cervical
- Hemorragia vaginal

Las compilaciones relacionadas con el embarazo en curso deben recibir una atención especializada para disminuir el riesgo de parto pre-término.

-11-

f. Otros

- Coito
- Trauma
- Desconocido

6. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de TPP se deben tomar en cuenta tres componentes:

- a. identificación de pacientes con riesgo de TPP,
- b. detección de signos precoces que indiquen TPP,
- c. diagnóstico de TPP ya establecido. (9)

a. Identificación de pacientes con riesgo de TPP

Un componente importante de la atención prenatal es la identificación de gestantes con riesgo de TPP, factores como la edad, la raza, estado socioeconómico, el peso y la talla pueden tener correlación con TPP. La mayor parte de pacientes que inician con TPP son nulíparas, aproximadamente el 40%, por lo que se hace difícil su identificación temprana, a diferencia de las pacientes multíparas en la que la historia reproductiva anterior nos puede ayudar a clasificarla como paciente de riesgo o sin riesgo. Papiernik organizó muchos factores de riesgo asociados a TPP en una escala de alto riesgo, a una paciente con una puntuación de 10 o más puntos se clasifica como de alto riesgo.

b. Las Síntomas precoces indicadores de TPP

Pacientes con TPP suelen presentar algún síntoma indicador, el cual aparece antes de iniciarse las contracciones regulares. Estos síntomas son los siguientes: dolores tipo menstruación, dolor de espalda en la región lumbar, presión, dolor abdominal, aumento o cambio del flujo vaginal, pérdida de líquido a través de la vagina y contracciones uterinas con separación de 10 minutos o menos. Las pacientes deben estar instruidas sobre estos síntomas, para que se les

brinde la atención necesaria lo antes posible y de esta manera evitar las complicaciones perinatales que conlleva un parto pre-término.

-12-

c. Diagnóstico del TPP ya establecido

Actividad uterina anormal y cambios en el cuello hacen el diagnóstico, el examen cervical es útil para predecir la aparición de TPP. Las estimaciones de cambios cervicales obtenidas por exploración manual, conllevan alta variabilidad intraobservador e interobservador. La evaluación ultrasonográfica endovaginal de la longitud del cuello uterino puede llevar al mínimo las variaciones mencionadas y así obtener cuantificaciones precisas de dicha estructura. Andersen y colaboradores de manera ciega evaluaron a 113 mujeres con presentaciones de feto único a las 30 semanas de gestación por medio de ultrasonografía endovaginal y transabdominal y exploraciones manuales. Advirtieron que por ultrasonografía endovaginal la longitud media del cuello fue de 40.9 mm. El elemento que mejor predijo la posibilidad de TPP fue la longitud del cuello menor de 39 mm a las 30 semanas, medido por ultrasonografía transvaginal. (5)

7. Marcadores bioquímicos del TPP

Los marcadores bioquímicos son liberados cuando la paciente es sometida a stress que en la mayoría de ocasiones es de tipo infeccioso o de cualquier otra situación que provoque TPP. Entre los marcadores bioquímicos mas comúnmente liberados tenemos los siguientes: citocinas cervico-vaginales, proteasas séricas y cervico-vaginales, marcadores de stress cervico-vaginal, (hormona liberadora de corticotropina en suero, estradiol en plasma, orina y saliva, fibronectina fetal y cervico-vaginal).

El parto pre-término se acompaña de una mayor actividad proteolítica coriónica-decidual, misma que podría ocasionar la liberación de componentes específicos de tipo matriz extracelular (ECM) coriónico en las secreciones cervicovaginales. La fibronectina fetal (FFN) que tiene un patrón de glucosilación oncofetal característico aparece en la interfase coriónica-decidual, y en circunstancias óptimas pasaría a las secreciones

cervicovaginales en reacción al incremento de la actividad de proteasa coriónico-decidual.

-13-

En estudios iniciales se advirtió que la presencia de FFN cervicovaginal predecía el parto pre-término en mujeres cuyo cuadro inicial eran las contracciones uterinas pre-término y en personas asintomáticas con riesgos alto y moderado de mostrar parto pre-término.

Entre estas últimas, al parecer FFN tuvo igual capacidad de predicción de parto pre-término por RPMO o TPP, y en promedio, su presencia en las secreciones vaginales antecedió al parto mencionado, en tres o más semanas. Los estudios anteriores sugieren que la presencia de FFN en secreciones cervico-vaginales entre las 24 y las 36 semanas de gestación es un elemento predictivo sensible y específico del parto pre-término. (5)

8. Tratamiento

a. Tratamiento de las pacientes con alto riesgo de TPP

Las pacientes que han sido clasificadas como de alto riesgo requieren una atención especial durante el embarazo, las medidas que se deben tomar son las siguientes:

- Dar a la paciente una explicación detallada sobre los síntomas precoces de una actividad uterina excesiva.
- Tratar infecciones vaginales, cervicales y uterinas
- Exámenes pélvicos frecuentes
- Abstinencia coital
- Limitación de actividad física
- Cambios en las condiciones de trabajo (en gestantes que laboran más de 8 horas ininterrumpidas , más de 5 días a la semana, trabajan la mayoría de tiempo de pie).

b. Tratamiento de la pacientes con signos que indican TPP

La terapéutica de estas pacientes va encaminada a disminuir la posibilidad de la progresión a un TPP, los pasos a seguir son los siguientes :

- Uso de antibióticos para disminuir la producción de mediadores bioquímicos que en la mayoría de ocasiones son producidos por infección amniótica decidual.

-14-

- Tocólisis profiláctica (agentes beta-adrenérgicos, bloqueadores de calcio, sales de magnesio).
- Uso de progesterona, aunque su uso es controversial
- Reposo en cama
- Búsqueda de insuficiencia placentaria

c. **Tratamiento de pacientes con TPP ya establecido**

El 10 al 30% de los pacientes con TPP ya establecido son elegibles para tratamiento tocolítico. (11) Esta cifra puede parecer baja pero hay pacientes en las que es necesario el parto, por ejemplo enfermedad materna, trabajo de parto avanzado, malformaciones fetales congénitas, retardo del crecimiento intrauterino, anomalías cromosómicas, maduración fetal adecuada. Por otro lado las pacientes con TPP son elegibles si el diagnóstico se hace al principio (cuello uterino con 2 cms. de dilatación o menos).

La mayoría de autores han descrito que 48 horas de tratamiento tocolítico es de utilidad en los embarazos de menos de 32 semanas para facilitar la administración de corticosteroides con el propósito de acelerar la maduración pulmonar. Dentro de los fármacos usados para el tratamiento tocolítico están:

I. **Agentes farmacológicos de primera línea**

• **Agentes beta-adrenérgicos**

Estos fármacos incluyen a la ritodrina, terbutalina, hexoprenalina, salbutamol y fenoterol, tanto el mecanismo de acción como los efectos secundarios, indicaciones y contraindicaciones son similares. La ritodrina (único aprobado por la FDA) se proporciona por vía oral e intravenosa. La administración del fármaco se inicia por goteo intravenoso de una solución de 0.3 mg/ml de ritodrina con velocidad de 0.1mg/min. Debe ser tolerada, la dosis se aumenta poco a poco (0.05mg/min, cada 10 min.) hasta un máximo de 0.35mg/min, o hasta que se controla el TPP. Una vez que desaparecen las contracciones, el

goteo se continúa durante unas 12 horas como mínimo con el ritmo al que se llegó.

-15-

La administración oral se inicia 30 minutos antes de terminar el goteo, y para ello se usan 10mg cada dos horas en las primeras 24 horas, a los que siguen 10 a 20mg cada 4 a 6 horas; la dosis total diaria no debe exceder de 120mg. Este fármaco se une a un receptor localizado en la membrana externa de la célula y activan la adenilciclase que convierte el ATP en cAMP, la producción de esta proteína aminora la contractilidad miometrial al disminuir el calcio intracelular. (5) El suministro de ritodrina u otros beta-adrenérgicos genera diversos efectos adversos en el aparato cardiovascular y metabolismo de la gestante. La presión arterial media cambia poco, pero quizá surge taquicardia relacionada con la dosis y un incremento del gasto cardiaco como parte de una respuesta refleja a la disminución de la presión diastólica en combinación con acciones directas en los receptores B1-adrenérgicos en el corazón. Se intensifica la secreción de renina y ello quizá contribuya a la disminución de la excreción de sodio, calcio y agua por los riñones, que se observa. Si es excesiva la hidratación durante la terapéutica, puede surgir edema pulmonar con o sin signos de insuficiencia cardiaca. La ingestión total de líquidos debe limitarse a menos de 2 litros en 24 horas, y se ha recomendado el monitoreo no penetrante de parámetros cardiovasculares. Dentro de las contraindicaciones del uso de estos fármacos tenemos: enfermedad cardíaca, alteraciones del ritmo cardiaco, diabetes insulino-dependiente, corioamnionitis, eclampsia, preeclampsia severa, gestación múltiple, anemia grave, asma. Los efectos secundarios de estos fármacos son de tipo vascular. (3)

- **Sulfato de magnesio**

Es, en general el tocolítico de segunda elección, o la terapia alternativa en pacientes con contraindicación al empleo de agentes beta-adrenérgicos. Se utiliza por vía parenteral y se administra de modo similar al utilizado en la prevención de eclampsia en mujeres hipertensas. Sus ventajas con respecto a los beta-adrenérgicos radican principalmente en una tasa significativamente menor de efectos adversos y en la simplicidad de su monitorización clínica.

Debe descartarse, sin embargo, que durante los últimos años su efectividad ha sido cuestionada dado que, si bien en series reducidas, su administración no prolonga la gestación en forma significativa ni reduce la mortalidad perinatal. Entre los efectos adversos con frecuencia se observan bochornos e hipotensión arterial transitoria durante la administración del bolo endovenoso. No se observa, sin embargo, taquicardia compensadora y el gasto cardiaco no sufre modificaciones. En rangos terapéuticos (6-8 mEq/lit), la morbilidad materna es mínima. El sulfato de magnesio aumenta el flujo uterino y placentario, pasando libremente al feto. En este se ha descrito una reducción leve de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal en la monitorización electrónica. El estudio de flujos con Doppler no ha revelado modificaciones en la circulación a nivel uterino ni umbilical. En el RN expuesto en forma antenatal al sulfato de magnesio, se ha descrito disminución de la peristaltis (simulando íleo meconial) e hipotonía. Estos efectos son dosis-dependientes y traducen sobredosis en la madre. La excreción de este fármaco es lenta (24-28 horas) en el RN, especialmente si es prematuro. Una ventaja adicional del sulfato de magnesio ha sido sugerido recientemente. Dos estudios han señalado que el riesgo de parálisis cerebral y de HIC en RN prematuros extremos es significativamente menor, y la sobrevida neonatal mayor, cuando sus madres recibieron el medicamento anteparto. Su contraindicación absoluta es la miastenia gravis. (11)

II. Agentes farmacológicos de segunda línea

• Inhibidores de prostaglandinas

La indometacina es el inhibidor de la síntesis de prostaglandinas más utilizado y más evaluado como tocolítico, al inhibir éstas, se disminuye el ingreso de calcio a las células disminuyendo la contractilidad uterina. Este medicamento ha demostrado que puede prolongar en forma significativa la duración de la gestación por períodos mayores de 7 días, así como reducir la incidencia de recién nacidos bajo 2,500gms.

Sus efectos potenciales sobre la hemodinamia fetal y neonatal, además de la disminución de la diuresis fetal, han limitado su uso clínico. El principal efecto adverso de este medicamento es el cierre precoz del ductus arterioso y predisponer al neonato a hipertensión pulmonar. La indometacina puede producir oligohidramnios debido a disminución del flujo renal fetal. De hecho, este efecto es utilizado con fines terapéuticos en casos seleccionados de polihidramnios. Su uso sólo está indicado antes de la semana 33 de gestación. (11)

- **Bloqueadores de las vías de calcio**

Estos fármacos bloquean la entrada de los iones de calcio a la célula, la más utilizada es la nifedipina; en un estudio realizado por Jannel D. ; se describió que el uso de la nifedipina era mejor que el uso del salbutamol o de cualquier fármaco beta-adrenérgicos en pacientes con hipertensión, diabetes y cardiopatía .

III. Antibióticos

Un estudio realizado por Kirschbaum demostró que el uso de antibióticos puede retardar el parto hasta 72 horas. (9)

IV. Corticosteroides

La terapia corticoidal antenatal resulta en una reducción de alrededor del 50% en el riesgo de SDR neonatal. El análisis estratificado de acuerdo al intervalo entre el reclutamiento de la paciente y el parto, indica además, que los niños nacidos entre 24 horas y 7 días después de la administración de corticoides, muestran un beneficio mayor que aquellos cuyo parto se resolvió después de ese intervalo. Las evidencias hoy disponibles indican que su uso no sólo reduce la incidencia de SDR, sino también de HIC y de NEC (entre un 10 y 80%), así como la mortalidad neonatal. Su utilidad ha sido demostrada desde las 24 semanas de gestación y hasta las 34 semanas. Los esquemas que pueden utilizarse son: betametasona 12mg IM al ingreso y en 24 horas, dexametasona 16mg IM al ingreso y en 24 horas. (11)

Tabla. No.1

Sistema de puntuación para identificar a las pacientes de alto riesgo de trabajo de parto pre-término

Puntos	Factores Socioeconómicos	Historia médica previa	Hábitos cotidianos	Aspectos del embarazo actual
1	Dos niños en casa Nivel socioeconómico Bajo	1 aborto Menos de un año desde último parto	Trabajo fuera de casa	Fatiga inusual
2	Edad materna menor de 20 ó mayor de 40 años Madre soltera	2 abortos	Fuma más de 10 cigarrillos diarios + de 3 pisos de escaleras	Ganancia menor de 5Kg en 32 semanas
3	Nivel socioeconómico muy bajo Talla - de 150 cms Peso - de 45 Kg	3 abortos	Trabajo muy duro y estresante, prolongado y fatigante Viajes largos	De nalgas a las 32 semanas Cabeza encajada a las 32 semanas Enfermedad febril
4	Edad materna menor de 18 años	Pielonefritis		Hemorragia después de las 12 semanas Cuello corto Orificio cervical interno abierto Irritabilidad uterina
5	Malformación uterina Aborto en segundo trimestre Exposición a DES Biopsia por conización			Placenta previa Hidramnios
10	Parto pre-término Repetición de aborto en 2do. Trimestre			Gemelos Cirugía abdominal

Infección intraamniótica

1. Definición

La infección intraamniótica (IIA) es una patología del líquido amniótico, las membranas, la placenta y/o el útero que se presenta antes del nacimiento o durante el trabajo de parto. (6)

2. Incidencia

Casi toda la literatura reporta una incidencia de IIA de 0.5 a 2 % de todos los partos, sin embargo en dos grandes estudios de factores de riesgo se informaron tasas de 10.5 %. La IIA explica en el 10-40% de los casos de morbilidad febril en el periodo periparto y se vincula con 20 a 40 % de los casos de septicemia neonatal temprana y neumonía. (6)

La incidencia de IIA se incrementa en pacientes con estado socio-económico bajo con informes hasta del 27 % en comparación con el 5 % en mujeres con ingresos medios.

3. Patogénesis

La aparición de cualquier infección es proporcional al tamaño del inóculo, la duración de la exposición, la virulencia de los microorganismos y del tipo del medio de cultivo e inversamente proporcional a la inmunidad del huésped. La IIA se vincula con microorganismos múltiples similares a los de la flora vaginal, 66% de las pacientes con IIA tienen más de dos bacterias aisladas por muestra de líquido amniótico. El desarrollo de IIA comienza con la invasión al amnios a través del orificio cervical interno o alguna otra vía, en el estudio patológico temprano puede detectarse la migración de polimorfonucleares maternos. Los microorganismos aislados del líquido amniótico con infección intraamniótica son: *Ureaplasma urealyticum*, estreptococo del grupo B, estafilococo, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella*, *proteus*, *E. coli*, bacteroides. (1, 6)

4. Diagnóstico

Los signos y síntomas clásicos de IIA han sido la fiebre, taquicardia materna y fetal, hipersensibilidad uterina, leucocitosis y

fetidez del líquido amniótico. Según el estudio realizado en base a la concentración de glucosa en el líquido amniótico (Roberto Romero et al), se determinó que la concentración de glucosa es de valor en el rápido diagnóstico de la IIA. El líquido amniótico fue cultivado para bacterias aerobias y anaerobias así como especies de mycoplasmas. La prevalencia de cultivos de líquido amniótico positivo para microorganismos fue significativamente bajo con concentraciones de glucosa mayor de 15mg/dl.

Las concentraciones de glucosa de 14mg /dl o menor, en líquido amniótico, obtuvieron una sensibilidad de 86.9% y una especificidad de 91.7%, un valor predictivo positivo de 62.5% y un valor predictivo negativo de 97.8% en la detección de cultivos de líquido amniótico positivos. (8)

Los hallazgos anatomopatológico del cordón y el amnios e infección intraamniótica son los siguientes: las membranas ovulares se encuentran engrosadas y opalescentes e histológicamente se observa infiltración por leucocitos polimorfonucleares con edema y congestión vascular, puede encontrarse vasculitis aguda. (7)

La valoración diagnóstica de una mujer febril debe incluir la búsqueda de causas extrauterinas de fiebre, siendo la más frecuente la infección urinaria.

Entre algunos predictores de corioamnionitis se pueden mencionar los siguientes: trabajo de parto prolongado, trabajo de parto pre-término, rotura prematura de membranas, múltiples exploraciones vaginales. Es más frecuente en la rotura prematura de membranas pre-término que en la que ocurre a término, es importante también el periodo de latencia (mayor de 24 horas), la presencia de oligohidramnios, vigilancia interna por medios electrónicos, el coito cerca del término de la gestación (acción proteolítica sobre el moco cervical y los espermatozoides ayudarán al transporte de las bacterias),

deficiencia de zinc, el ph de la vagina, ausencia de moco cervical, incompetencia cervical, polihidramnios.

-21-

5. Criterios de laboratorio

- Leucocitosis por arriba de 15,000 por mm cúbico con desviación de la fórmula a la izquierda.
- Aumento de la velocidad de sedimentación por arriba de 90mm/hora.
- Determinación de bacterias patógenas aisladas por medio de cultivo.
- Tinción de los frotos con técnica de Gram
- Glucosa en líquido amniótico menor o igual a 15 mg/dl
- Proteína C reactiva positiva en sangre materna (6,1 2)

6. Criterios histológicos

- Determinación de leucocitosis polimorfonucleares en membranas ovulares, gelatina de Wharton y vasos placentarios
- Infiltración de células inflamatorias con necrosis de tejido glandular y fibrosis del estroma.
- Membranas ovulares engrosadas y opalescentes
- Edema y congestión vascular
- Vasculitis aguda

7. Tratamiento

La antibioticoterapia de amplio espectro, al detectarse la IIA, disminuye la morbilidad materno-fetal.

Hay tres aspectos importantes que dominan el tratamiento fetal en caso de IIA:

- En primer lugar, está la necesidad de brindar terapia antimicrobiana eficaz al feto
- En segundo lugar, se requiere dar antibióticos intravenosos directos al recién nacido.
- En tercero, está el uso de vigilancia fetal por medios electrónicos, uso de antipiréticos y resolución del embarazo.

Las dos cualidades esenciales del régimen antibiótico son la capacidad de cubrir microorganismos vinculados con septicemia neonatal temprana e IIA y la capacidad de cruzar la placenta en cantidades suficientes para empezar tratamiento fetal/neonatal.

Los estreptococos del grupo B y las enterobacterias son los microorganismos más frecuentemente vinculados con septicemia neonatal temprana, y se encuentran en IIA.

Según esto se administran 2mg de ampicilina por vía intravenosa cada seis horas y gentamicina 1.5 mg/kg IV cada ocho horas, o ampicilina 2 gms más sulbactam 1 gm IV cada seis horas. La ampicilina siempre se administra primero, ya que cruza con rapidez la placenta (menos de 30 minutos).

Los anaerobios pueden participar en la patogenia del parto pre-término, la infección del líquido amniótico y las complicaciones vinculadas con endometritis post-cesárea. La adición de fármacos contra anaerobios ha disminuido las tasas de fracaso en la endometritis post-cesárea y, debido a esto se agrega clindamicina 900 mg IV cada ocho horas, después de pinzar el cordón, a los antibióticos primarios si la paciente se somete a cesárea. (6,12)

VI. MATERIAL Y METODOS

A. Metodología

1. Tipo de estudio:

Descriptivo de control transversal

2. Selección del objeto de estudio

Placentas de toda gestante con trabajo de parto pre-término, con edad gestacional de 28 a 36 semanas y sus expedientes clínicos.

3. Muestra de estudio

Al servicio de alto riesgo obstétrico llegan un promedio de 150 pacientes con trabajo de parto pre-término en un año, por lo que se tomó una muestra de las pacientes que acudieron a la emergencia por trabajo de parto pre-término durante el periodo de estudio. Donde se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Npq}{(N-1)\left(\frac{LE}{4}\right) + pq} = 22$$

donde n: número

N: universo (176)

p: 0.5 de probabilidad de ocurrencia del evento

q: 0.5 de probabilidad de no ocurrencia del evento

LE: límite de error

3. Criterios de inclusión

- Placenta de toda paciente entre la 28 y 36 semanas de gestación, que consulten al Hospital Nacional Pedro de Bethancourt durante el periodo de estudio.
- Membranas ovulares íntegras
- Sin uso de antibioticoterapia
- Pacientes que no responden al uso de útero-inhibidores

5. Criterios de exclusión

Se excluyó a toda paciente que al momento de consulta presentaba ruptura prematura de membranas ovulares, edad gestacional menor de 28 semanas o mayor de 36 semanas y pacientes que necesitaron el uso de antibioticoterapia.

6. Variables de estudio

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Edad de la madre al momento de producirse el trabajo de parto.	Numérica	Menor de 20a 21-34 años Mayor de 35a
Trabajo de parto pre-término	Contracciones uterinas frecuentes y regulares que originan dilatación progresiva del cervix que se produce antes de la semana 37 de	Hallazgos cervicales encontrados al momento de la evaluación ginecológica.	Nominal	Cambios cervicales ausentes o presentes al momento del ingreso

	gestación			
Paridad	Número de partos que suceden durante el periodo fértil de la mujer.	Dato referido por la paciente al momento de la entrevista.	Numérica	0-1 hijo 2-3 hijos 4-5 hijos 5ó+ hijos
Edad gestacional	Edad del producto de la concepción determinado en días, semanas o meses contando a partir de la fecha de última menstruación	Evaluación obstétrica a través de métodos diagnósticos estandarizados para determinar edad gestacional	Numérica	Fecha de última regla
Trabajo de parto pre-término anterior	Contracciones uterinas frecuentes y regulares que originan borramiento y dilatación del cervix antes de la 37 semana de gestación	Antecedente de parto pre-término en embarazos previos	Nominal	Positivo o Negativo

Control prenatal	Cuidados y asesoramiento médico durante el periodo de gestación.	Inicio antes de la 20 semana de gestación y subsecuentes consultas con periodicidad.	Nominal	Positivo o Negativo
-------------------------	--	--	---------	---------------------

Corio- amnionitis subclínica	Afección del líquido amniótico, membranas ovulares, placenta o útero que se presenta antes del nacimiento o durante el trabajo de parto.	Evaluación histopatológica de la placenta.	Nominal	Determinación de leucocitos polimorfonucleares en membranas ovulares, gelatina de Wharton y vasos placentarios. Infiltración de células inflamatorias con necrosis de tejido glandular y fibrosis del estroma. Membranas ovulares engrosadas y opalescentes. Edema y congestión vascular. Vasculitis aguda.
---	--	--	---------	---

7. Recolección de datos y medición de variables

La información fue recabada mediante una boleta de recolección de datos la cual se llenó con información que proporcionó la paciente o fue tomada de los registros clínicos de las pacientes que consultaron por trabajo de parto al Hospital Nacional Pedro de Bethancourt.

-27-

8. Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico

- Frecuencias y porcentajes
- Cuadros y gráficas

B. Recursos

1. Materiales

- Placentas
- Boleta de recolección de datos
- Guantes
- Laminillas
- microscopio
- Hospital Nacional Pedro de Bethancourt

2. Humanos

- Asesor de tesis
- Revisor de tesis
- Pacientes
- Patóloga del Hospital Pedro de Bethancourt

3. Económicos

• Material de oficina	Q	15.00
• Transporte	Q	250.00
• Fotocopias	Q	30.00
• Tinta de impresora	Q	50.00
• Impresión de tesis	<u>Q</u>	<u>1,000.00</u>
• TOTAL	Q	1,345.00

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de ciencias Médicas
Unidad de Tesis
Responsable: Ana Virginia Castillo Urioste

Hallazgos histopatológicos de la placenta de pacientes con
trabajo de parto pre-término

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de la paciente _____

Fecha _____ Registro _____

1. Edad

- Menor de 20 años _____
- De 21 a 34 años _____
- Mayor de 35 años _____

2. Paridad

- 0-1 hijo _____
- 2-3 hijos _____
- 4-5 hijos _____
- 5 ó + hijos _____

3. Edad gestacional

- FUR _____ semanas

Antecedentes

- Control prenatal si _____ no _____
- TPP anterior si _____ no _____

5. Dilatación _____ cms. Borramiento _____ %

6. Placenta

- Hallazgos histopatológicos

- Leucocitos PMN

si_____

no_____

- Infiltración de células inflamatorias

si_____

no_____

- Membranas ovulares engrosadas y opalescentes

si_____

no_____

- Edema y Congestión vascular

si_____

no_____

- Vasculitis aguda

si_____

no_____

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alvarez L. Infecciones del tracto genital, diagnosticadas por frotis de papanicolau en pacientes con trabajo de parto prematuro. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala 2,000
2. Arias Fernando. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2de. Madrid Mosby 1,994.
3. Graves C. Fármacos que contraen o relajan el útero. En : Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ed. México : McGraw -Hill Interamericana. 1,996 1 (p1005-1013).
4. Hollander D. Diagnóstico de corioamnionitis. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1,986 4 :1027-1037.

5. Lockwood Ch. Diagnóstico de trabajo de parto pre-término y predicción del parto pre-término. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1,995 mayo
2: 647-655.

6. Newton E. Corioamnionitis e infección intraamniótica. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1,993 3 : 749-759.

-39-

7. Pcrum Ch. Aparato genital femenino. En: Ramzi C. Patología estructural y Funcional. 5ed. España : Mcgraw-Hill Interamericana. 1,995 (p1139- 201).

8. Romero R.. et al. Amniotic fluid glucose concentration : Rapid and simple method for the detection of intaamniotic infection in preterm labor. J Obstet Gynecol 1,990 ; 163 (968-974).

9. Samayoa W. Epidemiología del trabajo de parto pre-término. (Tesis Médica y cirujana) Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala 2,000.

10. Williams. Obstetricia. 4ed. México : Masson 1,996. 1420p

11. [http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Obstetricia/Alto Riesgo/PP.html](http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/PP.html).

12. [http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Obstetricia/Alto Riesgo/RPMhtml](http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/RPMhtml)

CRONOGRAMA

Actividades	1	X					
	2	X					
	3	X					
	4	X					
	5		X				
	6			X	X	X	
	7						
	8					X	
	9						X
<hr/>							
		08	09 /10	01	02	03/04	05
		agosto	septiembre octubre	enero	febrero	marzo abril	mayo
Meses							

ACTIVIDADES

1. Selección del tema
2. Aprobación del tema

3. Recopilación de material bibliográfico
4. Elaboración del protocolo
5. Aprobación del protocolo
6. Recolección de datos
7. Análisis y presentación de datos
8. Elaboración de conclusiones y recomendaciones
9. Presentación de informe final

-43-

Guatemala, 20 de de mayo del 2,002

Docentes Unidad de Tesis
Presente.

Atentamente, se les informa que la investigación propuesta por la estudiante Ana Virginia Castillo Urioste, con No. de carnet 9413248, titulado **HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LA PLACENTA DE PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO PRE-TERMINO**, ha sido realizada para en el Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, de Antigua Guatemala.

Sin otro particular.

Dr. Gustavo Palencia
Director Hospital Nacional de Antigua

XII. ANEXOS

