

## Estrategias terapéuticas actuales para prevenir el parto prematuro

Current therapeutic strategies to prevent preterm birth.

Carlos García Curda 

## RESUMEN

El parto prematuro, es el nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación y se clasifica en prematuridad extrema (menos de 28 semanas), prematuridad temprana (28-31 semanas), prematuridad moderada (32-34 semanas) y prematuridad tardía (35-36 semanas), representando un problema de salud pública por su efecto significativo en la morbilidad y mortalidad perinatal, neonatal y en la salud infantil, con consecuencia a largo plazo. Su incidencia varía según el país, con tasas entre el 5% y el 18% y una estimación mundial de 11%. El antecedente de parto prematuro se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de parto prematuro en el embarazo posterior. La evaluación ecográfica del cuello uterino durante el embarazo se usa para detectar o predecir parto prematuro. En pacientes con longitud cervical menor de 25 mm tiene un valor predictivo positivo de 70% entre las 14 y 18 semanas y de 40% entre las 18 y las 22 semanas de gestación. A pesar de los avances en el conocimiento de los factores de riesgo y de la introducción de intervenciones médicas destinadas a disminuir el nacimiento prematuro, su frecuencia ha aumentado en todo el mundo, por lo que su prevención es fundamental para mejorar la atención médica de las mujeres embarazadas y los recién nacidos. En la literatura, las siguientes medidas están altamente recomendadas: progesterona, cerclaje Cervical, Pesario de Arabin, fármacos tocolíticos y finalmente el uso de corticosteroides para incrementar las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros.

**Palabras Clave:** Parto prematuro, progesterona, cerclaje cervical, Pesario de Arabin.

## ABSTRACT

Preterm birth is that occurs before 37 weeks of gestation and is classified as extreme prematurity (less than 28 weeks), early prematurity (28-31 weeks), moderate prematurity (32-34 weeks) and late prematurity (35-36 weeks), representing a public health problem due to its significant effect on perinatal, neonatal and infant health morbidity and mortality, with long-term consequences. Its incidence varies by country, with rates between 5% and 18% and a global estimate of 11%. A history of preterm birth is considered the most important risk factor for the development of preterm birth in subsequent pregnancy. Ultrasound evaluation of the cervix during pregnancy is used to detect or predict preterm birth, in patients with cervical length less than 25 mm it has a positive predictive value of 70% between 14 and 18 weeks and 40% between 18 and 22 weeks of gestation. Despite advances in the knowledge of risk factors and the introduction of medical interventions aimed at reducing preterm birth, its frequency has increased throughout the world, so its prevention is essential to improve the medical care of women pregnant and newborns. In the literature, the following measures are highly recommended: progesterone, cervical cerclage, Arabin Pessary, tocolytic drugs, and finally the use of corticosteroids to increase the survival rates of premature newborns.

**Key Words:** Preterm birth, progesterone, cervical cerclage, Arabin Pessary.

## INTRODUCCIÓN

El parto prematuro se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación (1-5) y se refiere como: prematuridad extrema (menos de 28 semanas de gestación), prematuridad temprana (28 a 31 semanas de gestación), prematuridad moderada (32 a 34 semanas de gestación) y prematuridad tardía (35 a 36 semanas de gestación) (3).

Es uno de los problemas de salud pública de la obstetricia en todo el mundo (6) por su efecto significativo en la morbilidad perinatal, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis. Estas complicaciones están inversamente asociadas con la edad gestacional al momento del nacimiento (7) y con impacto no sólo en la salud neonatal sino también en la salud infantil, con consecuencias importantes a largo plazo, como discapacidad neurológica, sordera, ceguera y enfermedad respiratoria crónica (2).

Cada año unos 965.000 recién nacidos prematuros mueren en el periodo neonatal y otros 125.000 mueren en los primeros 5 años de vida a causa de los efectos del parto

Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas"  
Unidad de Perinatología Universidad de Carabobo.  
Valencia Venezuela.

Autor de Correspondencia: Carlos García Curda

E-mail: carloscurda@outlook.es

Recibido: 28-08-2020

Aprobado: 15-09-2020

prematureo (1), con una incidencia que varían según el país, con tasas tan bajas como el 5% y tan altas como el 18% y una estimación mundial de 11% (4,5,8). La mitad de ellos nacen después del inicio espontáneo del trabajo de parto o la rotura prematura de las membranas, y la otra mitad son partos prematuros iniciados por indicación obstétrica (9).

El antecedente de parto prematuro se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de parto prematuro en el embarazo posterior. Los factores de riesgo generales con un impacto mucho menor incluyen el origen étnico, el nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo y el estado periodontal (10). Entre otros factores de riesgo se incluye antecedente de conización, periodo intergenésico corto, gestante juvenil, infecciones, amenaza de aborto, técnicas de reproducción asistida, gestación múltiple, anemia (1) y, además, embarazo no controlado, preeclampsia, ruptura prematura de membranas y placenta previa sintomática, cervicovaginitis e infección de tracto urinario (8). También se ha señalado la presencia de dislipidemias, a menudo con comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus gestacional y trastornos hipertensivos (5).

Pese a que han aparecido publicaciones sobre marcadores predictores de parto prematuro, no se ha logrado establecer una evidencia científica para su uso. Una de ellos es la fibronectina fetal presente en secreción cervicovaginal, una glicoproteína de la matriz extracelular producida por amniocitos y citotroblastos. Sin embargo, está asociada a costos económicos más altos y por ende es menos accesible (11).

La evaluación ecográfica del cuello uterino durante el embarazo se ha convertido en una parte esencial de la atención clínica. La ecografía transvaginal para evaluar el cuello uterino se usa con frecuencia para detectar o predecir parto prematuro, ya que permite reconocer los cambios cervicales. Estos incluyen, inicialmente, apertura del orificio cervical interno, acortamiento y ensanchamiento progresivo del canal endocervical y finalmente apertura del orificio cervical externo.

Los primeros cambios a nivel del orificio cervical interno son casi siempre asintomáticos, pero pueden ser detectados en la evaluación ecográfica transvaginal, que, al ser comparado con la evaluación subjetiva a través de tacto vaginal, no es precisa para evaluación del orificio cervical interno, existiendo una marcada ventaja de la evaluación transvaginal sobre el tacto vaginal.

La mayoría de las pacientes, incluso aquellas de mayor riesgo, tienen una longitud cervical mayor o igual de 25 mm en el primer y segundo trimestre. Una longitud cervical menor de 25 mm tiene un valor predictivo positivo para parto prematuro de 70% cuando se detecta entre las 14 y 18 semanas y de 40% cuando es detectado entre las 18 y las 22 semanas de gestación. Después de las 30 semanas el cuello se acorta progresivamente preparándose para el

trabajo de parto al término, por lo que una longitud cervical entre 15 y 24 mm puede ser fisiológica y no estar asociada con aumento del riesgo de parto prematuro en pacientes asintomáticas (12).

Uno de los retos en el manejo de pacientes con amenaza de parto prematuro es la distinción entre un verdadero y un falso trabajo de parto prematuro, las cuales son manejadas de acuerdo con las características clínicas al momento del examen de la paciente con sintomatología (7).

Los métodos más eficaces para prevenir el parto prematuro dependen de la historia obstétrica, lo que hace que la identificación de las mujeres en riesgo sea una tarea importante para la atención clínica (10). A pesar de los avances en el conocimiento de los factores de riesgo y de la introducción de intervenciones médicas destinadas a la prevención del nacimiento prematuro, su frecuencia ha aumentado en todo el mundo (6).

Estrategias preventivas. La prevención del parto prematuro es fundamental para mejorar la atención médica de las mujeres embarazadas y los recién nacidos. Las estrategias preventivas actuales muestran una eficacia variada en diferentes poblaciones de mujeres embarazadas, conduciendo en algunas oportunidades al fracaso (13).

- Progesterona. Es una hormona que se produce de forma natural en el cuerpo (14) y su función fisiológica es preparar el útero para la implantación del embrión, mejorar la relajación y suprimir las contracciones uterinas, por lo que participa en la preservación del embarazo (15). La suplementación con progesterona es el único fármaco aprobado por la FDA para su uso en la prevención del parto prematuro espontánea recurrente (4) debido a que no se asocia a teratogenicidad y suele ser bien tolerado, por lo que también es usado ampliamente como parte del programa de fertilización in vitro como apoyo de la fase lútea para preparar al endometrio y favorecer la implantación del embrión (3).

La progesterona se puede administrar en pacientes con embarazo único y antecedente de parto prematuro espontáneo previo, comenzando a las 16 semanas hasta las 36 semanas con dosis de 200 mg capsula/día (1). El uso semanal de 250 mg de caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona por vía intramuscular reduce la tasa de parto prematuro de 54,9% a 36,3%. En mujeres con cuello uterino corto asintomático en el segundo trimestre, 90 mg de progesterona vaginal reduce eficazmente la incidencia del parto prematuro antes de las 33 semanas de 16,1% a 8,9% (3), disminuyendo la morbilidad y mortalidad perinatal, sepsis neonatal, morbilidad neonatal e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (16) y mejorando los resultados perinatales en gestaciones únicas, sin efectos deletéreos demostrables sobre el desarrollo neurológico infantil (17), sin embargo, las pacientes con un embarazo múltiple el tratamiento con progesterona (intramuscular o vaginal) no parece reducir la probabilidad de parto prematuro, ni mejorar los resultados de los recién nacidos (14).

Se ha demostrado que la progesterona, por su mantenimiento de la inactividad uterina a través de efectos antiinflamatorios, disminuye el riesgo de parto prematuro en mujeres con factores de riesgo identificados. Sin embargo, el 36,3% de las mujeres con antecedentes de parto prematuro y el 30,2% de las mujeres con un cuello uterino corto asintomático tienen partos antes de las 37 semanas de gestación (3).

- Cerclaje Cervical. Es un procedimiento quirúrgico que se realiza durante el embarazo e incluye la colocación de una sutura alrededor del cuello del útero, con el fin de proporcionarle un apoyo mecánico (18) (19), además de, desempeñar un papel en el mantenimiento de la barrera bioquímica que protege las membranas contra la exposición a patógenos ascendentes. El cerclaje profiláctico se inserta en el primer trimestre del embarazo indicado por antecedentes de aborto espontáneo tardío o parto prematuro y por identificación de acortamiento cervical a través de ecografía (20). El cerclaje de emergencia se refiere a un cerclaje que se coloca durante el segundo trimestre en una mujer que presenta dilatación cervical indolora. (21)

El cuello del útero se mantiene bien cerrado hasta el final de los embarazos normales. Sin embargo, en ocasiones el cuello uterino comienza a acortarse y ensancharse demasiado pronto, por lo que la inserción de un punto cervical puede reducir la posibilidad de un aborto tardío o un parto prematuro (18), por ende se debe considerar en pacientes con embarazo único y antecedente de parto prematuro espontáneo previo o aborto espontáneo tardío (1) (13) (16), no obstante, el cerclaje no reduce el riesgo de parto prematuro en un embarazo único posterior después de un parto prematuro en embarazo gemelar (22)

- Pesario de Arabin. Es un dispositivo de silicona flexible, redondo y con forma de cono que está diseñado para insertarse en la vagina y asentarse en el fondo de saco superior, para apoyar e inclinar el cuello uterino, con la intención de prevenir el acortamiento prematuro del mismo y por ende el parto prematuro (20).

En pacientes sin antecedente de parto prematuro espontáneo que tienen embarazos únicos asintomáticos y longitud cervical transvaginal corta, el uso del pesario cervical, disminuye la tasa de parto prematuro espontáneo en edades gestacionales menos de 34 semanas (23) desde 46% a 21% mejorando significativamente los resultados perinatales (24). Sin embargo, en los embarazos únicos con longitud cervical menor de 25 mm entre las 20 y 24 semanas más 6 días con antecedente de parto prematuro, el pesario no previene el parto prematuro, ni mejora el resultado perinatal (25). Se observa el mismo resultado en embarazos gemelares entre las 16 y las 24 semanas de gestación con longitud cervical acortada (26)

- Tocolisis. Los tocolíticos son fármacos utilizados para inhibir la dinámica uterina y suprimir el trabajo de parto prematuro. Entre estos fármacos se encuentran Nifedipina

(inhibidor del canal de calcio), Atosiban (antagonista de la oxitocina), Indometacina (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas) y Ritodrine ( $\beta$ -mimético). Los tocolíticos se consideran plausibles con el objetivo de completar el ciclo de maduración pulmonar fetal y/o neuroprofilaxis (27).

- Corticosteroides. Son fármacos que inducen la madurez pulmonar fetal al ser administrados a la madre antes del parto prematuro, en vista de, que han demostrado disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria e incrementan las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros (28), siendo claves para mejorar el resultado perinatal, por lo que las mujeres que se someten a tocólisis tienen más posibilidades de recibir corticosteroides cuyo mejor efecto se observa después de 48 horas del inicio del tratamiento (2) con betametasona o dexametasona en todas las pacientes entre 24 y 34 semanas de gestación, y en las pacientes con edad gestacional entre 34 y 36 semanas más 6 días que no hayan recibido un ciclo previo de corticosteroides con riesgo de parto prematuro en los próximos 7 días (29).

## CONCLUSIONES

Los niños que nacen demasiado pronto tienen mayor probabilidad de enfermar o morir. A pesar de los avances en medicina fetal, del conocimiento e identificación de factores de riesgo que nos indican mayor probabilidad de parto prematuro, y de las intervenciones disponibles que han demostrado preservar el embarazo, su incidencia sigue siendo elevada con las consecuencias que ello implica, incluyendo el alto costo asociado a la atención médica.

La detección ecográfica de un cuello corto se ha considerado un predictor útil para parto prematuro tanto en embarazos de bajo como de alto riesgo, estando inversamente relacionados el riesgo de prematuridad y la longitud cervical, por lo que su aplicación se ha sistematizado recientemente.

En la práctica clínica, una vez que se identifica un mayor riesgo de parto prematuro, se debe emplear un tratamiento profiláctico, y esta elección va a depender de los factores de riesgo de cada paciente, características clínicas, terapias disponibles, y respuesta específica de las pacientes a cada tratamiento, para lograr aproximarse al éxito de la terapia aplicada y de esta manera mejorar los resultados perinatales disminuyendo el impacto del parto prematuro en la morbi-mortalidad fetal, neonatal y a largo plazo.

Sabiendo que la etiología del parto prematuro es multifactorial, la comprensión fisiopatológica individualizando cada caso, permitirá la aplicación de un tratamiento específico en pacientes con riesgo de parto prematuro.

Así, la identificación y el diagnóstico de pacientes con riesgo de parto prematuro es un objetivo importante en la atención prenatal, y los tratamientos actuales tienen un éxito limitado, se debe enfatizar en grupos de pacientes las cuales se

beneficiarían con el uso de estos métodos y buscar nuevas terapias y medicamentos que garanticen el éxito de dichas terapias y permitan llevar los embarazos con mejores resultados perinatales.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Muser U, et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Bi. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019 agosto; 79(8): p. 800-812.
- Dias T, Fava M, Passini R, Cecatti J, Porto R, Lajos G, et al. Tocolysis among Women with Preterm Birth: Associated Factors and Outcomes from a Multicenter Study in Brazil. *Rev Bras Ginecol obstet.* 2018 abril; 40(4): p. 171-179.
- Cheung K, Yan M, Hung E. Early universal use of oral progesterone for prevention of preterm births in singleton pregnancy (SINPRO study): protocol of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2020 enero; 21(1).
- Le B, Iwatani S, Wong R, Stevenson D, Sirota M. Computational discovery of therapeutic candidates for preventing preterm birth. *JCI Insight.* 2020 febrero; 5(3).
- Smith C, Baer R, Oltman S, Breheny P, Bao W, Robinson J, et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS One.* 2018 Diciembre; 13(12).
- Ovalle A, Martinez M, Figueroa J. Can preterm birth be prevented from ascending bacterial infection and its adverse results in the public hospitals of Chile? *Rev Chilena Infectol.* 2019 junio; 36(3): p. 358-368.
- Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis K, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(3): p. 322-329.
- Escobar B, Gordillo L, Martinez H. Risk factors associated with preterm birth in a second level hospital. *Rev Med Inst Med Seguro Soc.* 2017 julio-agosto; 55(4): p. 424-428.
- Torchin H, Ancel PY. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 diciembre; 45(10).
- Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol B, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Abril; 21(2): p. 80-88.
- Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal Obstetrics and Gynecology.* 2016 octubre; 215(4): p. 431- 438.
- Berghella V, Khalifeh A. Ultrasound evaluation of the gravid cervix. In Norton M, Scoutt L, Feldstein V. *CALLEN'S ULTRASONOGRAPHY IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.* 6th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. p. 653-673.
- Medley N, Vogel J, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 noviembre; 11(11).
- Dodd J, Grivell R, O'Brien C, Dowswell T, Deussen A. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019.
- Wahabi H, Fayed A, Esmaeil S, Bahkali K. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018.
- Conde A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien J, Cetingoz E, Creasy G, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 julio; 219(1): p. 10-25.
- Romero R, Conde A, Da Fonseca E, O'Brien J, Cetingoz E, Creasy G, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 febrero; 218(2): p. 161-180.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
- Černohorská P, Vitásková H, Kokrdová Z, Hájek Z, Koucký M, Pařízek A. Cervical cerclage - history and contemporary use. *Ceska Gynekol.* 2019; 84(1): p. 55-60.
- Hezelgrave N, Watson H, Ridout A, Diab F, Seed P, Chin-Smith E, et al. Rationale and design of SuPPoRT: a multi-centre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 noviembre; 16(1).
- Naqvi M, Barth W. Emergency Cerclage: Outcomes, Patient Selection, and Operative Considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 junio; 59(2): p. 286-294.
- Kim S, Park H, Kwon H, Seol H, Bae J, Hoon K, et al. Effect of Cervical Cerclage on the Risk of Recurrent Preterm Birth after a Twin Spontaneous Preterm Birth. *J Korean Med Sci.* 2020 Marzo; 35(11).
- Saconne G, Maruotti G, Guidicepietro A, Martinelli P. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 diciembre; 318(23): p. 2317-2324.
- Dang V, Guyen L, Pham T, He Y, Vu K, Phan M, et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019 marzo; 133(3): p. 459-467.
- Saconne G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017 agosto; 36(8): p. 1535-1543.

26. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, D'Antonio F, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 diciembre; 30(24): p. 2918-2925.
27. Cobo T, Ferrero S, Palacio M. Amenaza de parto pretermino. Protocolo. Hospital clinic Universitat de Barcelona, Unitat de prematuritat Servei de medicina maternofetal; 2016.
28. Utama D, Crowther C. Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment for accelerating fetal lung maturation where there is a risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018.
29. Di Renzo G, Fonseca E, Gratacos E, Hassan S, Kurtser M, Malone F, et al. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynecol Obstet.* 2019 marzo; 144(3): p. 352-355.

# Salus