

Profilaxis de la prematuridad debida a embarazo múltiple

Por los Dres. J. NAVA, C. PELAEZ y A. CABALLERO, Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología, Madrid, España

Introducción

La prematuridad es causa de altas tasas de mortalidad perinatal y morbilidad, no sólo precoz, sino también tardía, dejando importantes secuelas motrices, sensoriales y psíquicas; de ahí que su estudio y prevención sean uno de los aspectos más importantes de la medicina perinatal.

Una de las principales causas de prematuridad es el embarazo múltiple, que con frecuencia arroja varios fetos con un peso inferior a 2.500 g, factor este que acrecienta el interés que su estudio tiene ya *per se*.

Material y métodos

Hemos estudiado los embarazos múltiples habidos en nuestra clínica desde 1966 a 1980, ambos años inclusive, sobre un total de 48.759 partos, y los hemos dividido en dos grupos: uno que comprende el período de 1966 a 1975, con un total de 36.957 partos, 332 de ellos múltiples, en los que sólo se utilizó como profilaxis el reposo de la gestante, y otro que abarca desde 1976 a 1980, con 11.802 partos, 81 de ellos múltiples, en los que se utilizó como profilaxis un tratamiento consistente en:

a) betamiméticos (ritodrina), por vía oral, a la dosis de 5 mg, cada seis horas, y

b) antiprostaglandínicos (indometacina), por vía oral, a la dosis de 25 mg, cada seis horas, o por vía rectal en los casos de intolerancia gástrica, a la dosis de 100 mg, cada doce horas.

Ambos fármacos fueron administrados de forma simultánea y profiláctica, entre las semanas 28ª y 38ª de gestación.

Todos los casos de este segundo grupo recibieron un tratamiento coadyuvante con:

a) betametasona, 6 mg, en forma de fosfato de acción rápida, y 6 mg de acetato de acción prolongada, por vía i.m., repitiéndose la administración una

vez cada siete días entre las semanas 32ª y 36ª de gestación, y

b) un complejo vitamínico B₁, B₆ y B₁₂, por vía i.m., con uridin-5-difosfoglucosa, a razón de un vial diario durante un período de quince días consecutivos, para estimular la función hepática fetal y, en el caso de la betametasona, la maduración pulmonar.

La paridad en ambos grupos fue equivalente, correspondiendo el 33% de los embarazos múltiples a las primíparas y el 67% a las múltiparas.

La valoración de los resultados se hizo por el método estadístico del χ^2 (chi-cuadrado).

Resultados

1) La frecuencia del embarazo múltiple ha disminuido en nuestra población, fundamentalmente en la última década, (figura 1) de un 1,48% en 1966 a un 0,82% en 1980. En el último quinquenio ha descendido incluso a una media del 0,69%, cifra esta muy por debajo de la frecuencia estadísticamente esperada del 1,11%.

2) El número de fetos con peso inferior a los 2.500 g ha disminuido del 51,49% al 33,33%.

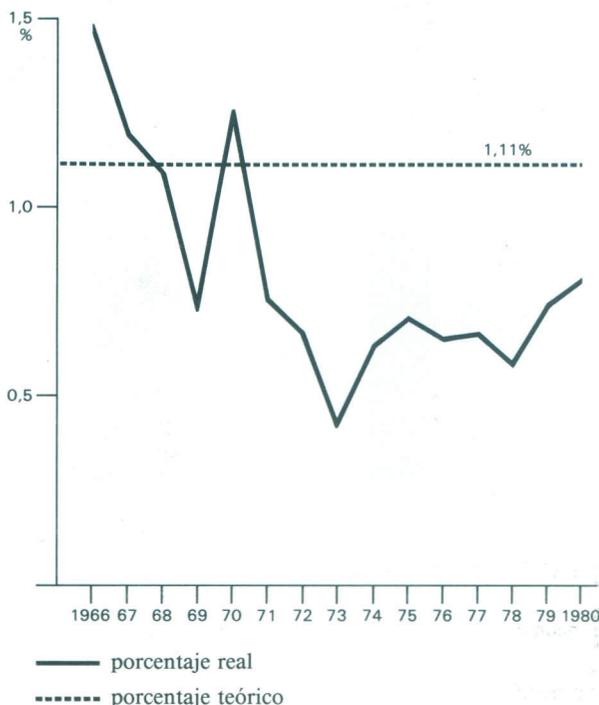
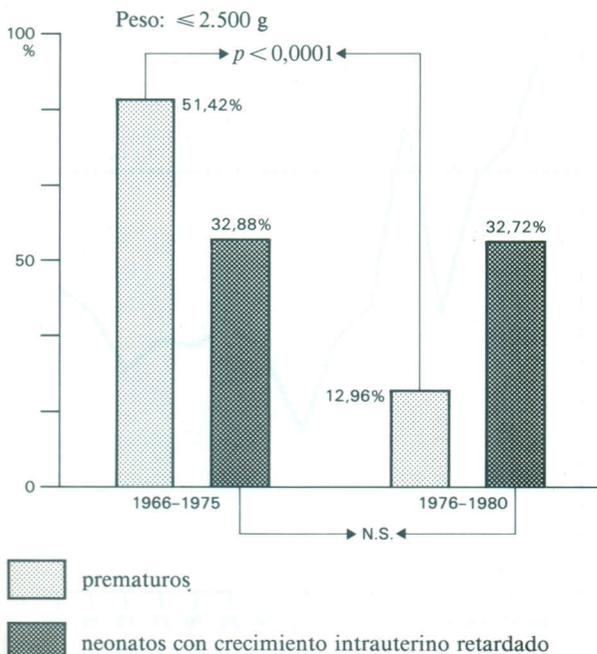


Figura 1. Frecuencia del embarazo múltiple.

Dentro de este grupo, el número de prematuros ha decrecido del 51,42%, en el primer grupo estudiado, al 12,96%, en el segundo grupo (figura 2), diferencia esta sumamente significativa estadísticamente ($p < 0,0001$). En cambio, el número de fetos con C.I.R. (crecimiento intrauterino retardado, *small for date*) ha permanecido a un nivel estacionario del 32,8%.

3) El número de partos que tuvieron lugar antes de la 38ª semana de gestación presentó amplias oscilaciones anuales (figura 3), mayores que las señaladas en el apartado anterior, debido al número de casos con «rotura prematura de la bolsa amniótica», en los



N.S.=no significativo

Figura 2. Fetus prematuros y con crecimiento intrauterino retardado en el embarazo múltiple.

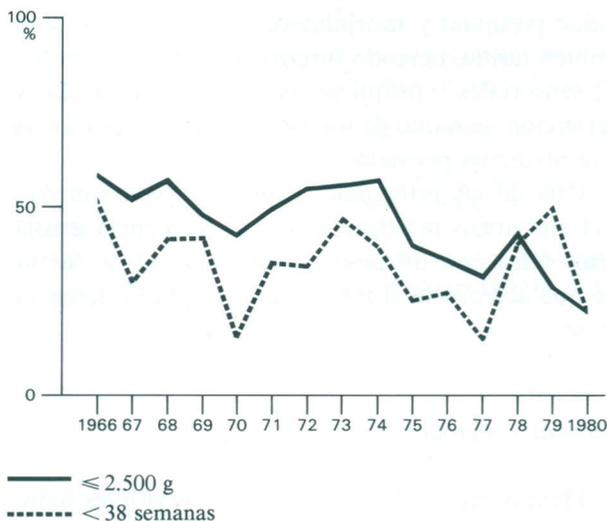


Figura 3. Frecuencia del parto pretérmino y de fetos de bajo peso en el embarazo múltiple.

que el tratamiento tocolítico se suspendió antes de dicha semana de gestación. En el primer grupo, un 37,07% de los partos tuvieron lugar antes de la 38ª semana de gestación, frente a un 29,63% en el segundo grupo, diferencia esta estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

4) Las alteraciones propias de la gestación múltiple (tabla I) experimentaron una disminución significativa ($p < 0,001$) en el segundo grupo estudiado como consecuencia de una mayor concienciación, tanto del personal sanitario como de las pacientes, ante la problemática general de la gestación múltiple, y a un diagnóstico más precoz de la misma. Por el contrario, no se observaron prácticamente diferencias en las complicaciones del parto (tabla II), permaneciendo su frecuencia entre un 27% y un 28%.

5) En lo que respecta a la aparición de sufrimiento fetal intraparto, el descenso de casos en el

Tabla I
Alteraciones maternas en la gestación múltiple

	1966-1975	1976-1980
Edemas	105 (31,63%)	18 (22,22%)
Hipertensión	17 (5,12%)	3 (3,70%)
Edemonecrosis	24 (7,23%)	9 (11,11%)
Preeclampsia	30 (9,04%)	2 (2,47%)
Eclampsia	1 (0,30%)	0
Varices	11 (3,31%)	0
Hiperemesis	23 (6,93%)	4 (4,94%)
Hemorragia	13 (3,92%)	1 (1,23%)
Diabétes	2 (0,60%)	3 (3,70%)
Cardiopatía	7 (2,11%)	0
Nefropatía	5 (1,51%)	2 (2,47%)
Total	238 (71,69%)	42 (51,84%)

← $p < 0,001$ →

Tabla II
Alteraciones en el parto múltiple

	1966-1975	1976-1980
Procidencia del cordón	4 (1,20%)	1 (1,23%)
Rotura prematura de la bolsa	85 (25,50%)	18 (22,22%)
Anomalías del cordón	1 (0,30%)	0
Placenta previa	2 (0,60%)	1 (1,23%)
Placenta acreta	1 (0,30%)	1 (1,23%)
Hemorragia del alumbramiento	1 (0,30%)	1 (1,23%)
Total	94 (28,20%)	22 (27,14%)

← N.S. →

Tabla III
Sufrimiento fetal intraparto

1966-1975		1976-1980	
164 casos	24,51%	21 casos	12,96%

← $p < 0,005$ →

Tabla IV
Sufrimiento fetal (1966-1980)

Sufrimiento fetal	> 2.500 g	≤ 2.500 g	Total
No	376 (86,84%)	270 (67,83%)	646 (77,75%)
Si	57 (13,16%)	128 (32,17%)	185 (22,25%)

← $p < 0,0001$ →

segundo grupo estudiado (tabla III) fue del 24,51% al 12,96%, es decir, casi a la mitad (diferencia significativa a efectos estadísticos: $p < 0,005$). Este hecho tiene mayor importancia si consideramos que los medios diagnósticos empleados en el segundo grupo fueron mucho mayores de los que disponíamos en los primeros cinco años del primer grupo, lo que supone un diagnóstico más fidedigno y un aumento en el número de casos diagnosticados.

En el total del estudio, la frecuencia del sufrimiento fetal (tabla IV) fue muy superior en los fetos que pesaban 2.500 g o menos (32,17%), frente a los de mayor peso (13,16%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Sin embargo, la diferencia entre el primero y el segundo gemelo no fue significativa ($p < 0,4$) (tabla V).

6) El porcentaje de fetos que nacieron con una puntuación inferior a 7 en el test de Apgar durante el primer minuto de vida fue sensiblemente mayor en el primer grupo (20,18%) que en el segundo (7,41%) ($p < 0,0005$; tabla VI).

7) En 218 fetos (32,59%) del primer grupo y en 24 (14,81%) del segundo ($p < 0,0001$; tabla VII), fueron necesarios cuidados neonatales especiales. En el segundo grupo descendió considerablemente ($p < 0,05$) la frecuencia de los casos de membrana hialina y de ictericia neonatal patológica. No fue así, en cambio,

Tabla V
Sufrimiento fetal

Primero gemelo	Segundo gemelo
86 (10,34%)	98 (11,69%)
←N.S.→	

Tabla VI
Test de Apgar

Apgar	1966-1975	1976-1980
< 7	135 (20,18%)	12 (7,41%)
←p < 0,0005→		

Tabla VII
Morbilidad fetal

Tipo	1966-1975	1976-1980	p
Hipoxia	73 (10,91%)	9 (5,55%)	N.S.
Distress respiratorio	39 (7,77%)	3 (1,85%)	< 0,05
Ictericia	14 (2,09%)	0 -	< 0,05
Total	218 (32,59%)	24 (14,81%)	< 0,0001

Tabla IX
Causas de prematuridad

1966-1975	Porcentaje	1976-1980	Porcentaje
1) Embarazo múltiple	15,4%	1) Rotura prematura de la bolsa	18,9%
2) Insuficiencia placentaria	15,1%	2) Embarazo múltiple	11,8%
3) Toxemia	14,9%	3) Enfermedad intercurrente (diabetes, cardiopatía, etc.)	11,8%
4) Desconocida	13,0%	4) Ilegitimidad	10,1%
5) Ilegitimidad	12,9%	5) Insuficiencia placentaria	8,8%
6) Rotura prematura de la bolsa	12,6%	6) Placenta previa	6,6%
7) Enfermedad intercurrente (diabetes, cardiopatía, etc.)	5,3%	7) Desconocida	4,4%
8) Antecedentes patológicos	2,9%	8) Toxemia	4,4%
9) Malformación fetal	2,7%	9) Malformación fetal	3,9%
10) Abruptio placentae	1,9%	10) Abruptio placentae	2,2%

Tabla VIII
Mortalidad perinatal

1966-1975	1976-1980	p
56 (87,2‰)	6 (37,0‰)	< 0,05

en los casos de hipoxia grave, que, aunque descendieron sensiblemente, la diferencia no fue significativa a efectos estadísticos ($p < 0,8$).

8) La mortalidad perinatal descendió de manera pronunciada (tabla VIII) del 87,2‰ al 37‰ ($p < 0,05$).

9) En los últimos cinco años hemos logrado en nuestra clínica que la gestación múltiple, primera causa de prematuridad (tabla IX) hasta el año 1975, haya pasado a un segundo lugar, ocupando ahora el primero la rotura prematura de la bolsa amniótica.

Comentario y conclusiones

Como sabemos desde los descubrimientos de KARIM⁷ en 1966, las prostaglandinas existen en tasas

elevadas en el líquido amniótico de mujeres en trabajo de parto a término, en pretérmino o con aborto espontáneo. El mismo autor⁹ demostró en 1968 un aumento de $\text{PGF}_{2\alpha}$ durante el parto y, más concretamente, al inicio de cada contracción uterina. KARIM y col.⁸ detectaron altas concentraciones de prostaglandinas en la decidua uterina de mujeres al comienzo del parto, lugar de síntesis de estas hormonas hísticas. Estos factores actúan casi siempre en el lugar de su síntesis o en sus intermediaciones. Las prostaglandinas están consideradas como las principales sustancias desencadenadoras del trabajo del parto.

FERREIRA y cols.⁴ consiguieron en 1971 inhibir con indometacina y ácido acetilsalicílico la liberación de prostaglandinas en el perro. Por su parte, VANE¹⁴ observó en ese mismo año que la indometacina y el ácido acetilsalicílico bloquean la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo las contracciones uterinas en la rata. LEWIS y col.¹⁰ fueron los primeros en descubrir, en 1973, los efectos del ácido acetilsalicílico sobre la gestante humana, y ZUCKERMAN y cols.¹⁵ los primeros en emplear la indometacina en el tratamiento del parto prematuro en la mujer.

CABALLERO y cols.², así como TEJERINA y cols.¹³, estudiaron en 1977 la indometacina y los betamiméticos, respectivamente, en el parto prematuro. Dos años después, en 1979, CABALLERO y cols.³ hicieron lo propio con ambos fármacos conjuntamente, llegando a la conclusión de que con esta asociación aumenta el número de éxitos terapéuticos, ya que se une a la rapidez de acción de los betamiméticos la eficacia y la ausencia prácticamente total de efectos colaterales de la indometacina.

MANCHESTER y cols.¹² refirieron en 1976 algún caso de hipertensión pulmonar primaria del recién nacido bajo los efectos de la indometacina; ahora bien, ni en los casos publicados por CABALLERO y cols.³ en 1979 ni en los de este estudio se ha obser-

vado esta afección, a la que se prestó gran atención desde la publicación ya señalada.

Por otra parte, los betamiméticos, como descubrieron GAMISSANS y cols.⁵ en 1974, producen una aceleración de la maduración pulmonar, al igual que los glucocorticoides, según habían demostrado en 1968 BUCKINGHAM y cols.¹ en los fetos de conejo, y LIGGINS y col.¹¹ en 1972 en el feto humano.

GIUNTA y cols.⁶ descubrieron en 1969 el método de prevención de la hiperbilirrubinemia neonatal mediante la administración a la madre de uridindifosfoglucósido, un activador de la glucuroconjugación hepática.

Ante los hechos enunciados y dada la gran importancia del embarazo múltiple como causa del parto prematuro, con su alta morbi-mortalidad y sus secuelas definitivas, creímos justificada la utilización de estos medicamentos como método profiláctico.

A la vista de los resultados expuestos, creemos justificada nuestra actuación y estamos satisfechos de ella, pero siempre haciendo hincapié en las contraindicaciones de esta pauta terapéutico-profiláctica, es decir: los casos en los que no se debe continuar la gestación, a saber:

- 1) Indicación fetal: feto muerto, malformado o con insuficiencia placentaria grave.
- 2) Indicación materna: enfermedad grave que amenace la vida de la madre.
- 3) Indicación materno-fetal: rotura prematura de la bolsa amniótica.

Resumen

Se estudiaron dos grupos de embarazos múltiples; en uno de ellos no se utilizó ninguna profilaxis, en el otro se usó indometacina, betamiméticos, betametasona, uridindifosfoglucosa y vitamina B, a título profiláctico.

En el grupo tratado disminuyeron de forma estadísticamente significativa el número de fetos de menos de 2.500 g de peso, el de partos antes de la 38ª se-

mana de gestación, el sufrimiento fetal, la morbilidad y la mortalidad perinatal. Lo propio ocurrió con las alteraciones maternas durante la gestación.

Bibliografía

1. BUCKINGHAM, S., MCMARY, W.F., SOMMERS, S.C., ROTH-SCHILD, J.: Is Lung an Analog of Moog's Developing Intestine? Phosphates and Pulmonary Alveolar Differentiation in Fetal Rabbits. *Fed Proc* 27, 328 (1968).
2. CABALLERO, A., TEJERINA, A., DOMINGUEZ, A.: La indometacina en la prevención del parto prematuro. *Hosp Gen* 17, 199 (1977).
3. CABALLERO, A., TEJERINA, A., DOMINGUEZ, A., NAVA, J.M., CABALLERO, A., Jr.: La indometacina sola y asociada al rito-drine en la prevención del parto prematuro. *Hosp Gen* 5, 271 (1979).
4. FERREIRA, S.H., MONCADO, S., VANE, J.A.: Indomethacin and Aspirin Abolish Prostaglandin Release from Spleen. *Nature* 231, 237 (1971).
5. GAMISSANS, O., COROMINAS, A., PASCUAL, C., IGLESIAS, J., CORTI, J., CAÑAS, E., CUYAS, J.: Effect of a Corticosteroid and of a b-Adrenergic Drug on Amniotic Liquor Lecitin/Sphingomyelin Ratio in Pre-term Human Pregnancy. Intervención, 4th European Congress of Perinatal Medicine, Praga, 1974.
6. GIUNTA, A.M., CARNELUTTI, M.: Attività dei processi di coniugazione epatica della bilirubina nel ratto neonato e nel feto, da parte di uridinfosfoglucosio somministrato alla madre. *Sperimentale* 119, 393 (1969).
7. KARIM, S.M.M.: Identification of Prostaglandins in Human Amniotic Fluid. *J Obstet Gynaec Br Cwlth* 73, 903 (1966).
8. KARIM, S.M.M., DEVLIN, J.: Prostaglandin Content of Amniotic Fluid During Pregnancy in Labour. *J Obstet Gynaec Br Cwlth* 74, 230 (1967).
9. KARIM, S.M.M.: Appearance of Prostaglandin F_{2a} in Human Blood During Labour. *Br Med J* 1968/4, 618.
10. LEWIS, R.B., SCHULMAN, J.D.: Aspirin and Labour. *Lancet* 1973/II, 1159.
11. LIGGINS, G.C., HOWIE, R.N.: A Controlled Trial of Antepartum Glucocorticoid Treatment for Prevention of the Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants. *Pediatrics* 50, 515 (1972).
12. MANCHESTER, D., MARGOLIS, H.S., SHELDAN, R.E.: Possible Association Between Maternal Indometacin Therapy and Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 126, 467 (1976).
13. TEJERINA, A., DOMINGUEZ, A., JIMENEZ-TORRES, F., CABALLERO, A.: Esquemas de tratamiento de la amenaza de parto prematuro; en: *I Symposium Internacional de Perinatología sobre Uso de Drogas Betamiméticas en Obstetricia*, pp. 39 a 51. Ed. J. Esteban-Altirriba. Barcelona: Salvat, 1977.
14. VANE, J.A.: Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature* 231, 232 (1971).
15. ZUCKERMAN, H., REISS, U., RUBINSTEIN, I.: Inhibition of Human Premature Labour by Indometacin. *Obstet Gynecol* 44, 787 (1974).

Hexágono <Roche>

Revista para los médicos, editada por
Productos Roche Q.F.S.A. Lima, Perú
Los artículos no contienen propaganda de preparados.

Redacción: Regine Pöttsch
Responsable de la revisión: Max Zandt
Concepción gráfica: Doris Aebi

Aparece en alemán, castellano, francés, inglés y portugués

Textos e ilustraciones:
© 1985, Ediciones <Roche>, Basilea, Suiza
Impreso en Colombia por
Ediciones Lerner Ltda.