

Oxford Clarendon Press, Londres; 1930.

45. Darlington CD. Recent advances in cytology. Londres: Churchill; 1932.

46. Watson JD. The Double Helix. A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA, Londres: Weidenfeld and Nicolson 1968.

47. Crick FHC. Central dogma of molecular biology. Nature. 1970;227:561-563.

48. Ortega Gasset J. Obras Completas. Tomo I. Revista de Occidente. Madrid, Altamira. Talleres gráficos, S.A., 1957.

49. Wilson EO. Consilience. The Unity of Knowledge. Vintage Books, New York, 1999.

Gac Méd Caracas 2010;118(4):292-304

Parto pre-término. Impacto perinatal y la medicina genómica

Dr. Pedro Faneite A *

e-mail: faneitep@cantv.net

RESUMEN

El parto pre-término es el mayor reto de la medicina perinatal. Nos propusimos analizarlo para conocer su repercusión en la morbimortalidad perinatal y la morbilidad materna, y finalmente conocer los alcances de la medicina genómica sobre esta entidad perinatal. Se realiza una revisión sistemática y análisis de las publicaciones que sobre esta patología se han originado en este hospital desde 1970 a abril 2010 siguiendo una línea de investigación propia de 32 años. Además se revisó la literatura mundial en las bases de datos médicos en internet desde 1982 a la actualidad para obtener la relación científica de la medicina genómica y el parto pre-término. La incidencia del parto pre-término estudiada en dos series con 636 casos en el lapso 2003-2007 reveló promedio porcentual de 4,19. La incidencia de morbi-mortalidad perinatal analizada en cuatro series de parto pre-término que totalizan 1 441 casos de 1991-2007, la morbilidad promedio fue 27,79 %, la mortalidad perinatal 38,18 %, la mortalidad fetal 21,66 % y la mortalidad neonatal 15,62 %, la patología primaria fue el síndrome de insuficiencia respiratoria. La participación

del parto pre-término en la mortalidad perinatal (muerte fetal y neonatal) encontrada en cuatro publicaciones con total de 1 430 muertes 1993-2002 fue de 68,65 %. El aporte del parto pre-término en la morbilidad materna evaluada por hospitalización antenatal, en muestra de 256 gestantes años 1991-1993, se asoció al 23,4 como amenaza de parto pre-término % y en una población de 1 326 gestantes hospitalizadas aportó 25,72 %. La medicina genómica se muestra como una alternativa novedosa ante el parto pre-término, con tecnología de avanzada, en los conocimientos etiogénicos, recursos diagnósticos y terapéuticos precoces y posibles acciones preventivas futurísticas. Se concluye que el parto pre-término implica elevadas cifras de morbimortalidad perinatal, aportada principalmente por deficiencias respiratorias, además incide en la morbilidad materna. La medicina genómica se avizora con esperanzas prometedoras en aspectos etiopatogénicos y conducta. Entre tanto debemos acentuar los programas preventivos y mejorar la atención neonatal.

Palabras clave: Parto pre-término. Parto prematuro. Morbimortalidad perinatal. Morbilidad materna. Medicina genómica.

SUMMARY

The pre-term birth is the greatest challenge in perinatal medicine. We set analyzes their repercussion to perinatal morbidity and maternal morbidity, and finally to know the scope of genomic medicine perinatal about this entity. We performed

Trabajo de Incorporación Miembro Correspondiente Nacional
Academia Nacional de Medicina de Venezuela

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital "Dr. Adolfo
Prince Lara", Puerto Cabello, Estado Carabobo.

Departamento Clínico Integral de la Costa, Facultad Ciencias de
la Salud, Universidad de Carabobo

*Jefe del Departamento.

Recibido para publicación: 10/05/10

Aceptado: 06/0810

a systematic review and analysis of published literature on this entity that have sprung up in this hospital from 1970 to April 2010 following a line of own research of 32 years. Also reviewed the world literature in medical databases on the Internet from 1982 to present for the scientific relationship of genomic medicine and pre-term birth. The incidence of pre-term birth studied in two series with 636 cases in the period 2003-2007 showed an average percentage rate of 4.19. The incidence of perinatal morbidity and mortality analyzed in four series totaling 1 441 cases of pre-term birth, period 1991-2007, the average morbidity was 27.79 %, perinatal mortality 38.18 %, fetal mortality 21.66 % and neonatal mortality 15.62 %, the primary pathology was respiratory distress syndrome. The morbidity and perinatal mortality (fetal and neonatal death) was studied in four publications with total of 1 430 deaths, 1993-2002, 68.65 % were the pre-term births. The impact of pre-term birth in maternal morbidity assessed by antenatal hospitalization in a sample of 256 pregnant years 1991-1993, was associated with 23.4 % and a population of 1 326 pregnant women hospitalized contributed 25.72 % with pre-term labor. Genomic medicine is shown as a novel alternative to pre-term birth with advanced technology, in knowledge etiology, early diagnostic and therapeutic resources and possible preventive actions futuristic. We conclude that pre-term birth involves high perinatal morbidity and mortality figures, contributed mainly by respiratory distress also affects maternal morbidity. Genomic medicine is looming, with promising hopes etiopathogenic and behavior. Meanwhile, we must emphasize prevention programs and improved neonatal care.

Keywords: Preterm birth. Preterm labor. Perinatal morbidity and mortality. Maternal morbidity. Genomic medicine.

INTRODUCCIÓN

El parto pre-término es el problema clínico patológico más importante que enfrenta la perinatología contemporánea. Se ha constituido en un verdadero reto para la medicina moderna, obstetricia, pediatría y medicina perinatal.

Se define el parto pre-término como aquel que sucede antes de las 37 semanas completas o 259 días de gestación. Es un determinante importante de mortalidad y morbilidad neonatal, además tiene consecuencias adversas a largo plazo para la salud (1-3). Por otro lado, también se evidencia mayor tasa de parálisis cerebral, déficit sensorial, dificultad de aprendizaje y enfermedades respiratorias en comparación con niños nacidos a término. Debemos tener en cuenta que la morbilidad asociada con el nacimiento prematuro a menudo se extiende a la vida posterior, dando como resultado enormes limitaciones físicas, psicológicas y costos económicos (4,5). Las estimaciones indican que cada año nacen 13 millones de neonatos prematuros, de los cuales mueren un millón anual. En 2009 las erogaciones que Estados Unidos de América tuvieron solo en términos de gastos médicos, educativos y pérdida de

productividad asociada con el nacimiento prematuro fueron más de 26,2 billones de dólares (6).

De todas las muertes neonatales tempranas las que ocurren en los primeros 7 días de vida que no se relacionan con malformaciones congénitas, el 28 % se deben a parto pre-término (7). Las tasas de parto prematuro se ha informado que van desde 5 % a 7 % de los nacidos vivos en algunos países desarrollados, pero se calcula que son aún mayores en los países en desarrollo (8); estas cifras parecen ir en aumento (9). Si nos referimos a los detalles antenatales del parto prematuro actualmente no son totalmente conocidos, aunque la etiología se considera multifactorial. Sin embargo, no está claro si los resultados del nacimiento prematuro es producto de la interacción de varias causas, o el efecto independiente de cada una. Entre los factores etiológicos relacionados con el parto prematuro incluimos a las condiciones médicas de la madre o del feto, infecciones, las influencias genéticas, exposición a riesgos ambientales, tratamientos de infertilidad, factores socioeconómicos y prematuridad iatrogénica (9).

Se estima que cerca del 45 %-50 % de los nacimientos prematuros son idiopáticos, 30 % son prematuros relacionados con la ruptura de membranas (RPM) y otro 15 %-20 % se atribuyen a la indicación médica electiva o partos prematuros electivos (10,11). Los cálculos de la incidencia de parto prematuro, de ser posible, deben implicar su clasificación correcta previa. Así tenemos, el espontáneo frente al inducido, esto es esencial para la determinación exacta de la incidencia a fin de fundamentar las políticas y programas sobre las intervenciones para reducir el riesgo de parto prematuro.

Los índices de nacimientos prematuros disponibles en algunos países desarrollados, como el Reino Unido, Estados Unidos y los países escandinavos, muestran un aumento espectacular en los últimos 20 años (6,12). Los factores que posiblemente contribuyen a explicar esta tendencia al alza, aunque no completamente, son las crecientes tasas de nacimientos múltiples, un mayor uso de técnicas de reproducción asistida, el aumento de la proporción de nacimientos entre las mujeres mayores de 34 años de edad y los cambios en las prácticas clínicas, tales como un mayor uso de la cesárea electiva. Los cambios en las definiciones de la pérdida fetal, muerte fetal y muerte neonatal temprana también puede haber contribuido a los aumentos sustanciales en las tasas de partos prematuros registrados en los países desarrollados en los últimos dos décadas (13,14).

Para América Latina y el Caribe la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) (15), ha dado a conocer que anualmente ocurren doce millones de

nacimientos, de estos cerca de 400 000 mueren antes de los cinco años de vida, 270 000 fallecen antes del primer año, y de estos últimos, 180 000 lo hacen durante el primer mes de vida. Además señalan que la mortalidad neonatal alcanza el 60 % de las muertes menores de 5 años y tiene la característica de ser abatible con acciones simples y económicas; por otra parte, se estima que la tasa de mortalidad neonatal es de 15 por mil nacidos vivos (16). Para Venezuela las cifras oficiales del Ministerio de Salud en los últimos diez años (1996- 2005), muestran cifras que oscilan entre 13,8 a 10,8 por mil nacidos vivos (17).

La mortalidad neonatal está estrechamente asociada al neonato prematuro, es su principal causa; además, deben tomarse en cuenta los efectos que tiene en la morbilidad a corto y largo plazo. Por lo referido hacemos énfasis que detrás de todo está el parto pre-término con su ignorada etiopatogenia que nos conduce a una importante problemática perinatal, se le señala responsable de casi el 70 % de la morbi-mortalidad perinatal (18).

Estudiosos venezolanos que han investigado esta enigmática y lesiva noxa, entre ellos obstetras, perinatólogos, pediatras y neonatólogos, de manera global concuerdan que se trata de una entidad de difícil ataque por los diversos factores relacionados y que a pesar de los adelantos modernos en su atención, sigue siendo muy alta su morbi-mortalidad perinatal (19-35).

La hospitalización antenatal sirvió de base para la vigilancia de las complicaciones severas de las embarazadas en el programa “Población Sana 2000: objetivos de promoción nacional de salud y prevención de enfermedades” en Estados Unidos (36). Una baja relación de las admisiones antenatales en comparación a los partos, es un indicador de la calidad de asistencia obstétrica que se presta y del grado de bienestar materno-fetal (37).

En esta oportunidad nos hemos propuesto nuevamente analizar el parto pre-término para conocer su repercusión en la morbimortalidad perinatal y la morbilidad materna producto de una línea de investigación propia de 32 años, y finalmente conocer los alcances de la medicina genómica sobre esta severa entidad perinatal.

MATERIAL Y MÉTODO

El Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” de Puerto Cabello en el Estado Carabobo, tiene el Departamento Clínico Integral de la Costa, Facultad Ciencias de la

Salud, Universidad de Carabobo. Allí se tiene como área prioritaria de investigación: la epidemiología y medicina perinatal, y como línea de investigación central: la epidemiología perinatal.

Una de las patologías perinatales que más efectos deletéreos causa sobre la gestación es el “parto prematuro o parto pre-término”, es por ello que se ha justificado mantener una observación y seguimiento permanente en el tiempo al incluirla en nuestras investigaciones. A los efectos de los objetivos de este nuevo trabajo se realiza una revisión sistemática y se analizan las publicaciones que sobre esta entidad se han originado en este hospital desde 1970 a abril 2010.

Para estimar la incidencia del parto pre-término y la repercusión sobre la mortalidad perinatal, analizamos las publicaciones epidemiológicas relacionadas (38-43), para obtener su participación en la mortalidad perinatal (fetal y neonatal) (44-47); en lo referente a su aporte a la morbilidad materna, analizamos las divulgaciones que emplean como indicador a la hospitalización materna antenatal (48,49). Y finalmente se revisó la literatura mundial para conocer los alcances de la medicina genómica sobre esta entidad perinatal, para ello se hizo una búsqueda de bibliografía relevante relacionada entre el parto pre-término, parto prematuro y la medicina genómica, en las bases de datos médicos de internet (Pub Med, EMBASE, POPLINE, LILACS, SciELO), COCHRANE LIBRARY, WHO documents y búsquedas seleccionadas Google. De estas la más productiva fue la Pub Med, quien reportó 83 624 artículos entre junio 1982 a abril 2010, de los cuales 1 261 estaban asociados al embarazo (1,5 %).

Todo el material conseguido se resume en los cuadros estadísticos correspondientes. Luego se le realizó el análisis adecuado al caso.

RESULTADOS

I. Impacto de parto pre-término en medicina perinatal.

Incidencia y morbimortalidad perinatal.

Encontramos dos trabajos que determinaron la incidencia del parto pre-término, el primero reporta 412 casos de un total 7 940 nacimientos en el lapso 2003-2005 (41), lo que significa un 5,18 %, y el segundo estudió 224 casos de un total de 6 988 nacidos en el lapso 2005-2007 (43), encontrando incidencia de 3,2 %; en suma, esto corresponde a un total de 636 pre-término de un total de

14 924 nacimientos en cinco años, lo que da una incidencia porcentual promedio de 4,19 del total de nacidos (Cuadro 1).

Cuadro 1

Parto pre-término. Incidencia			
Lapso y (referencia)	Casos	Nacimientos	Incidencia %
2003-2005 (41)	412	7 940	5,18
2005-2007 (439)	224	6 988	3,2
Totales	639	14 928	Promedio 4,19

El parto pre-término y su repercusión en la morbi-mortalidad perinatal se resume en el Cuadro 2. Podemos observar que hallamos cuatro series que expresan lo referido, totalizan 1 441 casos que abarcan el período 1991-2007 (39-41,43). El análisis global de estos cuatro trabajos revela que la morbilidad promedia una incidencia en siete años de 27,79 %, la mortalidad perinatal 38,18 %, la mortalidad fetal 21,66 %, la mortalidad neonatal 15,62 %. Se destaca que la causa o patología primaria de estos indicadores de salud fue el síndrome de insuficiencia respiratoria.

Participación del parto pre-término en la mortalidad perinatal (muerte fetal y neonatal).

En el Cuadro 3 se presenta la participación del parto pre-término en la mortalidad perinatal (muerte fetal y neonatal). Es de observar que encontramos cuatro

series que resumen este aspecto (45 -47), y que globalizan 1 430 casos durante el período 1993-2002. El análisis revela que de ese total en siete años el 68,65 % fueron partos pre-término.

II. Aporte del parto pre-término en la morbilidad materna (Hospitalización antenatal).

El aporte del parto pre-término en la morbilidad materna se muestra a través de la variable hospitalización antenatal, la cual se presenta en el Cuadro 4. La primera columna resume los resultados del estudio de una muestra de 256 gestantes hospitalizadas antenatalmente por razones distintas del parto durante los años 1991 a 1993 (48). Observamos que la primera patología que obligó a su ingreso fue la preeclampsia con 52,5 %, seguida de la amenaza de parto pre-término 23,4 %. En la segunda columna se presentan los resultados de otro estudio (49), en una población de 20 343 nacimientos, en la que se refiere que 1 326 embarazadas se hospitalizaron en el lapso 2000-2003. Se evidencia que hubo una razón de 6,5 casos hospitalizados antenatalmente por cada 100 nacimientos en cuatro años, liderando el ingreso hospitalario en esta oportunidad la amenaza de parto prematuro con 25,72 %.

Alcances de la medicina genómica en el parto pre-término

¿Qué nuevas alternativas se vislumbran para afrontar el parto pre-término como gran reto de la medicina moderna y específicamente el campo de la medicina perinatal?

Cuadro 2

Parto pre-término y repercusión en la morbi-mortalidad perinatal

Estadística % (Referencia)	1991-1993 Casos 324 (39)	1995-1999 Casos 281 (40)	2003-2005 Casos 412 (41)	2005-2007 Casos 224 (43)	Total casos 1 441 Promedio
Morbilidad neonatal	22,37	21,3	26,45	41,07	27,79
Mortalidad perinatal	44,63	29,89	40,04	-	38,18
Mortalidad fetal	28,40	13,06	23,54	-	21,66
Mortalidad neonatal	16,23	16,83	16,50	12,95	15,62
Causa determinante	SIR	SIR	SIR	SIR	SIR

SIR: Síndrome insuficiencia respiratoria.

PARTO PRETÉRMINO

Cuadro 3

Participación del parto pre-término en la mortalidad perinatal

Estadística (Referencia)	Muerte fetal 1993-1997 N 421 (46)	Muerte fetal 1998-2002 N 304 (47)	Muerte neonatal 1993-1997 N 401 (44)	Muerte neonatal 1998-2002 N 282 (45)	Total casos 1 430 Promedio
Parto pre- término	62,9	79,09	58	74,64	68,65

Cuadro 4

Aporte del parto prematura en la morbilidad materna
(hospitalización antenatal)

Estadística % (referencia) N 256 muestra	Hospitalización antenatal 1991-1993 (48) N 1 326	Hospitalización antenatal 2000-2003 (49)
Incidencia* Patología de ingreso %	Toxemia 53,5 APP 23,4	6,42 APP 25,72 Toxemia 14,5

*Incidencia por cada cien nacidos. APP: amenaza de parto prematuro

La medicina genómica es una nueva disciplina médica que ha emergido como consecuencia de la identificación de la secuencia del genoma humano (50,51), además del descubrimiento acelerado de nuevos genes asociados a la patología humana y del desarrollo de nuevas tecnologías, como los micro-arreglos o micro-matrices de DNA (ácido desoxirribonucleico), que permiten explorar en forma masiva las alteraciones estructurales o funcionales de los genes. La medicina genómica aborda las enfermedades en base a los defectos estructurales o funcionales de los genes, y está cambiando el paradigma de estudiar los genes en forma aislada, implica explorar redes de genes involucrados en procesos celulares y enfermedades. Las alteraciones de los genes no solo se presentan en las enfermedades hereditarias, sino también en las enfermedades adquiridas producidas por factores ambientales y en las enfermedades complejas, en las que participan factores genéticos y ambientales.

El abordaje genómico de la patología humana tiene implicaciones, no solo en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, sino en el

diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma. La actual nomenclatura de las “ciencias ómicas” incluye la genómica para las variantes de ADN, transcriptómica de la ARNm, la proteómica de las proteínas, y metabolómica para los productos intermedios del metabolismo. Otra disciplina en cuestión, es la medicina farmacogenómica. Los dos grandes adelantos que han hecho posibles estos conocimientos son los avances tecnológicos que permiten examen simultáneo de miles de los genes, las transcripciones y las proteínas, etc., con técnicas de alto rendimiento y herramientas analíticas para obtener información (52).

Además, como la mayoría de las alteraciones genéticas se basan en cambios estructurales (DNA) o funcionales (RNA) de los ácidos nucleidos y las proteínas, pueden ser abordadas y estudiadas con la tecnología genómica y proteómica. El estudio del genoma (genómica) y las proteínas que codifica (proteómica) hará posible localizar y entender la función de cada gen, identificar el polimorfismo genético y los perfiles de expresión genética asociados a situaciones fisiológicas y enfermedades específicas (52,53).

Estos nuevos conocimientos de la medicina genómica se han hecho presentes en el campo de la medicina reproductiva y diversas autores e instituciones la han visto como alternativas válidas ante las patologías propias de esta área de la medicina, así tenemos que la ha llamado la “revolución genética”, y desde ya advierten la conveniencia de nuevos aspectos a cuidar en la ética de la obstetricia y ginecología (54). Otros han enfatizado lo relativo a la utilidad del diagnóstico molecular y terapia en estas especialidades (55), incluso la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO), en 2009, a través de su comité de ética, la cual señala las obligaciones de los profesionales con las pruebas

de la genómica y proteómica en seres humanos (56).

Uno de los investigadores que universalmente ha investigado el parto pre-término con mayor énfasis y ha buscado la utilidad de la medicina genómica en la medicina perinatal, es el Profesor Roberto Romero y su grupo, Jefe del Servicio de Investigación de Perinatología del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano en Estados Unidos (57,58). El ha sustentado la conveniencia del empleo de la medicina genómica en el parto pre-término por la compleja etiopatogenia que presenta. Así tenemos, que las características del parto pre-término, como las de otras patologías de la medicina perinatal (preeclampsia, rotura prematura de membranas, restricción de crecimiento fetal, etc.), se presenta como un *síndrome*, más que como una entidad específica causada por un proceso patológico. En efecto, actualmente se sabe que tiene etiología múltiple y en consecuencia fisiopatologías distintas y complejas, por otra parte, las contracciones uterinas y el parto pre-término se expresa como *respuesta a un insulto intrauterino* como puede ser una infección, etc. Otro detalle, es que se trata de un *proceso crónico*, es decir, tiene una fase sub-clínica larga que permite una intervención diagnóstica o terapéutica. Por todo lo antes referido ha llamado a aplicar las técnicas de la biología en el campo de la perinatología y de esta manera definir los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el nivel molecular y celular. Solo así podemos aspirar a desarrollar programas efectivos de detección, los cuales utilizarían pruebas invasivas o no, para identificar a las madres que podrían desarrollar parto prematuro, con suficiente antelación para permitir la intervención de prevención y no solo la manifestación clínica de la enfermedad por los daños que a largo plazo puede causar (57,58). A esos mismos conceptos y aseveraciones han llegado otros investigadores quienes señalan a la medicina genómica y como buena herramienta de investigación y lucha ante el parto pre-término y patologías similares (59-62).

¿Cuáles son los resultados preliminares de la investigación genómica en relación al parto pre-término?

A la luz de este momento, los resultados de las investigaciones valederas en este campo no se tienen más de cinco años de trabajos publicados, las mismas están actualmente asentando los conocimientos y profundizando otros, es decir, están en pleno desarrollo y ejecución. Frecuentemente aparecen reportados diversos bio-marcadores que son detectados en los

diversos fluidos y tejidos de las gestantes, en la orina y líquido amniótico se han descrito más de 250, lo cual hace muy prolija la revisión de la literatura al respecto; en abril del año pasado en Grecia se celebró el III Congreso Internacional de la Sociedad Helénica Proteómica (63), lo titularon “De la investigación proteómica a la clínica”, ellos planearon que la identificación de los bio-marcadores necesitaba una esencial validación, la cual debería ser de alta calidad y sensibilidad, esto debería abarcar a los métodos, además señalaron que es conveniente la combinación de técnicas, incluyendo la preparación de las muestras, microinformática y mantener un estándar de profundidad de análisis y evaluar efectividad de los bio-marcadores descubiertos. Esto nos señala que debemos ser cuidadosos con la interpretación de lo publicado hasta el momento. El Dr. Romero y sus colegas han dado a conocer una excelente síntesis de lo obtenido en investigaciones empleando biotecnología de alto rendimiento (genómica, proteómica, transcriptómica y metabolómica) para entender el síndrome de parto prematuro (52). En ese artículo revisan los datos de la genómica al examinar los factores predisponentes del parto prematuro, la transcriptómica para determinar los cambios en el mRNA en los tejidos reproductivos relacionados con el trabajo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas, a la proteómica para identificar las proteínas expresadas diferencialmente en el líquido amniótico de mujeres con trabajo de parto prematuro, y la metabolómica para identificar las huellas del metabolismo de las mujeres con trabajo de parto prematuro, probabilidades de parto prematuro y los partos a término; ellos creen que la campos genómicos y proteómicos son los componentes que más futuro tendrán (64). Un ejemplo es la detección o determinación de la metaloproteinasa de matriz 8, que es una neutrófilo colagenasa humana, la cual es liberada de los gránulos secundarios de las células polimorfo nucleares en respuesta a los estímulos quimio-tácticos durante la inflamación. Si ocurre un dramático incremento en el líquido amniótico, este componente interviene de alguna manera en la degradación del conectivo y la contracción uterina. Pues bien, se ha simplificado la técnica de detección con un dispositivo portátil utilizable al lado de la cama de la paciente, de sencilla interpretación, con resultados en 15 minutos y con posibilidad de diagnosticar inflamación intra-amniótica con membranas íntegras con sensibilidad de 95 % y especificidad de 93 % (65).

A manera de mostrar como evoluciona esta expansiva área del conocimiento médico exponemos una selección de bio-marcadores moleculares de

PARTO PRETÉRMINO

la proteómica y genómica dados a conocer en los últimos meses, que están relacionados con el trabajo de parto pre-término (TPP), inflamación/infección intra-amniótica (IAI), rotura prematura de membranas

pre-trabajo pre-término (RPMPP), parto pre-término espontáneo con membranas íntegras (PPEMI), (66-72), que resumimos en el Cuadro 5.

Cuadro 5
Parto pre-término. Proteómica y genómica

Proteoma, año, referencia	Función
Aquaporin 9mRNA, 2009 (66)	TPP; RPMPP; IIM
Hb Fetal, 2009 (67)	>Hb en RPMPP y PPEMI, no IAI
Antígeno G leucocitario, 2009 (68)	>TPP >IAI
Fragmento Bb complemento 2009 (69)	>IAI
PIG, sVEGFR-1	
sEng y sVEGR-2, 2009 (70)	PPEMI
Visfatin, 2009 (71)	>IAI: TPP
sStrem, 2010 (72)	>IAI; S: 72 % E: 89 %

TPP: trabajo parto pretérmino
IAI: inflamación/infección intraamniótica
RPMPP: rotura prematura de membranas pretrabajo pretérmino
PPEMI: parto pretérmino espontáneo con membranas íntegras

DISCUSIÓN

Si queremos resumir las características del parto pre-término pudiéramos decir que se trata de un problema perinatal irresoluto, lo avala el hecho de tener una incidencia elevada con cifras entre 5 %-12,5 % de los nacimientos (6,8,12), que ha mantenido su vigencia en el tiempo, con alta repercusión perinatal, hasta el 70 % de morbilidad y mortalidad feto-neonatal (16,18), además de secuelas neurológicas y otras a largo plazo; como si fuera poco su etiopatogenia no es totalmente conocida, hasta el 40 %-60 % se desconoce (91-11), se le asignan factores múltiples, a veces sumatorios, cruzados y controversiales; en consecuencia su diagnóstico es incierto, no específico y difícil. Y que decir de su tratamiento, es sintomático en la mayoría de los casos, ocasionalmente etiológico y empírico a veces.

El hospital en el cual laboramos, el “Dr. Adolfo Prince Lara”, tiene carácter regional, atiende un área de influencia de 300 mil habitantes de los Distritos Puerto Cabello y Mora del Estado Carabobo, en ese centro funciona el Departamento Clínico Integral de la Costa, de la Universidad de Carabobo; en el Departamento de Obstetricia y Ginecología se lleva

a cabo la labor docente correspondiente, se ejecuta un programa de investigación clínica aplicada. Como hemos referido en la sección de material y métodos de este trabajo, el parto pre-término ha sido una de las patologías a la que se le mantiene una vigilancia permanente, y se le ha dado la prioridad en el proceso docencia aprendizaje, esto también es valioso en la asistencia médica obstétrica-pediátrica de pacientes, la atención es acorde a los conocimientos de la medicina perinatal. Los resultados de este trabajo muestran que la incidencia del parto pre-término encontrada luego de 14 928 nacimientos durante el quinquenio 2003-2007, datos obtenidos de dos publicaciones (41,43), fue de 4,19 %, la cual está dentro del rango de la bibliografía publicada (6,8,12,33,35), aunque reconocemos que la cifra real debe ser mayor, esto lo referimos por los sub-registros que frecuentemente presentan las estadísticas de nuestros hospitales.

Con todo este marco de referencia y con sobrada razón la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha publicado en enero 2010, un interesante trabajo titulado: “Incidencia mundial del parto pre-término: una revisión sistemática de morbilidad y mortalidad”

(73). Este estudio presenta un análisis de las cifras de nacimientos prematuros en todo el mundo en un esfuerzo por comprender el alcance global de este problema de salud pública, entender bien las estrategias de evaluación existentes y el mapa de la distribución regional de los nacimientos prematuros. Han estimado que 9,6 % de los partos fueron pre-término en 2005, esto se traduce en aproximadamente 12,9 millones nacimientos catalogados como prematuros, aproximadamente el 85 % de esta carga se concentra en África y Asia, donde 10,9 millones partos fueron pre-término, alrededor del 0,5 millones de nacimientos prematuros se produjo en Europa y el mismo número en América del Norte, mientras que 0,9 millones se produjeron en América Latina y el Caribe, las cifras más altas de los nacimientos prematuros se produjeron en África y América del Norte, con un 11,9 % y 10,6 % respectivamente,. Europa, tuvo la tasa más baja, el 6,2 %. Hemos elaborado un cuadro resumen con lo mencionado (Cuadro 6).

Cuadro 6

Partos pre-término. Incidencia y cobertura, estimados por regiones geográficas

Región/subregión	Partos prematuros N miles	Incidencia %	Cobertura estimada %
Mundial	12 870	9,6	85,8
África	4 047	11,9	72,7
Asia	6 907	9,1	90,9
Europa	466	6,2	94,8
LA y el Caribe	933	8,1	79,3
América del Norte	480	10,6	100
Oceania	36	6,91	

SBack, Wojdyla D, Say L, Betran A, Materialdi M, Requejo J, Rubens C, Menon R, Van Look P: The worldwide incidence of the preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull 31. World Health organ 2010;88:31-38.

En su análisis demuestran que el nacimiento prematuro es un problema de salud perinatal en todo el mundo, no solo en términos de mortalidad asociada, sino también con respecto a la morbilidad a corto y largo plazo y las consecuencias financieras para los sistemas de atención de la salud. Las incidencias más altas se observan en América del Norte y África, pero la carga en términos de números absolutos afecta desproporcionadamente a los países en

desarrollo, especialmente los de África y Asia meridional. Expresan que desafortunadamente, actualmente no existen medidas eficaces para el diagnóstico de trabajo de parto pre-término que resulta en el nacimiento prematuro y en ausencia de intervenciones efectivas para la prevención temprana. El uso de la tecnología moderna permitiría la supervivencia de muchos recién nacidos prematuros en los países desarrollados; así, el desarrollo de estrategias para mejorar el acceso a una atención eficaz en los países en desarrollo debe seguir siendo una investigación de alta prioridad para ser operacional. El desarrollo de estas estrategias dependerá de una mejor comprensión de la etiología del parto prematuro y para mejorar las estimaciones de la incidencia de parto prematuro en el plano nacional (73).

En relación con lo reportado en este trabajo relativo al parto pre-término y su repercusión en la morbi-mortalidad perinatal, tenemos datos extraídos de las cuatro series analizadas que incluyen 1 441 neonatos pre-término en un período de siete años (1991-2007) (39-41,43), y que muestran que la morbilidad promedio fue de 27,79 %, la mortalidad perinatal 38,18 %, la mortalidad fetal 21,66 %, y la mortalidad neonatal 15,62 %. Su análisis descriptivo nos permite señalar que son cifras elevadas en general, esto nos muestra una dura realidad, estamos atendiendo gestantes que tienen partos antes de que su niño esté en condiciones de madurez para realizar una vida biológicamente independiente, y por otra parte no tenemos los recursos para evitar en toda su magnitud esta anticipación de entrega de un nuevo ser a su madre. Sabemos que el uso de los corticosteroides, tecolíticos, incubadoras, sulfactan, etc., no han sido suficientes para evitar las secuelas a corto y largo plazo; este escenario no está muy lejano de lo señalado por la Oficina Panamericana de Salud (OPS) (16). Las principales causas de la mortalidad neonatal en América Latina y el Caribe son las infecciones (32 %), asfixia (29 %), prematuridad (24 %), malformaciones congénitas (10 %) y otras (5 %); como puede verse una de cada cuatro muerte neonatal se debe al parto pre-término. Hay más, esto también se presenta en los países desarrollados, donde ella es responsable del 60 %-80 % de las muertes neonatales sin malformaciones, y además es responsable de casi la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la mortalidad neonatal (74).

Un aspecto relevante de esta investigación corresponde a la participación del parto pre-término en la mortalidad perinatal (muerte fetal y neonatal) en todos los nacimientos del hospital; en esta fase del

trabajo pudimos consolidar cuatro series que poseían este dato (45-47), fueron 1 430 muertes de un período continuo de doce años (1993-2002), su análisis muestra que siete de cada diez muertes perinatales (68,65 %) eran nacimientos pre-término, esto nos demuestra fehacientemente la gran importancia que tiene esta patología en la medicina de hoy y particularmente en nuestro medio.

Hay un trabajo colaborativo que sobre este tema llevó adelante el Grupo de epidemiología y salud del niño y el departamento del desarrollo de la salud de niño y del adolescente de la Organización Mundial de la Salud (7), que incluyó los datos de 44 países con registros vitales (96 797 defunciones neonatales) y de 56 estudios (29 países, 13 685 defunciones neonatales) que cumplieron con los criterios de inclusión. Con base en 193 países, refieren entre las principales causas de muerte neonatal a nivel mundial al parto pre-término (28 %), casi uno de cada tres muertes neonatales, por supuesto que hubo una gran variación regional y hay que tener las reservas pertinentes a estas estimaciones.

Un aspecto importante del parto pre-término son las consecuencias que sobre la madre tiene la presencia anticipada de las contracciones uterinas y todo el cortejo de síntomas y signos que lo acompañan, que incluso la obligan a abandonar su hogar y demás actividades y la llevan a una hospitalización ante-parto forzosa. Esta variable se obtuvo de dos revisiones que sobre el tema se han realizado en este hospital, el primero corresponde a una muestra de 256 pacientes gestantes hospitalizadas antenatalmente (48), se encontró que uno de cada cuatro ingresos se debió a la amenaza del parto prematuro (23,45), igual cifra se consiguió en un trabajo mayor con 1 326 embarazadas (25,73 %), reportando una razón de 6,5 % de todos los nacimientos (49). La hospitalización antenatal fue empleada en Estados Unidos con el programa "Población Sana 2000: objetivos de promoción nacional de salud y prevención de enfermedades" (36); ellos consideran que si disminuyen las admisiones antenatales en comparación a los partos, se estaría prestando una asistencia obstétrica de calidad y se mejoraría el grado de bienestar materno-fetal (37). La morbilidad materna antenatal está representada por patologías físicas o psicológicas propias del embarazo, además de aquellas que son agravadas por la gestación; todas pueden afectar adversamente la salud de la embarazada y su feto. Las embarazadas hospitalizadas antenatalmente se consideran como *el primer indicador de morbilidad materna*.

La medicina genómica ha emergido como un

novedoso recurso para la medicina en general, se está sucediendo una migración con alternativas distintas, empleando un tecnología incomparable, usualmente de punta; nos referimos a avances diagnósticos y terapéuticos en patologías en las cuales nos hemos encontrado estancados en la lucha por vencerla, ejemplo tenemos en el cáncer, el cáncer colorrectal, donde el empleo de tecnología genética ha permitido conocer variedades de subtipos, y hacer un tratamiento más preciso (75,76), la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de colon ha sufrido un dramático cambio en la última década, luego de medio siglo de reinado absoluto del 5-fluorouracilo aparecen nuevas drogas y combinaciones que han triplicado la tasa de respuestas y la sobrevida, al impacto de estudios cooperativos bien diseñados en prevención y tratamiento se suma la integración de la biología molecular.

En el campo perinatal hay expansión de conocimientos que está en ascenso vertiginoso, si bien se necesitan estudios amplios, prospectivos, que llenen todos los requisitos de la medicina de las evidencias, hay algunas estrategias que pueden acortar el camino, una de ellas es que estos grandes centros de investigación tienen tiempo trabajando con redes mundiales colaborativas, y han recibido múltiples muestras que han sido empleadas en diversos trabajos, y con las cuales han constituido bancos de muestras biológicas y una base clínica de datos, muchas de estas muestras se han empleado en estudios previos de biología de la inflamación, homeostasis, regulación de la angiogénesis, factores de crecimiento, en no embarazadas, embarazos normales y embarazos con complicaciones, etc., ellos se han cuidado de recoger los consentimientos informados respectivos, un ejemplo son los Comité de Revisión Institucional de la Universidad Wayne State y el Eunice Kennedy Shriver, Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Estados Unidos, quienes aprobaron la recolección y utilización de muestras con fines de investigación.

El análisis e interpretación de los datos obtenidos con las técnicas de la medicina genómica, especialmente cuando se utilizan a gran escala, necesitan herramientas bio-informáticas. Durante los últimos años la genómica, la proteómica y la bioinformática se han desarrollado de forma sinérgica experimentando un desarrollo sorprendente que está aportando grandes avances a la medicina (77).

Los investigadores han planteado que las dos genómicas con mejor futuro como recursos útiles

en el manejo del parto pre-término son la genómica y proteómica (78,79), y esto se argumenta porque la tecnología se ha ido simplificando, esto lo vemos reflejado en la numerosa bibliografía mundial que reportan su uso.

No queremos con esta difusión de la medicina genómica crear falsas expectativas con relación a etiopatogenia del parto prematuro, pues ya en los años 80 se tuvo una gran esperanza con el descubrimiento de las funciones de las prostaglandinas en los procesos reproductivos, incluyendo la contracción uterina y la respuesta inflamatoria. En ese momento emergieron diversos marcadores bioquímicos, sin duda que fue un gran avance, pero al final resultó que eran un eslabón más de la intrincada entidad; en esta ocasión se han profundizado los eventos, y de una investigación clínica y laboratorial, se ha trasladado a la intimidad del mundo de la biología celular y molecular, gracias a los recursos de micro-tecnología desarrollados alrededor del genoma humano, han nacido los marcadores biológicos moleculares, con esto se estaría en la posibilidad de hacer diagnósticos y tratamientos precoces, incluso hasta llegar a medidas preventivas efectivas.

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión expresamos que el parto pre-término mantiene una incidencia elevada, la encontramos en 4,19%, es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal, esta situación implica importantes costes emocionales y económicos tanto para la familia involucrada como para la sociedad. Además aumenta el riesgo de enfermedad más adelante en la madre y su niño prematuro. La proporción de partos prematuros está aumentando en varias poblaciones. Su aporte en la morbilidad materna es importante. Las intervenciones de salud pública hasta ahora, han sido la única iniciativa relativamente beneficiosa en la prevención y el tratamiento, hay una urgente necesidad de estudios de investigación más amplios y grandes, con un enfoque que se centre más en esta complicada condición como un problema de salud pública. La población como objeto es un fundamento importante para una buena utilización de la medicina genómica y las nuevas técnicas de biología molecular y lo que pueden ofrecer en el futuro, y así podríamos aumentar nuestra comprensión de las vías fisiopatológicas del parto prematuro y dar origen a modalidades de tratamiento causales o específicos que sean aplicables a la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioral problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;85:23F-8.
3. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004;114:372-376.
4. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG.* 2005;112(Suppl 1):10-15.
5. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital in patient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics.* 2003;112:1290-1297.
6. PeriStats [online database]. White Plains, NY: March of Dimes; 2009. Disponible en: <http://www.marchofdimes.com/peristats/whatsnew>.
7. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol.* 2006;35:706-718.
8. Lawn JE, Cousens SN, Darmstadt GL, Bhutta ZA, Martines J, Paul V, et al. 1 year after The Lancet Neonatal Survival Series. Was the call for action heard? *Lancet.* 2006;367:1541-1547.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
10. Haas DM. Preterm birth in clinical evidence. Londres: BMJ Publishing Group; 2006.
11. Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, et al. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: Guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:107-118.
12. Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2006;118:1566-1573.
13. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: Delivering estimates in 190 countries. *Lancet.* 2006;367:1487-1494.
14. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30:8-15.

PARTO PRETÉRMINO

15. OPS. La salud neonatal en el contexto de la salud de la madre, el recién nacido y el niño para cumplir los objetivos de desarrollo del milenio de las Naciones Unidas. 2006. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/fch/ca/consejo.esp.pdf>
16. OPS/AIS. Situación de salud en las Américas. Indicadores Básicos 2005. Washington, DC, 2005.
17. Estadísticas del Ministerio Sanidad y de Desarrollo Social. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/GrafInfantil.pdf
18. Cabero L. Parto pretérmino. En: Cabero L, editor. Riesgo elevado obstétrico. Madrid: Masson S.A; 1996.p.47-95.
19. Oropeza P. La mortalidad infantil en Venezuela. Arch Venez Puer Pediat. 1943;5:807-813.
20. Arocha Luma C. Factor económico y prematuridad. Prensa Méd Venez. 1955;2:243.
21. Payares R. Aspectos del prematuro en Cardón. Arch Venez Puer Pediat. 1958;21:145-173.
22. Figueroa E. Protección institucional y domiciliaria del prematuro. Arch Venez Puer Pediat. 1961;24:73.
23. Agüero O. Fetal hemoglobin premature, term and prolonged pregnancies. Obstet Gynecol. 1962;19:257.
24. Díaz Quintero L, Gamboa J. Prematuridad en el Hospital Sagrada Familia. Bol Hosp Niños "J M de Los Ríos". 1965;7:340.
25. Sahagum Torres J. Enfermedades peculiares a la primera infancia y prematuridad. Rev Sanidad Asist Social. 1965;30:273.
26. Agüero O. Hematología del prematuro. Tribuna Méd. 1967;5(210):1.
27. Izaguirre L. Prematuridad. Mayéutica. 1970;1(8):36-50.
28. Agüero O, Aure M. Prematuridad espontánea e iatrogénica en la eclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 1974;34:365-368.
29. Muller G, Rodríguez A, Rodríguez A, Calpe R, León C, Monroy T. Parto prematuro. Rev Obstet Ginecol Venez. 1977; 37: 13-17.
30. Agüero O, Navarro L. Prematuros de muy bajo peso. Rev Obstet Ginecol Venez. 1988;48:197-199.
31. Medina L, Morantes A. Viabilidad del neonato prematuro y bajo peso en la Maternidad "Concepción Palacios". Rev Obstet Ginecol Venez. 1994;54:209-214.
32. Palmero M I, Pérez F, González R, Rojas R, García G. Citrato de cafeína en la apnea del prematuro. Rev Obstet Ginecol Venez. 2005;65:175-178.
33. Peña-Martí G, Barbato J, Betancourt Ch, Cala R, Douaihi H, Martí Carvajal A. Asociación entre prematuridad y embarazadas en edad avanzada. Rev Obstet Ginecol Venez. 2007;67:15-22.
34. Iglesias M, Samoro J, Casanova E, Uzcátegui U O. Parto pretérmino: valor predictivo del estriol salival, vaginosis bacteriana y longitud cervical. Rev Obstet Ginecol. 2007;67:143-151.
35. Manrique R, Rivero A, Magaly. Parto pretérmino en adolescentes. Rev Obstet Ginecol Venez. 2008;68:144-149.
36. Department of Health and Human Services (US), Public health service. Healthy people 2000: National health promotion and disease prevention objectives. Washington: Government Printing Office. p 377.
37. Little RE, Little AS, Chislovska N, Hulchiy OP, Monaghan SC, Gladen BC. Hospital admissions during pregnancy in two urban areas of Ukraine. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001;15:323-227.
38. Faneite P. Análisis quinquenal de 30 años la mortalidad perinatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000;60:23-25.
39. Faneite P, Álvarez N, Repilloza M. Factores epidemiológicos del parto prematuro. Rev Obstet Ginecol Venez. 1995;55:71-76.
40. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Faneite J. Prematurez: problema actual. Rev Obstet Ginecol Venez. 2001;61:157-161.
41. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez. Resultados perinatales. Rev Obstet Ginecol Venez. 2006;66:213-218.
42. Faneite P, Gómez R, Guninad M, Faneite J, Manzano M, Marti A, et al. Amenaza de parto prematuro e infección urinaria. Rev Obstet Ginecol Venez. 2006;66:1-5.
43. Faneite P, Rodríguez F, Rivera C, Faneite J, Duque J. Estado neonatal en prematurez. Rev Obstet Ginecol Venez. 2008;68(4):222-227.
44. Faneite P, Rivero R, Montilla A, Ojeda L, Galíndez A. Análisis de mortalidad perinatal: I. Mortalidad neonatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000;60:81-84.
45. Faneite P, Linares M, Faneite J, Gómez R, Sablone S, Guedez J, et al. Mortalidad neonatal: gran reto. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004;64:129-132.
46. Faneite P, Galíndez J, Ojeda L, Montilla A, Rivero R, Orozco F. Análisis de la Mortalidad Perinatal (1993-1997). I. Mortalidad Fetal. Rev Obstet Ginecol Venez. 1999;59:245-249.
47. Faneite P, González M, Faneite J, Meneses W, Álvarez L, Linares M, et al. Actualidad en mortalidad fetal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004;64:77-82.

48. Faneite P. Hospitalización antenatal. Importancia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1995;54:17-20.
49. Faneite P, González M, Menezes W, Faneite J, Fernández A, Rivera C, et al. Incidencia y morbilidad en embarazadas hospitalizadas por patología antenatal entre 2000 y 2003 en el Hospital Distrital de Puerto Cabello, Venezuela. *MÉDICAS UIS* 2006;19(3):83-87.
50. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409:860-921.
51. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton G, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
52. Romero R, Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic J, Friel L, Erez O, et al. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(Suppl. 3):118-135.
53. Biggio J, Christiaens I, Katz M, Menon R, Meriardi M, Morken N, et al. A call for an international consortium on the genetics of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:95-97.
54. Adams K, Cain JM. The genetic revolution: New ethical issues for obstetrics and gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16:745-756.
55. Beckmann MW, Strick R, Strissel PL, Fasching PA, Oppelt P, Pöhls UD, et al. Aspects of molecular diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3:279-287.
56. Milliez J. Professional obligations related to developments in genomics and proteomics in human testing. FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107:79-82.
57. Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic J, Mazaki-Tovi S, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(Suppl 2):5-23.
58. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22:636-639.
59. Kralj M, Kraljević S, Sedić M, Kurjak A, Pavelić K. Global approach to perinatal medicine: Functional genomics and proteomics. *J Perinat Med.* 2005;33:5-16.
60. Esplin MS, Varner MW. Genetic factors in preterm birth: The future. *BJOG.* 2005;112(Suppl 1):97-102.
61. Choolan M, Narasimhan K, Kolla V, Hahn S. Proteomic technologies for prenatal diagnostics: Advances and challenges ahead. *Expert Rev Proteomic* 2009;6:87-101.
62. Gravett M, Rubens C, Nunes T, and the GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010;10(Suppl 1):2.
63. Tsangaris G. From proteomic research to practice clinical. *Expert Rev Proteomic.* 2009;6:235-238.
64. Bujold E, Romero R, Kusanovic J, Erez O, Gotsch F, Chaiworapongsa T, et al. Proteomic profiling of amniotic fluid in preterm labor using two-dimensional liquid separation and mass spectrometry. *J Matern Neonatal Med.* 2008;21(10):697-713.
65. Nien JK, Yoon BH, Espinoza J, Kusanovic JP, Erez O, Soto E, et al. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1025-1030.
66. Mitta P, Romero R, Mazaki-Tovi S, Tromp G, Tarca A, Kim Y, et al. Fetal membranes as an interface between inflammation and metabolism: Increased Aquaporin 9 expression in the presence of spontaneous labor at term and chorioamnionitis. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22:1167-1175.
67. Vaisbuch E, Kusanovic J, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Jai Kim CH, et al. Amniotic fluid fetal hemoglobin in normal pregnancies and pregnancies complicated with preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(5):388-397.
68. Kusanovic J, Romero R, Jodicke C, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, O Erez O, et al. Amniotic fluid soluble human leukocyte antigen-G in term and preterm parturition, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22:1151-1166.
69. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Soto A, et al. Fragment Bb in amniotic fluid: Evidence for complement activation by the alternative pathway in women with intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(10):905-916.
70. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic J, Mittal P. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: Evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(12):1122-1139.
71. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Chaiworapongsa T. Maternal plasma visfatin in preterm labor. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(8):693-704.

72. Kusanovic J, Romero R, Chaiworapongsa T, Mittal P, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, et al. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Neonatal Med.* 2010;23(1):34-47.
73. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran A, Merialdi M, Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull 31, World Health Organ.* 2010;88:31-38.
74. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004;329:675-678.
75. Jankilevich G. La genómica llega a la clínica en el cáncer de colon. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39:81-84.
76. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonler DJ, et al. N. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *Engl J Med.* 2008;359:1757-1765.
77. Buhimschi CS, Weiner CP, Buhimschi IA. Proteomics, part II: The emerging role of proteomics over genomics in spontaneous preterm labor/birth. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:543-553.
78. Nesin M. Genetic basis of preterm birth. *Front Biosci.* 2007;12:115-124.
79. Buhimschi CS, Rosenberg VA, Dulay AT, Thung S, Sfakianaki AK, Bahtiyar MO, et al. A multidimensional system biology: Genetic markers and proteomic biomarkers of adverse pregnancy outcome in preterm birth. *Am J Perinatol.* 2008;25:175-187.

TRABAJOS ORIGINALES

Gac Méd Caracas 2010;118(4):304-316

Desarrollo de la competencia médica para el ejercicio profesional en centros ambulatorios*

Dra. Evelyn Roa de Rojas

e-mail: evelynroa2004@yahoo.es

Tutor: Dr. Juan F. Pérez González

RESUMEN

El desarrollo de competencia, es una característica profesional que trasciende las aulas, y cuyo progreso se describe como un proceso continuo. En un grupo de médicos se planeó analizar el grado de identificación con aspectos de la competencia presentados “Modelo de tres círculos” y la opinión de los mismos sobre el contexto laboral donde se inician como profesionales, siguiendo un diseño cuantitativo-cualitativo. Participaron 296 médicos egresados de 8 universidades venezolanas (promedio

de egreso: 9 meses desviación estándar: 5,41 meses), laborando en ambulatorios rurales. Se utilizó un modelo descriptivo de la competencia que agrupa las actitudes, habilidades y conocimientos en 12 dominios, para elaborar dos cuestionarios validados llamados “dominios clínicos” de 95 ítems, y “dominios no clínicos” de 75 ítems, con un escalamiento tipo Likert de cinco puntos, con una confiabilidad aceptable (Alfa >0,75). Con el objeto de explorar las posibles variaciones entre diferentes subgrupos de la muestra de médicos, se consideraron las variables procedencia y universidad de origen. Para este fin se compararon los promedios de cada subgrupo en los puntajes totales de cada cuestionario mediante análisis de varianza o Kruskal Wallis, usando el programas SPSS versión 12.0 y Excel 2003. Los datos cualitativos relativos a opiniones sobre su experiencia laboral, se recogieron en 146 médicos mediante un cuestionario de preguntas abiertas, y un diario de campo, triangulando con tres informantes claves. Esta

* Extracto de la tesis doctoral presentada ante la Comisión de Estudios de Posgrado, Maestría y Doctorado Individualizado de la Universidad Central de Venezuela, como requisito para optar al título de Doctor en Ciencias Médicas, Mención Educación Médica. Caracas, noviembre 2008.

Recibido para publicación: 21/01/10.
Aceptado: 15/07/10.