

## Prematurez. ¿Quo Vadis?

Dr. Pedro Faneite\*

Miembro Correspondiente

e-mail: faneitep@cantv.net

### Impacto epidemiológico y respuesta oficial

La prematurez es la entidad clínica que más preocupa al área materno- infantil, es una noxa clínica con importante relieve en el bienestar feto-neonatal y a la cual el médico y la familia no desearían afrontar. Con grandes titulares vemos a diario, reportes donde la consideran como un verdadero reto para la medicina moderna, la obstetricia, la pediatría y la medicina perinatal. Por todo esto nos hemos propuesto presentar el estado actual del impacto epidemiológico, y las respuestas recientes de las instituciones oficiales médicas para enfrentarla, además del aporte de los padres de niños prematuros, familiares y comunidad civil organizada.

Diversas facetas del parto pre término se están analizando permanentemente, un aspecto interesante se refiere a su definición y sus secuelas; se ha aceptado ampliamente como definición al parto que sucede antes de las 37 semanas completas o 259 días de gestación (1), además se conoce que está íntimamente ligado con la mortalidad y morbilidad neonatal; esto a corto plazo, pero no podemos olvidar las otras consecuencias adversas a largo plazo para la salud, como son la mayor tasa de parálisis cerebral, el déficit sensorial, la dificultad de aprendizaje y las enfermedades respiratorias (2,3). Ahora bien, más recientemente

diversos investigadores han estado discutiendo la posibilidad de revisar el límite mayor, puesto que han visto que todavía suceden complicaciones respiratorias importantes en nacimientos con 37 y 38 semanas de gestación, aparte de que en ese momento acontecen procesos de madurez cerebral, determinantes (4,5). Es factible que en el desarrollo y vida adulta estas afecciones puedan llevar al paciente a limitaciones físicas, psicológicas y costos económicos elevados (6,7).

La sobrevida de los prematuros de muy bajo peso ha experimentado una mejoría significativa en las últimas décadas, debido principalmente a los avances en la medicina perinatal, al advenimiento de las unidades de cuidados intensivos neonatales, la introducción y el desarrollo de la ventilación mecánica, la incorporación de técnicas de monitoreo no invasivo, siendo el factor de mayor impacto en los últimos 20 años, el causado por el uso más prevalente de corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar y la introducción del surfactante exógeno.

En los últimos 25 años la vigilancia epidemiológica sobre la prematurez ha sido permanente, las investigaciones se han incrementado, y se ha convertido en tema constante y obligatorio de eventos científicos (8,9). Recientemente, se ha dado a conocer una publicación científica relacionada con el tema con suma solidez y respaldo institucional mundial, que recoge y resume lo más valioso, lleva el soporte de la Organización Mundial de la Salud

\*Coordinador del Comité de Mortalidad Materna y Perinatal de la Región Bolivariana. FLASOG.  
Coordinador de la Sección de mortalidad materna y perinatal. SOGV. Venezuela.

(OMS), *March of Dimes*, la Alianza para la salud de la madre, recién nacido y niños (PMNCH), y *Save the Children*. Su título: “Nacidos demasiado pronto: informe de acción global sobre nacimientos prematuros” (10); es el primer trabajo científico que presenta las estimaciones sobre tasas de nacimientos prematuros por país. En su elaboración participó un amplio grupo de 45 expertos multidisciplinarios internacionales de 26 organizaciones y 11 países, con más de 40 organizaciones de apoyo. Este informe fue producido en concordancia con la estrategia global para la salud de la mujer y los niños y los esfuerzos de cada mujer y cada niño, encabezados por el Secretario General de las Naciones Unidas (ONU), Ban Ki-moon.

En el mismo se expresa que 15 millones de nacimientos prematuros suceden cada año y continúan en aumento. Unos 1,1 millones de niños mueren por complicaciones relativas a esta patología, las tasas de parto pre término se presentan en los rangos de 5 % y 18 % en 184 países estudiados; además, el 80 % de estos nacimientos ocurren entre las 32-37 semanas de gestación y la mayoría de estos niños puede sobrevivir con atención esencial; se ha planteado que el 75 % de estas muertes pueden ser prevenidas sin cuidado intensivo, lo que significa que pueden sobrevivir sin una atención costosa, con tratamientos simples, comprobados y económicos, todo esto si las medidas preventivas estuvieran disponibles en todo el mundo. Es de destacar que hay 7 países que han reducido a la mitad su número de muertes por nacimientos prematuros en los últimos 10 años. Para lograr un avance global en la salud y supervivencia infantil que sobrepase las metas previstas para el 2015 debemos enfrentar los desafíos del parto prematuro. Las inversiones en la salud de la mujer, la madre y el cuidado al nacer reducirían las tasas de mortalidad perinatal y mejorarían los resultados, especialmente aquellos que son prematuros (10).

Finalmente, el informe incluye 30 nuevos compromisos con la iniciativa “Todas las mujeres, todos los niños: del compromiso a la acción”, liderada por el Secretario General de la ONU, relativos a la prevención de nacimientos prematuros y la atención que debe prestársele. La OMS se compromete a adoptar las siguientes medidas específicas: colaborar con los países para mejorar la disponibilidad y calidad de los datos sobre nacimientos prematuros; proporcionar análisis actualizados del nivel de nacimientos prematuros en el mundo y su evolución cada 3 o 5 años; colaborar con las entidades asociadas para investigar las causas de los nacimientos

prematuros, y analizar la eficacia y las estrategias de ejecución de las intervenciones para prevenir el parto prematuro y tratar a los niños prematuros; actualizar periódicamente las directrices clínicas para el manejo del embarazo y de las mujeres con síntomas o riesgo de parto prematuro, así como las relativas a la atención prestada a los niños prematuros, incluido el método de madre canguro, la alimentación de los recién nacidos con insuficiencia ponderal, el tratamiento de infecciones y de problemas respiratorios el seguimiento mediante atención domiciliaria; y crear herramientas que permitan mejorar las competencias de los profesionales sanitarios y evaluar la calidad de la atención prestada a los neonatos prematuros. Para nuestra región, Latinoamérica, se calcula que cada año se registran 10 800 nacimientos prematuros, con una incidencia promedio de 8,6 % (8).

### **Nuevos horizontes: llamado a la acción y agenda conjunta**

El producto de las investigaciones realizadas en las diversas facetas de la prematurez, ha conducido a catalogarla como un síndrome, todo en virtud de que son múltiples las vías etiopatogénicas reveladas, pero hay muchos detalles que permanecen desconocidos en proceso de análisis; en consecuencia, ha ido recibiendo la denominación de enfermedad compleja, tipificándose así a noxas patológicas de difícil comprensión, identificación, diagnóstico, tratamiento y prevención (11,12).

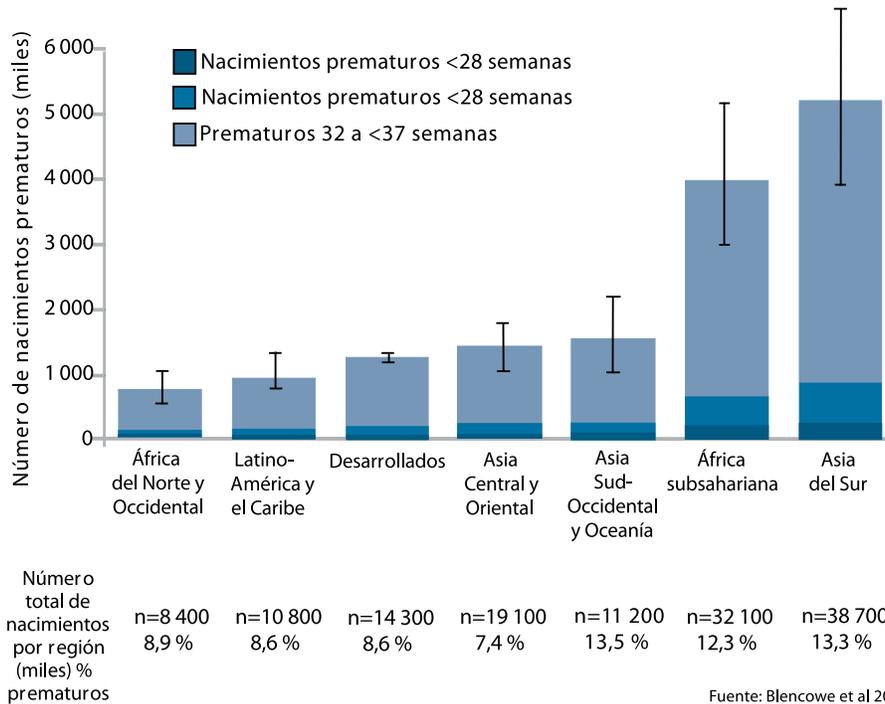
Ahora bien, vistos los severos efectos deletéreos en morbi-mortalidad perinatal en las últimas décadas que se van manteniendo en el tiempo, y una patología de difícil atención, se ha definido como calamidad mundial, constituyendo una verdadera crisis en salud. Estas circunstancias han llevado a que instituciones oficiales, investigadores, universidades y otras entidades médicas hayan buscado la unidad para integrar esfuerzos y un trabajo aliado.

Una de las más trascendentes manifestaciones de unidad e integración en acción conjunta en la medicina perinatal se mostró en la Conferencia Internacional sobre “Los nacimientos prematuros y muerte fetal” convocada por la Alianza Global para Prevenir la Prematuridad y Muerte Fetal (GAPPS), organizada por el Hospital de Niños de Seattle con el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates, *March of Dimes*, *Salvemos los niños*, OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y el Programa

para la Tecnología adecuada en Salud. Se celebró en 2009, más de 200 profesores e investigadores respondieron a la convocatoria, y se obtuvo como producto la elaboración de una Agenda Global de Acción, ella puso de relieve la necesidad de un sistema de clasificación para los partos prematuros que fuera integral, consistente y uniforme; fue así como se le encomendó ese trabajo a un grupo de investigadores conocedores del tema.

En efecto, recientemente, se ha dado a conocer el producto de tal esfuerzo. El primer trabajo se titula “Desafíos en la definición y clasificación del síndrome de parto prematuro” (13), el segundo “El síndrome de parto prematuro: cuestiones a tener en cuenta en la creación de un sistema de clasificación” (14), y el tercero “El síndrome de parto prematuro: un prototipo de clasificación fenotípica” (15). En el primer artículo de esta serie, se da a conocer el potencial beneficioso de un nuevo sistema de clasificación de parto prematuro, también se analizan las clasificaciones utilizadas hasta ahora, reconociendo sus deficiencias. En el segundo se

recaudaron muchas de las cuestiones que es necesario abordar y las decisiones que deben hacerse para crear un sistema de clasificación de ese tipo. En el tercero se presenta la propuesta de clasificación y cómo pudiera trabajarse en la práctica. Refieren que ella permitirá mejorar el entendimiento de las causas y elevar la supervivencia de este grupo poblacional, además será posible realizar intervenciones preventivas oportunas para cada fenotipo. Plantean realizar las pruebas clínicas correspondientes antes de adelantar una sugerencia definitiva e implementación a gran escala. Concluyen que luego de haber analizado las principales causas involucradas en la génesis del parto pre-término, conocer la nueva clasificación y forma de abordar la etiología desde un punto de vista fenotípico, en la cual no existe una causa única que explique todos los partos pre término, nos conduce a estudiar a cada paciente de forma individual, de igual forma escoger la terapéutica a emplear y dejar en el pasado una “receta mágica” para todas las pacientes.



Fuente: Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379 (9832):2162-2172 (8).

### Clasificación fenotípica

El fenotipo se puede definir como una característica o rasgo observable en un organismo, puede ser del tipo morfológico, de desarrollo, bioquímico, propiedades fisiológicas, o de comportamiento. Los fenotipos de una enfermedad son el resultado de la expresión de un gen del organismo, así como la influencia de los factores ambientales, como también a menudo las interacciones de ambos (15). En relación al nacimiento pre término, los factores ambientales pueden incluir, la exposición a organismos infecciosos, toxinas o eventos estresantes. Sin embargo, es extremadamente improbable que un gen único sea identificado como responsable de algunos casos de parto prematuro. Las inconsistencias que presentan los estudios genéticos podrían explicarse por la implicación de múltiples genes que conducen a una amplia gama de la expresión fenotípica.

Sobre la base de los conocimientos actuales, es difícil que se relacione una sola causa con la mayoría de los casos de nacimiento prematuro. Los autores, por tanto, han decidido que la clasificación por fenotipo sería más útil para los nacimientos prematuros. Sin embargo, debido a su heterogénea etiología, fisiopatología y secuencia del parto, el parto prematuro es un fenotipo complejo (16). Entendiendo los fenotipos específicos de manera universal en el síndrome de parto prematuro y conociendo sus causas, pueden desarrollarse las intervenciones preventivas correspondientes para cada fenotipo.

En referencia a las discusiones en los primeros 2 artículos de esta serie (13,14), donde se expresa una forma novedosa de afrontar esta patología, consideran como prematuro a cualquier nacimiento que se produzca después de 16 semanas de gestación y antes de término o 39 semanas de gestación, además incluyen los mortinatos y el término del embarazo distinto de los iniciados espontáneamente. La población total de los partos prematuros dentro del intervalo de embarazo referido anteriormente incluye los nacidos vivos, mortinatos, embarazos múltiples, embarazos inducidos, y los recién nacidos con malformaciones congénitas. La clasificación propuesta se basa en fenotipos clínicos que se definen con una o más de las características de la madre, del feto y de la placenta, la presencia o ausencia de signos de parto, y las diversas vías de parto. Esta clasificación no incluye los factores de riesgo de parto prematuro. Se ha adoptado el concepto de incluir únicamente las condiciones que se encuentran

durante el embarazo. Por ejemplo, el nacimiento prematuro previo se considera un factor de riesgo, y no un fenotipo del parto prematuro. Reconocen, que esta es una entidad compleja y que cuando ya un factor de riesgo se convierte en un fenotipo requiere una evaluación adicional.

Por otra parte, consideraron la posibilidad de reducir el número de categorías de fenotipo para simplificar su manejo, sin embargo, por ser esta la primera versión de la clasificación decidieron mantenerla igual, pues agrupar disminuiría la capacidad de tener una comprensión clara de la contribución de fenotipos específicos a la imagen global de parto prematuro y en última instancia obstaculizaría los esfuerzos para determinar causas y desarrollar intervenciones preventivas eficaces. Los autores de esta clasificación desean dejar claro que hasta que no se haga la validación y prueba en el terreno de esta nueva forma de ver esta patología no debemos tomar posiciones definitivas. Ya se tienen planificadas las diversas pruebas piloto en centros de salud; es probable que de esa experiencia se definan las frecuencias de cada fenotipo; además, más adelante con la experiencia recogida y resultados analizados se le harán ajustes para hacerla más útil.

Las organizaciones responsables de la salud en el mundo, las agencias intergubernamentales y gobiernos de todas las naciones, están urgidos de nuevas propuestas de investigación clínica en el campo aplicado que den un resultado efectivo en el control del parto prematuro a nivel global. Las investigaciones realizadas han profundizado aspectos etiopatogénicos íntimos de la entidad; pero a pesar de todo esto, ella mantiene su impacto negativo sobre la salud perinatal. Este nuevo enfoque de clasificación fenotípica abre una ventana y esperanza en la lucha contra este agente letal. Es probable que nos aporte elementos que sustenten medidas preventivas, acciones terapéuticas precoces que nos permitan disminuir la morbi-mortalidad debida a la prematurez.

### APORTES DE INSTITUCIONES NO OFICIALES

En diversas regiones del mundo se ha dado un paso al frente, a través de instituciones no oficiales, aportando acciones y estrategias propias en contra de la prematurez, o bien dan soporte a las instituciones oficiales. Es importante dar a conocer la distinguida y loable labor que se adelanta en los países europeos en la cual participan los padres y familiares de niños

prematuros, en los cuales, incluso ellos, han sido sus líderes y auspiciadores.

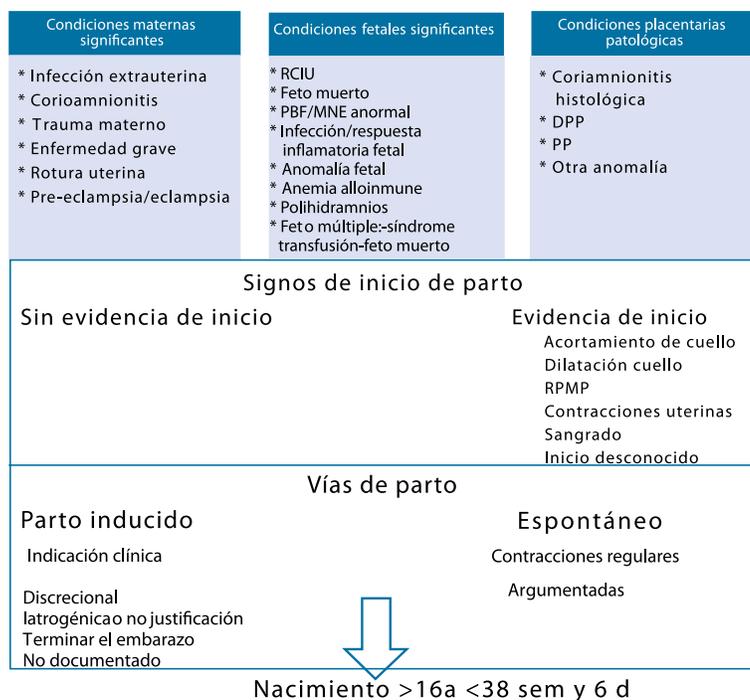
En Europa se fundó, en abril de 2008, la Fundación Europea para el cuidado de neonatos e infantes (EFCNI), organización que tiene como misión convertirse en la voz de los niños y niñas nacidos prematuramente o sus secuelas. Para ello reúnen padres, expertos y científicos con la meta de mejorar sus cuidados a corto y largo plazo. En la actualidad, la EFCNI cuenta con 23 asociaciones miembro, a través de su página de Internet dan a conocer todas sus bondades: <http://www.efcni.org>.

Un excelente ejemplo de esta fundación la realiza, en España, la Asociación de padres de niños prematuros (APREM). La misma refiere la visión en sus actividades, señalan que desde la experiencia y el conocimiento de los miembros de la Asociación en calidad de padres y madres de niños prematuros y por su condición de parte integrante fundamental del conjunto de personas involucradas en su atención, desean convertirse en referente nacional e interlocutor válido, para los profesionales de los ámbitos sanitario,

terapéutico, social y educativo, cuyo trabajo esté relacionado con niños prematuros, para los futuros padres, sobre todo para los que se encuentran ante un embarazo de los denominados de riesgo, para los diferentes organismos de la Administración Pública y otras entidades implicadas, con el fin último de colaborar para que estos niños puedan alcanzar: en su dimensión individual, su máximo potencial de desarrollo físico, intelectual y emocional, y en su dimensión psico-social, su máximo nivel de normalización e integración. En su página de Internet <http://www.aprem-e.org/>, dan a conocer actividades educativas, de apoyo, etc.

En nuestro continente americano vale la pena reconocer la importante labor que lleva cabo la Fundación *March of Dimes*, esta es una organización sin fines de lucro de Estados Unidos que trabaja para mejorar la salud de las madres y los bebés. Fue fundada por el entonces presidente Franklin D. Roosevelt en 1938 para luchar contra la polio, pero una vez exterminada la polio reorientó sus objetivos. La Dra. Virginia Apgar, creadora de la puntuación o

### Componentes fenotípicos del síndrome de parto pretérmino



Fuente: Villar J, et al. The preterm birth syndrome: A prototype phenotypic classification. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):119-123.

Índice de Apgar, sistema evaluador de las condiciones de salud del neonato, se unió a la organización *March of Dimes* en 1959 y, finalmente, se desempeñó como vicepresidente de asuntos médicos. En este momento la fundación trabaja para prevenir los defectos de nacimiento, el parto prematuro y la mortalidad infantil; tiene su sede en White Plains, Nueva York y cuenta con 51 capítulos a través de EE.UU, incluyendo el Distrito de Columbia y Puerto Rico, hay una sede similar en Canadá. *March of Dimes* brinda a las madres, mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil recursos educativos sobre la salud del bebé, el embarazo, antes de la concepción y la nueva maternidad, así como el suministro de información y apoyo a las familias afectadas por la prematurez, defectos de nacimiento u otros problemas de salud infantil. Además de programas de investigación, servicios comunitarios; hay un trabajo mancomunado donde participan investigadores, voluntarios, trabajadores comunitarios y abogados. Permanentemente están en campañas recolectoras de donaciones para apuntalar los programas en ejecución. Una actividad anual a resaltar es el llamado “Día del mundial del niño prematuro”, se trata de una promoción en beneficio de las diversas actividades que se realizan, utilizan todos los medios radioeléctricos e Internet, la última fecha escogida fue el 17 de noviembre 2012. Todo lo relativo a esta Fundación se detalla en su conocida y muy consultada página web <http://www.marchofdimes.com/>; en vista de la creciente población de habla hispana, tienen una interesante página en español <http://www.nacersano.org/>.

Una tercera y última organización que vale la pena referir es la Alianza Global para Prevenir la prematuridad y muerte fetal (GAPPS), fue fundada en 2007 como una iniciativa del prestigioso Hospital de Niños de Seattle, EE.UU. Su misión es liderar un esfuerzo de colaboración global para aumentar la conciencia y acelerar la investigación innovadora y las intervenciones que mejoran los resultados de salud materna, neonatal e infantil en todo el mundo, con un enfoque sobre el parto prematuro y muerte fetal. Han desarrollado un banco de información con datos de pacientes embarazadas que están disponibles con fines docentes e investigación, entre ellos, para investigar los orígenes fetales de los problemas de salud persistentes, como la diabetes, la obesidad y la hipertensión. Apoyan la investigación sobre los embarazos normales y anormales, incluyendo cómo el embarazo afecta la salud de la madre y el niño después del parto. Son numerosas las instituciones de las que reciben aportes y apoyo; en noviembre

de 2011 la Fundación Bill y Melinda Gates otorgó 20 millones dólares EE.UU a GAPPS para ejecutar programas preventivos. La iniciativa de prevención del parto prematuro se centra en la búsqueda de nuevas intervenciones para prevenir el parto prematuro y muerte fetal mediante la limitación de la infección y mejorar la nutrición. Consideran que parto prematuro y muerte fetal son complejos problemas de salud locales y globales que requieren un enfoque interdisciplinario de investigación y un compromiso internacional. En la Conferencia Internacional de la GAPPS 2009, sobre la prematuridad y muerte fetal, se invitó a los expertos sobre este tema para hacer recomendaciones y elaborar una Agenda de Acción Global (GAA). El objetivo principal de este programa es encontrar soluciones creativas para promover iniciativas que mejoren la salud materna, fetal, neonatal e infantil. Su página web expresa todos sus alcances [http://gapps.org/index.php/about/mission\\_vision/](http://gapps.org/index.php/about/mission_vision/)

Podemos concluir que el hecho de que la prematurez se haya convertido en un gran problema de la salud pública ha obligado y convocado a los mejores esfuerzos de instituciones oficiales responsables, grupos relacionados con el problema, incluso los afectados directamente: padres y familias. La labor realizada por ellos, descrita anteriormente, deber servir de ejemplo y estímulo para organizar un trabajo de envergadura en nuestro país. Debemos retomar el rol que realizaron nuestros antecesores para hacer el aporte necesario en contra de este gran problema que aqueja a nuestra sociedad. Es necesario mantener una línea de investigación permanente para conocer el estado de salud en nuestro medio, y recabar las nuevas investigaciones y recursos diagnósticos, terapéuticos y preventivos en la bibliografía nacional e internacional a fin de implementar nuevas herramientas estratégicas exitosas. Pensamos que estos lineamientos de acción señalados en este trabajo son los que van a prevalecer en la próxima década.

## REFERENCIAS

1. International classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> 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. Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD, Simpson KN. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes: A cost analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):632.e1-6. Epub 2010 May 1.
  5. Kapellou O. Effect of caesarean section on brain maturation. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):1416-1422.
  6. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005;112(Suppl 1):10-15.
  7. 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.
  8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172.
  9. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: Analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2012.pii: S0140-6736(12)61856-X.
  10. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. World Health Organization. Geneva, 2012.
  11. Faneite P. Etiopatogenia en medicina perinatal. Reflexiones. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010;70(4):221-223.
  12. Faneite P. Parto pre-término: retos, reacciones y paradigmas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012;72:217-220.
  13. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M. et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):108-112.
  14. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: Issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):113-118.
  15. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: A prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):119-123.
  16. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(Suppl 3):17-42.

---

Gac Méd Caracas 2014;122(3):193-198

## Patología molecular del cáncer de pulmón: cambios de paradigma en el diagnóstico y tratamiento

Dra. Eddy Verónica Mora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anatomopatólogo. Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Valencia Edo. Carabobo. Investigadora Principal del Centro de Investigaciones Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. Corre.”

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbi-mortalidad por cáncer en Estados Unidos de América y en el mundo, es un tumor con un curso biológico agresivo y una sobrevida a los 5 años de apenas 16 %, para todos los estadios (1). El