

112424 2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DETERMINACION DE FIBRONECTINA FETAL
COMO PREDICTOR DE PARTO
PRETERMINO.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL**

DR. MARIO BARAJAS TAPIA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB-ESPECIALIDAD
DE MEDICINA MATERNO FETAL**

ASESOR DE TESIS: DR. EDUARDO E. MEJIA ISLAS



ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**DETERMINACION DE FIBRONECTINA FETAL
COMO PREDICTOR DE PARTO
PRETERMINO.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. MARIO BARAJAS TAPIA.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB-ESPECIALIDAD
DE MEDICINA MATERNO FETAL

ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO E. MEJIA ISLAS

MEXICO D. F.

SEPTIEMBRE

2002

[Handwritten signature]
Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación,
Desarrollo e Investigación.

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
DR. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ SET. 30 2002 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

[Handwritten signature]
I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
DR. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ SET. 30 2002 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION
Dr. Luis Alcázar Alvarez
Jefe de Investigación

[Handwritten signature]
Dra. Gabriela Salas Pérez
Jefe de Enseñanza

ENTRADA
30 SET 2002
Subdirección de
Evaluación e
Investigación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Faint stamp]
U. N. A. M.



PROFESOR TITULAR
DR. EDUARDO MEJÍA ISLAS



DR. EDUARDO MEJÍA ISLAS
ASESOR DE TESIS



DR. MIGUEL A. SERRANO B.
VOCAL DE INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**AGRADEZCO A MI FAMILIA POR LAS MUESTRAS DE CONFIANZA Y
CARIÑO QUE ME TIENEN.**

A MIS MAESTROS.

A MIS AMIGOS.

A TODOS.

GRACIAS.

FNF PREDICTOR PARTO PRETERMINO/BARAJAS

INDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCION.....	3
MARCO TEORICO.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	21
ANEXOS Y TABLAS.....	22

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar si la cuantificación de la fibronectina fetal(FNF) en secreciones cervicovaginales es una prueba confiable para predecir trabajo de parto pretérmino, con riesgo de presentarlo.

MATERIAL Y METODO. La muestra para el estudio se tomó de la pacientes pertenecientes al servicio de medicina materno-fetal del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, durante el período comprendido entre diciembre del 2000 a julio del 2002. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional de las 24 a las 34 semanas, índice tocolítico menor a 5 puntos, asintomáticas pero con factores de riesgo positivos (parto pretérmino previo) y embarazo actual con producto vivo no malformado. Los criterios de exclusión fueron patología asociada al embarazo, sangrado moderado o abundante, RPM, actividad sexual durante las 24 hrs previas a la toma, con tacto vaginal previo, sin control prenatal adecuado y finalización del embarazo fuera de la unidad hospitalaria. La muestra de secreción cervicovaginal se recolectó en un equipo diseñado para determinación rápida por inmunoensayo (ADEZA BIOMEDICAL SPECIMEN COLLECTION KIT) de la Compañía Tecnologías Avanzadas de Diagnóstico, considerándose positivas por concentraciones >50 ng/ml. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.0 calculando mediante la prueba tetracólica, tablas de 2 x 2 y utilización de la prueba Chi cuadrada para las variables en estudio.

RESULTADOS. Se estudiaron 69 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con edad materna promedio de 32 años, 24 tenían el antecedente de partos pretérmino, con un riesgo del 21% de prueba de FNF positiva (79% FNF negativa). Con una prueba de FNF positiva, el 50% de las pacientes presentaron trabajo de parto pretérmino. La prevalencia del parto pretérmino fue del 89% en la población estudiada. La sensibilidad fue del 88%, la especificidad del 90%, el VPP del 79% y el VPN FUE DEL 91%.

CONCLUSIONES. La presencia de un reporte de FNF positiva en embarazos entre las semanas 24-34 es un método de predicción de parto pretérmino por su alta sensibilidad y valor predictivo positivo. El uso de esta prueba se orienta en aquellas pacientes que tienen factores de riesgo, con el objetivo de iniciar terapéutica temprana y tener un impacto directo en la incidencia del parto pretérmino y en los resultados perinatales.

SUMMARY

OBJECTIVE. To determine if the quantification of the fibronectina fetal(FNF) in secretions cervicovaginales it is a reliable test to predict work of childbirth pretérmino, with risk of presenting it.

MATERIAL AND METHOD. The sample for the study took of the patient belonging to the service of maternal-fetal medicine of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Kills you of the ISSSTE, during the period understood among December from the 2000 to July of the 2002. The inclusion approaches were: age gestacional of 24 o'clock to the 34 weeks, index smaller tocolítico to 5 points, asintomáticas but with positive factors of risk (I leave previous pretérmino) and current pregnancy with product alive non malformado. The exclusion approaches went pathology associated to the pregnancy, bled moderate or abundant, RPM, sexual activity during the 24 previous hrs to the taking, with previous vaginal tact, without appropriate prenatal control and finalizacion of the pregnancy outside of the hospital unit. The sample of secretion cervicovaginal was gathered in a team designed for quick determination by inmunoensayo (ADEZA BIOMEDICAL SPECIMEN COLLECTION KIT) of the Company Advanced Technologies of Diagnosis, being considered positive for concentrations >50 ng/ml. The statistical analysis was carried out with the program SPSS 11.0 calculating by means of the test tetracólica, charts of 2 x 2 and use of the test square Chi for the variables in study.

RESULTS. 69 patients were studied that completed with the inclusion approaches, with age maternal 32 year-old average, 24 had the antecedent of childbirths pretérmino, with a risk of 21% of test of positive FNF (79% FNF negative). With a test of positive FNF, 50% of the patients presented work of childbirth pretérmino. The prevalencia of the childbirth pretérmino was of 89% in the studied population. The sensibility was of 88%, the specificity of 90%, the VPP of 79% and the VPN were OF 91%.

CONCLUSIONS. The presence of a report of positive FNF in pregnancies among the weeks 24-34 is a method of prediction of childbirth pretérmino for its high sensibility and value positive predictivo. The use of this test is guided in those patients that have factors of risk, with the objective of to begin early terapeútica and to have a direct impact in the incidence of the childbirth pretérmino and in the results perinatales.

INTRODUCCION.

El trabajo de parto pretermino es en la actualidad un problema importante debido a la morbilidad y mortalidad relacionadas, con una frecuencia de presentación que varia de acuerdo a la área geográfica, por ejemplo en Estados Unidos se calcula del 7 al 12% de todos los embarazo, con un promedio para todo el continente del 9% estimado por Schwartz; en México la frecuencia informada varia entre 8.9 y 13.7% (1).

Se calcula en el parto pretermino un 75% de morbi-mortalidad Neonatales , siendo mayor el riesgo de mortalidad a menor edad gestacional ya que en la semana 24 puede llegar hasta un máximo de 85% , con tasas elevadas de secuelas neurológicas y pulmonares asociadas a la prematuréz.(2).

Con mejoramiento e incorporación de la tecnología a la atención del producto pretérmino, el mejor conocimiento de las patologías maternas relacionadas, y el desarrollo de estrategias preventivas de patologías neonatales se aprecia una disminución importante de la mortalidad neonatal: 7 por 1000 nacidos vivos en 1985 a 4.9 en 1995, con limite de viabilidad actual en algunos centros a apartir de las 24 a 25 semanas de gestación.(2,3)

A pesar de la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal, la tasa de parto pretermino no ha presentado disminución a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en los últimos 30 años, debido a que no se conocen en forma exacta la etiología y fisiopatología, encontrándose en estudio muchos de los factores involucrados.

MARCO TEORICO

Parto pretérmino: Es aquel que tiene lugar entre las semanas 20 a la 36 de gestación, tratándose de corroborar por medio de estudios clínicos y paraclínicos, considerándose que la edad cronológica debe refrendarse por medio de estudios clínicos y neurológicos (4).

FISIOPATOLOGIA. En el estudio del parto pretérmino es preciso establecer si los mecanismos relacionados con el parto a término son los mismos que en el pretérmino. El parto es aquel proceso que tiene por objetivo la expulsión del feto, en el cual se encuentran involucrados diferentes factores entre otros el miometrio y el cervix. En el primero se aprecia, previo al parto, unos cambios en el patrón de la actividad eléctrica y metabólica de las células miometriales, con un aumento número y permeabilidad de los puentes de unión (gap junctions). Las capas musculares uterinas están formadas por células musculares lisas y tejido conectivo. Dichas células durante el embarazo el embarazo incrementan su longitud hasta 10 veces. El patrón contráctil está determinado por dos moléculas proteicas asociadas a un sistema enzimático, consumidor de energía. El cual es modificado por factores intrínsecos y extrínsecos. (2).

La miosina tiene un peso molecular de 475000 Daltons y una estructura helicoidal de dos cadenas pesadas de 200 000 Daltons cada una, en cuyos extremos presentan dos de las cuatro cadenas ligeras de miosina, radicando en dos de ellas la capacidad de unión a la actina, así como actividad ATP asa.

La actina tiene un peso molecular, en su forma monomera, de 46 000 Daltons y posee una forma globular, de una sola cadena peptídica. Estas moléculas están fijas en unidades funcionales por un tercer grupo molecular (los grupos densos) constituidos por una red de sostén. La disposición estructural de la molécula de actina/miosina no tiene aspecto fibrilar, favoreciendo distensión y contracción en cualquier dirección. La cabeza de miosina puede funcionar como ATPasa lo cual es fundamental para el proceso de contracción, para llevar al cabo este proceso es necesaria la formación del complejo actina/miosina, así como la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por vía enzimática de una cinasa; siendo este proceso mediado por calcio. Así como la intervención del AMPc.

Del mismo modo en que interviene en el proceso de contractilidad muscular del músculo estriado, en el músculo liso, el calcio, posee un sistema regulador, el cual tiene dos objetivos: 1) Para llevar al cabo el proceso de relajación es necesaria la movilización del calcio ya sea al espacio extracelular, o bien, 2) Ser secuestrado en el citoplasma por medio de almacenes retículo/sarcoplasmicos, mitocondrias o sarcole -mas. (21).

A su vez el cervix sufre una serie eventos en su estructura que van a permitir variaciones en sus propiedades físicas y mecánicas. Esto es, los procesos de reblandecimiento, acortamiento cervical y dilatación que son cruciales en el desarrollo del parto, sean prematuro o de término. Por medio de mediadores, se establece un descenso de la contracción de colágeno y desorganización de sus fibras y aumento del dermatansulfato (responsable de la desorganización de las fibras de colágeno).

Todo esto relacionado a la presencia de células inflamatorias a nivel local. Observándose que los macrófagos producen citocinas: interleucina 1, factor de necrosis tumoral, interleucina 8, que tienen por objeto degradar la matriz extracelular, intensificar la expresión de la interleucina 6 para la producción de prostanoïdes, leucotrienos y endotelinas, en el corion, amnios y decidua, e iniciar las contracciones



uterinas y en la quimiotaxis de los granulocitos, provocando la liberación de colagenasas que degradan el colágeno I, II Y III.

Así mismo la presencia de elastasas tienen acción sobre la elástica, colágeno tipo IV, proteoglicanos y fibronectina; esta actividad elastasa puede provocar teóricamente el adelgazamiento y la disminución de la elasticidad de las membranas en los casos de ruptura prematura de membranas. (3,4).

Aspectos endocrinológicos del parto pretérmino. Para poder llevar a cabo algunos de los cambios o acciones anteriormente citados, sobre todo en el caso del parto pretérmino, se han observado la presencia de ciertos cambios endocrinológicos.

Estrógenos y progesterona. En los primates, incluidos el ser humano, se ha observado que durante el embarazo el aumento relativo de estradiol supera el incremento relativo de progesterona, aumentando la relación estrógenos/progesterona. Esto permite la aparición de receptores para la oxitocina; Así como incremento de secreción de oxitocina por la neurohipofisis, estimulación de prostaglandinas y por último el desarrollo de uniones de compuerta que como se ha mencionado facilitan la contractilidad miométrial coordinada. La relación de estos en el parto pretérmino no se ha establecido de forma constante, no ofreciendo un recurso diagnóstico importante; donde el papel de la relación estrógenos/progestagenos, así como el receptor de progesterona, parecieran estar influenciados por el cortisol liberado por el efecto del estrés del parto y de la mayor actividad suprarrenal fetal. (2). Otro aspecto a desarrollar en la actualidad es el estradiol salival, el cual como producto terminal de las suprarrenales del feto, se incrementa de dos a cuatro semanas antes del parto. Apreciándose una tasa de falsos positivos de 26% con un valor predictivo negativo de 95%.(2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hormona liberadora de corticotropina (CRH). A partir de su identificación en 1980 y del conocimiento de su efecto estimulante en la producción de ACTH, el siguiente paso fue su identificación a nivel placentario, demostrándose su incremento hasta en 100 veces, en suero materno durante el tercer trimestre, antes del parto, observándose que las concentraciones de CRH son altas en pacientes con trabajo de parto pretermino. Favoreciendo la síntesis de estrógenos, así como estimular en forma directa al miometrio, hecho apoyado por la presencia de receptores de CRH en el miometrio.(3,4)

Oxitocina. Participe importante en el parto de termino y pretérmino, ya que además de su excreción pulsátil materna, se ha detectado producción en el hipotálamo fetal, así de RNAm de esta hormona en el corión, amnios y decidua, con incremento de esta ultima al inicio del parto.

Prostaglandinas. Se consideran como agentes más importantes en la estimulación del patrón contráctil a termino o previo a este. Existiendo incremento de estas en el trabajo pretérmino con o sin infección; relacionándose también su producción a las citosina, como macanismo regulador alterno.

Citosina. Un tema de gran importancia es el estudio de las citosina y el parto a termino, para su posterior aplicación al parto pretérmino. Sin embargo el papel de las citosina, es de mayor eficacia diagnostica en los casos de corioamnioitis.

Donde si pueden existir constantes, como el caso de la IL - 6 que es un índice confiable de infección intrauterina, y que al aumentar su concentración en forma secundaria puede predecir el trabajo de parto pretérmino.

Hasta el momento, no se sabe si las citosina participan en le trabajo de parto a termino normal; sin embargo se define claramente a su papel con respecto a procesos infecciosos. (2,4)

Factores de riesgo asociados. El objetivo actual en el manejo del parto pretérmino, se apoya en los procesos preventivos; esto es sobre la base de la identificación de mujeres con factores de riesgo, así como el desarrollo de pruebas de detección confiables.

Dentro de las características maternas más frecuentes podemos mencionar las siguientes.

Antecedentes de parto pretérmino	Hemoglobina < 10.0 g/dl
Raza materna (negra)	Bacteriuria.
Bajo índice de masa corporal (< 20)	Colonizació o infección genital
Cuidado prenatal inadecuado	Lesión o anomalía Cervicouterina
Extremos de la edad (< 18 o > 40)	Anatomía uterina- Anormal
Alto estrés	Tabaquismo

Es de importancia mencionar algunos de estos factores debido a su influencia y frecuencia descritas.

Antecedentes de parto pretérmino. Se observa un aumento en el riesgo conforme aumenta el número de partos pretérmino previos. Tanto el trabajo de parto pretérmino espontáneo como la rotura prematura de membranas

pretérmino en embarazos previos se relaciona con mayor riesgo en los embarazos posteriores.

Hemorragia vaginal. La presencia de hemorragia vaginal durante el segundo trimestre se ha asociado con la presencia de parto pretérmino con riesgo relativo de 19.7%.

Diversos investigadores consideraron a la hemorragia como un predictor relativamente confiable, con una sensibilidad del 46 % y especificidad del 76 %, con un valor predictivo positivo de 56% y predictivo negativo de 78 %.(2,4,6)

Edad materna. Los extremos de la vida se asocian a mayor riesgo de parto pretérmino y de acuerdo a la literatura tienen un impacto máximo.

Embarazo múltiple. Aumento en el número de embarazos múltiples debido al aumento o aparición de métodos de manejo para parejas estériles. Ya que del 30 a 50% de embarazos múltiples culminan en un parto pretérmino, la detección de pacientes y factores asociados son importantes para aminorar la tasa de partos pretérminos. (4)

Otros factores predisponentes o asociados con un mayor riesgo de trabajo de parto prematuro, lo constituye algún trastorno infeccioso viral o bacteriano. La infección, la colonización o ambas, del tracto urogenital materno son de los factores de riesgo modificables más importantes. Siendo importante destacar un proceso crónico o la presencia de vaginosis bacteriana; habiéndose demostrado en algunos estudios aleatorios que el tratamiento de la vaginosis bacteriana es eficaz para prevenir el parto pretérmino sobre todo en pacientes con factores de riesgo.

Por otro lado las alteraciones del tracto urinario como la bacteriuria asintomática ofrecen un riesgo potencial; contando con una prevalencia en la población obstétrica de 3 a 10 %; de estas de un 33 a 50 % desarrollaran pielonefritis, la cual se encuentra asociada con un incremento de trabajo de parto pretérmino. (10,16)

Diagnostico. El diagnostico una vez determinados los factores de riesgo, se basa en los hallazgos clínicos; junto con la utilización de métodos paraclínicos, que en conjunto establezcan una puntuación de riesgo, detectando aquellos casos con alta probabilidad de parto pretérmino y evitando la obtención de un producto con premadurez.

La utilización de tablas de puntuación de acuerdo a los hallazgos clínicos, permite la obtención del índice tocolítico, contando con diversos sistemas de puntuación, los cuales se basan en hallazgos clínicos, los cuales se realizan durante la exploración física inicial.

Estos son la altura de presentación, borramiento del cuello uterino, contractilidad, dilatación y expulsión de tapón mucoso con o sin sangre. La importancia de un sistema de puntuación radica en determinar la posibilidad de respuesta a la útero inhibición, e identificar al trabajo de parto pretérmino aplazable, y al pretérmino inevitable. Siendo esto de vital importancia para establecer un esquema terapéutico adecuado. La presencia de índices tocolíticos altos implica una escasa o nula respuesta, al manejo tocolítico, sin embargo en aquellas pacientes con índices intermedios y bajos, con respuestas favorables o parciales, el sólo índice tocolítico no es suficiente para detectar pacientes con riesgo de desarrollar parto pretérmino a corto plazo, así como confirmar aquellos casos que no lo desarrollaran o bien que no tiene una amenaza de parto pretérmino real. (2,5,6,10)

Fibronectina fetal (FFN). En años recientes la fibronectina fetal, el cual es un constituyente normal de la matriz extracelular de la interfase materno – fetal, que es producida por el corion y se localiza en la decidua basal junto al espacio intervelloso, columnas de células del citotrofoblasto y la membrana coriónica; ha sido estudiada como un predictor de parto pretérmino en mujeres embarazadas de bajo y alto riesgo para parto pretérmino. (13)

Uno de los primeros investigadores interesados en la relación de la fibronectina fetal y el parto pretérmino fue Lockwood, que en 1991 refiere que en aquellas pacientes sintomáticas, la fibronectina era un predictor sensible y específico.

Por su parte Naegette en 1995 trata de determinar lo establecido por Lockwood solo que en pacientes asintomáticas con factores de riesgo positivos, refiriendo resultados favorables. (14)

Peaceman en 1997 realizó un estudio en el cual refiere que en una población de pacientes sintomáticas, la presencia de fibronectina fetal en secreciones vaginales identificaba a un subgrupo de pacientes con riesgo incrementado de parto, en los siguientes 7 días posteriores a la toma, así como un alto valor predictivo negativo que apoya manejos menos intervencionistas a pacientes con muestras negativas. (15)

Lo cual es apoyado por López, quien observó que el valor predictivo positivo aplicado en la práctica clínica, es significativamente alto para parto pretérmino en los 7 días posteriores a la toma.

Por lo anterior la búsqueda de fibronectina cervical o vaginal a determinada edad gestacional o en forma seriada a demostrado ser un predictor potencial. Sin embargo se observan porcentajes de sensibilidad y especificidad muy variables, así como variación en los valores predictivos positivos y negativos. En una revisión realizada en 1999 de 13 estudios, Leitich observa que los rangos de sensibilidad y especificidad de los resultados realizados en embarazos menores de 34 semanas sin actividad uterina y factores de riesgo positivos fueron de 23 % a 92 % y 59 % a 97 % respectivamente. En aquellas mujeres con síntomas de parto pretérmino, la sensibilidad y especificidad fueron entre 86 % a 100 % y 46 % a 81 % (8,13)

La determinación de la **FNF** se realiza actualmente de dos maneras; esto es por medio de la prueba de ELISA; o bien por medio de una prueba de inmunoensayo rápido. En cualquier modalidad de prueba, los resultados se señalan como positivos (> 50 ng/ml).o negativos (<50 ng/ml).

Al comparar ambos métodos, estos son confiables y concordantes, manteniendo una especificidad y sensibilidad muy similares, donde la ventaja de la determinación rápida aumenta la eficiencia en la detección de pacientes con riesgos de parto pretérmino.(20)

El intervalo a considerar en el grueso de la literatura respecto a la edad gestacional mínima y máxima es de las 24 a 34 semanas de gestación. (11)

Dentro de la búsqueda de **FNF** debemos considerar algunos factores que pueden modificar el resultado y disminuir la precisión de la prueba. La presencia de una cantidad moderada de sangre resulta en un positivo falso debido a la fibronectina del plasma. El líquido amniótico contiene fibronectina, la presencia de este causa un positivo falso de ahí que los casos de ruptura obvian la toma de **FFN**. El coito reciente y el tacto vaginal pueden causar positivos falsos. Los lubricantes pueden dar lugar a un resultado negativo falso, por lo que se recomienda que una vez realizado un tacto vaginal o exploración sonográfica transvaginal, se difiera la toma 24 horas. (2)

Aplicación clínica. La mayor utilidad clínica de las pruebas de **FFN** parece ser su capacidad de detección de pacientes con poca probabilidad de dar a luz en 7 a 14 días después del inicio de síntomas de trabajo de parto pretérmino. Esto tiene como finalidad evitar intervenciones innecesarias, así como apoyar la impresión del clínico en la determinación de un alta hospitalaria y toma de decisiones rápida.

Sin embargo en los casos de **FFN** negativa, se instruye a la paciente sobre los síntomas de parto pretérmino, evitar actividades que agraven los síntomas y de la importancia de la vigilancia prenatal posterior. Cabe mencionar que el valor predictivo negativo de la prueba disminuye con el

tiempo, debiéndose considerar una revaloración si la paciente persiste con síntomas. (2,9,11)

Frente a resultados positivos, debe considerarse que tratamiento tiene eficacia demostrada, no existiendo un régimen tocolítico específico, quedando a preferencia del clínico. Esta indicado el uso de corticosteroides a todas aquellas pacientes entre las 24 y 34 semanas de gestación. (7)

Finalmente podemos considerar que ante el hallazgo de un proceso infeccioso, la determinación de fibronectina, así como su presencia puede ser un marcador de colonización asintomática del corioamnios por microorganismo de baja virulencia que puede culminar en trabajo de parto pretérmino espontáneo o ruptura de membranas. De ahí que algunos autores recomienden dentro del manejo de pacientes con pruebas positivas antibiótico terapia de acuerdo al origen del proceso. (2,14,17)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido entre diciembre del 2000 a julio del 2002, se captaron pacientes pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos " del ISSSTE.

La selección de estas pacientes se realizo de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión. Pacientes pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal que cursen en embarazos a partir de las 24 semanas de gestación y no mayores de 34 semanas; pacientes sintomáticas con índice tocolítico menor a 5 puntos; pacientes asintomaticas pero con factores de riesgo positivos, esto es parto pretérmino previo; y finalmente embarazo actual con producto vivo no malformado.

Criterios de exclusión. Pacientes con patología asociada al embarazo esto; Diabetes pregestacional o gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo. Incompetencia istmicocervical, o bien portadora de cerclaje. Sangrado moderado o abundante; paciente con ruptura prematura de membranas. Actividad sexual durante las veinticuatro horas previas a la toma; pacientes sometidas a tacto vaginal previo o exploración ecografica transvaginal, y finalmente se eliminaron aquellas pacientes que no siguieron su control prenatal y finalización del embarazo en la unidad hospitalaria.

Un total de 90 pacientes fueron captadas de forma inicial, pacientes con embarazo único de entre 24 y 34 semanas de gestación. La cual presentaban datos clínicos de amenaza de parto pretérmino, registrándose su índice tocolítico al ingreso o bien que contaran con el antecedente de parto pretérmino o foco infeccioso a nivel urogenital.

FORMA DE OBTENCION. Se utilizo para este estudio la determinación rápida por inmunoensayo, la cual fue facilitada por compañía Tecnologías Avanzadas de Diagnostico, dicha prueba viene almacenada en un kit con todos los elementos para su utilización ya preparados. La muestra se obtiene por medio de un hisopo estéril de dacrón a nivel de fondo de saco posterior, inmediatamente después de la aplicación de espejo vaginal estéril. El hisopo se rota aproximadamente por 10 segundos de manera de obtener una muestra adecuada. Para posteriormente colocarlo en un tubo con buffer de extracción, previa rotulación del mismo. Se ajusta el extremo distal del hisopo al tapón del tubo y se procede a agitarlo por medio de movimientos giratorios de 45 a 60 segundo; se retira el hisopo y se procede a colocar la tira reactiva. El resultado se interpreta a los 10 minutos de la siguiente manera:

- **RESULTADO NEGATIVO:** La aparición de una banda color púrpura de cualquier intensidad indica la ausencia de **FFN** en la muestra.
- **RESULTADO POSITIVO:** La aparición de dos bandas color púrpura de cualquier intensidad indica la presencia de **FFN** en la muestra.
- Los resultados cuentan con punto de corte de 50 ng/ml.
- No interpretar la prueba después de 10 minutos
- La falta de aparición de la banda testigo anula la prueba.
- La intensidad en el color de las bandas no modifica el resultado de la prueba.

NEGATIVO

POSITIVO

NO VALIDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez establecida la técnica de la toma e interpretación, una vez hechas las tomas, se procedió a categorizarlas en dos grupos principales: 1) pacientes con **FFN** positiva y 2) pacientes con **FFN** negativa.

En aquellas pacientes con resultado positivo se inicio manejo a base de tocolisis, corticosteroide y antibiòticoterapia en caso de contar con foco infeccioso, de manera hospitalaria; para posteriormente continuar con seguimiento semanal hasta la finalizaciòn del embarazo. A las pacientes con resultado negativo se decidiò seguimiento semanal y bisemanal, de persistir con sintomatología realizar nueva determinaciòn de FFN.

Finalmente se registro el tiempo de duraciòn del embarazo y la edad gestacional de terminaciòn.

Se trata de un estudio de tipo longitudinal, prospectivo y transversal; con valoraciòn de una prueba diagnostica. El mètodo estadístico utilizado incluye calculo de indices diagnòsticos, mediante la prueba tetracòlica, así como medidas de tendencia central, con calculo de significancia estadística, utilizando la prueba de Chi cuadrada. Siendo de tipo longitudinal, prospectivo y transversal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

De las 90 pacientes inicialmente consideradas en el estudio por cumplir con los criterios de inclusión, se eliminaron 21, 16 por no continuar con el control prenatal en el servicio de perinatología del hospital; los 5 restantes 3 no se contó con expediente completo y 2 se consideraron resultados no concluyentes, quedando un total de 69 pacientes.

La edad materna promedio fué de 32 años , con un máximo de 43 y un mínimo de 16, siendo más frecuente el rango de 31-33 años.

En cuanto a la edad gestacional, el promedio fue de 31 semanas con una moda de 33 semanas.

De las pacientes incluidas dentro del estudio, 24 tenían el antecedente de partos pretermino, y de éstas, 19 (79%) tenían fibronectina negativa, y las 5 restantes (21%), tenían fibronectina positiva.

El índice toco lítico más frecuente al momento de la toma de fibronectina fue de 2 (23 casos) y 20 casos con índice toco lítico de 3

Al relacionar estos datos con la edad gestacional, encontramos que a las 33 semanas hubo una mayor frecuencia de índices tocolíticos significativos (11 casos), seguido por la semana 32 (7 casos) y la semana 30 (6 casos).

En lo que se refiere a la primera toma de fibronectina fetal, hubo 15 positivas y 54 negativas, de las que resultaron positivas, 13% nacieron a la semana 32, 13% a la semana 34, 52% a las semanas 35 y 36 y el resto después de las 38 semanas.

En la segunda toma, salieron 9 positivas y 11 negativas, finalizando el 55% de las primeras entre las 35 y 36 semanas.

En la tercera toma, sólo se realizaron 3 fibronectinas, siendo todas negativas y llegando todos los embarazos a termino.

De las 69 pacientes incluidas en el estudio 24 de ellas presentaron resultado de fibronectinas positivas(34%), de éstas, 17 (70.8%) desarrollaron trabajos de parto pretérmino, con el consiguiente nacimiento de productos antes de la semana 36.

Cruzando los datos de fibronectinas positivas y peso al nacimiento, encontramos que de las 15 pacientes que inicialmente reportaron fibronectinas positivas, el 40% tuvieron productos con peso menor a 2500 grs.; de las 9 fibronectinas positivas en la segunda toma, el 55% tuvo productos con peso menor a 2500 grs.

En cuanto a las calificaciones de apgar, el 46.6% de los productos cuyas madres reportaron fibronectina positiva en la primera toma, tuvieron calificaciones de apgar de 8-9, y el 33.3% , calificaciones de 7-9.

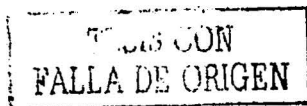
En la segunda toma de fibronectina, el 44.4% tuvo calificaciones de 8-9 y el 33.3% de 7-9.

La prevalencia de parto pretérmino en la población estudiada fue del 89%

La sensibilidad de la FNF fue de 88%

La especificidad del 90%, el valor predictivo positivo del 79% y el valor predictivo negativo del 91%.

El tiempo calculado para el nacimiento del producto después de obtener una prueba de fibronectina fetal positiva fue de 3.1 semanas. (con un rango de 1 día hasta 8.3 semanas).



DISCUSIÓN.

El objetivo del presente estudio fué demostrar que la fibronectina fetal es un buen marcador predictivo de parto pretérmino .

Se observó que contar con el antecedente de parto pretérmino en algún embarazo previo cabe la posibilidad que el 21% tendrán una prueba de fibronectina positiva .

La presencia de valor más frecuente de índice tocolítico fué 2 a 3 con la posibilidad que presentarán trabajo de parto pretérmino sobretodo en las semanas 32 y 33 .

El resultado de la fibronectina fetal positivas se observó que aproximadamente el 50% de la pacientes presentaron un trabajo de parto pretérmino con nacimientos de productos por debajo de las 36 semanas de gestación.

Se relacionó la presencia de fibronectina positiva con una edad gestacional menor de 36 semanas y el nacimientos de producto con peso menor de 2500 grs. en un 55%.

No se observó relación de fibronectina fetal positiva y valoración de APGAR bajos siendo en un 46 % la calificación de 8/9 .

Se cuenta con una prevalencia de parto pretérmino del 89% en la población estudia por pertenecer a un servicio de embarazo de alto riesgo, siendo esta mayor que reportado en la literatura internacional que es del 75% .

La sensibilidad de la fibronectina fetal fue del 88%;

La especificidad del 90% ; con un valor predictivo positivo del 79% y un valor predictor negativo del 91%.

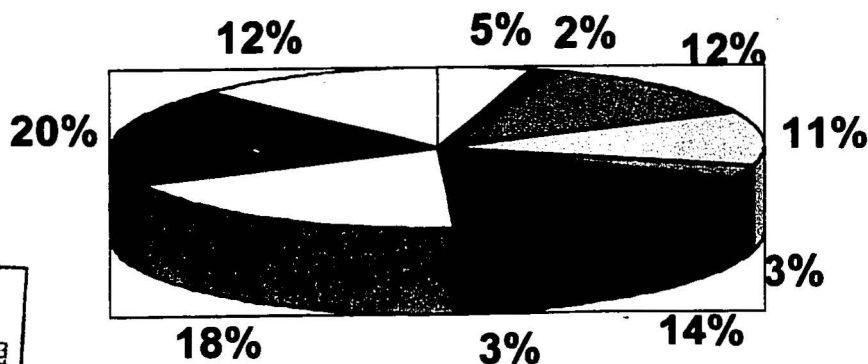
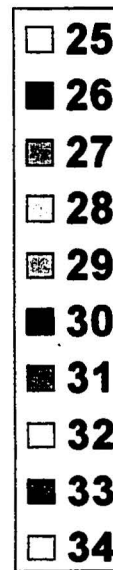
CONCLUSIONES.

Se concluye con el presente estudio que la presencia de un reporte de fibronectina fetal positiva en embarazos entre las semanas 24 a la 34 puede ser considerado un método de predicción de parto pretérmino por su alta sensibilidad y valor predictivo positivo considerados como aceptables.

La presencia de una fibronectina fetal negativa presenta una especificidad y un valor predictivo negativo aceptable en embarazos que pueden llegar a edades gestacionales por arriba de las 36 semanas.

El uso de la fibronectina fetal se orienta sobre todo en aquellas paciente que tiene factores de riesgo, sobre todo en el período de prematuridad con el objetivo de proveer un manejo más integral, ya sea en forma ambulatoria o intrahospitalaria, con antibioticoterapia, maduradores pulmonares y uteroinhibidores y lograr tener un parto directo en el tratamiento del parto pretérmino y por consiguiente disminuir los costos de atención de los embarazos complicados con la prematuridad y tener mejores resultados perinatales.

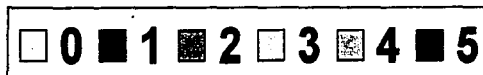
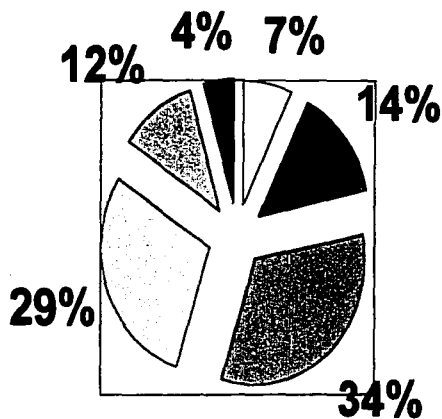
GRAFICA 1 FRECUENCIAS POR EDAD GESTACIONAL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

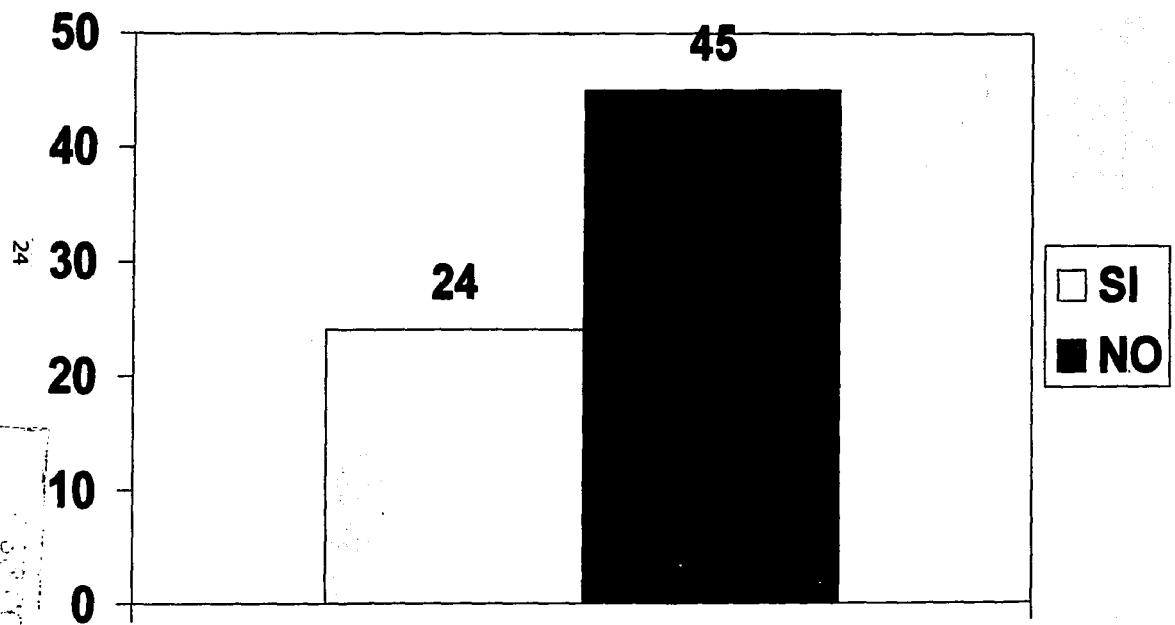
GRAFICA 2

FRECUENCIAS SEGUN INDICE TOCOLITICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

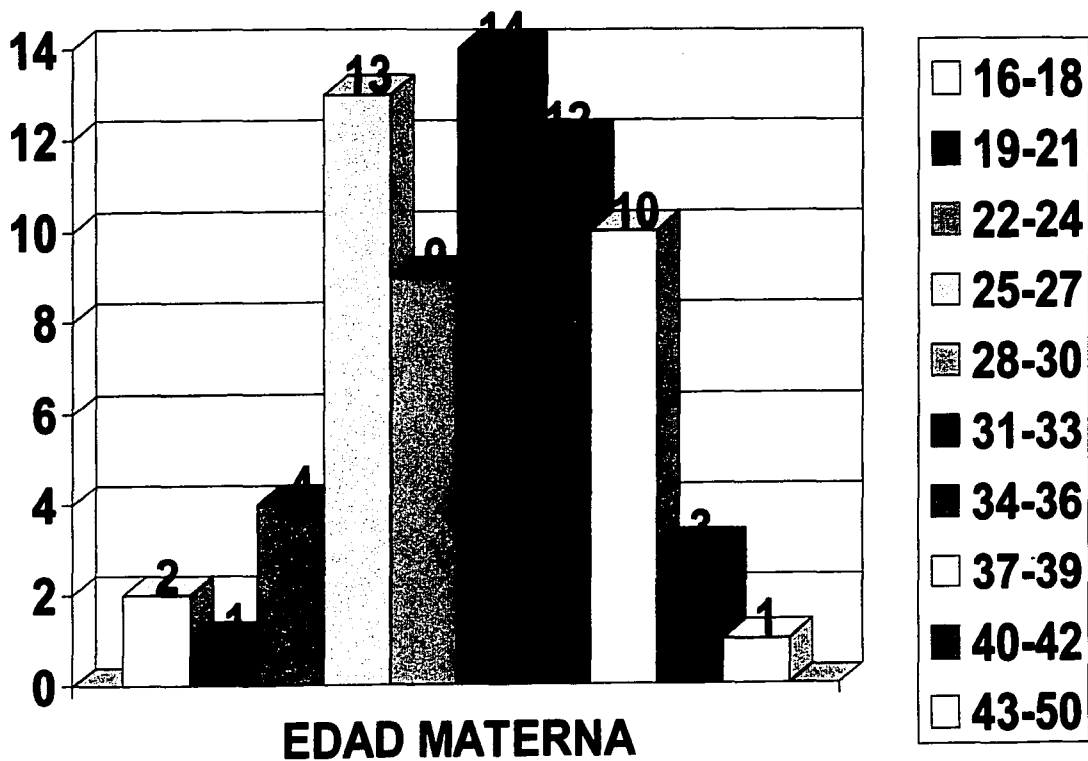
GRAFICA 3 FRECUENCIAS POR ANTECEDENTE PARTO PRETERMINO



ANTECEDENTE PARTO PRETERMINO

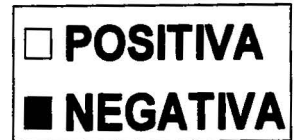
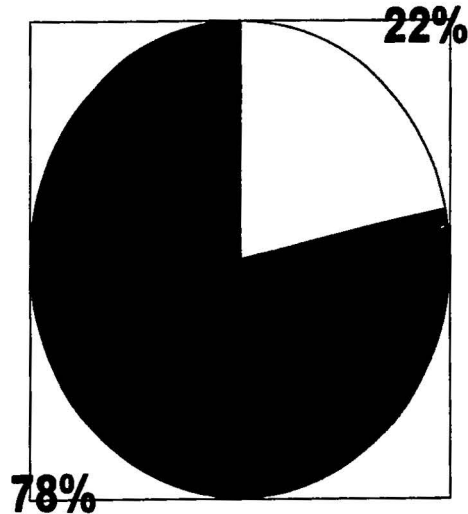
INSTITUCION
NACIONAL DE ESTADISTICA
Y CENSOS

GRAFICA 4
FRECUENCIA POR EDAD MATERNA



GRAFICA 5

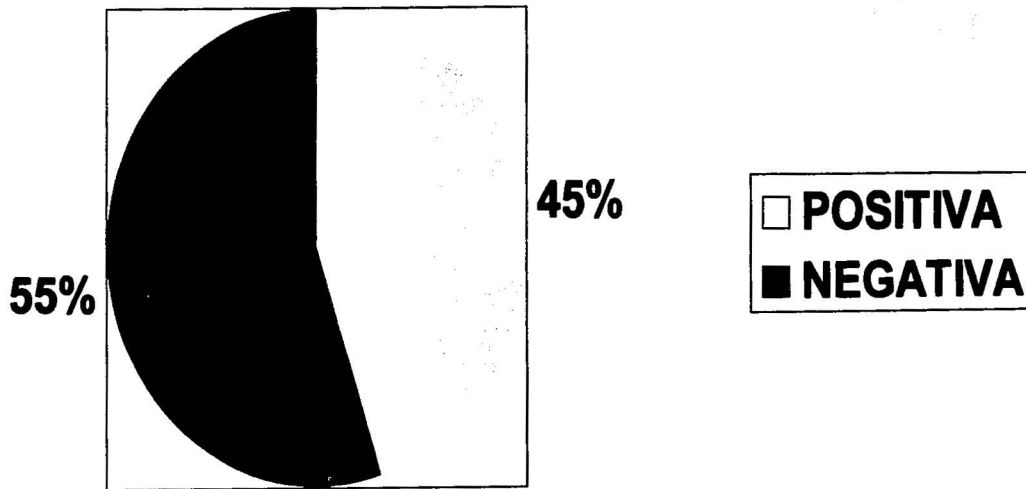
RESULTADOS FIBRONECTINA UNO



26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 6 RESULTADOS FIBRONECTINA DOS

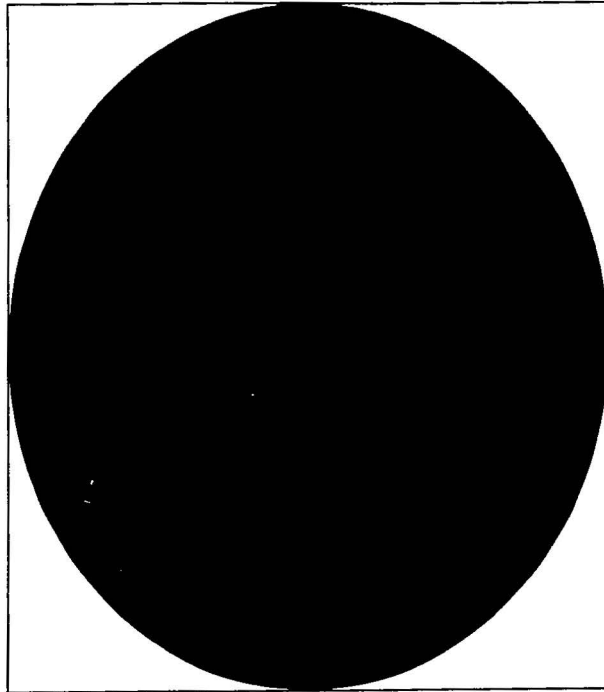


27

TESIS CON
FAMILIA DE ORIGEN

GRAFICA 7

RESULTADOS FIBRONECTINA TRES



POSITIVA
 NEGATIVA

28

INSTITUTO VENEZOLANO
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CEN

TABLA FIBRONECTINA.

SENSIBILIDAD.	88%
ESPECIFICIDAD	90%
VALOR PREDICTIVO (+)	79%
VALOR PREDICTIVO(--)	91%

FUENTE EXPEDIENTE CLINICO H.R.L.A.L.M.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Llaca R. Fernández A. Obstetricia Clínica. 1ª edición. McGraw Hill 2000
- 2.- Blanco D. Jorge. Clínicas Obstetricias y ginecológicas. Volumen IV. MacGraw Hill Interamericana 2000
- 3.- Rouse J. Dwght. Clínicas Obstetricas y Ginecológicas. Volumen II. MacGraw Hill Interamericana 1998.
- 4.- Cabero Roura. Riesgo Elevado Obstétrico. 1ª edición. Masson 1996.
- 5.- Carrera Maciá. Protocolos de Obstetricia y Medicina Perinatal del Instituto Universitario Dexeus. 3ª edición. Masson 1996.
- 6.- Arias Fernando. Guía Práctica para el Embarazo y el Parto de Alto Riesgo. 2ª edición. Mosby/ Doyma 1994.
- 7.- García A, Ayala M, Izquierdo P, Jiménez S, Sánchez M. Presencia de Fibronectina Fetal en Secreción Cérvico – Vaginal como Predictor de Parto Pretérmino. Ginec Obst Mex 1999; 67:23-28.
- 8.- Brittar RE; Yamasaki AA; Sasaki S; Zugaib M. Cervical Fetal Fibronectin in Patients at Increased risk por Preterm Delivery. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (1): 178 – 81.
- 9.- López RL; Francis JA; Garite TJ; Dubyak JM. Fetal fibronectin Detection as a Predictor of Preterm Birth in Actual Clinical Practice. Am J Obstet Gynecol 200; 182 (5): 1103 – 6.
- 10.- Lowenberg E; Vargas García C; Rodriguez C. Prevention of Premature Birth by Uterus – inhibiting Drugs. Ginecol Obstet Mex – 1981; 49 (296): 377 – 91.
- 11.- Peaceman Am; AndrewsWW; Thorp JM; cliver SP. Fetal Fibronectin as a Predictor of Preterm Birth in patients with Symptoms: a Multicenter Trial. Am J Obstet Gynecol – 1997; 177 (1): 13 –8.

- 12.- Goldenberg Rl; Lams JD; Das A; Mercer BM; Meis PJ. The Preterm prediction Study Sequential Cervical Length and Fetal Fibronectin testing for the Prediction of spontaneous Preterm Birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal – Fetal Medicine Units Network Am J Obstet Gynecol _ 2000; 182 (3): 636 – 43.
- 13.- Leitich H; Egarter C, Kaider A. Cervicovaginal Fetal Fibronectin as a Marker for Preterm Delivery; A Meta – Analysis. Am J Obstet Gynecol 999 – 180: 1169- 76.
- 14.- Lockwood C; Senyei E . Fetal Fribronectin in .Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery N eng J Med 1991: 325: 669 - 74.
- 15.- Paxton A For Fetal Fibronectin Test, The Time is Right. Col Am Path - 1998.
- 16.- Goldenberg L ; Thom E; Moawad H; Johnson F. The Preterm Prediction Study; Fetal Fibronectin. Bacterial Vaginosis, and Peripartum Infection. Obstet Gynecol —1996; 87 (5): 1 – 5.
- 17.- Goldenberg L; Lams D; Mercer M. The Preterm Prediction Study: The Value of New vs Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Births: Am J Public Health – 1998; 88: 233 – 38.
- 18.- Lams D; Casal D; McGregor A. Fetal Fibronectin Improves the Accuracy of Diagnosis of Preterm Labor. Am J Obstet Gynecol – 1995: 173 (1): 141 – 45.
- 19.- Ascarelli H; Morrison C. Obstet Gynecol Survey – 1997; 52 (4) S1 – S 10.
- 20.- Joffe G; Jacques D; Burton B Impact of Fetal Fibronectin Assay on Admissions for Preterm Lanor. Am J Obstet Gynecol – 1998; 178 (1): 11.
- 21.- Guyton C. Tratado de Fisiología Medica. 7ª Edición McGraw Hill Interamericana 1989.