

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"**

TESIS

Sensibilidad y Especificidad de la presencia de Fibronectina fetal en la secreción cervicovaginal y el Índice Tocolítico de Lowenberg F., como predictores de parto pretérmino, en mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino.

**PRESENTA
DRA. ELIZABETH VITAL CISNEROS
PARA OBTENER EL TITULO EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**ASESOR
DR. MAURICIO R. GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**COASESOR
DR. RAFAEL RODRIGUEZ LEDESMA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

MEXICO D.F. OCTUBRE DE 2004 **5**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ELIZABETH VITAL CISNEROS

FECHA: 11 - OCTUBRE - 2004

FIRMA:

m 341377



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

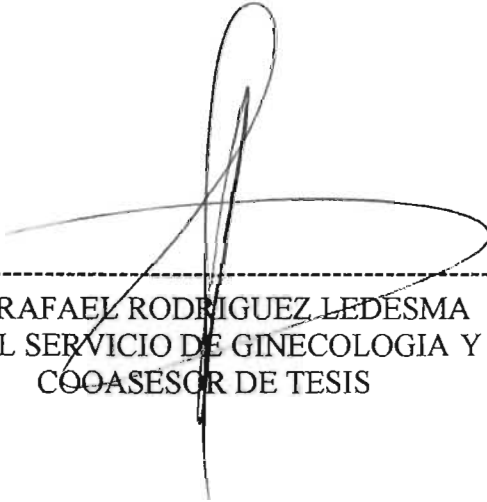
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

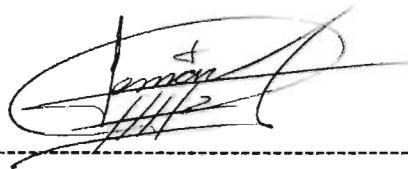
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. MAURICIO RAUL GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ASEROR DE TESIS



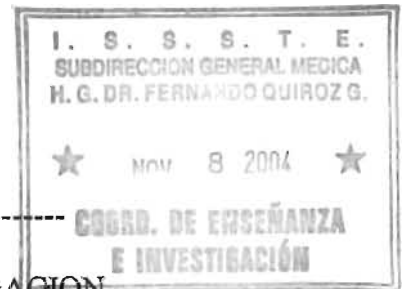
DR. RAFAEL RODRIGUEZ LEDESMA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
COOASESOR DE TESIS



DR. MARIO MAURICIO FERNANDEZ ROMERO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.



DR. ANGEL JESUS AGUIRRE ORTEGA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL "DR FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"



AGRADECIMIENTOS

A ti Señor porque:

A ti alcé mis ojos, A ti que habitas en los cielos,
E inclinaste tu oído a mi voz y mis suplicas
Engrandeciendo sobre mí tu misericordia.

A ti Madre por:

Por ser tu, estar aquí, por tu confianza, y por la libertad.

A mi Padre por:

Que as confiado en mí,
Y aun cuando no aceptaste mi libertad siempre respetaste mis decisiones,
Y porque eres la imagen de la perfección para con Dios.

A mis hermanos:

María, Bertha, Nohemí, Ricardo y en especial a ti Jorge por tu
siempre apoyo y por que gracias ti aprendí a buscar lo que quiero, debo y puedo.

Al ser especial por:

Su apoyo, comprensión y el tiempo empleado en esta misión.
A ti gracias por el cariño, y las muestras de afecto
que me ha hecho crecer y descubrir el sentir.

Y a todos aquellos:

Que de alguna u otra forma han formado parte de mi vida y han dejado huella:
mis Maestros y Compañeros, y sobre todo a aquellas mujeres que
han dejado enseñanza y satisfacción a mi vida profesional.

A Lucrecia por:

Enseñarme que el equivocarme no es tan malo y que ante todo debemos confiar.

INDICE

1. RESUMEN	5
2. SUMMARY	6
3. MARCO TEORICO	7
4. OBJETIVO	12
5. MATERIAL Y METODOS	13
6. RESULTADOS	17
7. DISCUSION	25
8. COMENTARIOS	28
9. BIBLIOGRAFIA	29

RESUMEN

El trabajo de parto pretérmino espontáneo con membranas íntegras es responsable de un tercio de los nacimientos pretérmino, siendo la principal causa de morbimortalidad perinatal. El descubrimiento temprano y manejo eficaz del trabajo de parto pretérmino son estrategias importantes para prevenir el nacimiento pretérmino. El uso de indicadores clínicos y bioquímicos han mostrado utilidad para este fin. **El objetivo** fue comparar la sensibilidad y especificidad de la Fibronectina fetal y el Índice Tocolítico de Lowenberg como predictores de parto pretérmino, en mujeres con riesgo. Se incluyeron 45 mujeres con diagnóstico de embarazo pretérmino con Amenaza de/o Trabajo de parto pretérmino. Se valoró el Índice tocolítico y se determinó Fibronectina fetal en secreción cervicovaginal. **Resultados:** Fibronectina fetal mostró una sensibilidad de 50%, Especificidad 92%, Valor predictivo positivo 66%, Valor predictivo negativo 86% de nacimiento a 7 días. Con el índice tocolítico, se encontró una mayor sensibilidad con una puntuación de 7 o más, y la especificidad fue más elevada con una puntuación de 1-3. **Conclusiones:** En la predicción del nacimiento pretérmino, el resultado de la fibronectina fetal negativa y una puntuación del índice tocolítico menor de 3 muestran una adecuada especificidad para predecir mujeres con bajo riesgo de nacimiento a 7 días. La puntuación del un índice tocolítico de 7 o más tienen una adecuada sensibilidad para predecir mujeres con riesgo alto para nacimiento, el cual no lo muestra la fibronectina fetal ya que solo predice el 50% de los casos que tendrán nacimiento a 7 días.

Palabras Clave: Nacimiento pretérmino, Fibronectina Fetal, parto pretérmino, Índice tocolítico.

SUMMARY

The spontaneous preterm delivery with intact membranes it is responsible for a third of the preterm birth, being the main cause of perinatal morbimortality. The early discovery and effective handling of the preterm delivery are important strategies to prevent the preterm birth, the use of clinical and biochemical indicators have shown utility for this end. The **objective** of the work was to compare the sensibility and specificity of the fetal fibronectin and the Lowenberg's tocolytic index as predictors of preterm delivery, in women with risk. 45 women were included with diagnosis of preterm pregnancy with Threat of preterm birth or preterm labor. It's evaluated Lowenberg's tocolytic index, and it's determinate fetal fibronectin in cervicovaginal fluid. Results: Fetal fibronectin showed a sensibility of 50%, specificity 92%, positive predictive value of 66%, negative predictive value of 86% from birth to 7 days. The tocolytic index showed a sensibility high with point of 7 or more, and the specificity was higher with a point the 1-3. Conclusions: In the prediction of preterm birth, the negative fetal fibronectin result and a tocolytic index smaller than 3 show an appropriate specificity to predict women from birth with low risk to 7 days. The tocolytic index the 7 or more has an appropriate sensibility to predict women with high risk for birth.

Key words: preterm delivery, fetal fibronectin, preterm labor, tocolytic index.

MARCO TEORICO

El nacimiento Pretérmino sigue siendo la causa principal de morbimortalidad perinatal. A pesar del uso extendido de tocolíticos, la proporción de nacimiento pretérmino no ha disminuido durante los últimos 20 años, complicando 8 a 10% de los embarazos en Estados Unidos ^(2, 23, 17, 18, 24), en México en los centros de atención del tercer nivel la frecuencia informada oscila entre 8.9 y 13.7% ⁽¹⁷⁾. El trabajo de parto pretérmino espontáneo con membranas intactas es responsable de aproximadamente un tercio de todos los casos de nacimiento pretérmino ⁽²⁰⁾. El riesgo de muerte neonatal es mayor a menor edad gestacional respondiendo al 75-80% de las muertes perinatales no causados por la malformación congénita, y producen morbilidad inmediata con la precipitación del nacimiento, a corto plazo Hemorragia intraventricular, Síndrome de dificultad respiratorio y a largo plazo Sepsis, Displasia broncopulmonar, Enterocolitis necrotizante, y Retinopatía. El 10% a 30% de los recién nacidos pretérmino tendrán retraso mental, neurológico, o déficit respiratorio ⁽²⁸⁾.

Se define como parto pretérmino aquel que tiene lugar entre la 20 y 37 semana de gestación. La OMS define prematuridad como todo aquello que naciesen antes de la finalizar la semana 36 de gestación ^(1, 3, 17).

El descubrimiento temprano y la dirección eficaz del parto pretérmino son estrategias importantes para prevenir nacimiento pretérmino. El manejo ideal del parto pretérmino tiende a la corrección y la prevención mediante el reconocimiento de factores de riesgo y predisposición en fase pregestacional o en las primeras semanas de embarazo ⁽¹⁸⁾, sin embargo las valoraciones clínicas de riesgo de parto pretérmino tienen una mala sensibilidad (40-60%) y un bajo valor predictivo positivo (15-30%), lo que implica que casi el 50% de las mujeres con parto pretérmino no tienen factores de riesgo clínicos identificables ⁽¹¹⁾.

<p><i>Predisponentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Antecedentes de pretérmino ◦ Edad menor de 15 años y mayor 39 ◦ Estado civil: soltera o divorciada ◦ Tabaquismo ◦ Alcohol o drogas ◦ Mala nutrición (Bajo índice de masa corporal) ◦ Multigravidez 	<p><i>Enfermedades interrecurrentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endocrinopatías ◦ Hipertensión arterial ◦ Neuropatías ◦ Anemia ◦ Infecciones urinarias ◦ Infecciones sistémicas
<p><i>Incidentales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Traumatismos ◦ Iatrogena (o iatrogénica) 	<p><i>Complicaciones gestacionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Placenta previa ◦ Desprendimiento prematuro de placenta ◦ Enfermedad hipertensiva aguda ◦ Rotura prematura de membranas ◦ Polihidramnios ◦ Incontinencia istmocervical ◦ Miomatosis uterina ◦ Isoinmunización ◦ Gemelaridad

Factores de Riesgo de nacimiento pretérmino
Llaca Rodríguez Victoriano. Obstetricia Clínica 2003

En el intento de diagnosticar en forma más precoz la Amenaza de parto pretérmino y/o Parto pretérmino, se han postulado parámetros clínicos, físicos y bioquímicos ⁽⁵⁾, dichos marcadores incluyen: cambios en la longitud o dilatación del cuello uterino (por tacto vaginal o por ultrasonografía transvaginal), contracciones uterinas, hemorragia vaginal, factores de riesgo pregestacionales y durante la gestación, así como cambios en el estado fetal, los cuales son considerados con baja sensibilidad y no constituyen elementos de predicción específica de la inminencia del parto pretérmino. Los parámetros bioquímicos incluyen: Hormona liberadora de corticotropina, estriol, estradiol, citocinas inflamatorias y matriz extracelular cervico-decidual-coriónica, proteasas catabólicas (colagenasas y elastasas) y un elemento de la interfase de la matriz extracelular cervico-decidual-coriónica, la fibronectina fetal ⁽¹⁸⁾.

La Fibronectina Oncofetal fue identificada por primera vez en 1985 por Matsura y Hakomori, es parte de una clase de glucoproteína que se encuentran en el plasma y la matriz extracelular. La fibronectina oncofetal se encuentra en ciertos tumores malignos, tejidos fetales, placenta y líquido amniótico. Es producida por el corión y

se localiza en la decidua basal junto al espacio intervellous, se desconoce su función específica, pero se le atribuye participación en la implantación y la unión útero-placentaria ^(14, 15). La fibronectina fetal normalmente se encuentra en el fluido cervicovaginal de la 16 a las 20 semanas de gestación, desaparece pasando las 21 semanas, y reaparece en el fluido cervical cerca del de término ⁽²⁴⁾. La presencia de fibronectina fetal en el cervix o vagina después de la vigésima semana es anormal e indica ruptura de la unión entre las membranas y la decidua. En contraste con otros predictores potenciales de parto pretérmino, como historia obstétrica o contracciones uterinas frecuentes, la presencia de fibronectina fetal en el fluido cervicovaginal proporciona una prueba testigo directa de cambios patológicos de la interfase feto / maternos (corio-decidual). El hallazgo de fibronectina fetal en el cervix y vagina después de la semana 20 de gestación se ha investigado por consiguiente como un posible marcador para el riesgo de nacimiento pretérmino.

El ensayo de anticuerpo monoclonal FDC-6 se informó en 1985 para identificar una sucesión ácida 6-aminada con una molécula del galactosamina adjunta que se produce por el tejido del trofoblasto fetal, y se utiliza para identificar a la fibronectina fetal en secreciones cervicales. Investigadores han demostrado en el embarazo humano normal que la fibronectina fetal está presente en concentraciones significativas en las secreciones vaginales hasta la semana 20. La concentración de fibronectina fetal en las secreciones cervicales y vaginales medida por el ensayo de FDC-6 es menor de 50 ng/mL en más del 95% de pacientes cuando la fusión del corión con la decidua se completa a las 22 semanas de gestación. Varios estudios han intentado usar esta información para definir poblaciones de mujeres con y sin síntomas que están en el riesgo para parto pretérmino. Su hipótesis era que la presencia de fibronectina fetal en las secreciones vaginales después de una edad del gestacional crítica es anormal y puede representar ruptura de la interfase corio-decidual. Los pacientes con el fibronectina fetal pueden estar así en el riesgo superior para rotura prematura de membranas, parto pretérmino, y nacimiento pretérmino. Recíprocamente, estos investigadores supusieron que la inmensa mayoría de mujeres con contracciones con pretérmino no tiene un riesgo superior para nacimiento pretérmino que la población general; una fibronectina fetal negativa puede ser útil,

difiriendo innecesario y quizás peligrosos los regimenes del tratamiento en este grupo de mujeres ⁽¹⁸⁾.

Cuando se aplica la Fibronectina fetal en los varios protocolos para la identificación temprana de mujeres que están en riesgo para nacimiento pretérmino, los resultados de la fibronectina fetal parecen tener una correlación positiva fuerte cuando se compara con otros marcadores clínicos generalmente usados de amenaza de parto pretérmino. La fibronectina también se ha usado en protocolos que identifican la inducción exitosa para el embarazo postérmino. Aunque una fibronectina fetal positiva en las secreciones cervicovaginales tiene correlación estadística razonable con parto subsecuente, esta relación es mejorada por otras condiciones como la longitud cervical y la historia obstétrica de parto pretérmino previo, sin embargo, de muchas maneras la mejor aplicación clínica de la fibronectina fetal es al obtener un resultado negativo. Un resultado negativo de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal identifica al paciente con riesgo bajo para nacimiento pretérmino dentro de los próximos 7 a 14 y hasta 21 días en pacientes con signos y síntomas de parto pretérmino sin dilatación cervical avanzada ^(8, 24).

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en 1995 acepto una inmunovaloración comercial de inmunosorbencia ligada a enzima (ELISA), el inmunoasayo para identificar fibronectina fetal en secreciones vaginales, y en 1998 aprobó una prueba automatizada para la identificación de una forma semicuantitativa rápida de la fibronectina fetal. Una concentración de 50 ng/ml es el límite de corte para distinguir el riesgo de parto pretérmino ⁽¹¹⁾.

En la literatura médica se encuentran descritos índices tocolíticos los cuales agrupan diferentes parámetros clínicos que permiten evaluar a las pacientes con amenaza de parto pretérmino. Eduardo Lowenberg F. postula desde 1979 un índice tocolítico que incluyen los siguientes parámetros: altura uterina, borramiento cervical, contracciones uterinas, dilatación cervical y expulsión de tapón mucoso, con una puntuación máxima de 10. El índice evalúa las probabilidades de éxito de lograr una disminución importante de la contractilidad uterina de acuerdo a las condiciones

obstétricas, Lowenberg observo que con un índice tocolítico entre 1-2 en el 96% de los casos es posible lograr un éxito en el tratamiento postergando el parto por un periodo de tiempo igual o mayor de 7 días, con índice tocolítico de 3-4 es posible lograr un éxito en el 90% de los casos, con índice de 5-6 se logra un éxito de 85% y con un índice igual o mayor de 7 el éxito fue solo de 35%. A diferencia del índice tocolítico de Baumgarten, Lowenberg elimina la rotura prematura de membranas debido a que esta es una contraindicación relativa de uteroinhibición; y ha mostrado en sus trabajos éxito terapéutico similares obtenido por Baumgarten. Nosotros incluimos la puntuación del índice tocolítico de Lowenberg F. como parámetros clínicos para predecir nacimiento prematuro ^(21, 22, 25).

OBJETIVO

Comparar la Sensibilidad y Especificidad de la presencia de Fibronectina fetal en la secreción cervicovaginal y el Índice Tocolítico de Lowenberg F. como predictores de parto pretérmino, en mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino.

MATERIAL Y METODOS

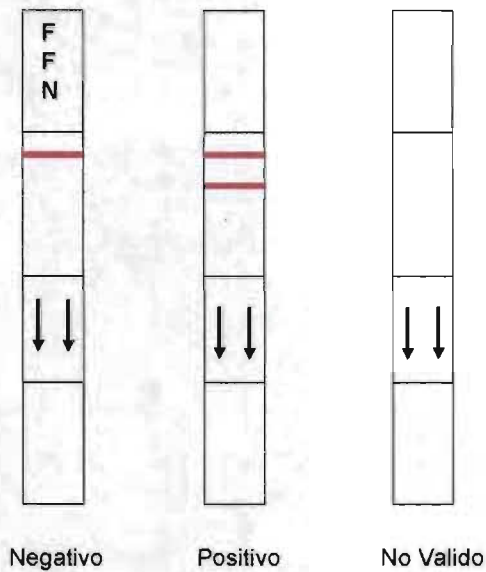
El estudio se llevo a cabo en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” del ISSTE, en el servicio de Ginecología y Obstetricia, de Enero 2003 a Junio 2004. El tipo de estudio fue Transversal, retrospectivo y clínico descriptivo ⁽²⁾. Los datos se obtuvieron de las libretas de tococirugía y del expediente clínico institucional. Se incluyeron todas las pacientes que ingresaron con diagnóstico de embarazo pretérmino con amenaza de parto pretérmino y trabajo de parto pretérmino, se incluyeron embarazos únicos y embarazos gemelares. Se definió como Amenaza de parto pretérmino todo aquel embarazo que cursara entre la semana 20 y 36.6 de gestación y que presentara contracciones uterinas en numero de 1 o más en 20 minutos con dilatación cervical menor de 2 cm., y Trabajo de Parto pretérmino aquel embarazo que se curse entre la semana 20 y 36.6 semanas de gestación que presente al menos 1 contracción en 10 minutos y dilatación cervical igual o mayor de 2 cm.

Se incluyeron dos grupos: 1er grupo en quien solo se valoro las variables del índice tocolítico de Lowenberg F. (cuadro I), el segundo grupo se determino la presencia o ausencia de fibronectina fetal a su ingreso y se valoro las variables del índice tocolítico de Lowenberg F.

PUNTUACION	ALTURA	BORRAMIENTO	CONTRACCIONES UTERINAS	DILATAACION	EXPULSION DE TAPON MUCOSO
0	LIBRE	SIN BORRAMIENTO	< 1 EN 10 MINUTOS	SIN DILATAACION	SIN EXPULSIÓN
1	ABOCADO	< DE 50%	1 EN 10 MINUTOS	< A 2 CM	EXPULSIÓN DE MUCO
2	ENCAJADO	> ó = 50%	MAS DE 1 EN 10 MINUTOS	> O = A 2 CM	EXPULSIÓN DE MOCO/ SANGRE

Indice tocolítico de Eduardo Lowenberg Fabela. ⁽²³⁾

Se tomo muestra cervical para la determinación de fibronectina fetal (Adeza Corporación Biomédica, Sunnyvale, Calif), se coloco espejo vaginal de Graves estéril, sin uso de lubricante y antes del tacto vaginal. Con un hisopo de dacron (provisto en el estuche) se colecto la muestra de fluido cervicovaginal del fondo de saco posterior, el cual se rota ligeramente durante 10 segundos, posteriormente se coloca el hisopo en un tubo buffer de extracción durante 40 a 60 segundos, se retira el hisopo y se introduce la tira reactiva (no tapar el tubo buffer). El resultado se interpreta 10 minutos posteriores.



Resultado Negativo: La aparición de una banda color púrpura de cualquier intensidad indica la ausencia de fibronectina fetal en la muestra.

Resultado Positivo: La aparición de dos bandas color púrpura de cualquier intensidad indica la presencia de fibronectina fetal en la muestra.

El punto de corte es de 50 ng/ml. No se interpreta la prueba después de 10 minutos, la falta de aparición de al menos una banda color púrpura de cualquier intensidad

anula la prueba, la intensidad en el color púrpura no modifica el resultado de la prueba.

El Tratamiento de la paciente fue a discreción del medico.

Análisis Estadístico. Los Resultados se analizaron con pruebas paramétricas asumiendo una distribución normal, frecuencias, Mínimos, Máximos, Media y Desviación Estándar. Se obtuvieron los datos de la resolución del embarazo, para determinar la Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, y Prevalencia según las siguientes formulas.

Sensibilidad: $\frac{a}{(a+c)}$	Especificidad: $\frac{d}{(b+d)}$
Valor predictivo Positivo: $\frac{a}{(a+b)}$	Valor predictivo negativo: $\frac{d}{(c+d)}$
Prevalencia: $\frac{(a+c)}{(a+b+c+d)}$	

La Sensibilidad y la Especificidad son propiedades estables de la prueba y se definen a continuación. **Sensibilidad:** La Capacidad de la prueba diagnostica para detectar la enfermedad (%), **Especificidad:** La Capacidad de la prueba diagnostica para identificar correctamente la ausencia de enfermedad (%).

Debido a que no se conocen los resultados de un estándar ideal para comparar una prueba diagnostica, se busca que tan bien predecirán los resultados de una prueba a los del estándar ideal, por lo que se incluyen el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, que se definen a continuación. **Valor predictivo positivo:** Los pacientes con resultados positivos ¿Qué proporción recibe el diagnostico correcto?,

Valor predictivo negativo: Un resultado negativo que tan bien predice la ausencia de la enfermedad en cuestión. Estos valores varían ampliamente dependiendo de la proporción de individuos enfermos dentro del grupo de pacientes sometidos a la prueba (**Prevalencia**)^(2,4).

RESULTADOS

Se incluyeron 45 pacientes con embarazo pretérmino, 34 pacientes (76%) con diagnóstico de Amenaza de parto pretérmino, 11 pacientes (24%) con diagnóstico de Trabajo de parto pretérmino. El grupo al que solo se valoro las variables del índice tocolítico a su ingreso (grupo 1) incluyo 27 mujeres (60%), con una puntuación máxima 10, mínima 1, mediana 5.2 y $DS \pm 2.5$. El grupo a quien se valoro índice tocolítico y fibronectina (grupo 2) incluyo a 18 mujeres (40%); 15 mujeres (83%) con resultado de fibronectina fetal negativa y 3 mujeres (17%) con fibronectina fetal positiva, con puntuación del índice tocolítico máximo de 8, mínimo 1, mediana 4.3 y $DS \pm 1.8$; ver figura 1 y 2.

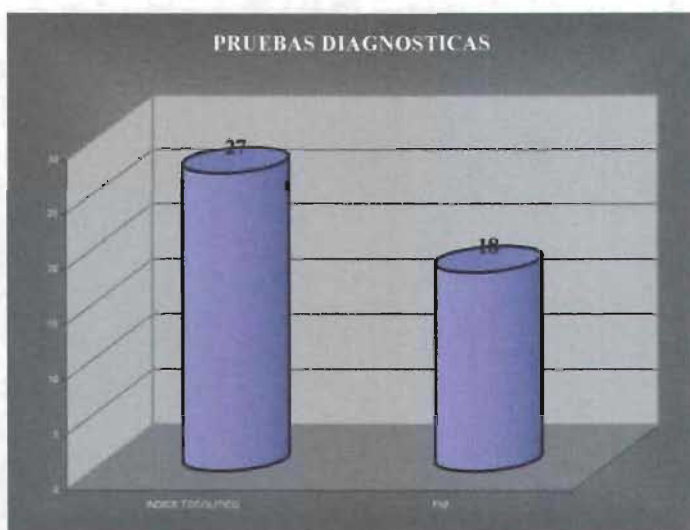
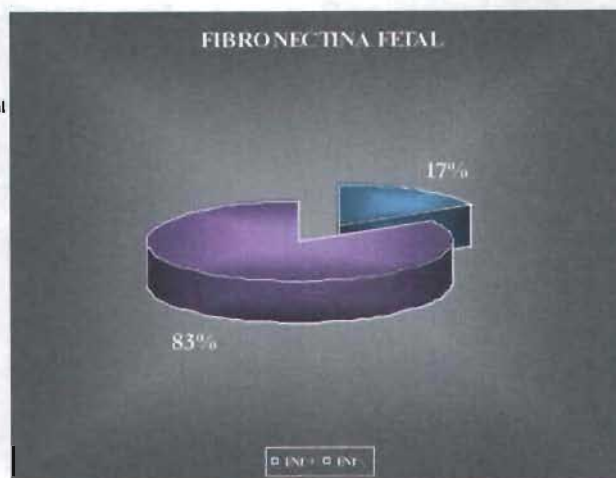


Figura 1

Figura 2

FNF: Fibronectina fetal



Los rangos de edad materna, edad gestacional se describen en la cuadro II y cuadro III y figura 3 y 4. La edad materna mínima fue de 16 años, máxima de 41 años, con una Media 30.9 y una DS \pm 6.5, la edad gestacional al ingreso mínima de 25.2 semanas de gestación, máxima 36.5, media 32.6 y una DS \pm 3.1.

Rango de edad materna Años	Grupo 1 Sin Fnf		Grupo 2 FNF		Total	
		%		%		%
16- 20	1	4	0	0	1	2
21-25	5	18	7	39	12	27
26-30	8	30	4	22	12	27
31-35	5	18	1	5	6	13
36-40	7	26	3	17	10	22
41 y más	1	4	3	17	4	9
Total	27	100	18	100	45	100

Cuadro II

FNf : Fibronectina fetal

Figura 3

FNf: Fibronectina Fetal

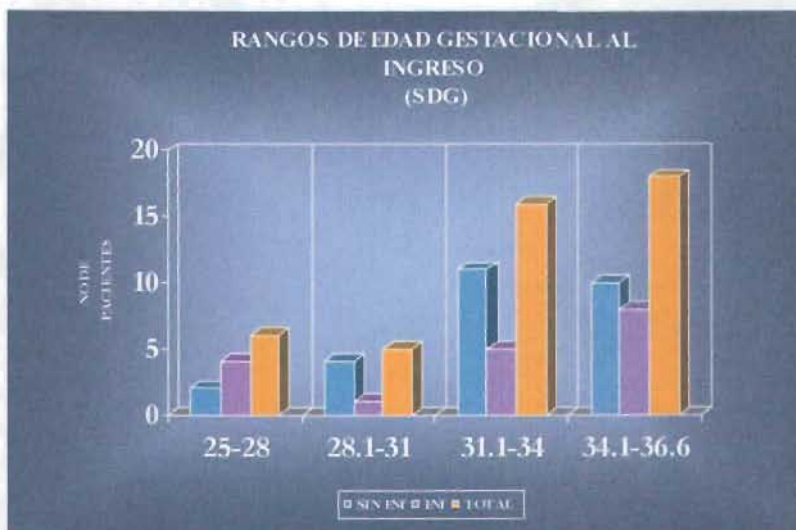


Cuadro III

SDG: Semanas de Gestación, FNf: Fibronectina Fetal.

Rango de edad gestacional SDG	Grupo 1 Sin FNf		Grupo 2 Con FNf		Total	
		%		%		%
25-28	2	7	4	22	6	13
28.1-31	4	15	1	6	5	11
31.1-34	11	41	5	28	16	36
34.1-36.6	10	37	8	44	18	40
Total	27	100	18	100	45	100

Figura 4



El grupo etario con mayor numero de casos se encontró entre los 21-30 años para la edad materna, la edad gestacional al ingreso se comprendió entre las 31.1 y 36.6 semanas de gestación. figura 3 y 4.

Entre las Patologías asociadas se incluyeron: Infección de Vías urinarias 24%, Cervicovaginitis 26%, y ambas en 13%. Del total de pacientes con factor infeccioso asociado, solo el 8% se relaciono con nacimiento pretérmino dentro de los 7 días posteriores al ingreso. Otras patologías asociadas: Embarazo Gemelar en 11%, Miomatosis, Hemorragia de la segunda mitad del embarazo, Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, Alteraciones en el Metabolismo de los carbohidratos se presentaron en 5% en cada patología, Anemia en el 4% y el Factor Rh negativo en 2%; en el 22% de los casos no se encontró patología agregada. La presencia de Hemorragia de la segunda mitad del Embarazo se asocio con el 100% de nacimiento pretérmino dentro de los 7 días posteriores al ingreso, llamando la atención que correspondieron al segundo grupo del estudio. El Síndrome Anémico se asocio con el 100% de nacimiento pretérmino dentro de los 7 días posteriores al ingreso, teniendo como factor asociado el Embarazo gemelar; cuando este se analizo por separado condiciono un 83% de nacimiento pretérmino. No hubo una correlación entre las patologías agregadas y las pruebas diagnósticas utilizadas. Ver cuadro IV, figura 5.

Patologías Agregadas	Nacimiento a 7 días			Sin Nacimiento a 7 días		
	Sin FNf	FNf post.	FNf neg.	Sin FNf	FNf post.	FNf neg.
Urosepsis	1	2		3		8
Cervicovaginitis	2	2		4		8
Sin Patología	4			4	1	1
Gemelar	3		2	1		
Hemorragia	3					
Miomatosis				1		2
Hipertensión	1			1		1
Alteración a CH				2		1
Anemia	1		1			
Rh negativo				1		
Asociación de 2	2	2	1	3		5
Asociación de 3						2

Cuadro IV

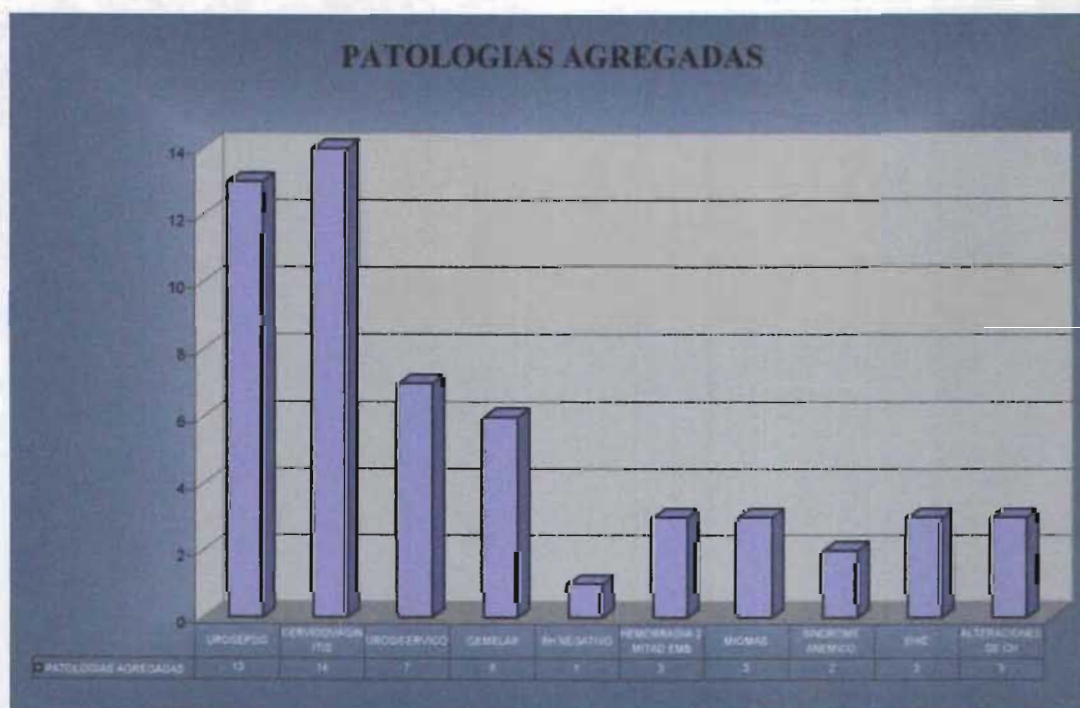


Figura 5

EHE: Enfermedad Hipertensiva inducida por el embarazo, CH: Carbohidratos

Hubo un total de 17 nacimientos durante los 7 días posteriores a las pruebas diagnósticas, de los cuales 13 nacimientos correspondieron al grupo 1 y 4 al grupo 2, en la cuadro V y figura 6 se describen la edad gestacional al nacimiento. En el segundo grupo hubo un 40% de nacimiento dentro de los 7 días al ingreso.

Rango de edad al nacimiento SDG	Grupo 1	Grupo 2		Total
	Sin Fnf	Fnf +	Fnf -	
25-28	2	0	1	3
28.1-31	2	0	0	2
31.1-34	5	1	0	6
34.1-36.6	4	1	0	5
Termino	0	0	1	1
Total	13	2	2	17

Cuadro V

SDG: Semanas de Gestación, FNF: Fibronectina Fetal.

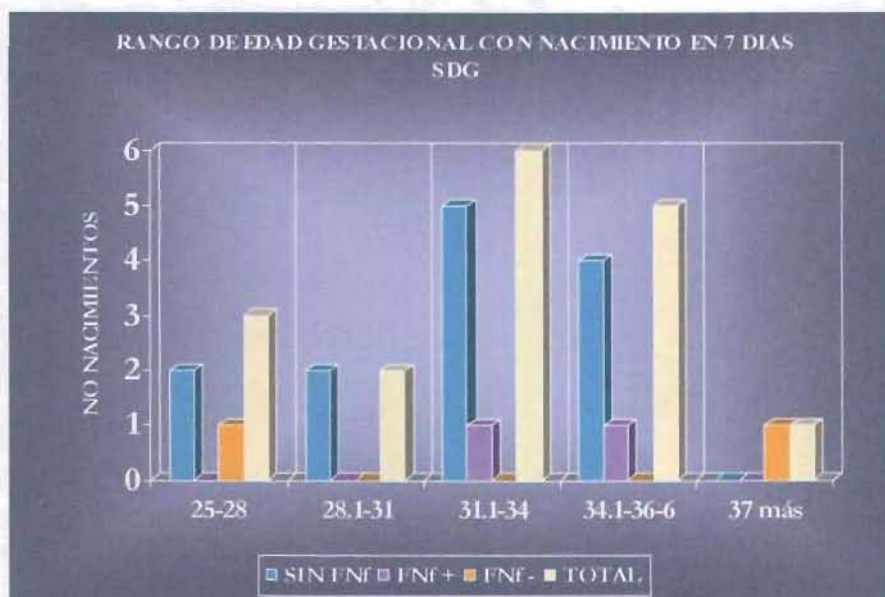


Figura 6

La puntuación del Índice tocolítico de Lowenberg F. se describen en la cuadro VI. La presencia de un índice tocolítico con puntuación de 7 condiciono al 100% de nacimiento dentro de los 7 días posterior a la prueba.

Puntuación del Índice Tocolítico	Total	Sin Nacimiento a 7 días		%
		Grupo 1 Sin FNF	Grupo 2 Con FNF	
1	2	1	1	100
2	7	4	3	100
3	3	1	1	67
4	7	2	4	71
5	10	3	3	60
6	6	3	2	83
7	4	0	0	nunca
8	2	0	0	nunca
9	2	0	0	nunca
10	2	0	0	nunca
Total	45	14	14	

Cuadro VI

El índice tocolítico con puntos de corte de 3, 5 y 7, se muestran en el cuadro VII. Al disminuir la puntuación del índice tocolítico muestra una alta especificidad, la sensibilidad aumenta al aumentar el punto de corte del índice tocolítico.

Cuadro VII

Índice Tocolítico de Eduardo Lowenberg F.			
Puntuación	1-3	4-6	7 o mas
Sensibilidad	8.3%	26%	100%
Especificidad	91%	73%	0%

La sensibilidad para nacimiento en 7 días para la fibronectina fetal fue de 50%, Especificidad 92%, Valor predictivo positivo de 66%, valor predictivo negativo de

86% y una prevalencia de 22%. El Análisis de Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo y Prevalencia de las variables del índice tocolítico de Lowenberg F. para el primer y segundo grupo así como el total de la población en estudio se describe en la cuadro VIII y IX.

FNF	Encajamiento	Dilatación > 2 cm.	Borramiento > 50%	Expulsión Tapón M's	Contracciones > 1/10 min.	FNF +
Sensibilidad	25%	50%	25%	100%	25%	50%
Especificidad	92%	92%	100%	100%	50%	92%
Valor Predictivo Positivo	50%	66%	100%	100%	12%	66%
Valor Predictivo Negativo	81%	86%	93%	100%	70%	86%
Prevalencia	22%	22%	22%	22%	22%	22%
Sin FNF	Encajamiento	Dilatación > 2 cm.	Borramiento > 50%	Expulsión Tapón M's	Contracciones > 1/10 min.	
Sensibilidad	15%	61%	46%	61%	69%	
Especificidad	92%	92%	85%	85%	50%	
Valor Predictivo Positivo	66%	88%	75%	80%	52%	
Valor Predictivo Negativo	54%	72%	63%	70%	60%	
Prevalencia	48%	48%	48%	48%	48%	

Cuadro VIII

	Índice Tocolítico Total de la Población.					FNF +
	Encajamiento	Dilatación > 2 cm.	Borramiento > 50%	Expulsión Tapón M's	Contracciones > 1/10 min.	
Sensibilidad	20%	58%	41%	70%	58%	50%
Especificidad	92%	92%	92%	92%	46%	92%
Valor Predictivo Positivo	66%	83%	77%	85%	40%	66%
Valor Predictivo Negativo	86%	78%	72%	83%	65%	86%
Prevalencia	37%	37%	37%	37%	37%	22%

Cuadro XI

El índice tocolítico en el total de la población en estudio se observó una especificidad alta para las variables dilatación, borramiento y expulsión de tapón mucoso/sangre; no así para la actividad uterina donde fue baja; comparada con el uso de FNF mantiene una misma especificidad (92%). Las variables del Índice Tocolítico muestran una mejor sensibilidad en 3 de sus variables: dilatación, expulsión de tapón mucoso/sangre y contracciones uterinas con respecto a la utilización de la FNF quien se encuentra con una sensibilidad del 50%. En cuanto al Valor predictivo Positivo la presencia de dilatación y expulsión de tapón mucoso mostraron los valores más altos, el Valor predictivo negativo tuvo poca variación en las variables valoradas.

DISCUSION

El nacimiento pretérmino sigue siendo la causa principal de mortalidad y morbilidad perinatal. Dada la importancia de este problema clínico, una gran cantidad de tiempo, energía y recursos se han empleado para la prevención de nacimiento pretérmino, el cual no aparece estar disminuyendo, y datos más recientes muestran una tendencia creciente en la proporción de nacimientos de prematuros.

Durante muchas décadas, la norma del oro para el diagnóstico de trabajo de parto pretérmino era la documentación de cambio cervical por examen digital, al cual se le denomina como una prueba ni diagnóstica, ni predictiva, por lo que se han desarrollado nuevos métodos bioquímicos y ultrasonográficos que determinen qué mujeres están en riesgo de trabajo de parto pretérmino; sin embargo aunque estos métodos los catalogan como superiores al examen digital del cérvix, no son capaces de predecir todos los nacimientos del pretérmino.

Pocas pruebas médicas pueden mostrar de manera absoluta si un paciente tiene o tendrá una determinada enfermedad. La mayoría solo muestra el aumento o disminución en la probabilidad de tener dicha enfermedad para un paciente específico o para la población en general. En la paciente con embarazo pretérmino con o sin síntomas, con factores de riesgo nos interesa si la paciente probablemente tendrá un parto en la primera y segunda semanas, posterior a la prueba; es decir la probabilidad de nacimiento pretérmino, sobre la cual se escogerá el tratamiento. En la determinación de cuándo una prueba aumenta o disminuye la probabilidad de este resultado, se define como la sensibilidad y especificidad de la prueba, sin embargo, debido a que no contamos con los resultados de una prueba ideal para comparar, lo deseable es conocer el significado de los resultados positivos y negativos, esto es el Valor predictivo positivo y el Valor predictivo negativo, los cuales dependen del predominio de la enfermedad en la población, y no se puede asumir que estos valores son el mismo para todas las poblaciones.

Nosotros evaluamos a través de el uso del Índice Tocolítico de Lowenberg F. parámetros clínicos (condiciones cervicales por examen digital y la presencia de contractilidad uterina) como predictores de nacimiento pretérmino. Al agrupar los valores del índice tocolítico, se encontraron resultados similares en los trabajos publicados por Lowenberg y cols. y los obtenidos por Baumgarten en relación al beneficio de postergar el parto por un período igual o mayor de 7 días ⁽²⁵⁾. Utilizando como punto de corte una puntuación de 3 en el índice tocolítico, se puede predecir a las mujeres con bajo riesgo para nacimiento pretérmino. Un índice de 7 o mayor puede predecir de manera mas precisa a las mujeres con riesgo alto para nacimiento pretérmino, en nuestro estudio esta fue la puntuación que condiciono al 100% de nacimientos dentro de 7 días de la prueba. Al evaluar las diferentes variables del índice tocolítico en forma individual (borramiento menor de 50%, dilatación menor de 2 cm. y expulsión de tapón mucoso) y obtener puntaje de 0 o 1 para estas variables muestran una especificidad de 92% y Valor predictivo negativo 78%, 72%, 84% respectivamente, haciendo la prueba diagnostica altamente especifica y prediciendo aquellas mujeres con riesgo bajo de desencadenar trabajo de parto pretérmino dentro de los 7 días de la prueba diagnóstica, considerándose por lo tanto su mayor utilidad clínica. La dilatación mayor de 2 cm., la expulsión de tapón mucoso/sangre y contracciones uterinas mas de 1 en 10 minutos son de utilidad para detectar mujeres con riesgo alto para parto dentro de los 7 días de la prueba con una sensibilidad de 58%, 70% y 58% respectivamente, y por lo tanto requieren de un tratamiento agresivo con uso de tocolíticos, antibióticos y esteroides; es interesante el hallazgo en nuestro trabajo que el borramiento mayor de 50% y la altura de la presentación son malos predictores de parto pretérmino, cuando la literatura mundial establece como factor de mal pronostico el acortamiento cervical sea medido en forma digital o endosonografica como un marcador sensible de nacimiento pretérmino ^(5,23).

La valoración de la Fibronectina fetal se mostró con una sensibilidad del 50% similar a la publicada en la literatura mundial donde reportan sensibilidad desde 33% a 82.3%, pero con una limitada exactitud. La utilidad clínica mayor de la fibronectina

fetal es su capacidad de identificar a mujeres con bajo riesgo de nacimiento pretérmino dentro de los 7 días a partir de la presentación de síntomas de parto pretérmino, reflejada en la especificidad alta de 92% y el Valor predictivo negativo de 86% valores similares con los reportados en la literatura mundial donde reportan especificidad de 73.4% a 93% y un valor predictivo negativo de 99% a 94% (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 23, 24, 28). A pesar del bajo riesgo de nacimiento pretérmino en las mujeres que presentan una fibronectina fetal negativa se debe educar al paciente para ser consciente de los síntomas del trabajo de parto pretérmino, evitar actividades que agravan sus síntomas, y continuar con control prenatal en 1 a 2 semanas de la prueba.

COMENTARIO

El definir a una mujer con alto o bajo riesgo para presentar nacimiento pretérmino en un tiempo determinado, implica la toma de una serie de decisiones de manejo, guiadas por la prioridad de la salud fetal y perinatal. En nuestro estudio las pruebas diagnósticas estudiadas mostraron ser de utilidad para establecer con buena precisión que mujeres se encuentran en un riesgo bajo para el nacimiento de un producto prematuro dentro de los siguientes días a su detección y por consiguiente su manejo se puede establecer de forma ambulatoria, siempre y cuando se instruya a las mujeres a reconocer los datos de alarma y acudir en forma oportuna a un centro hospitalario. Para la precisión de las mujeres que se encuentran con riesgo alto de parto dentro de 7 días se observó mejor resultados al con la valoración del índice tocolítico de Lowenberg, sin embargo habrá que tener en cuenta que son valores subjetivos y con rangos de error dependiendo del examinador. El uso de la fibronectina en la detección de mujeres con riesgo alto se encuentra con un valor bajo ya que predice solo al 50% de la pacientes con síntomas de trabajo de parto pretérmino que tendrán un nacimiento dentro de los 7 días a los síntomas, por lo que se habrá que valorase en conjunto con las variables clínicas del índice tocolítico de Lowenberg F. para la toma de decisión en el manejo, sin embargo el valor predictivo positivo de la prueba se muestra adecuado (66%) y por lo tanto en estas mujeres se debe establecer de forma hospitalaria la mejor decisión terapéutica para la salud fetal y perinatal. Habremos de concluir que aun cuando las pruebas diagnosticas utilizadas predecir riesgo alto o bajo para nacimiento pretérmino, no son ideales, y habrá que formular algoritmos eficaces que usen juicio clínico y comprobación de diagnóstico bioquímica y/o ultrasonográfica para mejorar resultados y establecer la decisión terapéutica mas adecuada.

BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

1. Ahued, J; Kunhardt J; Bolaños R; y cols. *Normas y Procedimientos de Gynecología y Obstetricia* 2002, pag 15-18.
2. Boardman, L.; Peipert, J.; *Pruebas de detección diagnósticas*; Clinicas Obstetricas y Ginecologicas, Ed. McGraw-Hill Interamericana, Vol. 2, 1998, pag. 251-257.
3. Cabero; L.; *Riesgo Elevado Obstetrico*; Ed. Mason, S.A.; ed. 1er; 2000, pag. 47- 95.
4. Calvan, J.; Ponce, S., y cols. *Como leer revistas medicas, Para aprender sobre una prueba diagnóstica*. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad McMaster, Revista de investigación Clínica, Vol. 40, No.1, Enero-Marzo 1998, pag. 73-83
5. Colombo,D., Iams, J.; *Cervical Length and Preterm Labor*; Clinical Obstetric and Gynecology; Volume 43(4), December 2000; pag. 735-745
6. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, *Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: a meta-analysis*, Volume (2), 2004.
7. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; *Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis*; Volume (2), 2004.
8. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; *The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview*, Volume (2), 2004.

9. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; *Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review*, Volume (2), 2004.
10. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; *Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview*, Volume (2), 2004.
11. Frank, A.; *Use of Fetal Fibronectin in Women at Risk For Preterm Delivery*; Clinical Obstetric and Gynecology; Volume 43(4); December 2000; pag. 746-758
12. García, A.; Ayala, J.; Izquierdo, J; Jiménez, G.; *Presencia de la fibronectina fetal en secreciones cérvico-vaginales como predictor de parto pretérmino*; Ginecología y Obstetricia de México, Vol 67 (23), 1999, pag. 23- 27.
13. Goepfert, R.; Goldenberg, R.; Mercer,; Iams, J.; Meis, P.; Moawad, A.; Thom, E.; VanDorsten, J.; *The Preterm Prediction Study: Quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth*, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 183(6), December 2000, pag. 1480-1483.
14. Goldenberg R., Iams J.; Das, A.; Mercer, B.; Meis, J.; Atef H. Moawad, H.; and cols.; *The Preterm Prediction Study: Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth*; American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 182, Number 3, March 2000.
15. Goldenberg, R.; Mercer, B.; Iams, J.; Moawad, A.; Meis, P.; Das, A.; McNellis, D.; Miodovnik, M.; Menard, K.; Caritis, S.; Thurnau, G.; Bottoms, S.; *The preterm prediction study: Patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery*, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volumen 177(1), July 1997, pag. 8-12

16. Jay, I.; Casal, D.; McGregor, J.; and cols, ***Fetal Fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor***, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volumen 173, Jul 1995, pag. 141-145.
17. Llaca, V.; Fernandez, J.; ***Obstetricia Clínica***, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1er, Abril 2003, Pag. 275-282.
18. Lockwood, C., ***Diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y predicción del parto pretérmino***; Clinicas Obstetricas y Ginecologicas, Ed. McGraw-Hill Interamericana, Vol. 4, 1993, pag. 648-655.
19. Lockwood, Charles J.; Wein, Rosemary; Lapinski, Robert; Casal, David; Berkowitz, Gertrud; Alvarez, Manual; Berkowitz, Richard L. ***The Presence of Cervical and Vaginal Fetal Fibronectin Predicts Preterm Delivery in an Inner-City Obstetric Population***, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 169(4), October 1993, pag. 798-804
20. Lopez, Rachael L. MD; Francis, Jennifer A. MD; Garite, Thomas J. MD; Dubyak, Johanna M. ***Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth actual clinical practice***; American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 182(5); May 2000, pag. 1103-1106.
21. Lowenberg, E.; Escobedo, F.; García, P.; Ahued, R.; ***Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, estudio comparativo entre dos betamiméticos***. Ginecología y Obstetricia de México, Vol. 56, 1998, pag. 111-115
22. Lowenberg, E.; Escobedo, F.; Trejo, O.; y cols.; ***Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino con fenoterol***; Ginecología y Obstetricia de México; Vol. 49, No 291, Enero 1981. pag. 11-21
23. Mozurkewich, E.; Naglie, G.; Krahn, M.; Hayashi, R.; ***Predicting preterm birth: A cost-effectiveness análisis***; American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 182, Number 6, June 2000.

24. Plaut, M.; Smith, W.; Kennedy, K.; ***Fetal fibronectin: The impact of a rapid test on the treatment of women with preterm labor symptoms***, American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 188, Number 6, June 2003
25. Pommier, M; Martinez, R.; Lowenberg, E.; ***Proposición de un método para evaluar el pronóstico de la amenaza de parto prematuro y las posibilidades de éxito en el tratamiento. Índice Tocolítico***. Ginecología y Obstetricia de México, Vol. 46, No. 275, Sept. 1979, pag. 173-181.
26. Reis, F.; Gervasi, M.; Florio, P.; Bracalente, G.; Fadalti, M.; Severi, F.; Petraglia, F.; ***Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay***; American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 189, Number 5, November 2003.
27. Rinehart, B., Terrone, D.; Isler, C.; Barrilleaux, P.; Bufkin, L.; Morrison, J.; ***Pregnancy outcome in women with preterm labor symptoms without cervical change***; American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 184, Number 5, April 2001.
28. Rizzo, G.; Capponi, A.; Arduini, D.; Lorigo, C.; Romanini, C.; ***Fetus-Placenta-Newborn: The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes***, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 175(5), November 1996, pag. 1146-1151,