



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**UTILIDAD DEL TEST DE FIBRONECTINA
COMO PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. LEMUEL URBIETA HERNANDEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**UTILIDAD DEL TEST DE FIBRONECTINA
COMO PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. LEMUEL URBIETA HERNANDEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**UTILIDAD DEL TEST DE FIBRONECTINA
COMO PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. LEMUEL URBIETA HERNANDEZ

Dra. Elba Vázquez Pizaña

Jefe del Departamento de Enseñanza, Investigación y Capacitación
Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director General
Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Felipe A. Méndez Velarde

Profesor Titular del Curso Universitario de Ginecología y Obstetricia

Dr. Adalberto Rafael Rojo Quiñonez

Director de Tesis
Profesor Adjunto del Curso Universitario de Ginecología y Obstetricia

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de este camino.

Le doy las gracias a mis padres Héctor y Digna por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida así como de ser un excelente ejemplo a seguir.

A mi esposa Ana Carolina, por ser una parte muy importante en mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas con sus importantes consejos, sobre todo por su paciencia y amor incondicional.

A mi hija Daphne Carolina por ser el regalo del cielo que me inspira para seguir adelante.

A mis hermanos Héctor y Daniel por apoyarme en aquellos momentos de necesidad y colaborar a la unión familiar.

A mis profesores y amigos por el apoyo brindado a lo largo de la carrera por su tiempo, amistad y conocimientos que me transmitieron.

Índice.	Página.
Introducción	6
Resumen	8
Planteamiento del Problema	10
Marco Teórico	12
Objetivos	24
Hipótesis	25
Justificación	26
Material y Métodos	27
Resultados	31
Discusión	41
Conclusiones	42
Recomendaciones	43
Anexos	44
Bibliografía	47

INTRODUCCIÓN.

El parto prematuro sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad perinatal y uno de los problemas más importantes en la salud materno-infantil. En los Estados Unidos, aproximadamente el 14 % de los niños nace prematuro (OMS, 2012) y es responsable de hasta un 75 % de las muertes neonatales ⁽¹⁾

El trabajo de parto prematuro es difícil de diagnosticar. Cerca del 50 % de las mujeres que se admiten en los centros hospitalarios con sospecha de parto prematuro continuará su embarazo a término. Esto no puede ser atribuido a los efectos del tratamiento, ya que el tratamiento con tocolíticos y corticoesteroides no tiene ningún efecto sobre la incidencia de parto prematuro.

La identificación de factores de riesgo para predecir el nacimiento prematuro es ventajoso porque permite identificar los factores de riesgo e iniciar el tratamiento específico para las mujeres además una mejor comprensión de los mecanismos antes del nacimiento ^(2,3)

Hasta ahora, varios marcadores clínicos y/o bioquímicos se han informado que se asocian con Parto prematuro Espontáneo, sin embargo; no se informaron resultados predictivos en formas comparables. Entre esos, niveles elevados de PCR ⁽⁴⁾, longitud del cuello uterino ⁽⁵⁾ se asocia con un mayor riesgo de PPE. La presencia de fibronectina fetal, un marcador bioquímico que se ha estudiado en los últimos años, parece ser el más eficaz y reproducible para predecir parto prematuro ⁽⁶⁻¹¹⁾. La fibronectina fetal, una glucoproteína estable producido por las membranas fetales, se adhiere al feto, membranas y placenta en el revestimiento del útero ^(2,12) y

juega un papel crítico en facilitar la separación fisiológica de la placenta al útero después del parto⁽¹³⁾ .

Aunque los avances médicos han mejorado el tratamiento a corto y largo plazo, poco éxito se ha logrado en la comprensión y la prevención del parto pretermino. Entender parto pretermino debido a sus etiologías multifactoriales y fisiopatología continua siendo todo un reto.

RESUMEN

ANTECEDENTES: El parto pretérmino lleva implícitas múltiples complicaciones maternas fetales con un alto impacto socio-económico. En los últimos años se ha utilizado la prueba de fibronectina con resultados variables.

OBJETIVO: Determinar utilidad de la prueba de fibronectina para la determinación de parto pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS: Cohorte prospectiva evaluada a su ingreso hospitalario a urgencias en Hospital Integral de la Mujer con amenaza de parto pretermo; se realizó determinación de fibronectina fetal en cuello uterino, dar seguimiento para valorar la resolución del embarazo. Los datos se vaciaron en hoja de SPSS versión 22.0.

RESULTADOS: 100 casos, edad media 22.5 ± 5.5 años. En 8 casos la prueba fue positiva; 4 falsos positivos, sensibilidad del 44%, especificidad del 71%, valor predictivo positivo del 57%, valor predictivo negativo del 84%.

CONCLUSIONES: La prueba de fibronectina es útil para pronosticar el parto pre término, por lo que recomendamos la prueba.

PALABRAS CLAVE: fibronectina, pretérmino.

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm labor carries implicit multiple fetal maternal complications with high socio-economic impact. The diagnosis with certainty is difficult; in recent years has been used with varying fibronectin test results regarding its effectiveness.

OBJECTIVE: Establishing these utility fibronectin test for determination of preterm delivery.

MATERIAL AND METHODS: Prospective cohort evaluated from their first hospital admission to the emergency room in the Comprehensive Women's Hospital with a diagnosis of threatened preterm labor, to which I will be performed determination of fetal fibronectin in the cervix and subsequent monitoring to assess the resolution pregnancy. Data was cleared on a sheet of SPSS version 22.0.

RESULTS: 100 patients, mean age 22.5 ± 5.5 years. In 8 cases the test was positive, 4 false positives, sensitivity 44%, specificity 71%, positive predictive value 57% and negative predictive value of 84%.

CONCLUSIONS: fibronectin test is useful in predicting preterm delivery, so we recommend using the test for this purpose.

KEYWORDS: fibronectin, preterm.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los avances en medicina perinatal, el Parto prematuro espontáneo continúa siendo la principal causa de morbi-mortalidad. El costo anual estimado de atención médica por partos prematuros en EUA es de 26 mil millones de dólares anuales o 51,600 dólares por niño y aproximadamente el 75 % de las muertes que ocurren en la etapa neonatal corresponde a recién nacidos prematuros.

Existe una escasez de pruebas de precisión para la identificación sintomática de las mujeres embarazadas que están en riesgo de parto pretermino y con las que contamos actualmente, los resultados no se han podido reproducir como están referidos en la literatura mundial. La utilidad de la fibronectina fetal ha sido evaluada principalmente en el parto pretérmino, se ha determinado que el parto pretérmino causa un significativo impacto económico y médico, debido a los altos costos que genera es las unidades de cuidados intensivos neonatales y las secuelas que deja en los recién nacidos pretérmino.

Existen múltiples evaluaciones e incluso metaanálisis donde se evalúa la efectividad de la fibronectina para predecir parto pretérmino, los resultados aunque alentadores han sido discordantes, En México existen pocos estudios que han valorado la utilidad de la fibronectina en mujeres con gestaciones pretérmino.

La importancia de realizar este estudio, será evaluar cuál es la utilidad de la prueba rápida de detección de fibronectina fetal. Esta es una prueba cualitativa (Rapid fFN TLiIQ ; Hologic , Marlborough , MA) que analiza la fibronectina fetal. El

impacto potencial de fibronectina fetal en el entorno hospitalario es disminuir los costos de hospitalización, duración de estancia y uso de tocolíticos.

Hasta el momento no contamos con un estudio similar en nuestro hospital por lo cual realizamos la siguiente pregunta de investigación.

**¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL TEST DE FIBRONECTINA FETAL COMO
PREDICTOR DE PARTO PRETÉRMINO?**

II. MARCO TEORICO.

El parto prematuro se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación y representa aproximadamente el 75 % de la mortalidad perinatal y casi la mitad de los casos de morbilidad neurológica ⁽¹⁴⁾. El índice de nacimientos prematuros en el EUA es del 12,8-15%.⁽¹⁵⁾

El nacimiento prematuro se clasifica en dos grandes categorías, espontáneo o indicado; basándose en la presencia o ausencia de factores de riesgo en la madre o el feto ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Parto Prematuro Espontáneo corresponde a la mayoría de los nacimientos prematuros en los países desarrollados y se produce como resultado del inicio del trabajo de parto (40% a 45%) o ruptura prematura de membranas (25% a 30%) < 37 semanas de la gestación. Los nacimientos que son resultado de condiciones que amenazan directamente la salud de la madre o el feto están categorizados como nacimientos Prematuros Indicados y representan el restante 25 % a 30 % de los partos prematuros ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

El inicio de trabajo de parto prematuro se cree que está provocado por múltiples mecanismos o vías que pueden haber iniciado semanas o meses antes de la presencia real de los síntomas ⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Varias características clínicas y demográficas incluyendo raza materna / origen étnico ^(21,22), edad >35 años ⁽²³⁾, tabaquismo ⁽²⁴⁻²⁵⁾, bajo peso antes del embarazo ⁽²⁵⁻²⁷⁾, estrés psicosocial ⁽²⁸⁾, partos prematuros previos ⁽²⁹⁾, infección intrauterina ⁽³⁰⁻³¹⁾ se han asociado con el parto prematuro.⁽³²⁻³³⁾

La identificación de factores de riesgo para predecir el nacimiento de un parto prematuro es ventajoso porque permite iniciar el tratamiento específico para las mujeres en riesgo y los factores de riesgo pueden proporcionar una mejor

comprensión de los mecanismos antes del nacimiento ⁽³⁴⁻³⁵⁾. Sin embargo, los métodos para identificar a las mujeres en riesgo por factores demográficos, conductuales y biológicos tienen baja sensibilidad ⁽¹⁵⁾ y no han tenido significancia predictiva, a diferencia de los estudios analizando fluidos cervicovaginales, líquido amniótico, orina, saliva, y el suero o plasma como una fuente para la identificación de marcadores bioquímicos para la predicción del parto prematuro.

II.A. VÍAS BIOLÓGICAS COMUNES DEL NACIMIENTO PREMATURO.

Según Benford et al, la definición de biomarcador, es el parámetro que se puede medir en una muestra biológica, y que proporciona información sobre una exposición, o en los efectos reales o potenciales de la exposición a un individuo o un grupo ⁽³⁶⁾.

Los biomarcadores para el parto pretermino se dividen en vías mecánicas e incluyen infección intrauterina, inflamación, la degradación de la matriz extracelular, estrés fetal, anomalías fetales y las vías de metabolismo del estrógeno.

Otro estándar que se ha utilizado como predictor de parto pretermino es la longitud del cuello uterino.

1. **Infección intrauterina.** La relación entre la infección del tracto genital y parto pretermino está bien documentada. Entre el 20 y el 50 % de se cree es debido a la infección, y es probable que esta fracción es aún mayor en los primeros meses. Muchos organismos se han asociado con infección intrauterina antes de la ruptura de membranas, pero sólo organismos infecciosos mostraron capacidad predictiva de parto pretermino⁽³⁷⁾. La

vaginosis bacteriana es la alteración de la flora vaginal materna en el que los lactobacilos normales se sustituyen por las bacterias anaeróbicas gram-negativas ⁽³⁸⁾ diagnosticado por tinción de gram o por criterios de Amsel. Los resultados positivos de la vaginosis bacteriana son marcadores de infección en mujeres asintomáticas ⁽³⁰⁾ y la presencia de vaginosis bacteriana durante el embarazo es asociado con un riesgo de parto pretermino ^(17, 39).

- 2. Respuesta Inflamatoria.** La invasión bacteriana del espacio coriodecidual, activa la producción de un número de citocinas y marcadores de la inflamación (interleucinas (IL)1, 2, 6, 8, factor de necrosis tumoral - α (TNF - α), y la proteína C reactiva (PCR) han sido evaluados como biomarcadores en PPE. Las IL, son glucoproteínas de bajo peso molecular que median la activación de las células inmunes y coordinan la producción y secreción de anticuerpos y otras citocinas. También estimulan las contracciones uterinas a través de la producción de prostaglandinas y tal vez causan maduración cervical y ruptura pretermino a través de la estimulación de las metaloproteinasas. La IL-6, una citocina proinflamatoria importante mediador de la respuesta del huésped a la inflamación y la infección. Se puede analizar a partir de muestras de fluidos cervicales o suero materno, y hasta la fecha, la IL-6 es uno de los biomarcadores más estudiados en parto pretermino ⁽⁴⁰⁾. Las mujeres en trabajo de parto con invasión microbiana tienen niveles significativamente más altos de IL-6 y IL-8 ⁽⁴¹⁾. Paternoster *et al* ⁽⁴²⁾ informó que las concentraciones de IL-6 en el percentil >90 aumenta el riesgo para parto pretermino a < 32 semanas de gestación (OR = 4.3, IC del 95%), a < 35 semanas de gestación (OR = 5,4, IC del 95%), y en <37 semanas de gestación (OR = 3,8, IC del

95 %). Kramer et al⁽⁴³⁾ no encontró ninguna asociación entre la IL-6 en suero materno alrededor de las 24 semanas de gestación y parto pretermino. La evidencia en la literatura hasta la fecha no ha mostrado que IL - 6 es un biomarcador útil en la predicción de PPE para mujeres asintomáticas.

- 3. Proteína C Reactiva.** La proteína C reactiva es un marcador inflamatorio sistémico que se ha evaluado en la literatura como un marcador potencial para el PPE. Hvilsom et al.⁽⁴⁴⁾ examinó proteína c reactiva en suero materno a principios de segundo trimestre (14-18 semanas) en relación con parto pretermino en mujeres asintomáticas. Concentraciones de proteína C reactiva entre 5,6 mg / ml (75%) a 16,4 mg / ml (percentil 95) y cifras elevadas de PCR en suero materno (\geq percentil 85) aumentó el riesgo de parto pretermino (OR = 2,0, IC del 95 %) en comparación con las concentraciones de proteína C reactiva más bajas (< percentil 85) . Catov *et al*⁽⁴⁵⁾ informó un aumento del riesgo PPE temprano (< 34 semanas de gestación; OR = 2,8 , IC 95 %) y PPE tardía (34 -37 semanas de gestación OR = CI 95 %) para la presencia de PCR en suero de embarazo temprano (\geq 8 mg / mL obtenidos < 21 semanas de gestación) en mujeres asintomáticas . Riboni et al⁽⁴⁶⁾ encontraron un aumento en el riesgo de parto pretermino (OR = 3.1, IC del 95 %) con concentraciones elevadas en el segundo trimestre de proteína C reactiva (\geq 8,4 mg / ml)

II.B. VÍAS DE DEGRADACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR.

1. **Elastasa de granulocitos (EL)** es una proteasa neutra, que despolimeriza y degrada colágeno del cuello del útero en maduración. Un estudio reciente sugiere que los polimorfonucleares y elastasa son más abundantes en las secreciones cervicales en pacientes con trabajo de parto prematuro en comparación con mujeres ⁽⁴⁸⁾ embarazadas sin complicaciones.
2. **Fibronectina fetal.** La presencia de fibronectina fetal, es el marcador bioquímico más eficaz para predecir parto prematuro ⁽⁴⁷⁻⁵³⁾. La fibronectina fetal, una glucoproteína estable producido por las membranas fetales, se adhiere al feto, membranas y placenta en el revestimiento del útero ⁽³⁴⁻⁵⁴⁾ y juega un papel crítico en facilitar la separación fisiológica de la placenta al útero después del parto ⁽⁵⁵⁾. Aunque la fibronectina fetal generalmente no está presente a niveles > 50 ng / mL entre la 16 y 22 semanas de gestación , estudios han demostrado su presencia (> 50 ng) en el cuello del útero o de la vagina desde las 22 semanas de gestación y más allá es un poderoso predictor de PPE ^(47, 49, 50, 52, 53, 56-57) Goldenberg *et al.* ⁽⁵³⁾ demostró en mujeres asintomáticas la presencia de fibronectina fetal cervical entre las 24 o 26 semanas de gestación teniendo una alta sensibilidad en la predicción de más de 60 % de PPE dentro de las siguientes 4 semanas (Sensibilidad = 0,63, 95 % CI: 0.4 , 0.8 ; RR = 59.2 , IC 95 %) en comparación con mujeres con una prueba de f FT negativo (< 50 ng / ml). Sin embargo, esta asociación fue más débil después de las 28 semanas. En un estudio relacionado ⁽⁵²⁾, 29 % de las mujeres dio positivo por fibronectina fetal cervical o vaginal y el 42% tuvo un resultado positivo de la prueba si dos anteriores pruebas fueron positivos; sin

embargo, sólo el 3 % de los siguientes pruebas de fibronectina fetal fueron positivos si la prueba anterior fue negativa. Los datos de este estudio no sólo demostró que la presencia de un resultado de fibronectina fetal positiva predice resultados positivos posteriores, sino que también proporcionó evidencia adicional de que el mayor número de fibronectina fetal positiva se asocia con un mayor riesgo de PPE a < 35 y <37 semanas de gestación. Morrison *et al* ⁽⁵⁶⁾ demostró la utilidad de fibronectina fetal cervical como herramienta de evaluación en la predicción PPE de alto riesgo en mujeres asintomáticas. A pesar de un pequeño tamaño de la muestra , los datos de este estudio prospectivo mostraron que las mujeres con fibronectina fetal positiva (> 50 ng) tenían un mayor riesgo de PPE antes de las 34 semanas de gestación (riesgo relativo = 3,8 , IC del 95 % : 1,5 , 9,4) en comparación con las mujeres con fibronectina fetal negativa ; el riesgo de parto pretermino fue más cuando fibronectina fetal positiva se asoció con contracciones uterinas (riesgo relativo = 27.0 IC 95%) . Del mismo modo, fibronectina fetal cervical positiva (>50 ng / ml) a las 24 semanas se encontró asociado con PPE a < 32 semanas ([OR] = 7,6, IC del 95 %) y a < 35 semanas de la gestación (OR = 6,0 , IC del 95 %) en comparación con las mujeres con resultados negativos ⁽⁴²⁾. Roman *et al* ⁽⁵⁷⁾ informó valores predictivos y especificidades negativos de la fibronectina fetal vaginal en la predicción parto pretermino dentro de 14 y 21 días de evaluación y para parto pretermino a < 34 semanas de gestación. Honesto *et al.* ⁽⁵⁸⁾ estudió la asociación de fibronectina fetal y parto pretermino en mujeres asintomáticas. El cociente de probabilidad de tener parto pretermino, era 4,0 (IC del 95 %) para el resultado

positivo de la predicción de parto antes de 34 semanas de gestación en mujeres asintomáticas ⁽⁵⁸⁾.

II.C. VÍAS DE ESTRÉS FETAL.

La hormona liberadora de corticotropina placentaria.

Hormona liberadora de corticotropina placentario se produce en el sincitiotrofoblasto ⁽⁵⁹⁾, la decidua, y las membranas fetales ⁽⁶⁰⁾ y su nivel más alto es durante el tercer trimestre ⁽⁶⁴⁾, en paralelo con el aumento en el contenido de péptido de corticotropina placentaria ⁽⁶¹⁾. corticotropina Placentaria impulsa el eje hipófisis-suprarrenal para producir una mayor cantidad de secreción de cortisol durante la segunda mitad del embarazo ⁽⁶²⁾. La mayoría de la circulación de corticotropina placentaria se neutraliza por el ligando corticotropina- proteína (CRH-BP) producido por el hígado ⁽⁶³⁾. Sin embargo, corticotropina - proteína disminuye cerca del 60 % durante el tercer trimestre del embarazo, lo que resulta en aumento de los niveles de corticotropina libre ⁽⁶⁴⁾

Berkowitz *et al.* ⁽⁶¹⁾ no encontró diferencias en los niveles de corticotropina en la media general en mujeres asintomáticas que dieron a luz un producto prematuro y las mujeres que tuvieron productos de término. No se asoció como predictor de parto pretermino.

Un estudio de casos y controles de 254 mujeres asintomáticas mostraron que niveles plasmáticos maternos de corticotropina (> percentil 90) a las 28 semanas de gestación fue asociado con parto pretermino a < 35 semanas (OR = 3,5 , IC del 95 %

: 1,0 ,

10.9) pero altos niveles de corticotropina entre las 24 o 28 semanas de gestación no predijeron parto pretermino a < 32 semanas de gestación o <37 semanas de la gestación ⁽⁶⁴⁾.

Goldenberg *et al.* ⁽⁴⁷⁾ demostró la mismas tendencias entre la asociación entre de niveles de corticotropina y parto prematuro posterior.

II.D. EL USO DE MÚLTIPLES MARCADORES BIOQUÍMICOS

Hay un creciente interés en el desarrollo de herramientas de evaluación que utilizan varios marcadores. Dada la heterogeneidad de las vías que conducen a parto pretermino, múltiples marcadores aumentan la sensibilidad de la predicción por la combinación de predictores de riesgo que se ocupan de diversas causas de parto pretermino ⁽⁴⁷⁾.

Goldenberg *et al.*, estudió a 2929 mujeres con embarazo único, ⁽⁴⁷⁾. Encontró que un nivel positivo para al menos uno de los tres biomarcadores (FAL, AFP, hCG) tenía una sensibilidad colectiva de 81 % y especificidad del 78 % para la predicción parto pretermino en embarazos <32 semanas de gestación y 60 % de sensibilidad y 73 % de especificidad para la predicción parto pretermino en <35 semanas de gestación.

II.E. EPIGENETICA EN PARTO PREMATURO ESPONTANEO. DISPARIDADES RACIALES, GENETICAS Y AMBIENTALES.

Los avances en la biología molecular y la mejora de la sofisticación en la metodología y la tecnología de la genómica han permitido a muchos investigadores dirigir su atención a las aportaciones funcionales de variantes genéticas para

comprender mejor el parto prematuro en general, pero más importante aún, la disparidad racial del nacimiento prematuro ⁽⁶³⁾. Según datos de 2010 , la tasa de parto prematuro para mujeres afroamericanas no hispanas en los EUA fue mayor (17,1 %) en comparación con las mujeres no blancas no hispanas(10,8 %) ⁽⁵⁹⁾ y tal disparidad no se ha explicado totalmente por las diferencias en las características socioeconómicas y conductas maternas ⁽¹⁵⁾ . La evidencia de la literatura de las interacciones gen-gen y gen-ambiente sobre el parto prematuro ⁽⁶⁴⁾ y el papel de la campo de la epigenética en la comprensión del parto prematuro ⁽⁶¹⁾.

II.F. FIBRONECTINA HUMANA.

La fibronectina fetal es una de las proteínas más versátiles conocidos y estudiados, tanto estructural como funcionalmente.

La fibronectina fetal está presente en el cuerpo humano bajo dos formas:

1. Una forma soluble en el plasma, y otro fluido biológico (líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, orina, semen, líquido cervicovaginal) sintetizado en el hígado por los hepatocitos. La concentración plasmática de fibronectina fetal es de 300 -400 g / ml, dependiendo del método bioquímico de la determinación, la edad y el género, el valor fibronectina fetal de los hombres fue mayor que las mujeres. Un aumento significativo en la concentración de fibronectina fetal dependiendo de la edad que se encuentra en ambos sexos, y en la 3 a 4 décadas de la vida. ⁽⁶²⁾ Nivel de plasmático de fibronectina fetal es 15-30 % más alta que la sérica , sabiendo que la fibronectina fetal, junto con

fibrinógeno (estabilizar el factor XIII) desempeñan un participar en la formación y fortalecimiento de la red de fibrina ⁽⁶⁴⁾

2. Forma insoluble, conocida como el componente principal de la matriz fibrilar, secretada por células diferentes; esta forma de la fibronectina fetal fue descubierto por primera vez en medio de cultivo de fibroblastos. Otras células que contienen fibronectina fetal son : hepatocitos , células epiteliales , células endoteliales , macrófagos , células gliales, melanocitos , condrocitos , sinovial , células sanguíneas, células de Schwann , plaquetas y por último, pero no menos importante , las células amnióticas .

II.G. ESTRUCTURA BIOQUIMICA

La fibronectina fetal, es parte del grupo de las glicoproteínas: heteroproteínas y se componen por una fracción proteica y una fracción de monosacárido unido por un enlace covalente. El monosacárido representa 5 % y contiene manosa, galactosa, glucosamina y ácido siálico. Fructosa y glucosa se encuentran en pequeñas proporciones. Estos carbohidratos están unidos a restos de asparagina. El alto peso molecular de hidratos de carbono tiene 450 + / -25 kd; la cadena polipeptídica de cada subunidad tiene una estructura alargada de 60-70 nm de longitud y 2-3 nm de espesor.

El papel de la molécula de carbohidrato es proteger contra la hidrólisis enzimática de fibronectina fetal. Las glicoproteínas son generalmente estables al calor, soluble en agua y a soluciones salinas a un pH neutro, precipita en etanol y difícil precipitan con el ácido tricloroacético. Fibronectina fetal, bajo su forma no reducida , contiene 1 - 2 grupos SH libres en la subunidad y más de 22 disulfosulfato

, heparina , colágeno , y para muchos de los receptores de integrinas la mediación de una amplia variedad de vías de señalización celular. Cada cadena tiene la misma serie lineal.

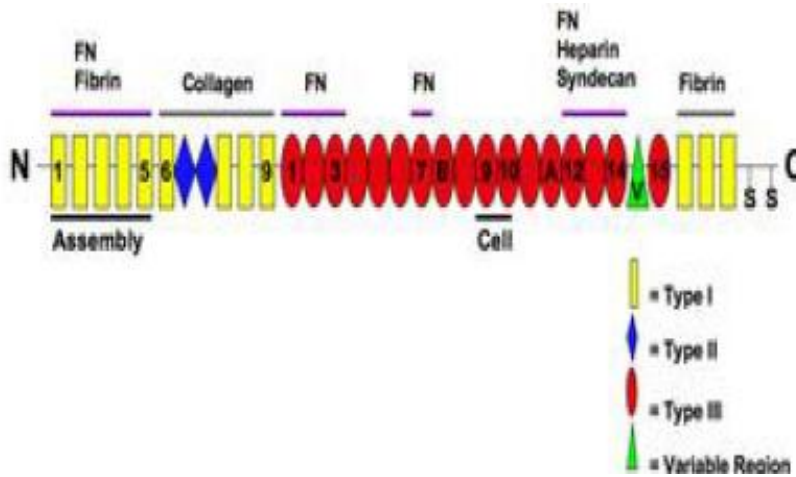


Fig 1. Estructura Química de la Fibronectina Fetal

II.H. PAPEL DE LA FIBRONECTINA EN LOS PROCESOS PATOLOGICOS.

Aproximadamente el 1 % de todos los nacimientos son prematuros, y más de la mitad del número de muertes perinatales le corresponde. La prematuridad se considera la causa principal de morbilidad a largo plazo incluyendo retraso mental, ceguera, sordera, convulsiones, parálisis cerebral y trastornos no neurológicos, como la displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad. Fibronectina fetal, glicoproteína producida por las células fetales, en la interfaz del corion y la decidua. Y en diversos estudios es el mejor predictor de PPE.

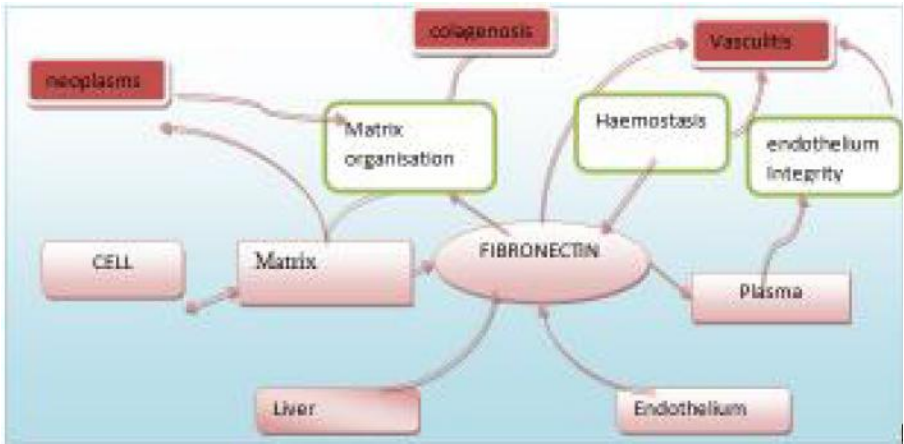


Fig 2. Papel de la Fibronectina en procesos patológicos

III. OBJETIVOS

III.A. OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la utilidad del Test de Fibronectina fetal como predictor de parto pretérmino, en mujeres embarazadas que acuden al Servicio de Urgencias Obstétricas del Hospital Integral del Estado de Sonora, durante el período de Julio-Diciembre del 2014.

III.B. OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Determinar las características demográficas de pacientes con amenaza de parto pretérmino.
- Determinar sensibilidad y especificidad de la prueba de fibronectina en parto pretérmino en las pacientes que acuden a la consulta de urgencias.
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo de la prueba de fibronectina fetal

IV. HIPOTESIS.

H1: HIPOTESIS ALTERNA.

La positividad de la prueba de fibronectina fetal se relaciona con una mayor probabilidad de parto pretermino.

H0: HIPOTESIS NULA

Niveles elevados de Fibronectina fetal, no tiene utilidad en la predicción de parto prematuro espontáneo.

V. JUSTIFICACION.

El parto prematuro representa aproximadamente el 75 % de la mortalidad perinatal y casi la mitad de los casos de morbilidad neurológica. La identificación temprana y la identificación de las pacientes en riesgo en esta entidad tendrían implicaciones favorables en materia de salud.

1. **Institucionales:** Los beneficios de conocer la utilidad de la prueba de fibronectina en una evaluación local sobrepasa la evidencia de estudios realizados en otras áreas. Al valorar la utilidad o no de una prueba y poner en análisis los costos que tiene esta población para la unidad (parto pretérmino) puede tener implicaciones en la diligencia de la prueba para que este de manera permanente o no en la unidad.
2. **Socioeconómica:** Al identificar oportunamente a las mujeres en riesgo de parto prematuro espontáneo se pueden realizar intervenciones tempranas que modifiquen la evolución del binomio, favoreciendo la reducción de paciente/día/cama y por ende los costos directos de la atención médica.
3. **Científica:** los proyectos de investigación promueven la resolución de problemas de cualquier tipo. Al conocer la utilidad de la prueba de fibronectina en la predicción de parto pre término permitirá tomar una conducta apropiada ante este problema.

VI. MATERIAL Y METODOS

VI.A. TIPO DE ESTUDIO

VI.A.1. Tipo de estudio: Observacional, prospectivo, descriptivo, analítico

Diseño de estudio: Cohorte prospectiva

VI.A.2. Lugar de estudio: Área de urgencias gineco-obstétricas del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora

VI.A.3. Periodo de estudio:

- ✓ Fecha de inicio de recolección de casos: 1/Julio/2014
- ✓ Fecha de término de recolección de datos: 31/Diciembre/2014
- ✓ Término del estudio y resultados: 30/Abril/2015

VI.A.5. Población de Estudio: Mujeres atendidas en el área de urgencias del hospital Integral de la Mujer en el periodo del 1 de julio al 31 de diciembre del 2014 que ingresaron con amenaza de parto pretérmino espontaneo.

VI.A.6. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes embarazadas entre 12 y 40 años.
- ✓ Embarazo de producto único
- ✓ Que acuden por primera vez al área de urgencias por Amenaza de Parto Pretérmino Espontáneo.
- ✓ Dilatación cervical <20 mm
- ✓ Que presenten integridad de membranas y placenta normoinserta

Criterios de Exclusión:

- ✓ Pacientes con cerclaje cervical e infección cérvico vaginal

- ✓ Con antecedentes de múltiples pérdidas fetales
- ✓ A las cuales se les realizo revisión vaginal previa con gel lubricante
- ✓ Embarazadas con productos con anomalías congénitas u otra patología concomitante.
- ✓ Pacientes con contraindicación de tocolísis
- ✓ Las cuales 24 horas previas al ingreso tuvieron relaciones sexuales
- ✓ Que presenten sangrado transvaginal.

Criterios de Eliminación:

- ✓ Que no completen su estancia hospitalaria en la unidad

VI.A.7. Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición	de	Tratamiento estadístico
Variable Dependiente					
Determinación de fFN*	Medición cualitativa por prueba rápida Quick Check	Dicotómica	Positiva Negativa		Porcentaje
Variable Independiente					
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Años		Media Desviación estándar
Semanas de gestación	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento	Cuantitativa continua	semanas		Media Desviación estándar

	gestacional en estudio			
Número de gestas	Número de embarazos	Numérica ordinal	Numérica	Promedio
Pretérmino	Producto recibido antes del as 36.6 semanas de gestación	Cualitativa nominal	Pretérmino Término	Promedio

✓ * Ffn: Fibronectina fetal.

VI.A.8.Tipo de muestreo: no probabilístico, consecutivos.

VI.A.9.Tamaño de la muestra. Se obtuvieron 100 casos, en el periodo establecido.

VI.A.10.Descripción general del estudio

Se realizara un estudio de cohorte prospectiva en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, previa aprobación del comité local de investigación en salud hospitalario; Se realizó exploración e historia clínica a todas las participantes. Se utilizó la prueba cualitativa de Roche (Rapid fFN TLiQ ; Hologic , Marlborough , MA) (Ver anexo 2) para detección de fibronectina fetal en una muestra de secreción vaginal, la cual se obtuvo con especuloscopia vaginal del fondo de saco posterior con la paciente en posición ginecológica. El hisopo será girado ligeramente durante aproximadamente 10 segundos para absorber la secreción, posteriormente se colocará en el tubo con movimiento rotatoria durante 45-60 segundos, después se introdujo la tira reactiva y se interpretó el resultado a los 10 segundos de la siguiente forma (ver anexo 3):

1. La aparición de una banda indica que no hay fibronectina fetal
2. La aparición de dos bandas indica la presencia de fibronectina fetal, con un punto de corte de 50 ng/ml (fig 4)

Una vez completada la recolección de datos se vaciaron los resultados en una hoja de SPSS versión 22. 0 donde se llevara a cabo su análisis estadístico.

VI.A.10. Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (ej. Media, mediana) y dispersión (ej. Desviación estándar, mínima, máximo, etc) para las variables numéricas. Para las variables categóricas (ordinales, nominales) se realizara porcentajes. Se determinara sensibilidad, especificidad para la prueba, así como valor predictivo positivo y negativo.

VI.A.11. Consideraciones éticas

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica. Por ser un estudio cohorte prospectivo se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

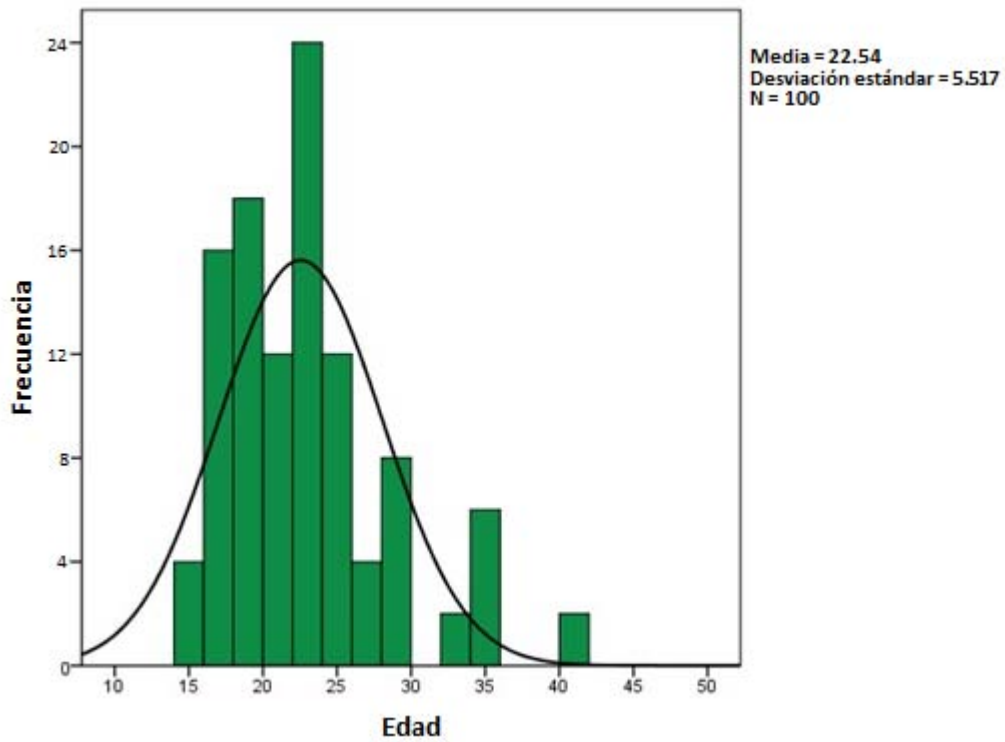
VI.A.12. Conflicto de Interés

Se aclara que no hay fuente de financiamiento que altere ni disminuya la autonomía de la voluntad e independencia del juicio de los investigadores en ninguno de los pasos de la investigación, por lo tanto no hubo conflicto de interés.

VII. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 100 pacientes.

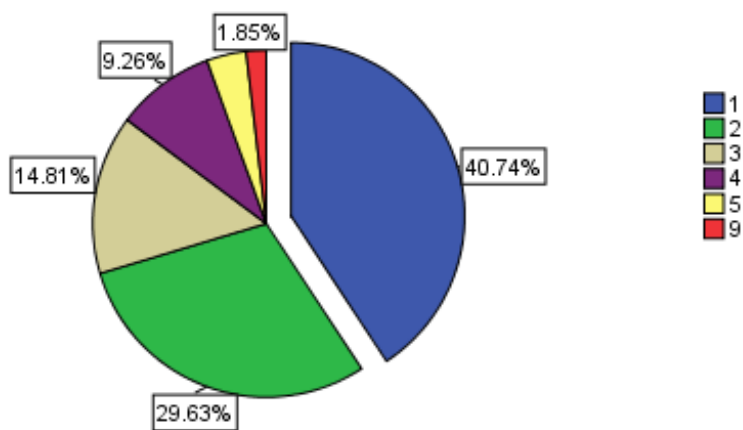
Gráfica 1. Histograma de edad. Edad media de 22.54 ± 5.51 años.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

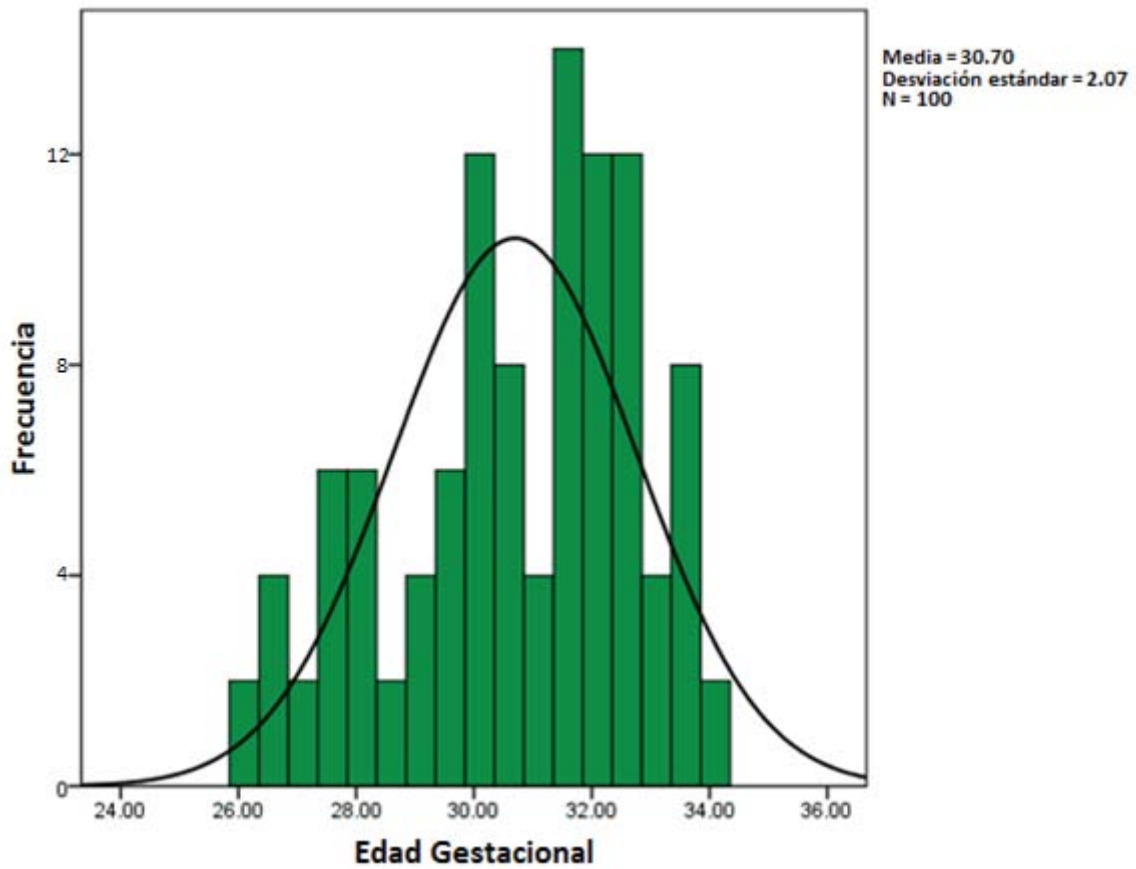
Gráfico 2. Formula Obstétrica. Los antecedentes gineco-obstétricos fueron: mediana del embarazo 2 con mínima de 1 y máximo de 9, los antecedentes de cesáreas mediana de 0, mínimo 0 máximo 4, y partos 1 min 0 máximo 7.

Número de Gestación



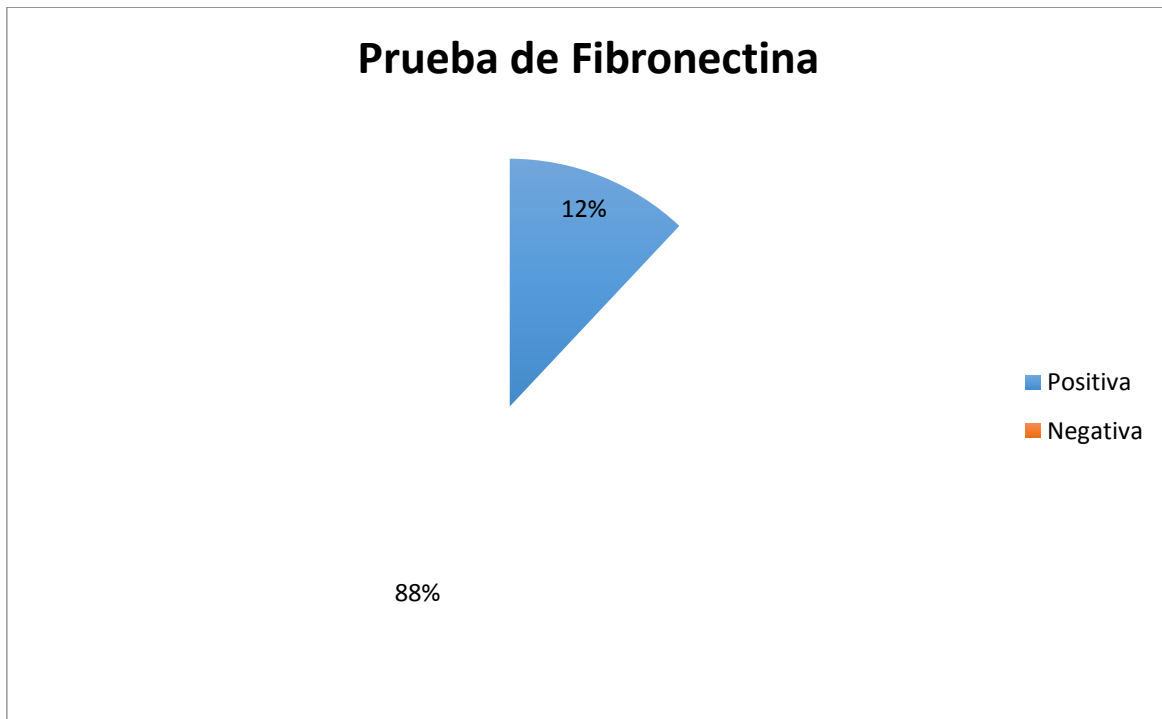
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 3. Histograma de edad gestacional. La edad gestacional de 31 ± 2 semanas.



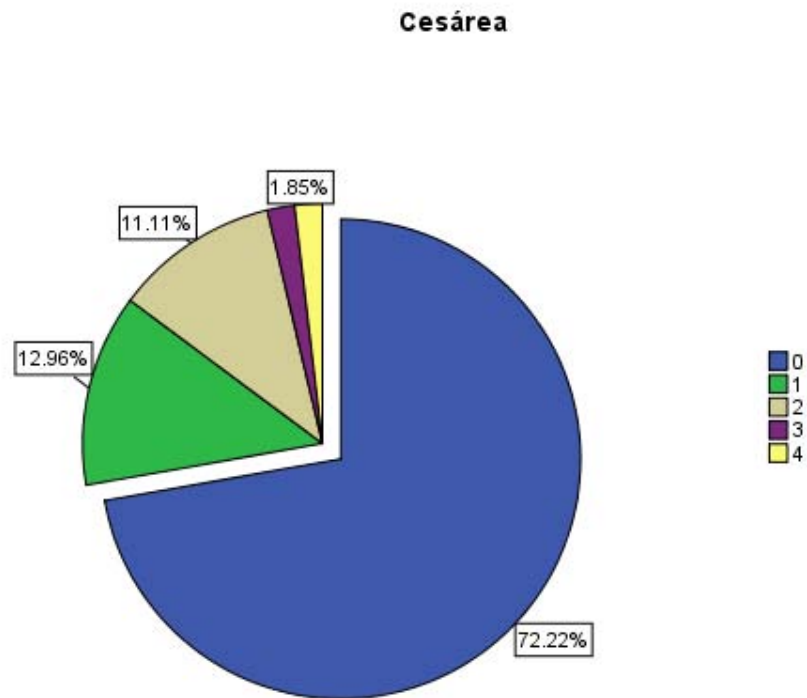
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grafica 4. Resultado de Prueba de Fibronectina. La prueba de fibronectina fue negativa en el 88% (n:100), solo 12 casos fueron positivos.



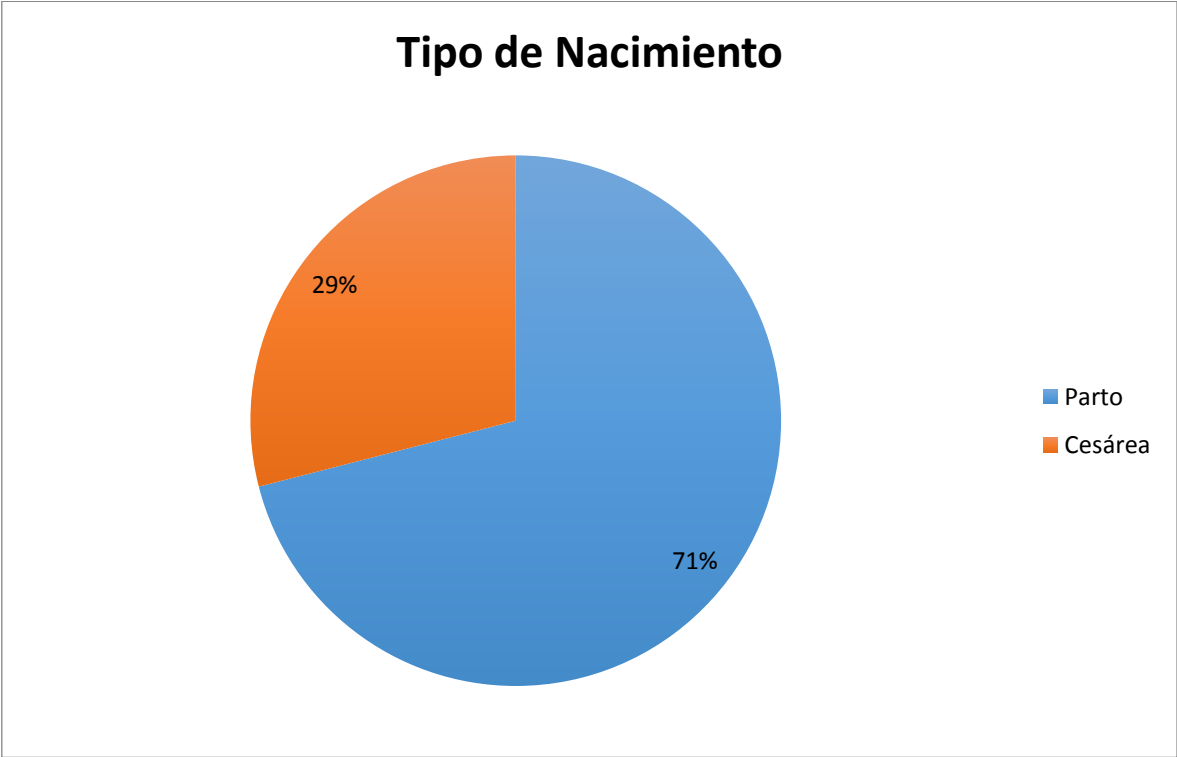
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 5. Antecedente de cesáreas. de esta población el 70.4% (n:71) se atendió por parto vaginal.



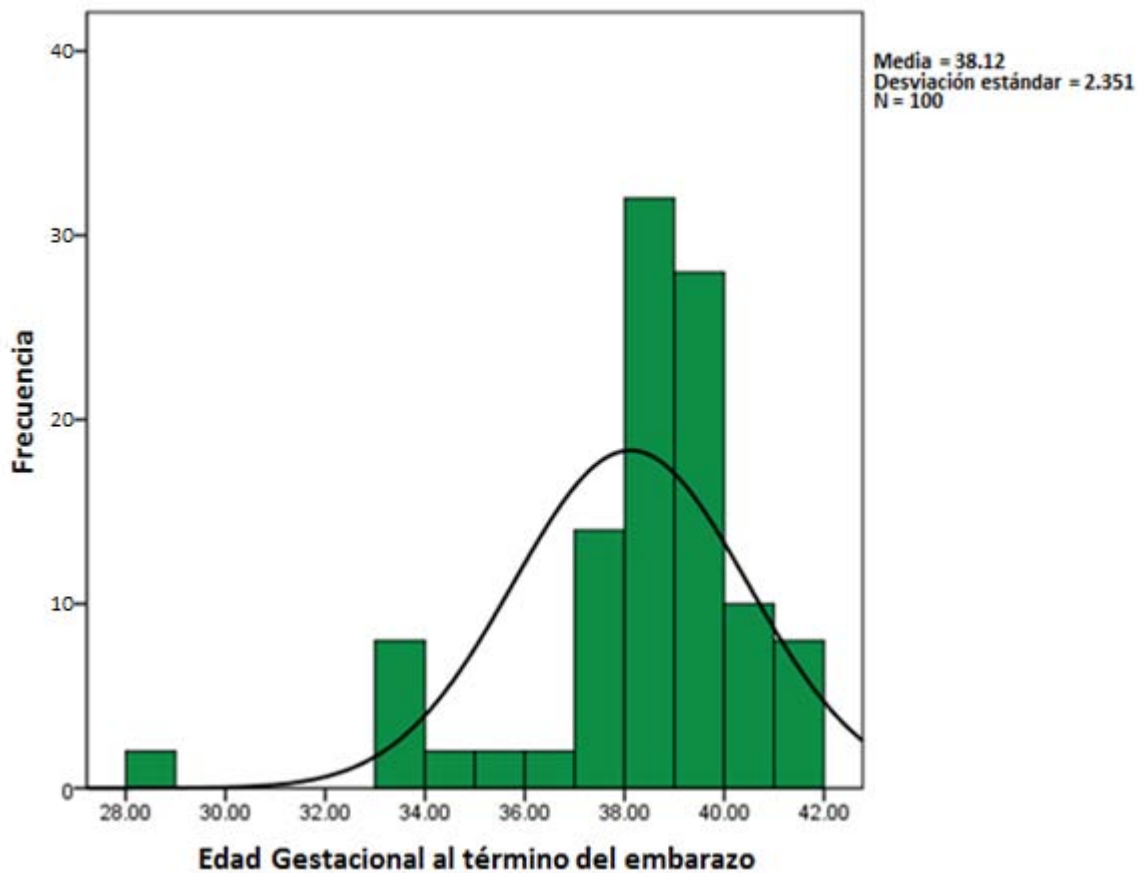
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6. Tipo de nacimiento. Por vía vaginal se resolvieron 71 embarazo mientras que solo 29 parto se atendieron vía cesarea.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Edad gestacional al término del embarazo, La edad gestacional de término del embarazo 38.1 ± 2.35 semanas.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Se procedió a determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de fibronectina para productos pretérmino con sensibilidad del 44%, especificidad 71%, valor predictivo positivo 57% y valor predictivo negativo 84%.

Tabla 1. Valoración de la prueba de fibronectina

Termino del embarazo	Prueba de Fibronectina	
	Positiva	Negativa
Pretérmino	8	12
Término	4	78
Total	12	88

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
44%	71%	57%	84%

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2. Comparación de resultados de la prueba de fibronectina

Variable	Prueba de Fibronectina		P
	Positiva	Negativa	
Edad	19.33±0.57	22.73±5.62	0.305
Edad gestacional	30.1±2.33	30.7±2.07	0.612
Antecedentes Gineco- Obstétricos			
Gestas	7(1-2)	11(1-9)	0.783
Cesárea	2(0-1)	2(0-4)	0.084
Parto	4(1-2)	5(1-7)	0.604
Vía de nacimiento			0.206
Parto	1	71	
Cesárea	2	29	
Termino del embarazo	31.9±2.88	38.48±1.75	0.000
Pretérmino	8	12	0.002

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

VIII. DISCUSION

La morbi-mortalidad materna es esperada en el parto pretérmino, ya que lleva implícitas complicaciones maternas y fetales. La identificación temprana es imperiosa para tomar medidas de protección para el binomio.

La prueba de fibronectina ha sido utilizada en los últimos años para la identificación del parto pretérmino ⁴⁷⁾. La mayoría de las evaluaciones se han realizado en mujeres a finales de la segunda década de la vida, y principios de la tercera tal como fue en nuestra evaluación. Los resultados, respecto a la efectividad de la prueba, han sido variables, encontrando en metaanálisis sensibilidad hasta el 94% mientras que en mujeres mexicanas de las mismas características anteriormente se describió sensibilidad del 72.5%, con valor predictivo positivo del 12% al 79% con mediana de 48%. En nuestra evaluación la sensibilidad se determinó en 44%, no tan favorable, con valor predictivo positivo del 57% dentro de los resultados anteriormente descritos; y la especificidad del 71%.

De acuerdo a otros estudios realizados con muestras mas grandes el test de fibronectina demostró una sensibilidad del 60%⁽⁵²⁾, en nuestro estudio se encontró una sensibilidad de 44%, en dichos estudios se realizo el test de fibronectina en 2 ocasiones con lo cual aumento la sensibilidad, proporcionando evidencia adicional de que el mayor de pruebas de fibronectina positiva se asocia a un mayor riesgo de parto pretermino menor a las 35 semanas.

Sin embargo en nuestro estudio cabe destacar que el parto pretermino se debio también en forma importante a comorbilidades del embarazo como estado

hipertensivos asociados a la gestación, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, corioamnioitis; ya que estos no se encuentran asociados a trabajo de parto pretermino ni en asociación de fibronectina positiva o negativo, sin embargo aumentaron la tasa de parto pretermino con test de fibronectina negativa, disminuyendo su sensibilidad, asi como su valor predictivo positivo.

IX. CONCLUSIONES

Las características demográficas de la población no varía respecto a otros estudios; donde la raza o el nivel socioeconómico no son factores determinantes para presentación de parto pretermino ya descritos en estudios previamente realizados. Sin embargo en otros estudios realizados fuera de nuestro país donde se encuentra más diversidad racial se encontró que en personas afroamericanas se encuentra aumentado el riesgo de parto pretermino.

La sensibilidad de la prueba de fibronectina es del 44%, bajo en comparación a otros estudios donde la sensibilidad se encontró hasta en un 60%

La especificidad del 71% la cual es igual a lo esperado y a lo visto en otros estudios. La presencia de fibronectina fetal en el cuello uterino por determinación cualitativa no es efectiva en predecir el riesgo de parto pretérmino en las mujeres atendidas en el Hospital Integral de la Mujer, con una sensibilidad del 44% y especificidad del 71%.

Se debería tomar en cuenta la realización en conjunto de otros biomarcadores (FAL, AFP, hCG) los cuales en conjunto se ha encontrado en otros estudios sensibilidad de 81% y especificidad del 78%, lo cual sería muestra resultados muy por encima de los encontrados en nuestro estudio e inclusive en estudios realizados en otros países.

X. RECOMENDACIONES

Es importante difundir la siguiente información, para hacer referencia a la utilidad de la prueba en la unidad y los resultados negativos que se obtuvieron,

Considero que deberían de realizarse estudios a mayor escala y tomando en consideración otras variables, tal como la ruptura de membranas, la longitud cervical, y las características clínicas de la paciente, como la presencia de actividad uterina, la realización en conjunto de otros biomarcadores que ya han demostrado en conjunto mas alta sensibilidad y especificidad en estudios ya realizados.

Ahora con la evidencia encontrada considera la realización de otros estudios al respecto que tomen en cuenta otras morbilidades perinatales que podrian desenlazar parto prematuro sin relacion con trabajo de parto prematuro, con la finalidad de tomar medidas preventivas y disminuir la morbi-mortalidad materno fetal y por ende los costos que llevan implícitos.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ Edad: _____ Afiliación: _____

Antecedentes Gineco- Obstétricos:

Gestas: _____ Parto: _____ Cesárea: _____ FUR: _____ FPP: _____

Semanas de Gestación al ingreso a urgencias: _____

Resultado de prueba de fibronectina: _____

Semanas de gestación al término del embarazo: _____

NOTAS: _____

Anexo 2. El kit de la prueba *Rapid fFN TLiQ* ; *Hologic* , *Marlborough* , *MA*

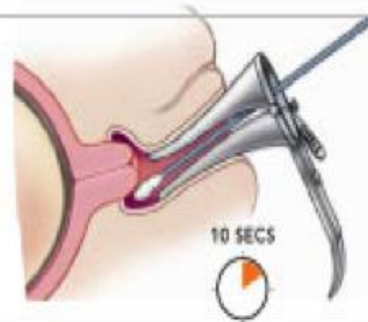


*Contiene un hisopo estéril de dacrón, un tubo con buffer de extracción y una tira reactiva

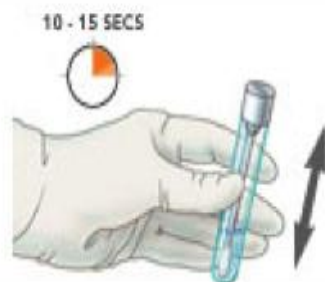
Anexo 3. Técnica del procedimiento



STEP 1 During speculum examination, lightly rotate the sterile applicator tip across the posterior fornix of the vagina for 10 seconds to absorb cervicovaginal secretions.



STEP 2



Remove applicator and insert the tip into test tube with buffer. Mix vigorously in the buffer for 10-15 seconds. Discard applicator.

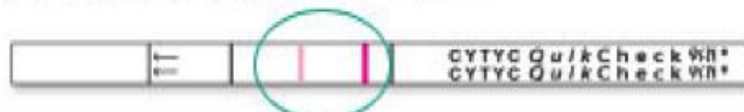
STEP 3

Insert test strip (dip area indicated by arrows) into the buffer for exactly 10 minutes.



STEP 4

Remove test strip and read results.



XII. BIBLIOGRAFIA

1. Slattery M, Morrison J, Preterm Delivery. *Lancet*. 2002; 360; 1489–1497.
2. Goldenberg R, Goepfert A, Ramsey S, Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 92 (5): S36–S46.
3. Goldenberg R, Iams J, Mercer B. What we have learned about the predictors of preterm birth, *Seminars in Perinatology*. 2003; 27;. (3): 185–193.
4. Foulon W, Van Leidekerke D, Demanet C, Decatte L, Dewaele M, Naessens A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Journal Perinatology*. 1995; 12: 208–211.
5. Hvilsom B, Thorsen P, Jeune B. C-reactive protein: A serological marker for preterm delivery. *Acta Obstetric Gynecology Scandinavica* 2002; 81: 424–429.
6. Goldenberg R, Iams J, Mercer B. The Preterm Prediction Study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001; 185; (3): 643–651.
7. Goepfert R, Goldenberg J, Mercer B. The Preterm Prediction Study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183;(6): 1480–1483.
8. Goldenberg R, Klebanoff J, Carey A Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks of gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183; (2): 469–475.

9. Goldenberg R, Iams J, Mercer B. The Preterm Prediction Study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997; 177; (1): 8–12.
10. Goldenberg R, Mercer B, Meis J. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*. 1996; 87(5): 643–648.
11. Lockwood C, Senyei A, Diche M. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325(10): 669–674.
12. Conde-Agudelo A, Papageorghio H, Kennedy B. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and metaanalysis. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 118(9): 1042–1054.
13. McCormick M. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312 (2): 82–90.
14. Behrman R, Sith Butler A. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, The National Academies Press. 2007; 2: 113-115.
15. Meis P, Ernest J, Moore M. Causes of low birth weight births in public and private patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;156(5): 1165–1168.
16. Meis J, Goldenberg R, Mercer B. The Preterm Prediction Study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2005;173(4): 1231–1235.

17. Meis P, Goldenberg R, Mercer B. The Preterm Prediction Study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008; 178(3): 562–567.
18. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371(96): 75–84.
19. Romero R, Velez Edwards R, Kusanovic P. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 202(5): 431–41.
20. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2006;51(1): 60–66.
21. Goldenberg R, Cliver P, Mexhivill F. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;175(5): 1317–1324.
22. Chantingius S, Forman M, Berendes H. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome: a population-based study. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 268(7): 886–890.
23. Berkowitz G, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiologic Reviews*. 2003;15(2) : 414–443.
24. Savitz D, McCormick M, Siegel E. Causes of prematurity in Prenatal Care: Effectiveness and Implementation. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1999: 63–104.

25. Kramer M, Coates A, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;86(5): 744–748.
26. M. Siega-Riz, L. S. Adair, and C. J. Hobel, Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *Journal of Nutrition*. 2006;126(1): 146–153.
27. Hedegaard M, Henriksen T. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery. *Journal of Epidemiology*. 2001;7(4): 339–345.
28. Mercer B, Goldenberg R. The Preterm Prediction Study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009;181(5): 1216–1221.
29. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W, Intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20): 1500–1507.
30. Branumand M, Schoendorf K, The influence of maternal age on very preterm birth of twins: differential effects by parity. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2005;19(5): 399–404.
31. Hediger M, Scholl T, Schall J. Young maternal age and preterm labor. *Annals of Epidemiology*. 2007; 7(6): 400–406.
32. Goldenberg R, Iams J, Mercer B. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Seminars in Perinatology*. 2003;27(3): 185–193.

33. Benford D, Hanley B, Bottrill K. Biomarkers as predictive tools in Toxicity Testing. The report and recommendations of ECVAM workshop Altern Laboratory. 2000; 28: 119–31.
34. Garland S, Kelly N, Ugoni A. Is antenatal group B streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome. *Infectology Obstetric Gynecology*. 2000; 8: 138–42.
35. Hillier S, Krohn M, Rabe L. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 6(4); S273–S281.
36. Balu R, Savitz D, Ananth C. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;101(5): 862–866.
37. Menon R, Torloni R, Voltolini C. Biomarkers of spontaneous preterm birth: aAn overview of the literature in the last four decades. *Reproductive Sciences*. 2011;18(11): 1046–1070.
38. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor. *Acta Obstetric Gynecology Scandinavic*. 2003; 82: 120–8.
39. Paternoster D, Stella A, Gerace P. Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002; 79(2): 123–129.
40. Kramer M, Kahn S, Platt W. Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth. *Journal of Gynecology and obstetrics*; 2006;49(1):10–14.

41. Hviilom G, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig L. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery. *Acta Obstetrica y Gynecologica Scandinavica*. 2012; 81(5): 424–429.
42. Catov M, Bodnar M, Ness B. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166 (11): 1312–1319.
43. Riboni F, Vitulo A, Paternoster D. Combination of biochemical markers in predicting pre-term delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 285(1): 61–66.
44. Yamada T, Minakami H, Matsubara S, Yatsuda T, Sato I. Changes in polymorphonuclear leukocytes in the vagina of patients with preterm labor. *Gynecology Obstetrics Investigation*. 2008; 45: 32–34.
45. Goepfert R, Goldenberg R, Mercer B. The Preterm Prediction Study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(6): 1480–1483.
46. Goldenberg R, Iams J, Mercer B. The Preterm Prediction Study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *American Journal of Public Health*. 2008;88(2): 233–238.
47. Goldenberg R, Klebanoff M, Carey J. Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(2): 469–475.

48. Goldenberg R, Mercer B, Iams J. The Preterm Prediction Study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;177(1): 8–12.
49. Goldenberg R, Mercer B, Meis J, Copper R, Das A, McNellis D, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*. 1996; 87(5): 643–648.
50. Lockwood C, Senyei A, D'Almeida M. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New England Journal of Medicine*. 2001; 325(10): 669–674.
51. Conde-Agudelo A, Papageorghiou S, Kennedy K, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and metaanalysis. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 118(9): 1042–1054.
52. Morrison C, Naef III R, Botti J, Katz M, Belluomini J, McLaughlin B, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 87(5): 649–655.
53. Roman S, Koklanaris N, Paidas M, Mulholland J, Levitz M, Rebarber M, et al. Vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(2): 285–289.
54. Honest H, Bachmann M, Gupta J, Kleijnen J, Khan S. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *British Medical Journal*. 2012; 325(73): 301–304.

55. Riley S, Walton J, Herlick J. The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001; 72: 1001–7.
56. Jones A, Challis R. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecology Obstetric Investigation*. 2010; 29: 165–8.
57. Frim D, Emanuel R, Robinson B. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest*. 2008; 82: 287–92.
58. Chrousos G, Torpy D, Gold P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*. 2008; 129: 229–40.
59. Challis J, Matthews S, Van Meir C. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Journal of Gynecology*. 2005; 16: 481–502.
60. Linton E, Perkins A, Woods R, Eben F, Wolfe C, Behan D, et al. Corticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP): plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2003; 76: 260–2.
61. Yeast J, Lu G. Biochemical markers for the prediction of preterm labor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2005;32(3): 369–381.
62. Berkowitz G, Lapinski H, Lockwood C. Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;174(5): 1477–1483.

63. Moawad H, Goldenberg R, Mercer B. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;186(5): 990–996.
64. Duric K, Skrablin S, Lesin J. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Europe Journal Obstetric Gynecology Reproduction Biology*. 2003; 110: 12–15.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dr. Lemuel Urbieta Hernandez
Telefono	6621944115
Universidad	Universidad de Montemorelos
Numero de Cuenta	512222002
2. Datos del Director	Dr. Adalberto Rafael Rojo Quiñonez Profesor Adjunto del Curso Universitario de Ginecología y Obstetricia
3. Datos de la tesis	
Titulo	UTILIDAD DEL TEST DE FIBRONECTINA COMO PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO
Numero de Paginas	55