

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Hospital de México

TÍTULO: "PREDICTORES DE PARTO PRETÉRMINO"

TESIS:

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. OLIVIA SEGOVIA GAMBOA

MÉXICO D.F. 2003

L

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

HOSPITAL DE MÉXICO
ASOCIACIÓN DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA S.A. DE C.V.

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN: GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PROFESOR TITULAR: DR. CLAUDIO SERVIERE ZARAGOZA

ALUMNA: DRA. OLIVIA SEGOVIA GAMBOA

TÍTULO DE TESIS:

"PREDICTORES DE PARTO PRETÉRMINO"

TUTOR DE TESIS: DR. MIGUEL A. AMBAS ARGÜELLES

JEFE DE ENSEÑANZA: DR. JOSÉ T. PINEDA FERNÁNDEZ



DIVISION DE ESPECIALIZACION
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

M. A. Argüelles

José T. Pineda Fernández

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

MARCO TEÓRICO

FIBRONECTINA FETAL

**INFECCIÓN, FIBRONECTINA
FETAL Y PARTO PRETÉRMINO**

**ULTRASONOGRAFÍA Y PARTO
PRETÉRMINO**

CONCLUSIONES

AGRADECIMIENTOS

**DR. SERVIERE, DR. PINEDA,
DR. BORRAJO**
Por su apoyo y enseñanza.

DR. M. AMBAS ARGÜELLES
Por su asesoría en esta tesis.

DR. A. GARCÍA ALONSO
Por compartir su experiencia conmigo.

DR. J. HERNÁNDEZ RIVERA
Por su apoyo en momentos difíciles.

A todas aquellas personas que con
Su ayuda desinteresada logré los
objetivos de este trabajo.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Por todo su apoyo, cariño y comprensión
Son lo mejor que Dios pudo darme.

A MIS HERMANAS:

Por estar conmigo en el momento oportuno

A MIS AMIGOS:

Por su convivencia grata a través de estos años.

INTRODUCCIÓN.

La amenaza de parto pretérmino, aún representa una de las principales patologías en el embarazo, por lo que sigue siendo un tema de suma importancia.

Se define como: "Presencia de actividad uterina aumentada en frecuencia e intensidad y duración, acompañada de modificaciones cervicales después de la semana 20 y antes de la semana 37 de gestación." Y parto pretérmino como: "la expulsión del producto de la gestación después de la semana 20 y antes de las 37 semanas." (1)

Se han identificado factores que contribuyen a un riesgo para amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino como tal; entre ellos se menciona:

Predisponentes: antecedente de parto pretérmino, edades reproductivas extremas (<18>40), estado civil, abuso de drogas (tabaco, cocaína), mala nutrición, gestación múltiple.

Incidentales: Traumatismos.

Enfermedades interrecurrentes: endocrinopatías (Diabetes), nefropatías, asma, anemia (Hb <10), colonización o infección genitourinaria, infecciones sistémicas.

Complicaciones gestacionales: placenta previa, desprendimiento de placenta normoinsera, excesivo o escaso volumen de líquido amniótico, restricción en el crecimiento intrauterino, lesión o anomalía cervico-uterina, malformación uterina.

(2, 3)

Se han identificado, en diversas investigaciones, marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos que son de utilidad para predecir pacientes con alto riesgo de parto pretérmino, el cual es el objetivo de estudio de esta revisión, dado el impacto que tiene esta patología, en la obstetricia de hoy.

Es importante el diagnóstico oportuno de esta enfermedad ya que de esto, va a depender el éxito de nuestro tratamiento, dado que el retraso en la terapia tocolítica puede provocar cambios cervicales, y por lo tanto la terminación del embarazo o en caso contrario identificar a las pacientes en que el uso de medicamentos no son necesarios ya que no son inocuos.

El diagnóstico es tal vez, difícil de establecer, se basa en la valoración clínica de la actividad uterina y las modificaciones cervicales, estas últimas muy subjetivas, ya que dependen del ginecoobstetra, cuando no se recurre a un apoyo de gabinete como el ultrasonido.

El parto pretérmino constituye un problema importante de salud perinatal por su alta morbilidad y mortalidad neonatal, que guarda relación directa con la prematuridad, y que incluye patologías como; síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, septicemia y enterocolitis necrosante.

En México, el parto pretérmino en centros de atención de tercer nivel, oscila entre 8.9 y 13.7 por ciento, según los reportes informados. (4)

Por esta razón, conocer los predictores más confiables, representa el punto angular para identificar esta enfermedad y poder prevenirla, del cual es objeto esta revisión.

7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Se ha estudiado durante muchos años la fisiología del trabajo de parto, la endocrinología de éste, la participación de estrógenos y progestágenos parece ser indispensable, en casi todas las especies inferiores a los primates, en donde, suele haber una disminución de la cifra sérica de progesterona y aumento del estradiol, ambos cambios permitirían la producción de prostaglandinas y por lo tanto el inicio de contracciones uterinas, sin embargo esto no ha podido ser comprobado en el ser humano. Originando un gran número de investigaciones, pero no se han obtenido resultados determinantes.

En 1981 se identificó a la hormona liberadora de corticotropina en la placenta y dos años después se demostró que esta aumentaba 100 veces en el suero materno en el tercer trimestre, del embarazo. Se halló que si se cuantificaba la cifra de hormona liberadora de corticotropina durante el embarazo, se generaría una serie de curvas y su valor máximo, incluso durante etapas tempranas del embarazo, antes del momento de parto pretérmino. (3,5)

Durante algunos años se ha realizado varios estudios, que han intentado efectuar pruebas para identificar mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino espontáneo, se han relacionado factores clínicos, bioquímicos y biofísicos.

En cuanto a los marcadores clínicos se han realizado sistemas de puntaje para evaluar el riesgo de parto pretérmino, estos han tenido poco éxito, ya que tienen una sensibilidad menor del 50% y un valor predictivo positivo por debajo del 20%. Autores como, *Meis PJ, Michiuette R. Peters TJ et al.* en 1995, *Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM et al* en 1998, y *Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM et al* en 1998, han

realizado investigaciones identificando factores de riesgo predictivos de parto pretérmino.

La prueba más utilizada actualmente es la de *Papiernik*, modificada por *Creasy*, que consta de 37 diferentes puntos, divididos en cuatro categorías: socioeconómicas, historia obstétrica previa, hábitos diarios y complicaciones del embarazo actual. El escrutinio se realiza en la primera visita y se revalora al final del segundo trimestre; la suma de 10 puntos o más indica mayor riesgo para parto pretérmino.

Se ha relacionado con las siguientes características maternas: antecedente de parto pretérmino, raza materna (negra e hispana), bajo índice de masa corporal, control prenatal inadecuado, extremos de la edad reproductiva (<18->40), trabajo extenuante, uso de tabaco, hemoglobina <10.0 g/dl, bacteriuria, colonización o infección genital, lesión o anomalía cervico-uterina, malformación uterina, contractilidad uterina excesiva, dilatación cervical (>1cm) o borramiento (80%) prematuros, patología materna asociada, y complicación de gestación actual (embarazo múltiple, cirugía abdominal en el embarazo, polihidramnios, hemorragia en el segundo trimestre).

La valoración de las diversas publicaciones muestra que la característica: antecedente de un parto pretérmino, es el factor de riesgo más importante y constante para un parto pretérmino subsiguiente. (3,5,6,7)

Sin embargo, estos sistemas de puntaje que han sido efectivos para ciertas poblaciones, no son aplicables a todas.

En relación con marcadores bioquímicos, *Matsura* y cols en 1988 identifican a una glucoproteína de alto peso molecular en el plasma y en la matriz extracelular, pero también identificándola en placenta, líquido amniótico y decidua basal llamada

fibronectina fetal; *Lockwood y cols.* (8, 9) en 1991 demuestran por primera vez la utilidad clínica de dicha sustancia describiendo la curva de eliminación en embarazos normales, pudiendo ser cuantificada en la secreción cervicovaginal y como predictor de parto pretérmino, posterior a este artículo se han realizado diferentes investigaciones correlacionándolos.

En 1972 *Tulchinsky D y cols.*, demuestran que en seres humanos ocurre un aumento de la cifra de estriol sérico materno antes del parto. En 1989, *Darne J. y cols.* en la *University College Hospital* en Londres mostró por primera vez que ese aumento en el estriol sérico se reflejaba en la saliva materna cuando se estudiaba de manera longitudinal, para demostrar que las cifras de estriol aumentan dos a cuatro semanas antes del parto, por lo que podría ser un buen predictor de parto pretérmino.

Desde el decenio de 1940 se ha señalado la importancia de un trastorno infeccioso viral o bacteriano en la patogenia de parto pretérmino espontáneo, hay una cantidad creciente de pruebas que vinculan las infecciones de vías urinarias, intrauterinas y de la microflora vaginal con esta patología. (3)

En 1903 en la primera edición del *Williams Obstetrics*, se da la primera explicación de la importancia del cuello uterino en el trabajo de parto, hasta principios de 1800 se creía que " a partir del quinto mes de embarazo, la porción superior del cuello uterino gradualmente se obliteraba y contribuía al crecimiento de la cavidad del útero, que al final de la gestación estaba representada sólo por el extremo inferior " concepto que fue puesto en duda por *Slotz* en 1826 cuando observó que el acortamiento del cuello uterino detectado a la exploración era secundario a una dilatación fusiforme del conducto de dicho segmento que causaba el acercamiento de su orificio interno al externo y considero que el cuello conservaba su integridad

hasta casi dos semanas antes del inicio de trabajo de parto. A partir de esto los obstetras usan el tacto del cuello uterino para predecir el trabajo de parto. (5)

La primera vez que se utilizó la ultrasonografía para valorar el cuello fue hecha por *Zador* en 1974, quien junto con *Newman y Wolfson* hicieron la primera aplicación clínica en 1976, los investigadores utilizaron grapas de resorte con cristal piezoeléctrico en los orificios cervicales interno y externo y mediante ondas ultrasonográficas determinaron la distancia entre ellas durante el trabajo de parto normal a término para comprender mejor el acortamiento del cuello uterino con cada contracción.

Zemlyn y cols. en 1984 utilizó la ultrasonografía transabdominal de tiempo real para valorar la longitud del cuello, con la finalidad de diagnosticar placenta previa. *Feingold y cols* intentaron por primera vez el uso de la ultrasonografía endovaginal para diagnóstico de incompetencia ístmico cervical.

Anderson y cols en 1991 realizaron los primeros estudios de comparación entre ultrasonografía transabdominal y endovaginal del cuello uterino, recomendó el uso aislado de estudio endovaginal del cuello uterino por la proximidad de la longitud focal óptima, que permitiera la valoración de la longitud cervicouterina.(6)

MARCO TEÓRICO.

FIBRONECTINA FETAL.

La fibronectina oncofetal es una glucoproteína con peso molecular de 450000 daltons, se encuentra en el plasma y la matriz extracelular, así como también en ciertos tejidos malignos, fetales, la placenta y el líquido amniótico. Es la distribución específica de la fibronectina fetal en la placenta y tejidos maternos y su presencia en las secreciones cervicovaginales, lo que lo hace un predictor de parto pretérmino.

La fibronectina fetal contiene un epítipo denominado dominio fetal y que es reconocido por los anticuerpos monoclonales FDC-6, del segmento IIICS de la molécula de fibronectina; esto permite la identificación de esta glucoproteína en secreciones cervicales. Su estructura química es similar a las otras formas (celular, plasmática), pero difiere en la inserción de un grupo glucosilado dominante cerca del carboxilo terminal de la molécula. (figura 1)

Es producida por el corión y se localiza en la decidua basal junto al espacio intervelloso, células del citotrofoblasto y la membrana coriónica. (8,10)

Se desconoce su función específica, pero se cree que contribuye en la implantación y unión uteroplacentaria. Cuando se pierde la continuidad en la interfase coriódécidual esta sustancia pasa a las secreciones cervicouterina y vaginal.

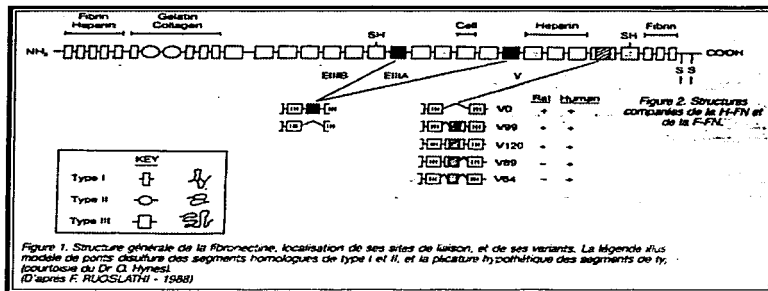


Figura 1. Fuente: Adeza Biomedical

Jackson y cols. realizaron en 1993 un estudio de las placentas obtenidas de mujeres que fueron operadas de cesárea, que presentaron amenaza parto pretérmino, sin ruptura de membranas, y con evidencia clínica de infección en el puerperio, con técnicas de inmunohistoquímica, las células coriónicas fueron aisladas y pasaron a un gradiente discontinuo de Percoll, estas células fueron mantenidas en cultivos por tres días, encontrando como resultado que la producción de fibronectina fetal aumentaba en presencia de endotoxinas, IL-1B y FNT alfa, sugiriendo con esto, que la amenaza de parto pretérmino es acompañado de una separación mecánica del corion con la decidua, y por lo tanto la presencia de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales, así mismo que en los casos de proceso inflamatorios se colapsa la matriz extracelular del corión también produciendo fibronectina fetal. (11)

Durante la implantación del saco gestacional, la fibronectina fetal puede normalmente aparecer en secreciones vaginales con un pico máximo de las 8 a las 12 semanas, su presencia en cérvix y/o vagina es poco frecuente después de la semana 20 de gestación (ocurre en < de 10% mujeres), y rara vez después de la semana 24 cuando se detecta, su presencia puede indicar pérdida de continuidad de membranas fetales y decidua, así mismo vuelve aparecer hacia las 35 semanas de gestación; según lo demostrado en el artículo de *Lockwood y Garite* publicado en 1991, donde describe la curva de eliminación en embarazos normales, pudiendo ser cuantificada en la secreción cervicovaginal. ⁽⁹⁾ (figura 2)

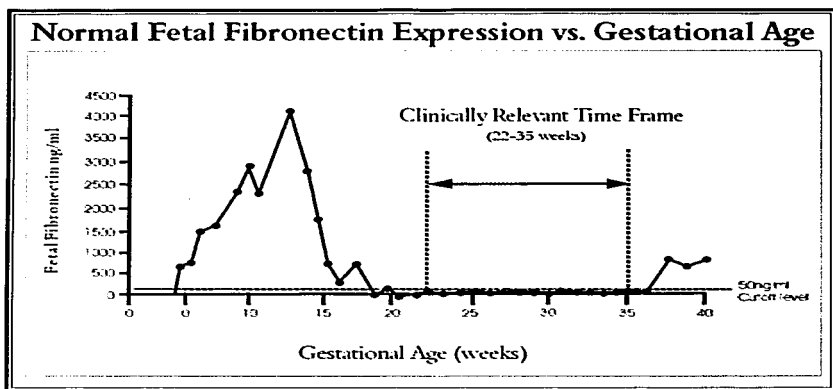


Figura 2. Fuente: Adeza Biomedical

En 1995 la *Food and Drug Administration (FAD)* aprobó una inmunovaloración comercial de inmunoabsorbencia ligada a enzimas (ELISA), para identificar fibronectina en secreciones vaginales y en 1998 hizo lo propio con una prueba automatizada para la detección cualitativa rápida.

Una concentración de 50 ng/dl parece ser el límite óptimo para distinguir el riesgo de parto pretérmino, según diversos estudios realizados.

En las dos modalidades de prueba, como se menciona ; autorizadas por la FDA y disponibles: la de ELISA cuyos resultados estarán disponibles de 24 y 48 horas, y el dispositivo de prueba rápida (Tli System), el cual permite pruebas cualitativas de fibronectina, con resultados en aproximadamente una hora. Con cualquier modalidad de prueba, se considera POSITIVA con valores de (\geq 50 ng/dl) o NEGATIVA ($<$ 50 ng/dl).

La muestra de fibronectina fetal se obtiene, durante la exploración con un espejo vaginal, deben evitarse lubricantes. Se obtiene la muestra del cúmulo vaginal o del moco cervicouterino del orificio externo con un hisopo, dicho dispositivo debe conservarse durante casi 10 segundos y después trasladarse a un tubo amortiguador para su transporte a laboratorio. (2,3,12)

El esquema sugerido de toma de muestra de fibronectina fetal, publicado en las *Clinicas obstetricas y ginecológicas del 2000*, así como por ADEZA biomedical (proveedor de los dispositivos de prueba) es la siguiente:

- Hacer exploración con espejo estéril antes del tacto vaginal, ultrasonografía vaginal o perineal.
- Lubricar el espejo, de ser necesario solo con agua.
- La valoración de fibronectina se confunde por:
 - ✓ Hemorragia (moderada a cuantiosa)
 - ✓ Rotura de membranas
 - ✓ Coito en las últimas 24 hrs.
 - ✓ Tacto cervicouterino en las últimas 24 hrs.
 - ✓ Lubricante
 - ✓ Jabones o desinfectantes
- Usar hisopo de poliéster dacrón en el equipo de muestreo, obtener moco cervicouterino o vaginal y dejar colocado el hisopo durante 10 segundos aproximadamente.
- Colocar el hisopo en una solución amortiguadora y tapan el tubo para su transporte.
- Si no es posible el transporte inmediato, se puede refrigerar la muestra (2 a 8°C), pero debe hacerse el estudio en los siguientes tres días.

TFCS CON
FALLA DE ORIGEN

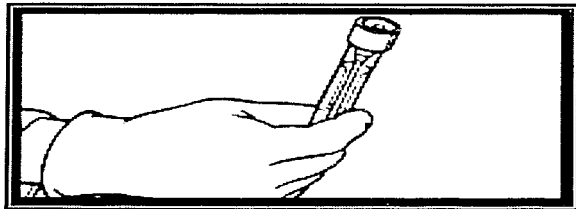
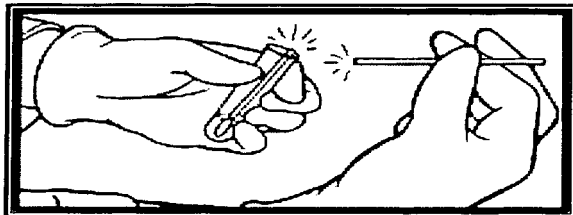


Figura 3 Fuente Adeza Biomedical

Existen diversos factores que pueden disminuir la precisión de la fibronectina fetal. La presencia de sangre puede crear un resultado falso positivo por la fibronectina del plasma. El líquido amniótico contiene fibronectina y su presencia en las secreciones cervicovaginales causaría un resultado falso positivo. En la ruptura prematura de membranas franca sería obvio el resultado, pero en la ruptura oculta pudiesen confundirse los resultados. El coito reciente y el tacto vaginal pueden causar resultados falsos positivos, El uso de lubricantes pueden dar lugar a un resultado negativo falso.

Se sabe que son similares la patología de la interfase coriodesidual del parto pretérmino y de la preclampsia. Diversas investigaciones describen anomalías vasculares e isquemia decidual en mujeres con parto pretérmino. En el embarazo complicado con preclampsia es conocido su asociación con el decremento del flujo uteroplacentario y el daño endotelial en los vasos de la placenta, es por eso que no es específica la prueba de la fibronectina fetal en mujeres con preclampsia ya que el resultado puede estar alterado por la misma enfermedad.

Esto fue observado en un estudio realizado por *McKenna y cols.* publicado en 2002, donde comparó dos grupos: mujeres con preclampsia leve y severa con mujeres normotensas, no encontrando elevación de fibronectina fetal en mujeres con preclampsia. (13)

INFECCIÓN, FIBRONECTINA FETAL Y PARTO PRETÉRMINO.

El parto pretérmino es una enfermedad de etiopatogenia variada o múltiple, de las etiologías propuestas la inflamación es una de las principales causas; mientras que el mecanismo preciso de; cómo la inflamación induce parto trata de explicarse con las siguientes evidencias, observaciones experimentales sugieren que las prostaglandinas y leucocitos activados son potentes estimuladores de amenaza de parto pretérmino y parto subsecuente. La inflamación como causa de parto pretérmino y la subsecuente liberación de fibronectina fetal son modelos que se esquematizan en los siguientes tres puntos, como posibles mecanismos:

- ★ La inflamación como resultado de infección provoca contracciones uterinas y proteolisis. Esto provoca separación coriodesidual y pérdida de fibronectina fetal de la matriz extracelular, e inducción de parto. (figura 4)
- ★ La inflamación produce movilización de fosfolípidos incrementando la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas provocan contracciones y cambios cervicales facilitando la liberación de fibronectina fetal por la matriz extracelular. La consecuente activación de las defensas maternas inicia con la activación de leucocitos y por lo tanto, la síntesis de citocinas y proteasas; estas a su vez producen degradación de la membrana amniótica y por lo tanto liberación de fibronectina fetal. La producción de citocinas se debe a la activación decidual dada por los cambios cervicales, incremento de actividad uterina y fibronectina fetal, esto puede condicionar una ruptura prematura de membranas y/o parto pretérmino. (figura 5)

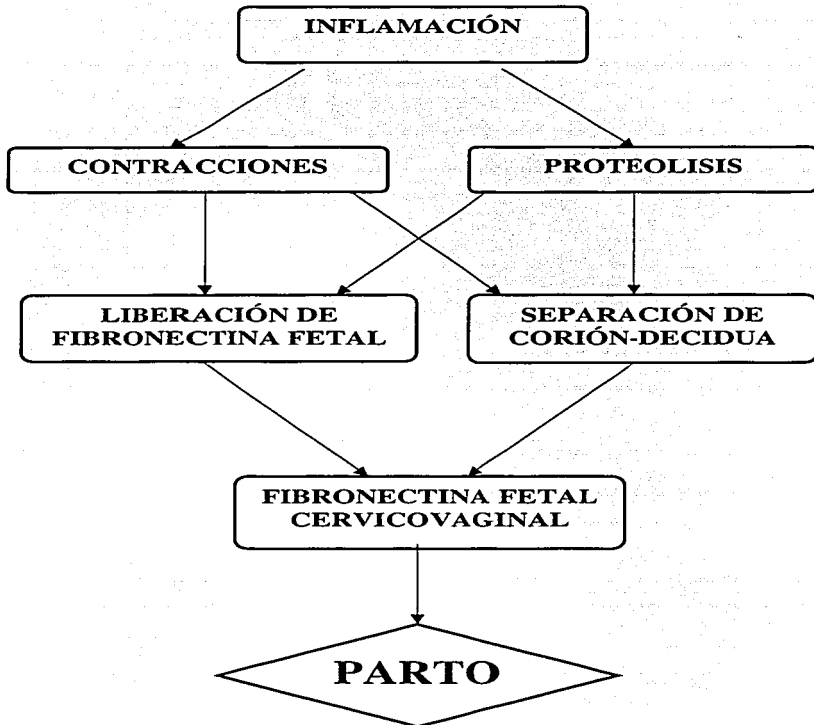


Figura 4

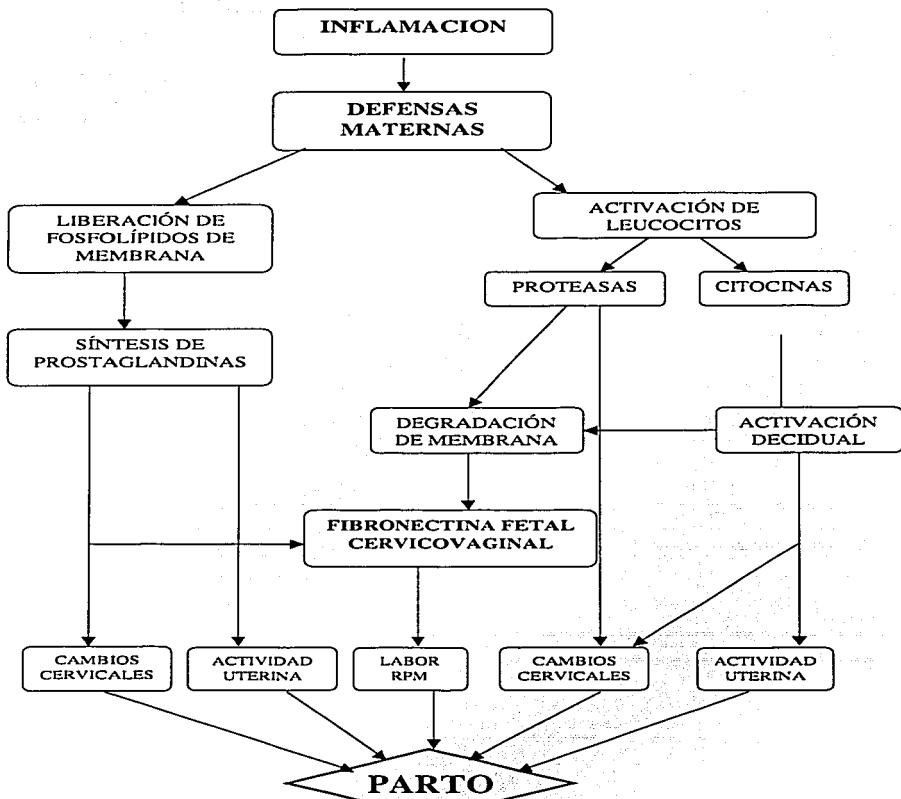


Figura 5

- ★ Existen evidencias clínicas y epidemiológicas, en donde la infección sistémica o intrauterina es la causa primaria de parto pretérmino espontáneo. Estudios experimentales han demostrado el incremento del metabolismo de prostanoïdes, leucotrienos, proteasas y citocinas, usando modelos *in vitro* de células amnióticas, coriónicas y deciduales, por lo que se propone la relación entre infección y parto pretérmino.

Algunos factores facilitan el crecimiento de bacterias, la activación de los leucocitos, por movilización de fosfolípidos de membrana, fosfolipasa A2 liberados por las bacterias, produce liberación de ácido araquidónico, el cual es utilizado como sustrato para la producción de prostaglandinas y leucotrienos por vía de la cicloxigenasa y lipogenasa. El factor de activación plaquetario (FAP) estimula aún más a la fosfolipasa A2 induciendo mayor producción de ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede convertirse por vía de la cicloxigenasa en PGG2 o PGM2 las cuales son metabolizadas a PGE2 y PGF2a. Se sabe que la PGE2 estimula cambios cervicales y contracciones uterinas, así como también la PGF2a incrementa la actividad uterina.

Alternativamente el ácido araquidónico puede ser convertido por la 5'-lipoxigenasa a 5'-ácido-hidroxiiecosatetraenoico (5'-HETE), el cual por medio de una cascada multienzimática puede producir LTC-4, un potente inotrópico uterino. En ausencia de otros cofactores bioquímicos, la actividad uterina y los cambios cervicales pueden estimular mecánicamente a la membrana coriodesidual extracelular y por lo tanto la liberación de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales.

En adición a la contribución directa de las bacterias, la invasión microbiana en la cavidad uterina activa mecanismos de defensa maternos. Existen

evidencias de que los leucocitos maternos son activados por productos bacterianos conocidas como endotoxinas (o lipopolisacáridos). Esto induce la producción de neutrofilos y macrófagos, promotores de la activación de proteasas y citocinas. La activación de los neutrofilos y la consecuente liberación de proteasas como elastasa, colagenasa, peroxidasa y plasmina, producen degradación de la matriz extracelular tanto del cérvix como de la interfase coriodesidual, siendo para la colagenasa punto primario, el colágeno cervical. Finalmente la plasmina produce la síntesis de colagenasas.

Con el incremento en la liberación de proteasa por activación de neutrofilos la membrana amniótica se erosiona, por lo tanto se libera fibronectina fetal en secreción cervicovaginal. Con la activación de los macrófagos es conocido que se secretan varias citocinas como IL-1B, IL-6, IL-8 y Factor de necrosis tumoral (FNT). Estas citocinas son capaces de reclutar leucocitos en la interfase coriodesidual. Estas citocinas también tienen una influencia paracrina para estimular células deciduales y la síntesis y secreción adicional de citocinas.

La estimulación de citocinas a las células deciduales promueve la síntesis y secreción de factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos, los cuales producen cambios cervicales e incremento de la actividad uterina, previamente descrita. Estos complejos eventos bioquímicos pueden explicar el porque la presencia de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales. (2, 3, 5, 6, 14, 15) (figura 6)

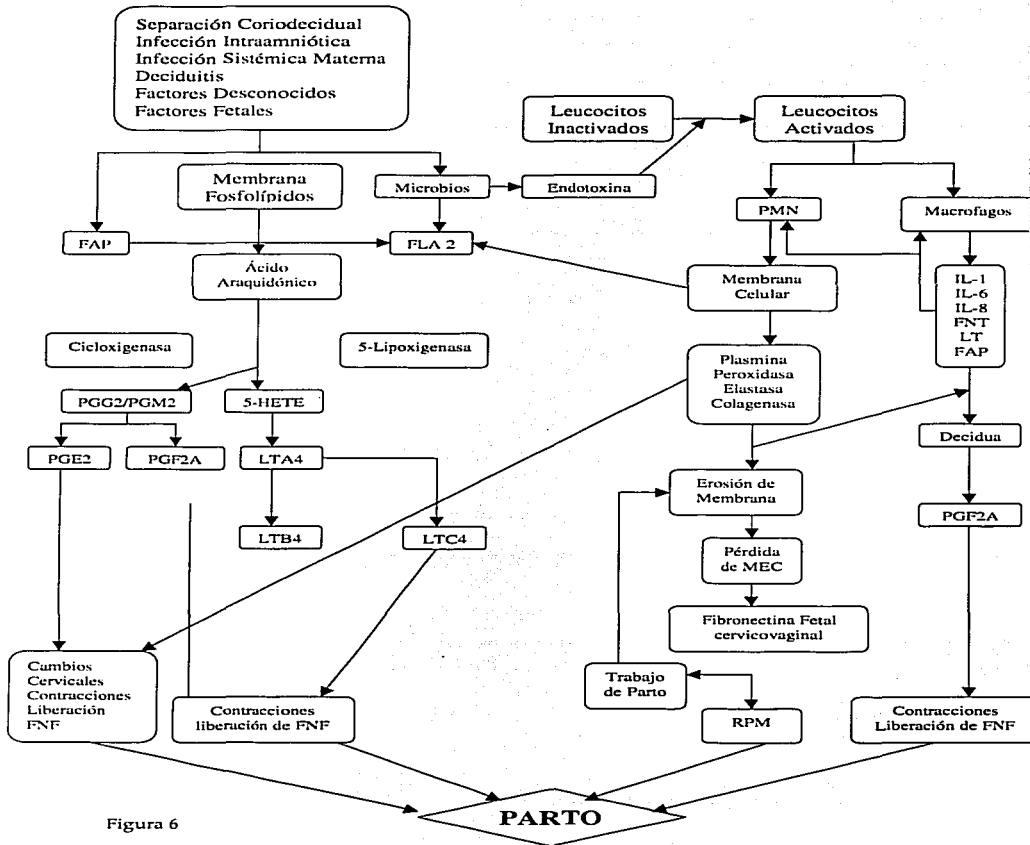


Figura 6

Estos modelos hipotéticos de la liberación de fibronectina fetal son basados en información clínica, epidemiológica y experimental obtenida de la literatura. La integración de la fibronectina fetal en esta patología (infección) es propuesta simplemente como un posible modelo teórico para tratar de explicar la asociación entre fibronectina fetal y parto, sin olvidar que pueden existir otras causas de parto pretérmino.

Hay una cantidad creciente de pruebas que vinculan las infecciones de vías urinarias, intrauterinas y a la microflora vaginal (ejemplos de estas últimas la vaginosis bacteriana o el estreptococo del grupo B), con mayor riesgo de parto pretérmino espontáneo. La inflamación en respuesta a la infección como causa de parto pretérmino es de alarmarse, ya que el recién nacido no solo se enfrentara a las complicaciones de la prematuridad, si no también con el riesgo de infección. (16, 18)

La patogenicidad propuesta de trabajo de parto inducida por la infección, es por medio de un mecanismo ascendente de microorganismos que se encuentran en cérvix o vagina, con colonización subsecuente de membranas fetales y decidua.

El moco cervical que contiene abundante inmunoglobulina A, sirve como primera línea de defensa, contra patógenos ascendentes, posteriormente los leucocitos de la decidua, tiene propiedades antimicrobianas que sirven como barrera de diseminación de microorganismos.

Una vez que los microorganismos invaden decidua y membranas fetales, se liberan lipopolisacáridos u otras toxinas con la consiguiente producción de citocinas por monocitos reclutados y fagocitos mononucleares deciduals, dando como resultado la producción de prostaglandinas y por lo tanto trabajo de parto pretérmino. Como se ha mencionado anteriormente la corioamnionitis clínica e

histológica de liquido amniótico, amnios o corion, también se acompaña de aumento de IL-6 lo cual se ha asociado con trabajo de parto pretérmino.

La vaginosis bacteriana es una alteración de la flora vaginal normal, caracterizada por disminución de lactobacilos vaginales con incremento de otros microorganismos, como bacterias gramnegativas y anaerobias (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*) y micoplasmas (*M.urealyticum* y *M. hominis*). (3, 15, 16)

El diagnostico de esta patología se hace cuando se cumplen tres de los cuatro criterios clínicos, pH vaginal >4.5, olor aminas con la adición de KOH al 10%, células clave (en frotis), secreción vaginal homogénea.

Hay diversos artículos que muestran un vinculo entra vaginosis bacteriana y parto pretérmino, siendo mayor riesgo cuando se presenta mas temprano en la gestación una colonización anormal. (17)

Las infecciones de la porción inferior del aparato genital, pueden ser marcadores de infección de la porción superior de este aparato. Se cree que los microorganismos penetran el moco cervical, invaden membranas placentarias intactas y pueden ser causa de infección subclínica y clínica de líquido amniótico. Otros microorganismos que también forman parte de la flora genital, es el estreptococo del grupo B (*Streptococo agalactia*), el cual se ha vinculado también con parto pretérmino por un mecanismo similar que la vaginosis bacteriana, la importancia de este es que se ha asociado fuertemente a sepsis neonatal.

En cuanto a las vías urinarias, se sabe que el tercio distal de la uretra femenina puede contener bacterias de contaminación vaginal que pueden ser eliminadas durante la micción espontánea.

La presencia de bacterias en la orina se le denomina bacteriuria asintomática (Criterio diagnóstico: 100,000 unidades formadoras de colonias) y se habla de infección del tracto urinario cuando, además de bacteriuria hay un cuadro sintomático presente, las infecciones de este aparato presentan una frecuencia del 2 al 10% en mujeres embarazadas.

Es frecuente por los mismos cambios que se producen durante el embarazo como son: aumento del filtrado glomerular y volumen urinario, por la producción masiva de progesterona por trofoblasto se disminuye el tono ureteral, la estasis urinaria producida por lo anterior aunado a compresión mecánica del feto, así como cambios en la bioquímica de la orina por aumento en la concentración de bioproductos de la glucosa, aminoácidos y metabolitos de hormonas placentarias. Entre los microorganismos que con mayor frecuencia encontramos en estas infecciones son: *Escherichia coli* (80-90%), *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*. El mecanismo fisiopatogénico tampoco esta bien aclarado y en la literatura se describe un mecanismo igual al de inflamación, mencionado anteriormente. (6)

A partir de que *Matsura y cols.* ⁽⁸⁾ en 1988 identificaron a la fibronectina oncofetal, se han realizado diversos estudios con ésta, para identificar su utilidad clínica, encaminada a predecir parto pretérmino. Se ha estudiado en 5 grupos principales:

- ✓ Ruptura de membranas amnióticas
- ✓ Sospecha de ruptura de membranas amnióticas
- ✓ Mujeres con síntomas de parto pretérmino
- ✓ Mujeres de alto riesgo asintomáticas
- ✓ Mujeres de bajo riesgo

La utilidad clínica de la fibronectina fetal ha sido bien documentada en los cuatro primeros grupos, como veremos más adelante, sin embargo estudios recientes son encaminados a determinar la precisión de la prueba de fibronectina fetal para identificar el nivel de riesgo en mujeres con bajo riesgo para parto pretérmino.

La detección de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales, en mujeres con ruptura prematura de membranas no es de sorprenderse, ya que se obtienen altos niveles de fibronectina fetal en líquido amniótico. La utilidad clínica de esta prueba es para verificar la ruptura de membranas dudosas, cuando no puede ser comprobada por métodos convencionales o ser complementaria. La ruptura prematura de membranas fue la primera patología en que se utilizó la prueba de la fibronectina fetal.

En 1992 la Dra. *Eriksen y cols.* ⁽¹⁹⁾ realizan en EUA un estudio multicéntrico, en donde se incluyeron 5 centros hospitalarios universitarios, el objetivo de estudio, era determinar la precisión de la fibronectina fetal para detectar líquido amniótico en mujeres con ruptura prematura de membranas, y fue comparada con otros métodos como prueba de la nitracina y cristalografía. Se estudiaron 339 pacientes, encontrando una sensibilidad en la prueba de 98.2% y una especificidad de 26.8% ,

valor predictivo positivo (VPP) de 87.5% y valor predictivo negativo (VPN) de 75%. Concluyendo los autores que la fibronectina fetal es altamente sensible para la detección de líquido amniótico en vagina, comparado con otras pruebas. La especificidad sugiere que la prueba debe detectar una alteración en la integridad de la membrana.

Así mismo en el mismo año *Hellemans y cols.* ⁽²⁰⁾ realizan otro estudio en un centro hospitalario de Bélgica, para determinar la fiabilidad y eficacia clínica de la fibronectina fetal en variadas situaciones obstétricas con franca o dudosa ruptura de membranas. Se estudiaron 47 pacientes encontrando una sensibilidad de 90%, especificidad de 59%, VPP 75%, VPN 83%, concluyendo los autores que la fibronectina fetal en situaciones de ruptura franca o membranas intactas tiene resultados favorables, sin embargo en la ruptura dudosa debe complementarse con otros datos clínicos y paraclínicos (ultrasonografía).

La identificación de pacientes con riesgo de parto pretérmino suele dirigirse a dos grupos: mujeres con síntomas; es decir que acuden con actividad uterina pretérmino y las asintomáticas que tienen riesgo de parto pretérmino.

El problema del parto pretérmino es que constituye un riesgo para el recién nacido y una gran carga para los recursos de salud, es por eso que las pacientes que acuden con actividad uterina pretérmino, son sobre tratadas con la finalidad de evitarlo; y sin embargo éste no se presenta en todas ellas. Es por esta situación que se han realizado numerosos estudios, en mujeres asintomáticas y sintomáticas, con riesgo (parto pretérmino previo), involucrando otros factores como: semanas de gestación y el tiempo en que se produce el parto después de la toma de fibronectina fetal (7,14,21 y 28 días).

Entre los estudios más grandes realizados en pacientes sintomáticas fue el de *Peaceman y cols.* ⁽²¹⁾ publicado en Julio 1997, fue un estudio multicéntrico de 10 centros hospitalarios relacionando la fibronectina fetal como predictor de parto pretérmino en mujeres con síntomas, detectándola en secreciones cervicovaginales.

Se incluyeron mujeres con amenaza de parto pretérmino (contracciones uterinas regulares, presión pélvica y sangrado vaginal), entre las semanas 24 y 34.6 días de gestación. Se excluyeron pacientes que presentaban ruptura de membranas o dilatación <3 cms., que hubieran recibido tratamiento tocolítico; sospecha de placenta previa y cerclaje cervical. La edad gestacional se basó en la fecha de última menstruación confirmándolo con ultrasonografía del primer o segundo trimestre.

Durante la exploración física inicial se introdujo un espejo vaginal, previa a la revisión digital, se tomó la muestra con hisopo en fondo de saco posterior, absorbiendo el fluido acumulado y se transporto en medio específico obteniendo el resultado 72 hrs. después. Se descartó ruptura de membranas con otras pruebas como nitracina y cristalografía.

Obtenidos los datos fueron analizados con la prueba de t-student y los datos categóricos (p.e. 7,14, 21 y 28 días) con prueba chi-cuadrada o fishers. Se determinó el intervalo de confianza y de certeza.

Se realizó una regresión logística para medir otras contribuciones de parto pretérmino, como: factores de riesgo, variables demográficas o características clínicas de parto pretérmino. La significancia estadística fue asumida por $p < 0.05$.

Un total de 1500 pacientes fueron examinadas con amenaza de parto pretérmino se excluyeron 737 ya que no cumplían los criterios o por falta de seguimiento. De las 763 pacientes se incluyeron 725 gestaciones simples, 37 gemelar doble y un

gemelar triple. Los clínicos no conocían los resultados de fibronectina fetal. Los resultados se resumen en la tabla I , II y III.

Tabla I. Embarazos Gemelares (n:38)

DÍAS	FNF + (n:150)	FNF - (n:613)	RIESGO REL.	IC 95%
Parto < 7 d.	20	3	27.10	8.20-90
Parto < 14 d.	25	5	20.40	8.20-52.50
Parto < 37 sdg	67	95	2.90	2.20-3.70

Tabla II. Embarazos Simples (n:7.25)

DÍAS	FNF + (n:150)	FNF - (n:613)	RIESGO REL.	IC 95%
Parto < 7 d.	13.4	99.70	38.80	9.10-165.00
Parto < 14 d.	16.20	99.50	31.30	9.50-103.00
Parto < 37 sdg	43.00	86.60	3.20	2.40-4.30

Tabla III. Características Clínicas y Demográficas de la Población Estudiada

Características	Número de Personas	Porcentaje
Nulípara	350	46.00%
Múltipara	413	54.00%
Parto Previo < 37 sdg	111	15.00%
Raza Blanca	305	40.00%
Raza No Blanca	458	60.00%
Edad Gestacional en que se toma la muestra: 30.30 +- 3.00 sdg		
Dilatación Cervical < 1cm	663	87.00%
Actividad Uterina < 4/hr.	558	73.00%
FNF Detectada	150	20.00%

Los datos obtenidos en este estudio demuestran que en las pacientes con amenaza de parto pretérmino, la detección de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales es un fuerte predictor de parto pretérmino, la presencia de fibronectina fetal está asociado con un incremento en el riesgo de parto pretérmino a corto plazo (7, 14 días).

El análisis de regresión logística mostró que la fibronectina fetal es el mejor predictor que otras variables clínicas examinadas incluyendo, historia clínica obstétrica, dilatación cervical y frecuencia de las contracciones, ya que se detecta desde temprano.

Concluyendo los autores que es de gran valor esta prueba en pacientes con síntomas, ya que presenta un valor predictivo negativo muy elevado y con este resultado podría ser menor el intervencionismo; es decir el uso de tocolítics

innecesarios, que no son tan inocuos para la madre y el feto, así como el costo para los recursos de salud.

En 1998 *Gilles Faron y cols.* ⁽²²⁾ publican un metanálisis, el cual tuvo como objetivo medir fibronectina fetal cervicovaginal como predictor de parto pretérmino en mujeres asintomáticas.

La información fue obtenida del *MEDLINE, CURRENT CONTEST, INDEX MEDICUS*, de publicaciones realizadas entre 1991 y Junio 1997. La selección de estudios incluía a mujeres que se encontraban entre las 20 y 36 semanas de gestación.

Se midió fibronectina fetal cervicovaginal usando ensayo de inmunoabsorbencia considerando positivo con valor de 50 ng/ml, el resultado no era conocido por el médico ni la paciente antes del parto. El 20% de las participantes estudiadas fueron excluidas del análisis.

Se incluyeron 29 estudios relevantes, estos fueron estratificados de acuerdo a la prevalencia de parto pretérmino, y número de pruebas realizadas (con una sola prueba de ≤ 50 ng/ml era considerada positiva) y la presentación de parto antes de las 34, 35 y 37 semanas.

La sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad para prueba positiva o negativa, con intervalo de confianza 95%. Se encontró asociación entre prueba fibronectina fetal positiva y parto pretérmino. La fuerte asociación fue encontrada entre una simple prueba (no seriadas) con resultado de FNf positiva y parto antes de las 37 semanas en mujeres con bajo riesgo.

En mujeres con alto riesgo una fibronectina fetal negativa fue asociada con una reducción en el riesgo de presentar parto pretérmino (no en todas las pacientes se presenta). Los resultados confirman que la presencia de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales esta asociada con parto pretérmino antes de las 34, 35 o 37 semanas, en ambas poblaciones de bajo y alto riesgo. Una prueba de FNf negativa predice un resultado favorable, al contrario de cuando resulta positiva. Esta asociación fue observada en las dos situaciones: cuando se realiza una sola prueba o cuando éstas eran seriadas durante el embarazo.

En 1998 *Ayala y cols.* ⁽²³⁾, realizan una revisión de fibronectina fetal como predictor de parto pretérmino, los datos fueron obtenidos de artículos publicados de Enero de 1976 a diciembre 1997, fueron estudios prospectivos, doble ciego, incluyendo mujeres de menos de 37 semanas de gestación.

Se incluyeron 24 estudios, 15 mujeres sintomáticas (amenaza de parto pretérmino), 8 asintomáticas (mujeres de alto y bajo riesgo) y un estudio donde incluía ambos grupos. Los datos fueron analizados por dos autores, resolviendo las discrepancias por consenso.

En todos los estudios se utilizó hisopo estéril poliéster obteniendo la muestra de fondo de saco posterior en vagina y exocérnix. Se evaluó el sitio de toma de muestra en tres estudios, encontrando que en los embarazos de 26 semanas son más sensibles la toma del exocérnix que de vagina. Al igual se evaluó el valor óptimo para considerarla positiva en tres estudios, encontrando que es ≥ 50 ng/ml. Los resultados se muestran en las tablas IV, V, VI y VII.

Tabla IV. Mujeres Sintomáticas. Número de Días de toma de muestra.

Parto	Número	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
7 días	2064	98	83	15	100
14 días	1265	82	85	25	99
21 días	576	73	90	54	95
28 días	112	71	83	59	90

Tabla V. Mujeres Sintomáticas. Semanas de Gestación.

Semanas	Número	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
< 34	325	87	85	39	96
< 37	2475	54	87	58	85

Tabla VI. Mujeres Asintomáticas. Número de Días de toma de muestra.

Parto	Número	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
7 días	2929	58	NR	NR	NR
14 días	2971	63	NR	NR	NR
21 días	2929	44	NR	NR	NR
28 días	2929	40	NR	NR	NR

* NR= No Registrado

Tabla VII. Mujeres Asintomáticas. Semanas de Gestación.

Semanas	Número	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
< 34	2929	43	89	43	89
< 37	1025	64	86	28	94

Los autores concluyeron que esta prueba puede predecir con precisión en mujeres sintomáticas (Amenaza de parto pretérmino), que no presentarán parto en los siguientes 7-10 días y solo necesitaran reposo y medidas generales, y no tratamientos que puedan estar asociados a efectos adversos, para el binomio madre-feto (tocolíticos, corticoesteroides, antibióticos).

La revisión encontró que la suma de valores para sensibilidad fue de 98%, esto significa que solo el 2% de mujeres sintomáticas parirán en 7 a 10 días de tomada la muestra de FNf negativa. Para mujeres asintomáticas la prueba de FNf no fue prometedora, la sensibilidad para parto en 7 días fue de solo el 58% y aún mas bajo a los 14,21, y 28 días, recalcando que son necesarias futuras investigaciones para determinar la efectividad y costo-beneficio de la prueba en mujeres asintomáticas.

Uno de los estudios más recientes fue el publicado por *Leitich y cols.* ⁽²⁴⁾, realizan y publican en 1999 un metanálisis, para determinar el valor de la fibronectina fetal cervicovaginal como marcador de parto pretérmino. Se incluyeron mujeres con menos de 37 semanas, membranas íntegras y trabajo de parto prematuro, estas con alto riesgo y con embarazos no complicados.

La fibronectina se midió con técnica de inmunoabsorbencia o inmunológica de fase sólida, considerándola positiva con valores de ≥ 50 ng/ml. Se valoró cuando se presentaba parto en mujeres de < 37 semanas o < 34 semanas en 7, 14, 21 y 28 días de tomada la muestra.

Se consultó la base de datos de *MEDLINE* y *EMBASE*. Un total de 27 estudios fueron incluidos: 3185 mujeres < 37 semanas y 2812 mujeres < 34 semanas., 3613 mujeres fueron evaluadas para parto en 7 días, 3892 en 14 días, 3005 en 21 días y 2700 en 28 días, de tomada la muestra. Fue calculada la sensibilidad, especificidad, con 95% límite de confianza para todos los estudios combinados. Los resultados se muestra en la tabla VIII y IX.

Tabla VIII. Según Semanas de Gestación.

Semanas	Sensibilidad	IC 95.00%	Especificidad	IC 95.00%
Parto < 37 sdg	56	44-68	84.00	81-88
Parto < 34 sdg	61	33-89	83	75-91

Tabla IX. Según días Posteriores a la Toma de Muestra.

Días	Sensibilidad	IC 95.00%	Especificidad	IC 95.00%
7 Días	76	57-96	88	81-96
14 Días	68	49-86	89	83-95
21 Días	61	35-87	91	87-96
28 Días	43	6-79	93	87-98

Estos resultados muestran que la fibronectina fetal tuvo alta especificidad 83%, pero baja sensibilidad 61%, para que el parto ocurriera menos de 34 semanas, la sensibilidad de la prueba para parto en menos de 37 semanas también es baja 56% con especificidad de 84%. La sensibilidad es alta a los 7 días (76%) de tomada la muestra y declina con el incremento de días hasta un 43% a los 28 días. El rango de especificidad va desde 88 a 93%.

La importancia de esto, es que puede detectar, por su alta especificidad mujeres de alto riesgo que presentaron parto pretérmino, de las que no lo harán. Se observa que es más útil como detector de parto pretérmino temprano que tardío y que es más certera a los pocos días de tomada la muestra.

Concluyendo los autores que pacientes con síntomas de parto pretérmino la fibronectina fetal cervicovaginal parece ser de los predictores más confiables de parto pretérmino y que su potencia predictora podría incrementarse, si se combina con otros indicadores independientes predictivos de parto pretérmino como por ejemplo; dilatación cervical, antecedente previo, ultrasonografía cervicouterina e infecciones, ya que se considera que puede ser un marcador temprano de colonización bacteriana de membranas, como se mencionó anteriormente. (29)

Con respecto a las pruebas combinadas de riesgo para parto pretérmino, *Iams* y *cols*, ⁽²⁵⁾ en 1998 realizan un análisis de 378 mujeres con parto pretérmino previo y un grupo de 904 mujeres con parto a término previo, encontrando que la fibronectina fetal y la medición de la longitud cervicouterina (determinada a las 24 semanas de gestación) contribuyen de manera independiente al cálculo de riesgo de recurrencia de parto pretérmino. Los resultados se muestran en la tabla X.

Tabla X. Resultados del Estudio de *Iams* y *Cols*.

ANTECEDENTE OBSTÉTRICO				
Long. Cervical	Parto Pretérmino Previo		Parto a Término Previo	
	N: 378		N: 904	
	FNF-	FNF+	FNF-	FNF+
Breve < 25mm	25	64	6	25
Inter. 26-35mm	13	45	3	14
Normal >35mm	7	28	1	7

Concluyen que hay un máximo riesgo de parto pretérmino en mujeres con antecedentes de este, cuello uterino corto y resultado de fibronectina fetal positivo. Encontrando que los predictores se potencializan, cuando son combinados, en mujeres con alto riesgo o sintomáticas.

**TESIS CON
FALLA DE CIEGEN**

Sin embargo el mismo autor realiza otro estudio que se publica en 2001, no obteniendo resultados tan alentadores, en mujeres de bajo riesgo.

En este incluyó 10 centros participantes de *National Institute of Child Health and human development Maternal fetal Medicine Unit Network* entre 1992 y 1994, en un inicio fueron 2929 mujeres de bajo riesgo y los datos fueron obtenidos entre las 22 y 24 semanas, en primigrávidas o multigrávidas sin antecedente de parto pretérmino o pérdida espontánea menor 20 semanas con calificación Bishop ≥ 4 , FNF ≥ 50 ng/ml y longitud cervical ≤ 25 mm, fueron evaluadas para predecir parto pretérmino antes de las 35 semanas. Solo 2107 cumplieron criterios de inclusión y los resultados se muestra en la tabla XI.

Tabla XI. Resultados del Estudio de Iams y Cols.

Características	Escala de Bishop	Longitud Cervical	FNF
Resultado Positivo	165 (7.80%)	179 (8.50%)	76 y 3.60
Nac. Pret. < 35 sdg	15	25	15
Sensibilidad	15-64 (23.40%)	25/64 (23.10%)	15/64 (23.40%)
Especificidad	1893/2043 (92.60%)	1889/2043 (92.50%)	1982/2043 (97.00%)
VPP	15/165 (9.10%)	25/179 (14.00%)	15/76 (19.70%)
VPN	1893/1942 (97.50%)	1889/1928 (98.00%)	1982/2031 (98.00%)
Riesgo Relativo	3.6	6.9	8.2
IC 95.00%	2.10-6.30	4.30-11.10	4.80-13.90

Este análisis fue orientado a la población de mujeres sin aparente factor de riesgo, quienes recibieron atención clínica prenatal, concluyendo que ninguna es buena independientemente para tamiz de parto pretérmino en mujeres con bajo riesgo.

La escala de Bishop es disponible y económica pero pobremente reproducible, la sensibilidad es baja, así como el valor predictivo positivo. La ultrasonografía cervicovaginal tuvo mejor sensibilidad alrededor del 40% pero valor predictivo positivo bajo en población de bajo riesgo, además de que requiere de personal capacitado.

La prueba de la fibronectina fetal es mejor para tamiz por la baja prevalencia (3.6%) de resultados positivos y la modesta sensibilidad y valor predictivo positivo (ambas 20%), es altamente reproducible, pero costosa. (26)

Esto no es así en mujeres sintomáticas o de alto riesgo ya que un resultado negativo de fibronectina fetal, el costo estaría justificado, ya que así no recibiría tratamiento, el cual resulta más costoso.

Una prueba de detección es útil, sólo si se dispone de una intervención eficaz para aminorar el riesgo en pacientes con resultado positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Joffe y cols. (27) realizan un estudio que valora el impacto de la prueba de fibronectina fetal sobre los ingresos hospitalarios por trabajo de parto pretérmino. Realizan un estudio longitudinal en el que se instituyó valoración de la fibronectina fetal después de un año de recolección de datos basales. Se estructuró un esquema de tratamiento recomendado ante resultados positivos y negativos.

Fibronectina fetal positiva:

- ✓ Administrar corticoesteroides para madurez pulmonar fetal
- ✓ Tratar cualquier resultado positivo de cultivo (orina o secreción cervicovaginal)
- ✓ Iniciar profilaxis con antibióticos para *Streptococo del grupo B* (descontinuar si la paciente no ha dado a luz después de 10 días)
- ✓ Tratamiento tocolítico a consideración del médico.

Fibronectina fetal negativa:

- ✓ Interrumpir tocolisis
- ✓ Tratar infecciones (*Gardnerella vaginalis*)
- ✓ Considerar la restricción de actividades
- ✓ Reexplorar a la paciente en un lapso de dos semanas y repetir prueba de fibronectina fetal

Durante el año basal, se ingresó al hospital 28.1% de 1837 mujeres con síntomas de trabajo de parto pretérmino para una estancia promedio de 2+-1.7 días. Durante el segundo año, se dispuso de la prueba de fibronectina fetal por método de ELISA. El tiempo promedio para la obtención de resultados fue de 24 a 48 hrs. <inclusive con el tiempo promedio de la prueba de ELISA, la tasa de ingresos hospitalarios por trabajo de parto pretérmino disminuyó a 17% de 1936 mujeres y la longitud promedio de la estancia a 1.6+-1.4 días. Los resultados prenatales no fueron significativamente diferentes. El uso de tocolíticos disminuyó de 10% en el año

basal a 7.9% en el de intervención, en tanto que el uso de corticoesteroides se duplicó de 1.2 a 2.4%.

Los autores concluyeron con este estudio que el uso de la prueba de la fibronectina fetal reduce significativamente el número de ingresos, días de estancia y prescripción de agentes tocolíticos, sin impacto en la morbilidad neonatal.

Un estudio similar se realizó en México el Dr. A. García Alonso y cols. (24) en el departamento de Medicina Perinatal HCOⁿ4, entre el periodo de 1999 a marzo 2001, concluyendo que el dar tratamiento a pacientes con resultado de fibronectina fetal positivo, permitió prolongar los embarazos, lograr mayor peso del producto al nacimiento, disminuir la frecuencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y disminuir de la mortalidad neonatal por prematuridad. En pacientes con resultado negativo de fibronectina fetal, permitió no someterlas a tratamiento alguno y tener mayor número de ingresos a cunero normal con el menor costo que esto implica.

Ultrasonografía Y Parto Pretérmino

Anteriormente el cuello uterino era poco estudiado en obstetricia, sin embargo la capacidad y el incremento en la utilización de ultrasonografía transvaginal y transabdominal, y ahora con el advenimiento del translabial, la valoración del cérvix ha asumido un papel importante, ya que ha permitido a los clínicos detectar posibles alteraciones asociadas con parto pretérmino.

La evaluación digital del cérvix ha sido tradicionalmente, el método más común para establecer longitud, consistencia, dilatación y posición del cérvix, Bishop ha mostrado que estos factores son significativamente predictivos en el éxito de inducción de parto, pero no es un método de tamiz confiable debido a la inherente variabilidad que puede existir en el criterio del examinador.

La evaluación ultrasonográfica del cérvix, ha sido tradicionalmente por dos formas: transvaginal y transabdominal, recientemente el ultrasonido translabial ha sido utilizado por ser un método no invasivo en la medición cervical.

La medición por ultrasonido transabdominal del cérvix es utilizado desde 1981, la medición correcta puede verse afectada por: habitus materno (obesidad), ángulo tomado, volumen vesical y edad gestacional, y es menos preciso que el transvaginal.

Debe ser visualizado el cérvix longitudinalmente, directo por debajo de la vejiga. La longitud total del canal cervical en un plano sagital debe ser visualizado para la correcta medición. La distancia (milímetros o centímetros) debe ser medida desde el orificio cervical externo demostrado en un plano la longitud del canal cervical.

Con la técnica transvaginal, debe pedirse a la paciente vacíe su vejiga , se introduce el transductor vaginal bajo visualización directa y se identifica la vejiga, líquido amniótico y presentación fetal. Encontrar el plano sagital del cuello uterino en la línea media y buscar el tercio proximal de la imagen con el orificio cervical interno, se retira el transductor lentamente hasta que el contacto más leve brinde una nueva imagen del conducto cervical, inclinar el transductor para captar mejor el eje longitudinal del cuello.

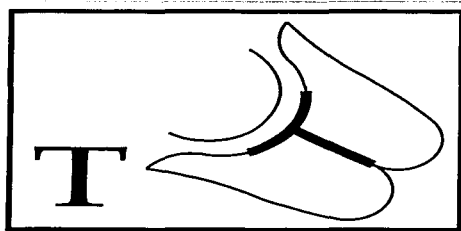
Medir la longitud colocando los señaladores apropiadamente y registrar la distancia entre orificio cervical externo y orificio cervical interno.

La técnica translabial del cérvix fue originalmente descrita para pacientes con sospecha de placenta previa, ya que es un método no invasivo comparado con el transvaginal. Se necesita vejiga vacía y con la paciente en posición supina, se coloca el transductor abdominal convencional (3.5 MHz) con cubierta estéril es colocado entre labios menores en el introito vaginal es orientado en dirección de la vagina. El canal cervical es usualmente visualizado en el ángulo derecho de la parte distal de la vagina. El cérvix se mide de la manera descrita anteriormente. ⁽³⁰⁾

Para usar la longitud del conducto endocervical como recurso de predicción de trabajo de parto pretérmino, se debe tener conocimiento dinámico de los cambios hormonales que ocurren en el cuello uterino antes de la fase activa del trabajo de parto.

Zilianti y cols. ⁽³¹⁾ observaron estrechamente el proceso de borramiento cervicouterino por ultrasonografía translabial y lo describieron en 1995. Encontraron que los primeros cambios en la longitud cervicouterina se inician conforme se abre el orificio cervical interno y forma una cuña. El conducto cervicouterino parece acortarse en sincronía con la abertura del orificio cervical

interno y el aplanamiento de sus paredes. Este proceso procede de manera craneocaudal de modo secuencial hasta que se unen los orificios interno y externo, punto en el que ha concluido el borramiento. El proceso puede resumirse con las letras T, Y, V y U, como se muestra en la figura 7.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Existen numerosos estudios que han pretendido utilizar la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino, sin embargo la mayor parte de estos ha carecido de potencia estadística.

Según las investigaciones la longitud normal a la mitad de la gestación es de 4 cms. Después de la 20 semanas, el cuello uterino parece acortarse y borrarse ligeramente conforme avanza la edad gestacional, con cifras medias decrecientes de 35 a 40. mm de las 24 a las 28 semanas, hasta 30 a 35 mm. después de la semana 32. Después de las 20 semanas, la longitud del cuello uterino varía entre las

embarazadas según la distribución normal, con el percentil 50 a los 35 mm. y en 10 y 90 a los 25 y 45 mm.

La posibilidad de parto pretérmino espontáneo aumenta conforme decrece la longitud cervical entre las 24 y 28 semanas de gestación.

Hay dos hallazgos que se relacionan con aumento de parto pretérmino. El primero una longitud cervical menor de 25 mm. (percentil 10) hasta 30 mm. (percentil 25). El segundo es la aparición de un embudo que incluye el 50% o más de una longitud cervical total. Sin embargo estos hallazgos no son totalmente predictivos de parto antes de las 35 semanas de gestación.

El hallazgo de una longitud cervical menor debe considerarse en el contexto de los antecedentes de la paciente por ejemplo la multiparidad y nuliparidad, o antecedente de incompetencia ístmico cervical entre otras.

La utilidad de la combinación de marcadores parece predecir parto pretérmino de ninguna manera es infalible. Se podría hacer mejor uso del grupo de marcadores como método para descartar trabajo de parto pretérmino, desafortunadamente el costo sería muy elevado para ser aplicable a todas las pacientes, pero podría ser orientado en mujeres con amenaza de parto pretérmino o de alto riesgo para parto prematuro. (32, 33, 34)

CONCLUSIONES.

El parto pretérmino, es una patología común, del segundo y tercer trimestre del embarazo, en obstetricia, representa una de los principales causas de ingresos hospitalarios, por lo que es importante reconocerla cuando se presenta, saber como tratarla, y prevenirla, dado el impacto que va a tener en la morbilidad materna, fetal y neonatal. Es por todo esto que es importante conocer los marcadores predictores con los que se cuenta hoy, de parto pretérmino.

Se han descrito y estudiado diversos marcadores predictores, sin embargo la mayoría carecen de validez estadística, sin embargo en los diferentes estudios realizados se ha observado que el valor de cada uno de ellos se potencializa, cuando éstos son utilizados en una misma paciente, sobre todo en mujeres de alto riesgo o sintomáticas, aunque debe considerarse, que aún falta por realizarse investigaciones en mujeres de bajo riesgo, para que estos marcadores sean aplicables a toda la población.

Como se mostró en esta revisión, el marcador que tiene mayor validez es la fibronectina fetal, se observa que por su alta especificidad y valor predictivo negativo que presenta, tiene mucha utilidad en pacientes de alto riesgo o sintomáticas. Ya que estas pacientes cuando tengan una muestra de fibronectina fetal negativa, a pesar de ser de alto riesgo o presentar amenaza de parto pretérmino no será necesario el internamiento hospitalario para tratamiento con medicamentos, que como se comenta, no suelen ser inocuos ya que pueden producir daño materno y/o fetal, y solo bastará con medidas generales y cuando amerité con tratamiento específico a la causa que este provocando amenaza de

parto pretérmino, cuando si ésta es identificada, y no terapéuticas que se basen solo en síntomas.

Sin embargo, no se debe menospreciar la utilidad de los demás marcadores como: historia obstétrica, valoración clínica, reactantes de inflamación aguda, y ultrasonografía. Estos marcadores junto con la fibronectina fetal, deberán ser complementarios, en la evaluación de cada paciente, la cual también será individualizada.

Será necesario, que se realicen más investigaciones de estos marcadores, en México, para saber si son aplicables en nuestro país, con el beneficio, de tener disminuir la prematurez por los riesgos que esto implica, muerte neonatal, morbilidad materna, así como en costos hospitalarios, y que puedan ser disponibles para toda la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. LLACA R, Fernández J, "Obstetricia clínica", México, 2000, Editorial Panamericana, p. 275-284.
2. OBSTETRICS NORMAL AND PROBLEM PREGNANCIES, 4ª. Edición, 2000, USA, Churchill Livingstone Inc. P. 763-770.
3. CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLÓGICAS, "Parto pretérmino", 2000, Vol. 43, Num. 4, p. 667-760.
4. GARCIA A, Ayala J, et al, "*Presencia de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal predictor de parto pretérmino*", en Ginecología y Obstetricia de México, 1999, Vol.67, p. 23-28.
5. CUNNINGHAM G, MacDonald A., et al Williams Obstetricia, 20a. Edición, Ed. Panamericana, p. 743-770.
6. AHUED R, Fernández del Castillo S., "Ginecología y obstetricia aplicadas", México, 2000, Ed. JGH, p. 190-196.
7. PAPIERNIC E, "*Proposals for a programmed prevention policy of preterm birth*", en Clinical Obstetrics Gynecology, 1984, Vol. 27, p. 614-635.
8. MATSUURA H, Takio K, et al, "*The oncofetal structure of human fibronectina defined by monoclonal antibody FDC 6*", en Journal Biology Chemistry, 1998, Vol. 263, p. 3314-3322.
9. LOCKWOOD C, Senyei A, et al, "*Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretion as a prediction of preterm delivery* ", en New England Journal of Medicine, 1991, Vol.325, p. 669-674.
10. LUKES A, Thorp J, Eucker B, et al. "*Predictors of positivity for fetal fibronectina in patients with symptoms of preterm labor*", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 1997, Vol. 176, p. 639-641.
11. JACKSON M, Edwin S, Varner M, et al, "*Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells*", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 1993, Vol. 169, p. 1431-1435.

12. LOPEZ R, Francis J, Garite T, "Fetal fibronectina detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 2000, Vol 182, p. 1103-1106.
13. MC KENNA DS, "Cervicovaginal fetal fibronectina levels in women with preeclampsia, en Obstetrics and Gynecology, 2002, Vol.100, p. 266-270.
14. GOLDENBERG M, Andrews W, Mercer B, et al "The preterm prediction study: Granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 2000, Vol. 182, p. 625-630.
15. LA SHAY N, Gilson G, Joffe C, et al, "Will cervicovaginal interleukin 6 combined with fetal fibronectin testing improve the prediction of preterm delivery?", en Journal Maternal fetal Medicine, 2000, Vol.9, p.336-341.
16. ANDREWS W., Goldenberg R, Mercer B. Et al "The preterm prediction study: Association of second trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth", en American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000, Vol. 184, p. 662-668.
17. PASTORE LM, Royce RA, Jackson TP, "Association between bacterial vaginosis fetal fibronectina at 24-29 weeks gestation", en Obstetrics Gynecology, 1999, Vol. 93, p.117-123.
18. GOLDENBERG R, THOM E, et al, "The preterm prediction study: Fetal fibronectin bacterial vaginosis and peripartum infection", en Obstetrics and Gynecology, 1996, Vol. 87, p. 656-660.
19. ERIKSEN N.,Parisi V., et al, "Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid", en Obstetrics and Gynecology, 1992, Vol.80, p. 451-454.
20. HELLEMANS P, Verdonk M, et al "Preliminary results whit the use of the ROM-check immunoassay in the early detection of rupture of the amniotic membranes", en European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 1992, Vol. 43, p. 173-179

21. PEACEMAN A, Andrews W, et al, "Fetal fibronectina as a predictor of preterm birth in patient with symptoms: A multicenter trial", en American Journal Obstetrics Gynecology, 1997, Vol.177, p.13-18.
22. FARON G, Boulvain M., et al, "Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin":A meta-analysis, en Obstetrics ang Gynecology, 1998, Vol. 921, p. 153-158.
23. AYALA R., Hannah M, et al, "Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview", en American Journal of Perinatology, 1998, Vol. 15, p. 613-628.
24. LEITICH H, Egarter C, Kaider A, "Cervicovaginal fetal fibronectina as a predictor of preterm birth:: a meta-analysis" en American Journal Obstetrics and Gynecology, 1998, Vol. 15, p.613-628.
25. IAMS J, Goldenberg R, Mercer B, et al, "The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth", en American Journal of Obstetrics and Gynecology,1998, Vol. 178, p. 1035-1040.
26. IAMS J, Goldenberg R, et al, "The preterm prediction study: Can low-risk women destined for espontaneous preterm birth be identificaed?", en American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001,Vol.84,p.652-655.
27. JOFFE G, JacquesD, et al "Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor", en American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1990, Vol.180, p.581-586.
28. GARCIA A, Jiménez S, et al, "Utilidad clínica de la expresión de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal", en Ginecología y Obstetricia de México, 2002, Vol.70, p.379-384.
29. GOLDENBERG R, Iams J, Mercer B, et al "The preterm prediction study toward a multiple marker test for spontaneous preterm birth", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 2001, Vol. 185, p. 643-651.
30. SULLIVAN C, "Utilizing sonography in a General Obstetrics Practice", en Obstetrics and Gynecology Clinics, 1998, Vol. 25, p. 623-637.

31. ZILIANI M, Azuaga A, Calderón F, et al, "Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography", Journal Ultrasound Medicine, 1995, Vol. 14, p. 719-724.
32. IAMS J, Goldenberg R, Meis R, et al, "The lenght of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery", en New England Journal of Medicine, 1996 Vol.334, p. 567-572.
33. GOLDENBERG R, Iams J, Das, et al "The preterm prediction study: Sequential cervical lenght and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 2000, Vol.182, p. 636-643.
34. LEITICH H, Brunbauer M, Kaider A, "Cervical length and dilation of the internal cervical as detect by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: As a systematic review", en American Journal Obstetrics and Gynecology, 1999, Vol.181, p. 1465-1472.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN