

11217
2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

**IMPACTO ECONOMICO DEL MANEJO DE PARTO PRETERMINO
EN BASE AL RESULTADO DE FIBRONECTINA FETAL (FNf)**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

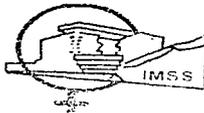
PRESENTA:

DRA. FABIOLA AGUILAR GUTIERREZ

ASESORES:

**DR. ANGEL GARCIA ALONSO LOPEZ
EX JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PERINATAL**

**DRA. LAURA ELENA DIAZ CUETO
INVESTIGADOR ASOCIADO B
INVESTIGADOR NIVEL I SNI**



MÉXICO. D.F.

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

2003

RECEIVED
11/21/03



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

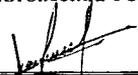
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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 GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

**Impacto Económico del Manejo de Parto Pretérmino
en Base al Resultado de Fibronectina Fetal (FNf)**



Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente
-Director Médico

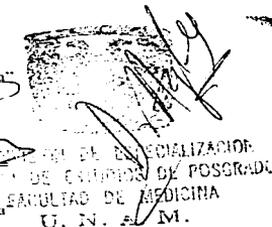
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

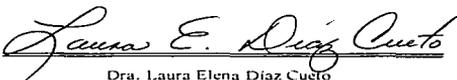


Dr. Gilberto Tena Alavez
Jefe de la división de Educación Médica e Investigación
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

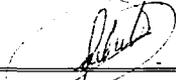


Dr. Angel Garcia Alonso Lopez
-Ex Jefe del Departamento de Medicina Perinatal
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"





Dra. Laura Elena Díaz Cueto
Investigador Asociado B
Investigador Nivel I. SNI
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



Dra. Fabiola Aguilar Gutiérrez
Residente de Ginecología y Obstetricia
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



AGRADECIMIENTOS

Gracias a dios por permitirme alcanzar esta meta.

A mis padres: por su amor, ejemplo, apoyo, comprensión, por ser mis mejores maestros y amigos.

A Mario por ser el mejor hermano, por tus consejos, apoyo y comprensión.

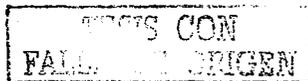
A Guillermo por iluminar mi vida, compartir conmigo, tu amor, paciencia, conocimientos y humanismo.

Al Dr. García Alonso: con eterno agradecimiento y admiración, por su valiosa participación, en la realización de este trabajo.

A Laura y Fabián: por su amistad, apoyo, tiempo, dedicación y desinteresada ayuda.

Al Personal del Departamento de Medicina Perinatal, ya que gracias a ustedes fue posible realizar este trabajo.

Al Hospital, a mis compañeros, a mis pacientes, y a todas las personas que de una u otra forma han participado en mi formación profesional y como ser humano.



RESUMEN

Impacto Económico del Manejo de Parto Pretérmino en Base al Resultado de Fibronectina Fetal (FNf).

Aguilar Gutiérrez Fabiola, García Alonso López Angel, Díaz Cueto Laura Elena.

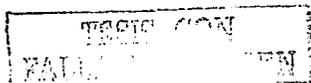
Introducción: El Parto Pretérmino (PP) es una problemática de salud que afecta al sistema médico en cuanto a costos de cuidado del neonato como de atención de la madre. Hasta el momento no se cuenta con un método oportuno para su diagnóstico y su etiología es multifactorial. Previos estudios han demostrado que la determinación de la expresión de FNf en secreción cervicovaginal (SCV) es un buen predictor de PP que ayuda a diferenciar entre un PP verdadero de un falso, seleccionando de forma adecuada las pacientes que van recibir o no tratamiento, y evitando manejos innecesarios e implementando tratamientos oportunos, lo cual ayuda a reducir los costos de atención médica-hospitalaria.

Objetivos: En el presente estudio se pretende identificar a las pacientes con riesgo de PP en base a la presencia de FNf en SCV, así como analizar el costo-beneficio de la atención médica hospitalaria de PP en base al resultado FNf.

Material y Métodos: En un periodo de 6 meses se incluyeron 462 pacientes que ingresaron al departamento de medicina perinatal entre las 24 y 34 semanas de gestación, se les tomo una muestra de FNf en la SCV. De acuerdo a este resultado $n=158$ fueron positivas FNf (+) y $n=304$ fueron negativas FNf (-). Las pacientes con FNf (+), fueron hospitalizadas por un promedio de 4 días, recibiendo un manejo médico especial. Las pacientes con FNf (-) fueron dadas de alta y no recibieron tratamiento. Para calcular el impacto económico de la atención médica hospitalaria se consideró el costo total expresado en dinero (pesos) por el concepto de la atención médica recibida al presentarse la paciente con datos clínicos de PP, el costo originado por concepto de hospitalización y atención médica del neonato en los diferentes servicios. Los costos generados fueron comparados y analizados en ambos grupos.

Resultados. El costo promedio generado por paciente con FNf (+) fue de \$23,059.00 y el costo promedio por paciente con FNf (-) fue de \$7,859.00, pudiéndose observar un ahorro individual de \$15,200.00 en este grupo. Si este ahorro individual es multiplicado por el número total de pacientes con FNf (-), ($n=304$) obtenemos un ahorro económico de \$4,620,000.00 en un periodo comprendido de 6 meses. Con los manejos médicos establecidos en ambos grupos no se vio afectado el bienestar materno-fetal. Para el análisis estadístico de las variables se utilizó χ^2 , U de Mann-Whitney y la prueba de McNemar's.

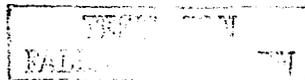
Conclusión. Con el uso de la prueba de FNf para el diagnóstico de PP se obtuvo un ahorro económico de \$4,620,000.00 en un periodo de 6 meses al evitar los tratamientos innecesarios en aquellas pacientes con FNf (-). La determinación de FNf en SCV en este estudio, tuvo una alta especificidad y sensibilidad para predecir PP entre las 24 y 34 semanas de gestación y permitió hacer un uso racional del manejo médico en las pacientes con riesgo de PP, evitando así terapéuticas innecesarias. El tratamiento instituido con base a un diagnóstico oportuno en el grupo de pacientes con FNf (+) mostró una prolongación de las semanas de gestación, aunque aun persiste una mayor morbi-mortalidad por prematuridad, estas han disminuidos en comparación con lo reportado en trabajos previos realizados en esta Institución.



INDICE

PAGINAS

INTRODUCCIÓN	1 - 5
DEFINICIÓN	
FISIOPATOGENIA	1 - 2
CUADRO CLINICO	2
DIAGNOSTICO	2
a) Marcadores Clínicos	
b) Marcadores Biofísicos	
c) Marcadores Bioquímicos	
Fibronectina Fetal (FNf)	
MANEJO	4 - 5
OBJETIVO	5
HIPÓTESIS	5
MATERIAL Y METODOS	6 - 9
A) Diseño del Estudio	
B) Sujetos de Estudio	
C) Variables Consideradas en el Estudio	
D) Protocolo de Estudio	8
E) Recolección de datos	
F) Análisis Estadístico	
RESULTADOS	9 - 11
DISCUSIÓN	12 - 13
CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFÍA	14 - 16
ANEXOS	17 - 29



IMPACTO ECONOMICO DEL MANEJO DE PARTO PRETERMINO EN BASE AL RESULTADO DE FIBRONECTINA FETAL (FN0)



TRABAJOS DE INVESTIGACION
FALLA DE MANEJO EN

INTRODUCCIÓN

El Parto Pretérmino (PP) es una problemática de salud que afecta al sistema médico en cuanto a costos de cuidado del neonato como de atención de la madre. En los últimos años se han incrementado el número de casos y por consiguiente, la morbi-mortalidad neonatal, ocupando la segunda causa de muerte neonatal. Por lo tanto, ambos factores han incrementado los costos institucionales.

DEFINICIÓN

El Parto Pretérmino (PP) es definido como la presencia de contracciones uterinas regulares, asociadas a cambios cervicales que se presentan entre la semana 20 de gestación y antes de las 37 semanas. Se presenta aproximadamente en el 11 % de los embarazos en general, aunque en centros de concentración obstétrica se ha reportado hasta en un 20%. En Estados Unidos en 1981 represento el 9.4% de los nacimientos y esta cifra se ha incrementando a un 11.8% en 1999/1-31.

Al nacer estos neonatos antes de cumplir con el tiempo propicio de maduración son susceptibles de problemas como síndrome de distress respiratorio (SDR), hemorragia interventricular, leucomalacia, enterocolitis necrotizante, alteraciones de desarrollo psicomotor, problemas neurológicos a largo plazo, y parálisis cerebral en determinados casos, con la necesidad de hospitalizaciones prolongadas y con un gran impacto social a nivel mundial (4,5). Estos problemas se originan entre otras cosas a que los métodos habituales de diagnóstico oportuno de PP han fallado y por lo tanto, los procedimientos terapéuticos no han tenido la utilidad deseada (6). Por estas causas la comunidad medica dedicada a la perinatología ha visto la importancia de reconocer este evento de manera temprana, para evitar el PP y sus efectos devastadores a la salud del neonato y al presupuesto destinado a la salud. Es aquí donde estriba la necesidad de detectar a las pacientes de alto riesgo ya sea por clínica o mediante algún marcador de advertencia o de alarma certero.

Se ha tratado de implantar 2 estrategias para reducir los cambios adversos asociados a PP:

- 1) intentar prevenir o retrasar el nacimiento pretérmino, con un diagnóstico y manejo oportuno.
- 2) intentar reducir la prematuridad asociada a morbilidad y mortalidad perinatal(7).

FISIOPATOGENIA

Desde hace décadas, muchos expertos han tratado de lograr obtener una explicación clara en cuanto a la etiología de esta patología. Uno de los principales avances ha sido concepuar al PP como un síndrome. En 1994, Lockwood integra una serie de factores etiológicos y fisiopatogénicos en cascada que explican porque unas pacientes desarrollan actividad uterina espontánea y otras ruptura prematura de membranas (RPM) culminando ambas posteriormente en PP (ver figura 1) (8).



La etiología del PP es multifactorial y puede ser de causa materna, uterina, inherente al embarazo o yatrogénica; actualmente una de las principales causas son las infecciones del tracto genital (*Ureoplasma Urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *especies bacteroides*, etc.); la vaginosis bacteriana en el 50% de las pacientes es asintomática, y estudios como los de Goldenberg y cols. han podido correlacionar esta entidad con PP, corioamniotitis y sepsis neonatal. Los eventos fisiopatológicos que desencadenan el PP además de las infecciones, podrían incluir la hemorragia decidual, factores mecánicos como la distensión uterina, incompetencia cervical y cambios hormonales. La mayoría de los factores etiológicos de PP se pueden prevenir, 82% de las causas son identificables y el 18% son idiopáticas (9,10).

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas en pacientes con PP son precedidas por síntomas y signos poco específicos, muchos de ellos considerados como normales en el embarazo y confundidos con las contracciones de Braxton Hicks. En muchos casos, cuando la actividad uterina o las modificaciones cervicales se manifiestan, ya es demasiado tarde para mejorar el pronóstico perinatal (11). Iams y cols. observaron que los principales síntomas que preceden al PP son: dolor abdominal, dolor lumbar, dolor pélvico, dolor tipo cólico menstrual, sangrado vaginal, manchado sanguinolento, flujo vaginal incrementado, sensación de presión pélvica, frecuencia urinaria aumentada y diarrea (12).

DIAGNOSTICO

No existe un método diagnóstico ó clínico confiable, que nos indique, cuando una mujer esta en riesgo de presentar un PP. La necesidad de disminuir la morbilidad materno-fetal y el costo de la unidad intensiva neonatal, ha conllevado a la búsqueda de algún marcador predictivo para reconocer el verdadero PP, proporcionado un manejo adecuado y oportuno (13). La habilidad de predecir el riesgo de que una mujer tenga PP tiene valor solo si existen los medios adecuados para mejorar su pronóstico. Un progreso importante ha sido el desarrollo de marcadores clínicos, bioquímicos y biofísicos que permitan reconocer esta situación con mayor confiabilidad (14).

A) Marcadores Clínicos

Estos marcadores clínicos son detectados durante el interrogatorio, la exploración física y permiten identificar los factores de riesgo de la paciente. Se ha tratado de predecir al PP a través de la identificación de múltiples factores de riesgo, entre estos encontramos las tablas de Papiernk, Creasy, Holbrook, por mencionar algunas, las cuales tienen una baja sensibilidad y especificidad, para poder predecir el PP (15).

El antecedente de un parto pretérmino, es uno de los factores clínicos más importantes en la predicción de recurrencia de PP (15 a 40%), Bakketeig y cols. reportan una frecuencia del 17.2%, otros factores asociados son: la raza, se presenta con mayor frecuencia en blancas, índice de masa corporal bajo, falta de atención prenatal, extremos de la vida (<18 o > de 40 años), exceso de trabajo físico, estrés, tabaquismo, hemoglobina menor de 10 gr./dl., bacteriuria, antecedente de alteraciones anatómicas en órganos genitales. Faron y cols. demostraron que la paridad también es un factor importante ya que la frecuencia de PP fue mayor en mujeres multiparas que en mujeres nulipara (16-17).



Dentro de los datos clínicos, la percepción de contracciones uterina por parte de la paciente no ha demostrado ser un adecuado predictor de PP según la ACOG (18), el sangrado transvaginal que se presenta en el segundo trimestre se asociado con el desarrollo de PP, incrementando el riesgo de RPM, aunque algunos autores refieren que este dato clínico tiene poca sensibilidad(19). En un estudio realizado por Lukes y cols. encontraron que la manipulación y la dilatación cervical daba como resultado falsos positivos (20). Faron y cols. demostraron que la paridad también es un factor importante ya que la frecuencia de PP fue mayor en mujeres multiparas que en mujeres nulipara (21).

B) Marcadores Biofísicos

La medición de la longitud cervical a través de ultrasonido (transductor endovaginal) se ha utilizado como un marcador de PP. A menor longitud, mayor riesgo de presentar PP. En una revisión de 35 estudios donde utilizaron la longitud cervical, como predictor de PP con rangos de sensibilidad del 68% al 100% y con una especificidad del 44% al 79% (22,23,24).

C) Marcadores Bioquímicos

Con la finalidad de predecir PP se han realizados múltiples estudios tratando de encontrar un marcador bioquímico que ayude a esta predicción. Diversas hormonas implicadas durante el embarazo, así como, mediadores de inflamación (citocinas), proteínas y diversas enzimas han sido estudiadas. En la actualidad muchas de ellas parecen ser promisorias, pero aún se necesita mayor experiencia clínica para determinar el uso de las mismas como predictoras de PP (25-26).

Fibronectina Fetal (FNF). La fibronectina fetal es una glicoproteína de alto peso molecular que se encuentra en la matriz extracelular, está presente en la membrana basal cerca de la interfase coriódécidual, es producida por las membranas fetales y tiene como función el adherir a la placenta y amnios con la decidua. Otra de sus funciones conocidas es su participación en la regulación de la presión oncótica, coagulación y opsonización bacteriana. Esta glicoproteína ha sido identificada en extractos de placenta, líquido amniótico y decidua basal a través de inmunoensayo utilizando anticuerpos específicos monoclonales FDC-6, que se unen al segmento III CS de la molécula de FNF (figura 2)(27).

La utilización de esta glicoproteína como predictor de PP ha sido estudiada por varios investigadores. Lockwood y cols. han descrito la curva de eliminación de la FNF en embarazos normales mediante su cuantificación en la SCV, así mismo han descrito dos diferentes mecanismos por los cuales la FNF pudiera estar presente en dicha secreción. El primero de ellos esta relacionado con el proceso temprano del desarrollo de la membrana útero placentaria antes de completarse la interfase coriódécidual, por lo que la FNF puede encontrarse en la SCV antes de la semana 20 de gestación, considerándose como un evento fisiológico. El segundo de ellos esta relacionado con cambios durante el proceso de inflamación a nivel de la interfase que puede presentarse durante el trabajo de PP y a término resultado en la expresión de la FNF en la SCV (28).

Después de la realización de varios estudios clínicos y con la finalidad de ayudar a predecir PP la FDA, ha aprobado, un inmunoensayo enzimático para detectar y cuantificar la FNF en la SCV, utilizando anticuerpos monoclonales FDC-6 que se unen al segmento III CS de la molécula. Para que la prueba resulte efectiva las pacientes deben contar con los siguientes



criterios: 1) membranas amnióticas intactas, 2) dilatación cervical menor de 3 cm, 3) que la prueba se tome entre las 24 y 34 semanas de gestación (29-30).

Dentro de los estudios para validación de esta prueba, Lukes y cols. encontraron que la dilatación cervical, la manipulación cervical reciente, el coito, sangrado transvaginal, infecciones vaginales, el uso de lubricantes, soluciones desinfectantes y tratamientos vaginales pueden alterar la misma. Por lo tanto, para mejorar la precisión de los resultados positivos los especímenes deben de ser obtenidos antes de cualquier manipulación cervical y antes de que exista un dilatación avanzada o que incremente la actividad uterina (20).

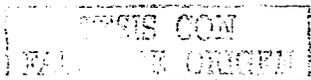
Los últimos meta-análisis en relación a la utilización de la FNf como un marcador de PP apoyan el uso de esta prueba como un buen predictor de PP, ya sea como un elemento único o asociado a otros procedimientos diagnósticos, pues concluyen que en pacientes con síntomas la presencia de FNf en la SCV, aumenta el riesgo de desencadenar trabajo de parto en los siguientes 7 días, esta medida es apropiada para tomar decisiones terapéuticas en este intervalo de tiempo (13, 23, 24, 33, 34, 35.). Como un ejemplo se puede mencionar que Langer y cols. encontraron una sensibilidad de un 56% y una especificidad del 81% de esta prueba (36). En un estudio realizado por García-Alonso y cols. en nuestro hospital y utilizando población abierta mostró la eficacia clínica de la FNf en SCV y el PP, con una sensibilidad de 81.4%, especificidad de 96.1%, VPP* de 70%, VPN* de 96.1% y 97.8%, riesgo relativo para PP fue de 32.9%, lo cual coincide con los resultados obtenidos por otros autores (ver anexo. Cuadro 1). Además, los neonatos de pacientes con FNf (+) mostraron mayor morbilidad (51% vs. 33%) y mortalidad de (22.2% vs. 0%) cuando se les comparo con los neonatos de pacientes con FNf (-). Estos mismo hallazgos han sido reportados por otros investigadores. En estudios posteriores realizados en nuestro hospital la sensibilidad y especificidad de la prueba se ha mantenido constante, y el manejo adecuado y oportuno de la pacientes con FNf (+) ha ayudado a disminuir las tasas de morbi-mortalidad neonatal (5, 34).

MANEJO

En estudios recientes se ha evaluado el *costo-beneficio* del uso de FNf como predictor de PP, y se ha observado que los costos en los hospitales se han reducido debido en primer lugar al manejo adecuado en las pacientes con alto riesgo (FNf (+)) dentro de los primeros 7 días y en segundo lugar al evitar el manejo terapéutico innecesario en las pacientes de bajo riesgo (FNf (-)) lo cual en forma secundaria ha reducido el número de hospitalizaciones y traslados maternos a centros de tercer nivel. Y por último, el manejo oportuno de las pacientes con un alto riesgo ha disminuido la morbi-mortalidad neonatal (37,38).

Dada la importancia de encontrar técnicas de detección temprana de PP, que le permitan al clínico adelantarse a dicho evento y modificar los factores de riesgo; así como la aplicación de intervenciones obstétricas efectivas en pacientes con PP. Un control prenatal adecuado, intervenciones nutricionales, reposo, hidratación, agentes tocolíticos, tratamiento de infecciones y el uso de corticoesteroides han disminuido las complicaciones inherentes a la prematuraz (32,39).

* VPP: Valor predictivo positivo/ VPN: Valor predictivo negativo.



Las recomendaciones de "The National Institutes of Health" son: la administración de corticoesteroides; así como una terapia tocolítica a las pacientes con alto riesgo de desarrollar PP espontáneo, ya que hay datos que muestran una disminución en la morbi-mortalidad del neonato (39, 40).

En un estudio realizado por Gardner y cols. estudiaron a 1000 pacientes con datos clínicos de PP y dilatación cervical menor de 3 cm. que fueron manejadas de la siguiente manera: A todas las pacientes se les determinó FNF en SCV por el método de ELISA. Sin conocer el resultado todas ellas fueron hospitalizadas y recibieron tratamiento tocolítico, 24 horas después del internamiento se contaba con el resultado de la FNF. Si la FNF fue positiva las pacientes fueron hospitalizadas por un promedio de 3 días y si la FNF fue negativa las pacientes fueron dadas de alta. Los resultados del estudio fueron interesantes, ya que el desarrollo de trabajo de parto a los 14 días fue de un 20% en las pacientes que presentaron FNF (+) y de 1% en las pacientes que presentaron FNF (-). Después de un análisis realizado para valorar los costos en cada uno de los grupos de pacientes se observó que el promedio del costo invertido en las pacientes que presentaron FNF (+) fue de \$1,500.00 dólares, sin embargo el costo promedio invertido en las pacientes con FNF (-) fue de \$ 850.00 dólares, lo que significa un ahorro de \$650.00 dólares por paciente. (38, 41)

De acuerdo con los estudios clínicos que existen en el manejo médico de la paciente con PP, este debe ser únicamente en pacientes con alto riesgo, evitando así tratamientos innecesarios en aquellas con bajo riesgo de presentar PP. Sin embargo para ello es necesario contar con un adecuado marcador predictivo y uno de ellos ha sido la determinación de la FNF en secreción cervicovaginal, que ha demostrado ser un adecuado predictor de PP.

OBJETIVO

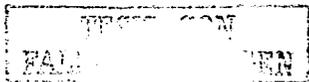
Identificar a las pacientes con riesgo de PP en base a la presencia de FNF en secreción cervico-vaginal.

Analizar el costo - beneficio de la atención médica hospitalaria de PP en base al resultado FNF en SVC.

HIPÓTESIS

Existe una correlación entre la presencia de FNF en la SCV y los datos clínicos en pacientes con riesgo de PP.

La presencia de FNF en la SCV en pacientes con datos clínicos de PP aumenta los costos de la atención médica durante su estancia hospitalaria y la ausencia de la FNF disminuye estos costos sin que se presenten cambios significativos en los resultados perinatales.



MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del Estudio

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo, en el cual se estudiaron pacientes con datos clínicos de PP que ingresaron al departamento de medicina perinatal del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del IMSS, en el periodo comprendido de Agosto del 2001 a Enero del 2002. En todos los casos se cumplieron con los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión

- Mujeres con embarazo único
- Feto vivo
- Gestación entre las 24 y 34 semanas
- Con datos clínicos de Parto Pretérmino
- Fecha de última menstruación conocida
- Edad gestacional por ultrasonido acorde con la amenorrea

Criterios de No Inclusión

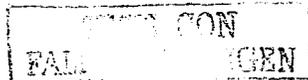
- Síntomas de Parto Pretérmino antes de las 24 semanas
- Pacientes con cerclaje cervical
- Rotura prematura de membranas
- Embarazo múltiple
- Placenta previa
- Sangrado transvaginal activo a la toma de la muestra

Criterio de Exclusión

- Pérdida del expediente
- Ausencia de la información necesaria en el expediente

B. Sujetos de Estudio

En total fueron 500 las pacientes que ingresaron al estudio. De ellas 38 fueron excluidas por no poder continuar con el seguimiento. Por lo tanto, el número total de las pacientes estudiadas fue de 462. Dado que las pacientes fueron divididas en dos grupos [Positivas (+) o negativas (-)] de acuerdo a la presencia de FNf en la SCV entre la semana 24 y 34 de gestación, 158 fueron positivas a la presencia de FNf y 304 fueron negativas a la presencia de FNf.



C. Variables consideradas en el Estudio

Parto Pretérmino. Para fines de este estudio se consideró como PP la presencia de contracciones uterinas regulares, asociadas a cambios cervicales que se presentaron entre la semana 24 y 34 de gestación asociadas a la presencia de FNF en la SCV. Esta variable fue considerada como nominal (cualitativa).

Fibronectina Fetal (FNF). Esta variable fue considerada como nominal cualitativa y fue determinada por medio de un inmunoensayo de membrana en la SCV, utilizando el dipstick (ADEZA BIOMEDICAL). Este dipstick, consta de un hisopo de algodón estéril, una tira reactiva de inmunoensayo de membrana con dos bandas, una con la presencia de anticuerpos monoclonales específicos contra FNF y la segunda con la presencia de anticuerpos policlonales que reaccionan con fibronectina de otro origen. Un tubo colector con una sustancia amortiguadora para la extracción. Después de la toma cervicovaginal (fondo de saco posterior), la muestra se colocó en el tubo colector y en este mismo se introdujo la tira reactiva, y después de aproximadamente 10 minutos se procedió a su lectura.

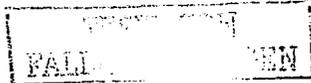
Se consideró positiva (+) cuando está marcó dos bandas, lo cual nos indicó la presencia de FNF, y negativa (-) si únicamente apareció una banda. Si no se marcó ninguna banda el resultado se consideró invalido. El resultado positivo corresponde a 0.5 ng./ml. o más de FNF.

Impacto Económico. Como impacto económico de la atención médica hospitalaria se consideró al costo total expresado en dinero (pesos) por el concepto de la atención médica recibida al presentarse la paciente con datos clínicos de PP y el costo originado por concepto de hospitalización y atención médica del neonato en los diferentes servicios. Esta es una variable numérica (cuantitativa), continua, infinita, expresada en pesos en cada uno de sus indicadores.

Los costos obtenidos por concepto de hospitalización, estudios de laboratorio y gabinete, medicamentos empleados, y costos generados por el neonato en los diferentes servicios, fueron obtenidos en base a la lista de costos del 2002 que manejaron los servicios administrativos del hospital.

Otras de las variables consideradas dentro del estudios fueron:

- a) Gesta
- b) Edad gestacional a la toma de la muestra
- c) Antecedente de parto pretérmino.
- d) Sangrado genital
- e) Dolor abdominal, pélvico, o en región lumbar.
- f) Contracciones defmídas como la presencia de más de dos contracciones en una hora
- g) Días de hospitalización
- h) Estudios de laboratorio y gabinete: Biometría hemática, examen general de orina, urocultivo, y exudado cervicovaginal, así como la longitud cervical medida por ultrasonido (con transductor endovaginal) y cálculo de la edad gestacional por fetometría a través de ultrasonido.



i) Tratamiento Médico: Los antibióticos que principalmente se utilizaron fueron: (Ampicilina 1g. VO c/6 hrs. por 7 días, Eritromicina 500 mg. VO c/ 6 hrs. por 7 días, Metronidazol 500 mg. VO c/12 hrs. por 7 días, Clindamicina 300 mg. VO c/12 hrs. por 7 días), el antibiótico fue elegido de acuerdo al médico tratante o bien a la sintomatología referida por la paciente. Los agentes tocolítico fueron: Indometacina 100 mg. vía rectal (antes de las 30 semanas de gestación no más de 4 dosis), la Orciprenalina y Terbutalina fueron administradas en forma parenteral u oral de acuerdo con la norma del servicio para el manejo de PP. Como inductor de madurez pulmonar se utilizó la dexametasona 6 mg. IM c/ 12 hrs. por 4 dosis.

j) Complicaciones Neonatales: SDR, infecciones, hemorragia intracraneana y muerte perinatal (óbitos y muerte neonatal).

D. Protocolo de Estudio.

Una vez ingresada la paciente con datos de PP al estudio, se procedió a la toma de la muestra de SCV para la determinación de la FNF y en base al resultado fueron clasificadas y manejadas de la siguiente manera:

Las pacientes con datos clínicos de PP y FNF positiva (+), fueron designadas como el grupo experimental, y recibieron el siguiente manejo: hospitalización de por los menos 4 días y de ser necesario su estancia se prolongó y se les realizó los siguientes estudios:

- Medición de la longitud cervical a través de ultrasonido transvaginal.
- Exámenes de laboratorio.
- Tratamiento con antibióticos, tocolíticos y aplicación de esquema de madurez pulmonar.
- Se egresaron con medidas generales y se les dio cita después de 15 días con un seguimiento regular hasta el término de la gestación.

Las pacientes con datos clínicos de PP y FNF negativa (-) fueron designadas como el grupo control. En estas pacientes una vez corroborado el bienestar materno y fetal, se dieron de alta al día siguiente con medidas generales y solo aquellas que presentaron otra entidad patológica recibieron tratamiento específico, se citaron a la consulta externa después de 15 días y con un seguimiento regular hasta el término de la gestación.

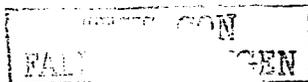
E. Recolección de Datos.

Para la recolección de datos se utilizó un formato compuesto de 3 partes:

Hoja 1: Captación de la paciente al momento de presentarse al departamento de medicina perinatal, con datos clínicos de PP, se identificaron los factores de riesgo, los hallazgos a la exploración cervical, y el resultado de la toma cervicovaginal de FNF (positivo o negativo).

Hoja 2: Durante su estancia hospitalaria de la paciente, se documentaron los resultados de los exámenes de laboratorio realizados, tratamiento médico empleado y si fue necesario repetir la prueba de la FNF en las semanas siguientes.

Hoja 3: Captación de los resultados perinatales de estas pacientes.



F. Análisis Estadístico

La información fue introducida en una base de datos elaborada con el programa Excell Windows 2000. Se calculó el promedio y la desviación estándar (DE) como características de estadística descriptiva. Para el análisis estadísticos de los datos se utilizaron las pruebas de X² (Chi Cuadrada), U de Mann-whitney y la prueba de McNemar's mediante el paquete estadístico Sigma Stat versión 2.0. Probabilidades <0.05 se consideraron como estadísticamente significativas.

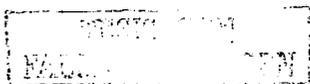
RESULTADOS

Una vez establecidos los grupos de estudio [fibronectina positiva, experimental n =158 y fibronectina negativa, control n =304] se procedió a analizar las diferencias que existieron en cuanto a sus antecedentes gineco-obstétricos y de los datos clínicos de PP entre ambos grupos. Se pudo observar que no hubo diferencias significativas en cuanto al promedio en el número de gestas ni en la edad gestacional al momento de la toma de muestra para FNf entre ambos grupos (*Tabla 2*), sin embargo en el grupo experimental el antecedente de PP fue más frecuente en forma significativa al compararlo contra el grupo control. Las pacientes del grupo experimental presentaron con mayor frecuencia y en forma significativa sangrado genital, contracciones uterinas y requirieron de más días de hospitalización al compararse con el grupo control, pero por otro lado no se observaron diferencias entre los grupos en referencia de la presencia de dolor abdominal (*Tabla 2*).

Un mayor número de pacientes del grupo experimental y en forma estadísticamente significativa requirieron de estudios clínicos, como son la biometría hemática y exámenes bacteriológicos que las pacientes del grupo control (*Tabla 3*).

En relación a los tratamientos recibidos por ambos grupos, los datos muestran que un mayor número de pacientes del grupo experimental y en forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) recibieron tratamientos a base de agentes tocolíticos y antibióticos (con sus diferentes tipos), así como el uso de dexametasona (*Tabla 4*).

Se pudo observar un mayor número de pacientes (14.55%) del grupo experimental, presentaron su parto antes de la semana 34 de gestación al compararse con las pacientes del grupo control (2.63 %). No hubo diferencias entre los grupos en relación a los partos presentados en la semana 35 y 36 de gestación, sin embargo un mayor número de mujeres (88.48%) del grupo control en forma significativa presentaron su parto a la semana 37 o más de gestación que las pacientes del grupo experimental que sólo fue un (70.25%). El peso promedio de los neonatos al nacer en las pacientes del grupo experimental fue más bajo (2665.79 grs.); que el peso



promedio de los neonatos de las pacientes del grupo control de (2985 grs.) con diferencia significativa ($p < 0.001$) (Tabla 5).

Una vez establecida la fecha de parto en ambos grupos de pacientes y determinando un punto de corte (< 37 semanas o > 37 semanas) fue posible determinar, la sensibilidad y la especificidad y los valores predictivos de la prueba utilizada (determinación de fibronectina fetal) para predecir PP. Como puede observarse en la tabla 6. La sensibilidad de la prueba fue de un 57%, con una especificidad de 70%. El valor predictivo negativo fue de un 88%, sin embargo el valor predictivo positivo fue de 29%. El riesgo relativo fue de 2.8.

En la tabla 7 se muestran los datos en relación al tiempo transcurrido en días desde el tiempo de la toma de la muestra y la presentación del parto en las 23 pacientes del grupo experimental que presentaron su parto antes de la semana 34 de gestación. Ocho de las 23 pacientes tuvieron el parto antes de 7 días posteriores a la toma de la muestra.

Los neonatos de las pacientes del grupo experimental presentaron más complicaciones: SDR, infecciones, hemorragia intracranéica, malformaciones etc. que los neonatos de las pacientes del grupo control (Tabla 8). También se observó que las pacientes del grupo experimental tuvieron más óbitos y muertes neonatales (5.1 y 3.16 %) que las pacientes del grupo control (0.98 y 0.65 %) respectivamente, siendo estas diferencias grupales significativas ($p < 0.001$); por lo que, un mayor número de neonatos de pacientes del grupo experimental requirieron de una estancia más prolongada en los servicios de UCIN y UTIN (7.59 y 9.40 %) respectivamente al ser comparados con los neonatos del grupo control (1.60 y 3.20 %). Como era de esperarse en cuero normal estuvieron un mayor número de neonatos (95 %) de las pacientes del grupo control y (82.91 %) de las pacientes del grupo experimental (Tabla 8). En la Tabla 9 se encuentran las causas morbilidad y mortalidad de los neonatos de las pacientes de ambos grupos.

Debido al mayor número y a las complicaciones más severas que presentaron los neonatos de las pacientes del grupo experimental, estos requirieron más días de estancia hospitalaria en los servicios de UCIN y UTIN que en total fueron 82 y 78 días, respectivamente; comparada con la estancia total en días de los neonatos de pacientes del grupo control que fue de 33 y 31 días, respectivamente, esta diferencia en ambas unidades fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Los requerimientos de una mayor estancia hospitalaria de las pacientes del grupo experimental y de sus neonatos, así como también la necesidad de tratamiento por el riesgo de PP y de las complicaciones médicas de sus neonatos inherentes a la prematurez, incrementaron los costos hospitalarios (Tabla 11). En total las pacientes del grupo experimental requirieron de 682 días de hospitalización ($x = 4.3$ días) y las pacientes del grupo control requirieron de un total de 365 días ($x = 1.2$ días), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esto generó un costo promedio por concepto de hospitalización de \$14,180.00 en el grupo experimental y de \$3,545.00 en el grupo control. Los costos generados por los medicamentos utilizados en el grupo experimental fueron 7.5 veces mayores que el grupo control. En relación con los estudios de laboratorio y gabinete el costo promedio por paciente fue \$ 430.81 en el grupo experimental y de \$298.29 en el grupo control. La estancia hospitalaria de los neonatos de las



pacientes del grupo experimental fue mayor en UCIN y UTIN lo que genero costos de \$676.500.00 y \$157.638.00 respectivamente, comparados con los costos de los neonatos de

las pacientes del grupo control \$272.250.00 y \$84.882.00 respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

En la tabla 12 se encuentran desglosados y resumidos cada uno de los costos generados por estancia hospitalaria y tratamiento de las pacientes y sus neonatos en ambos grupos. Las diferencias observadas en cuanto a los costos de los diferentes rubros entre ambos grupos de estudio fueron estadísticamente significativas, lo que demuestra que el grupo experimental generó un mayor costo al hospital. El costo promedio total por paciente del grupo experimental fue \$ 23,059.00 que da un total de \$3,643,445.00. El costo promedio por paciente del grupo control fue de \$ 7,859.00 que da un total de \$2,389,161.00 . Estas diferencias en forma total fueron de \$15,200.00 en promedio por paciente, que da un ahorro total de 4,620,000.00, considerándose esta cifra como el ahorro generado al hospital (IMSS), en un periodo de 6 meses: utilizando la prueba de FNI como predictor de PP y determinante del manejo en estas pacientes, sin verse afectado el bienestar materno - fetal. (Tabla 12).

ANÁLISIS CON
FALTA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La presencia de la fibronectina en la secreción vaginal después de una edad gestacional crítica es anormal y representa la disrupción de la interfase corio-decidual (8). Estudios nacionales por García-Alonso y cols. (5,34), así como por otros investigadores a nivel mundial (30-33), han demostrado que la determinación de la expresión de FNF en SCV es un buen predictor de PP, cuya sensibilidad llega a ser hasta de 80 a 90% y la especificidad de 90%, características importantes de una prueba diagnóstica que en este caso ayuda a diferenciar entre un PP verdadero y un PP falso, diferenciando así a las pacientes candidatas a recibir o no tratamiento. Además, estos estudios también han demostrado que el tratamiento instituido con base en un diagnóstico oportuno muestra un prolongación de las semanas de gestación, menor frecuencia y severidad de las complicaciones por prematuraz, incluyendo muerte neonatal y evita tratamientos innecesarios en las pacientes con FNF negativa (34-37).

Los datos obtenidos por nuestro estudio suportan nuestra hipótesis, ya que durante el periodo del estudio el uso de la fibronectina fetal como marcador de PP nos ayudó a diferenciar entre un PP verdadero y un falso, con una especificidad de 70% similar a lo reportado previamente y con una sensibilidad de 57% la cual es menor a la reportada por previos estudios (5,34); pero que se puede explicar por el sesgo de nuestro estudio, ya que las pacientes recibieron tratamiento con el objeto de prolongar el embarazo y disminuir los riesgos inherentes a la prematuraz.

En este estudio se pudo demostrar que aún, cuando el número de paciente en el grupo control fue el doble que en el grupo experimental hubo una diferencia en los costos totales de \$1,942,471.70. El ahorro promedio por paciente del grupo control fue de \$15,200.00. Si, este valor es multiplicado por el número de pacientes del grupo control (n =304) se genera un ahorro total de \$4,620,000.00, considerándose esta cifra como el ahorro económico generado al hospital en un periodo de 6 meses. De esta manera los datos correlacionan con lo ya descrito en la literatura médica en relación al costo-beneficio y eficacia del uso de FNF como predictor de PP sin verse afectado el bienestar materno fetal (36-41), ya que de acuerdo con datos obtenidos no se observaron complicaciones perinatales en forma significativa en las pacientes con fibronectina negativa, y la mayor parte de las pacientes presentaron su parto a término. Las complicaciones observadas en los neonatos antes de las 34 semanas no fueron inherentes a la prematuraz, sino secundarias a otras complicaciones maternas. Esto mismo ha sido reportado previamente por García Alonso en nuestra Institución y por otros investigadores (5,34,38,40,42).

Nuestros datos revelan que el uso de la FNF como marcador permite el manejo oportuno de las pacientes con un PP verdadero. Sin embargo los tratamientos recibidos por estas pacientes incrementan los costos, pero estos costos son en beneficio del bienestar materno y fetal disminuyendo las complicaciones neonatales inherentes a la prematuraz y los altos costos generados por esta entidad, lo cual coincide con los reportado por la literatura (38-40). Por otro lado, la ausencia de la FNF en la SCV, evitó un tratamiento innecesario en estas pacientes, generando ahorros económicos importantes a la Institución, sin verse afectado el bienestar materno fetal.



Por los datos obtenidos en nuestro estudio proponemos que el uso del inmunoensayo de membrana, dipstick de FNf (ADEZA BIOMEDICAL) como un marcador y predictor de PP en pacientes con datos clínicos de PP puede ser utilizado en los servicios de admisión de urgencias, ya que de forma cualitativa puede indicarnos que pacientes tiene riesgo de desarrollar PP y quienes no. Cualquier médico o personal de salud puede aplicarlo e interpretarlo. Su precio económico lo hace accesible y los costos generados por su adquisición no aumentarían los costos, sino incrementarían el ahorro económico al hospital, al permitir un manejo oportuno a las pacientes con riesgo de PP prolongando el periodo de gestación, aumentando el peso al nacimiento, disminuyendo la morbi y mortalidad neonatal por prematurez, así como, evitando el manejo innecesario de las pacientes con un falso PP.

CONCLUSIONES

- La determinación de FNf en SCV utilizado el dipstick (ADEZA BIOMEDICAL) en este estudio, tuvo una alta especificidad y sensibilidad para predecir PP entre la semana 24 y 34 de gestación
- El uso de la fibronectina fetal como predictor de parto pretérmino permitió hacer un uso racional del manejo médico en las pacientes con riesgo de PP, evitando así terapéuticas innecesarias.
- El tratamiento instituido con base a un diagnóstico oportuno en el grupo de pacientes con FNf (+) mostró una prolongación de las semanas de gestación, aunque aun persiste una mayor morbi-mortalidad por prematurez, estas han disminuidos en comparación con lo reportado en trabajos previos realizados en esta Institución.
- Con el uso de la Prueba de fibronectina fetal para el diagnóstico de parto pretérmino se obtuvo un ahorro económico de \$4,620,000.00 en un periodo de 6 meses al evitar los tratamientos innecesarios en aquellas pacientes con fibronectina negativa.

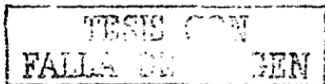
ESTADÍSTICAS CON
FALSA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. McCormick MC. The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82.
2. Goldenberg RL, et al. Prevention of Premature Birth. *N Engl J Med* 1998; 334(5): 313-20.
3. López RL, Francis JA, Garite TJ, Dubyak JM. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182 (5) : 103-6.
4. Seigal S, Rosenbaum P, Stoskopf, et al. Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: Comparison with a reference group. *J Pediatrics* 1994; 125: 411-7.
5. García A, Jiménez SG, Ayala J, et al. Fetal Fibronectin Expression (FNI) in cervico-vaginal secretion (CVS). *Ginec Obst Mex* 2002; 70: 379-84.
6. Cooper R, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Warning symptoms, uterine contraction an cervical examination finding in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 748-57.
7. Lockwood CH, Wein R, Lipink R, et al. The presence of cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery as innerecuty obstetrics population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 798-804.
8. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery: the detection of patients at risk and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6:7.
9. Mc Gregor J, French JJ. Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(5):1-19.
10. Goldenberg RL, Mercer B, Iams JD, et al. The preterm prediction study: Patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (1): 8-12.
11. Andersen HF. Use of fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43 (4) : 746-58.
12. Iams JD, Stilson R, Johnson FF, et al. Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 486.
13. Leitch H, Egarter C, Kaider A, et al. Cervico vaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: A meta- analysis. *Am J Gynecol Obstet* 1999; 180: 1169-76.
14. Bartnicki J, et al Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:971-4.
15. Papiernk E, Alexander GR, Paneth N. Racial differences in pregnancy duration and its implications for prenatal care. *Med Hypothesis* 1990;33:181.
16. Bakqueteig LS, Hoffman HJ. Epidemiology of Preterm birth: Results from a longitudinal study of births in Norway. In Elder MG, Hendricks CH, eds. *Preterm Labor*. London: Butterworths. 1981: 17-46.



17. Iams JD. Preterm birth IN: Gabbe SG, Niwbyl JF, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 1996: 743-820.
18. ACOG Practice Bulletin. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. 2001; 31.
19. Meigs PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 597-602.
20. Lukes AS, Thorp JM, Eucker BSN, et al. Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:639.
21. Faron G, Bouvain M, Lescaimier JP, et al. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:697.
22. Iams, JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334:567-72.
23. Gómez R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1956-64.
24. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (1):3-7.
25. Waltens M, et al. Prediction and early diagnosis of preterm labor: A critical review. *Obstet Gynecol* 1993; 209: 25-28.
26. Mc Gregor J, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: A prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 1337-42.
27. Goodwin TM, et al. A role for estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 5208-13.
28. Matsuura H., Takio K., Titani K., et al. Oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC -6. *J Biol Chemistry* 1988; 263: 3314-22.
29. Lockwood CJ, Senyei AE, Dicheche MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal Fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.
30. Chien PF, Kahn KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico- vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104: 436-39.
31. Peaceman AM, Andrewa WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1): 13-18.
32. Revah A, Hannah ME, Sue AK. Fetal Fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J perinatol* 1998; 15 (11): 613-620.
33. Langer B, Boudier E, Schlaeder G. Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 218-221.



34. García A, Ayala J, Izquierdo JC, et al. Presence of fetal fibronectin in cervico-vaginal as a predictor of preterm delivery. *Ginec Obst Mex* 1999; 67:23.
35. Gilles F, Boulvain M, Irion O, et al. Prediction of preterm delivery by Fetal Fibronectin: A meta - analysis. *Obstet & Gynecol* 1998; 92: 153-58.
36. Goepfert A, Goldenberg R, Mercer B, et al. The preterm prediction study: Quantitative fetal values and the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1480-3.
37. Warwick, G. The effect of fetal fibronectin testing on admissions to a tertiary maternal-fetal medicine unit and cost savings. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 439-42).
38. Joffe D, Burton B, Bernis-Heys R, et al. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 581-6.
39. Gyetvai K, et al. Any tocolytic drug for preterm labor (Protocol for Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software (Level III).
40. Malak TM, Sizmur F, Bell SC, Taylor DJ. Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 648-53
41. Gardner M, Rouse D, Joffe G. Cost- Benefit Analysis of Fetal Fibronectin Screening. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 121.
42. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low- birth- weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 971-74.
43. Greenhagen J, Wagoner JV, Dudley D, et al. Value of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery for a low risk population. *Am J Gynecol Obstet* 1996; 175: 1054-6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

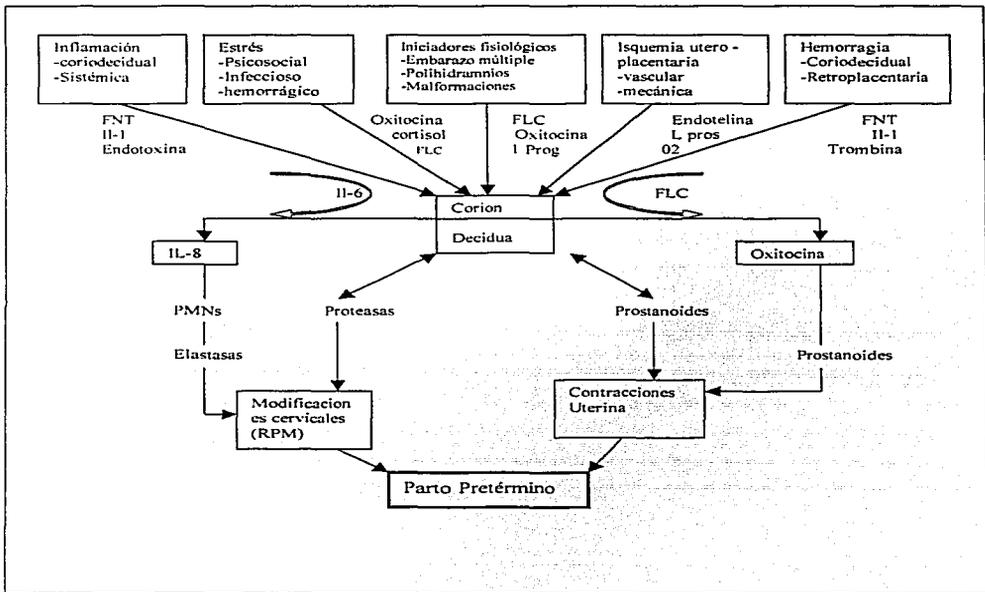


Figura 1: Factores que favorecen el Parto Pretérmino y la RPM (ruptura prematura de membranas); FLC (factor liberador de corticotropina), Factor de necrosis tumoral.

Tomado de Lockwood CJ: Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patient at risk, and preventive therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6:7.

FALLA

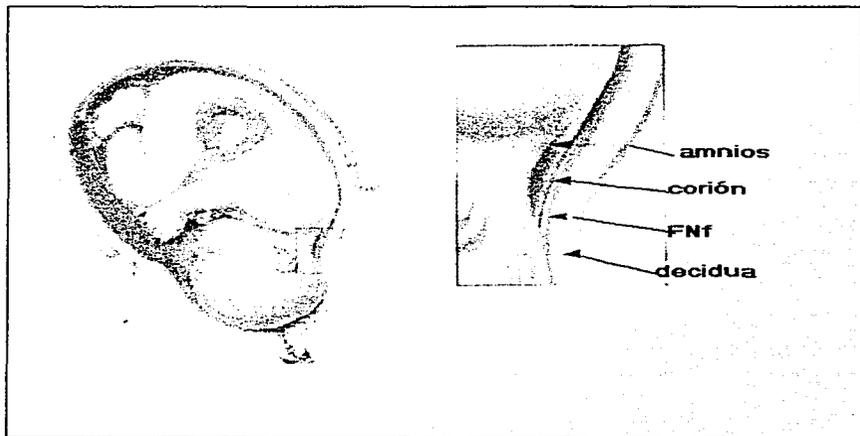


Figura 2. Representación esquemática, del feto, amnios, corion, y decidua, así como el sitio en el cual se encuentra la fibronectina fetal, durante la gestación.

Tabla 1: Resultado de los diversos estudios clínicos realizados con fibronectina

Población	Investigador	Número	RR/OR Antes de 7 días	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VP(+) (%)	VP(-) (%)
Sintomática	Lockwood y cols.	117	19.0	81.7	82.5	83.1	81.0
Sintomática	Iams y cols.	192	59.3	92.9	82.0	38.9	99.3
Sintomática	Peaceman y cols.	763	2.9	86.4	82.3	12.7	99.5
Sintomática	Morrison y cols.	28	64.3	77.8	100.0	100.0	71.4
Sintomática	Bartnicki y cols.	119	39.4	70.1	91.7	84.6	82.5
Sintomática	Ingalls y cols.	38	42.1	43.8	90.0	77.8	69.0
Sintomática	Burrus y cols.	37	70.3	88.5	45.4	79.3	62.5
Asintomática alto riesgo	Nageotte y cols.	87	31.0	92.6	51.7	46.3	93.9
Asintomática	Lockwood y cols.	251	8.0	80.0	84.0	30.2	98.0
Asintomática	Morrison y cols.	85	16.5	85.7	67.6	34.3	96.0
Asintomática alto riesgo	Bittar y cols.	57	49.1	85.7	86.2	85.7	86.2
Asintomática	Goldenberg y cols.	2929	0.6	63.2	97.8	14.7	99.7
Asintomática bajo riesgo	Hellemans y cols.	133	8.0	60.0	85.0	25.0	96.0
Asintomática bajo riesgo	Greenhagen y cols.	108	10.0	64.0	82.0	32.0	97.0
Sintomática	García y cols.	263	32.9	81.4	96.1	70.9	97.8
Sintomática	García y cols.	163	8.37	75	82	41	95

fetal (FNf)

Tabla 1: Resultado de los diversos estudios clínicos realizados con fibronectina fetal (FNf)

• RR/OR (riesgo relativo/ razón momios). VP(+) (Valor predictivo positivo), VP(-) (Valor predictivo negativo).

Tomado: Summary of research findings on fetal fibronectin as a marker for preterm delivery. ADEZA BIOMEDICAL. 2001.

ANÁLISIS CON
FALSA DE ORIGEN

RESULTADOS DE FIBRONECTINA FETAL

TABLA 2. Antecedentes Gineco-Obstétricos de las Pacientes con Datos Clínicos de Parto Pretérmino.

FIBRONECTINA (FNf)	Positiva	Negativa	SIGNIFICADO ESTADISTICO
No. pacientes (n)	158	304	
Gesta ($X \pm DS$)	2 ± 1	2 ± 1	NS*
Edad gestacional a la toma de la muestra de FNf ($X \pm DS$)	30.42 ± 2.9	30.15 ± 2.86	NS*
Antecedente de un parto pretérmino (n) y (%)	29 (18.30 %)	31 (10 %)	$P = < 0.05$
SÍNTOMAS AL INGRESO			
Sangrado genital (n) y (%)	39 (24.68 %)	43 (14.10 %)	$P = < 0.05$
Dolor abdominal /lumbar	84 (53.7 %)	141 (46.30 %)	NS**
Contracciones uterina (>2/hr)	131 (82.91%)	224 (74 %)	$P = < 0.05$
Días de hospitalización Totales ($x \pm DS$)	682 4.3 ± 0.89	365 1.2 ± 0.5	$P = < 0.05$

NS = $P = > 0.05$ No Significativa

* = U-Mann-Whitney

** = Chi cuadrada

TESIS CON
FALLA DE CIECEN

TABLA 3. Número y Porcentaje de Pacientes con Datos Clínicos de Parto Pretérmino a quienes se les Realizó Estudios Clínicos a su Ingreso al Servicio de Perinatología

FIBRONECTINA	Positiva n= 158	Negativa n= 304	SIGNIFICADO ESTADÍSTICO
	n (%)	n (%)	
Biometría hemática	143 (90.5)	245 (80.5)	P = < 0.05*
Examen General de Orina	20 (12.6)	30 (9.80)	NS*
Exámenes de Bacteriología **	42 (26.5)	55 (18)	P = <0.05*

NS = $p > 0.05$ No Significativa

* = Chi cuadrada

** = Urocultivos. Exudado Cervico-vaginal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 4. Número y Porcentaje de Pacientes con datos clínicos de Parto Pretérmino que Recibieron Medicamentos Durante su Hospitalización.

FIBRONECTINA	Positiva N = 158	Negativa N = 304	Significado estadístico
MEDICAMENTOS	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
Agentes tocolíticos	65 (41.13)	26 (8.55)	P =0.001*
Indometacina	27 (17)	14 (4.60)	P =0.001*
Terbutalina	32 (20.88)	12 (3.94)	P =0.001*
Orciprenalina	6 (3.70)	--	--
Antibióticos	176 (100%)	70 (23.02)	
Ampicilina	50 (31.64)	54 (17.76)	P =0.001*
Eritromicina	7 (4.43)	0	P =0.001*
Metronidazol	94 (59.5)	16 (5.26)	P =0.001*
Clindamicina	25 (15.82)	0	--
Dexametasona	73 (46.7)	(2.63)	P =0.001*

* Chi cuadrada. P =0.001. Significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 5. Número y Porcentaje de Neonatos que Ingresaron a los Distintos Servicios y Morbilidad y Mortalidad Neonatal.

FIBRONECTINA	Positiva n = 158 n(%)	Negativa n= 304 n(%)	Significado Estadístico
SEMANAS DE GESTACIÓN AL MOMENTO DEL PARTO			
< de 34 semanas	23 (14.55)	8 (2.63)	P <0.001*
35 semanas	10 (6.32)	10(3.28)	NS*
36 semanas	14 (8.86)	17(5.59)	NS*
37 ó más semanas	111 (70.25)	269 (88.48)	P <0.001*
<i>PESO AL NACER (grs.) (x ± DS)</i>	2665.79 ± 606.18	2985 ± 461.08	P<0.001**

*Chi cuadrada, P = < 0.001. Es significativa.

** U-Mann- Whitney.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 6. Valor Predictivo de Fibronectina Fetal para el Nacimiento Pretérmino.

<u>NACIMIENTOS</u>			
Fibronectina	< 37 semanas	>37 semanas	Total
Positiva	47	111	158
Negativa	35	269	304
TOTAL	82	380	462

Sensibilidad 57%
 Especificidad 70%
 Valor Predictivo Positivo 29%
 Valor Predictivo Negativo 88%
 Riesgo Relativo 2.8

TABLA 7. Tiempo Transcurrido Entre una Prueba Positiva de Fibronectina y Nacimiento antes de la Semana 34 de Gestación (n = 23) pacientes

Semanas	FNF(+) No.	NACIMIENTOS (días)						%
		<7	8-14	15-21	22-28	>29		
24-27	2	2					8.6	
28-31	9	3	2	1	2	2	39.1	
32-34	12	3	3	1	1	4	7.5	
Total	23							

ANÁLISIS CON
 FALSA POSITIVA EN EL ORIGEN

TABLA 8. Número y Porcentaje de Complicaciones en Neonatos que Ingresaron a los Distintos Servicios y Morbi- Mortalidad Neonatal.

COMPLICACIONES NEONATALES			
SDR ⊗	12 (7.59)	7 (2.30)	P 0.01*
Infección †	2 (1.2)	1 (.32)	P <0.001***
Hemorragia intracraneana	1 (.63)	--	
Otros † †	4 (2.5)	1(.32)	P<0.001**
Obitos	3 (5.1)	3 (0.98)	P <0.001***
Muerte neonatal † † †	5 (3.16)	2 (0.65)	P<0.001***
UCIN	12 (7.59)	5 (1.6)	P<0.001*
UTIN	15 (9.4)	10(3.2)	P<0.001*
Cunero normal	131 (82.91)	289 (95)	P <0.001*

*Chi cuadrada, ** U-Mann- Whitney, *** McNemar's

⊗ Síndrome de distress respiratorio

† Neumonía, sepsis neonatal.

† † Complicaciones por malformaciones, trauma obstétrico

UCIN: Unidad de Cuidados intensivos neonatales

UTIN: Unidad de Terapia Intermédia neonatal



TABLA 9. CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL

	FNF (+)		FNF(-)	
	No. (%)	CAUSAS (No.)	No. (%)	CAUSAS (No.)
UCIA	12 (7.59)	-SDR (3) -Hemorragia periventricular (2) -Infecciones (2) -Síndrome de membrana hialina(2) -Enterocolitis necrotizante (1) -Otros (2)	5(1.6)	-SDR (3) -Hemorragia periventricular (1) -Infección (1)
OBITOS	3 (1.8)	-Malformado(1*) -Insuficiencia útero placentaria (1**) -Anemia aguda (1▲)	3 (.98)	-Malformado (1*) -Anemia aguda (1▲) -Causa no determinada(1)
MUERTE NEONATAL	5(3.16)	-Malformado -Complicaciones por neumonía -SDR (DPPNI) -SDR (prematuros)	2(.65%)	-Sx. Hellp / prematuro (1) -Malformado(1)

* Presencia de múltiples malformaciones

** Hijo de madre portadora de síndrome antifosfolípidos

▲ Desprendimiento total de placenta normóinserta.



TABLA 10. HOSPITALIZACION REQUERIDA POR LOS NEONATOS QUE SE INCLUYERON EN ESTE PROTOCOLO

SERVICIO	FNF (+) n= 158			FNF (-) n= 304			SIGNIFICANCIA
	No.	(%)	Días (x ± DS)	No.	(%)	Días (x ± DS)	
UCIN	12	7.59	82 (6.8± .5)	5	1.6	33 (6.6 ± .35)	P <0.001*
UTIN	15	9.4	78 (5.2±.45)	10	3.2	31 (4.4 ±.56)	P <0.001*
CUNERO NORMAL	131	82.91	159 (1.2±.43)	289	95%	325 (1.4±.35)	P <0.001*

*Chi cuadrada

ANÁLISIS CON
DE ORIGEN

TABLA 11. COSTOS DE LA ATENCIÓN HOSPITALARIA DE LAS PACIENTES CON DATOS CLINICOS DE PP.

FIBRONECTINA	FNF (+) n = 158	FNF (-) n = 304	SIGNIFICANCIA
	Pesos (\$)	Pesos (\$)	
1. HOSPITALIZACION			
COSTO POR PACIENTE (x ± DS)*	14,180.00 ± 317.25	3,545.00 ± 2571.17	P <0.001**
Días de hospitalización (x ± DS)	682.00 (4.3 ± 0.89)	365.00 (1.2 ± 0.5)	P <0.001**
2. MEDICAMENTOS			
ANTIBIOTICOS (x ± DS)*	3,418.00 (25.50 ± 39.9)	305.76 (4.63 ± 1.15)	P <0.001**
TOCOLITICOS	881.72 (15.28 ± 7.25)	295.75 (11.83 ± 2.20)	P <0.001**
INDUCTORES MADUREZ PULMONAR (x)	2,870.36 (39.32)	353.88 (39.32)	P <0.001**
3. ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE	66,653.00 (430.81 ± 95.55)	80,324 (298.29 ± 159.73)	P <0.001**
4. ESTANCIA DEL NEONATO			
UCIN (x ± DS)*	676,500.00 (8250 ± 318.25)	272,250 (8250 ± 138.25)	P <0.001**
UTIN (x ± DS)*	157,638.00 (2021 ± 153.73)	84,882 (2738 ± 322)	P <0.001**
CUÑERO NORMAL (x ± DS)*	321,339.00 (2021 ± 131)	656,825 (2021 ± 211)	P <0.001**

TS CON
FAL. DE ORIGEN

TABLA 12. COSTO TOTAL DE LA ATENCIÓN HOSPITALARIA DE LAS PACIENTES CON DATOS CLINICOS DE PP.

FIBRONECTINA	FNF (+) n = 158	FNF (-) n = 304	Diferencia En gastos
	Pesos (\$)	Pesos (\$)	Pesos (\$)
1.HOSPITALIZACION	2.417.690.00	1.293.925.00	1.123.765.00
2. MEDICAMENTOS*	7.170.14	955.39.00	6.214.75
UCIA	676.500.00	272.250.00	404.250.00
UTIN	157.638.00	84.882.00	72.756.00
CUNERO NORMAL	321.339.00	656.825.00	335.486.00
GRAN TOTAL	3,643,445.00	2,389,161.00	<u>1,242,471.70</u>
COSTO PROMEDIO POR PACIENTE	23,059.77	7,859.08	<u>15,200.00</u>
AHORRO POR PACIENTE CON FNF (-)			<u>4,620.00.00</u>

* Medicamentos incluyen: Antibióticos, Tocolíticos e Inductores de madurez pulmonar

ESTADÍSTICA CON
FALTA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA