



PREDICCIÓN DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO

*Adriana María Cuartas Calle, M.D.**

Recibido: septiembre 4/2001 – Revisado: julio 26/2002 – Aceptado: agosto 6/2002

PREDICTION OF SPONTANEOUS PRETERM DELIVERY

RESUMEN:

Existe la necesidad de encontrar medidas eficaces para la detección e intervención del trabajo de parto pretérmino, con el fin de disminuir la morbilidad neonatal y los altos costos derivados de la atención del recién nacido prematuro.

Frente a esta necesidad, y ante el advenimiento de la ultrasonografía cérvicouterina, se requiere revisar algunos conceptos como: factores de riesgo, la valoración del cérvix durante el embarazo, la medición de la longitud cervical por ultrasonido transvaginal, la variación del cérvix con la edad gestacional, el valor de la fibronectina y de otras pruebas que pueden servir como coadyuvantes en la detección del parto pretérmino.

Palabras clave: trabajo de parto pretérmino, longitud cervical por ultrasonido, fibronectina

SUMMARY

Prediction of preterm delivery

There is a huge need to find effective measurements for the detection and intervention of preterm labor in order to decrease the new born morbidity and high costs derived from the attention of preterm new born. Regarding this need and with the presence of cervical-uterine ultrasonography, it is necessary to review some concepts, such as: risks factors, the variation of cervix during pregnancy, the measurement of cervical length by transvaginal ultrasound, the variation of cervix through the gestation, the value of fibronectin and other tests that may help in the detection of preterm labor.

Key words: Preterm labor, cervical length ultrasonography, fibronectin

INTRODUCCIÓN

El trabajo de parto pretérmino (TPP) se asocia con un alto índice de morbilidad y mortalidad perinatal. El parto pretérmino (PP) ocurre entre las 24 y 37 semanas de gestación. A pesar de todos los avances de la neonatología, conservar al feto dentro del útero constituye la manera más eficaz para lograr mejorar la supervivencia neonatal.

* Profesora Asociada, Grupo de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Se deben realizar estrategias para hacer una detección temprana del TPP y poder obtener los beneficios derivados de la intervención obstétrica para mantener la gestación hasta que el feto alcance al menos 1 500 g o bien 32 semanas de edad gestacional.

En los últimos 10 años se han realizado estudios buscando identificar a las pacientes con riesgo aumentado de PP, utilizando los diferentes sistemas de evaluación y calificación de factores de riesgo (FR), haciendo evaluación de marcadores biofísicos como el cérvix y la actividad uterina, y también mediante la búsqueda de marcadores bioquímicos que inician los cambios a nivel cervical.

A pesar de los avances en la detección, no se ha podido obtener una disminución en la cifra de prematuridad en los últimos años, en parte porque tenemos conocimientos incompletos del origen y la fisiopatología del TPP, y además, porque existen muchas fallas en el manejo en si mismo, de esta entidad.

El TPP idiopático que culmina en PP, explica la mitad de los PP, y es la causa más importante de mortalidad perinatal en los países desarrollados, siendo responsable del 75% de las muertes perinatales.¹

La incidencia de PP es del 7% al 10% y ha permanecido estable en los últimos 20 años, a pesar del amplio uso de medicamentos. Sin embargo, en los últimos años se ha logrado disminuir la mortalidad perinatal gracias a la mejoría en la atención neonatal y a los progresos en los cuidados intensivos al nacer, pero esto implica un alto costo.

Es necesario entonces encontrar medidas eficaces de detección e intervención del TPP para disminuir los costos de la atención neonatal y los costos generados por las deficiencias neurosensitivas moderadas a profundas que aparecen en la niñez cuando los productos al nacer pesan menos de 750 g y 1 000 g. Estas deficiencias incluyen: parálisis cerebral, retardo psíquico, epilepsia, ceguera, sordera y educación especial.

Lograr la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal y del costo de la atención neonatal, dependen únicamente de que se disminuya la prematuridad.

ETIOLOGÍA DEL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO

Es difícil estimar con precisión el diagnóstico, las causas y la incidencia del trabajo de parto prematuro verdadero. El TPP es idiopático en la mayoría de las pacientes y el 50% de las enfermas que se quejan de contracciones prematuras se mejoran sin tratamiento y no se demuestran cambios cervicales.²

Aproximadamente el 75% de los PP son espontáneos, el otro porcentaje es debido a parto indicado por complicaciones médicas, maternas o fetales.

Existen 4 causas claramente reconocidas de TPP, a saber: infección sistémica e intrauterina, estrés materno o fetal, hemorragia coriódécidual y sobredistensión uterina.

En el caso de infección, la interleucina 6 que se produce como respuesta normal a la infección, produce la activación miométrial, la maduración cervical y la activación de las membranas fetales.³

Cuando ocurre estrés fetal o materno, la hormona liberadora de corticotropina es la responsable del mecanismo de activación. Esta misma hormona es la responsable del mecanismo final de activación del trabajo de parto que ocurre al término de la gestación.

Cuando se presenta sangrado en la interfase entre la decidua y las membranas fetales, parece que la trombina sea el mecanismo de activación. Aunque cuando hay sangrado, también se han observado anomalías vasculares placentarias asociadas con marcadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 6 y el angiogénico.

En el 30% a 50% de las pacientes con TPP no es posible establecer su etiología. La búsqueda de otras causas es motivo de investigación actual, ya que solamente cuando entendamos éstas, podremos progresar en la prevención.

FACTORES DE RIESGO

La detección temprana del TPP, depende de la identificación de FR y la identificación de síntomas y signos precoces de trabajo de parto.

El diagnóstico es difícil de hacer hasta que el proceso esté bien establecido. La detección sistemática de los FR, a saber: demográficos, antecedentes médicos, hábitos diarios y algunos aspectos anormales del embarazo actual, permiten identificar algunas personas expuestas a mayor riesgo, pero existe un número importante de eventos que ocurren sin la presencia de FR.

El sistema más utilizado para la valoración de FR es el sistema de cuantificación de riesgo de Papiernik, modificado por Gonik y Creasy⁴ que asigna puntos del 1 al 10 para valorar los siguientes FR: factores socioeconómicos que incluye estado civil, nivel socioeconómico, edad, talla y peso materno; historia médica previa que comprende abortos, pielonefritis o parto pretérmino; hábitos cotidianos como el consumo de cigarrillo > 10/día y trabajo duro y estresante; y aspectos del embarazo actual como la ganancia de peso, placenta previa, hidramnios o cuello corto. Una paciente con puntuación > 10 se clasifica como de alto riesgo de trabajo de parto pretérmino.

El estudio de Iams⁵ utilizando el sistema de cuantificación de riesgo modificado por Gonik y Creasy⁴ encontró que una puntuación ³ 10 puntos se acompaña de un incremento del 8% al 24% en la tasa de prematuridad. Sin embargo, el 55% de los nacimientos pretérmino se produjo en embarazos que obtuvieron una puntuación < 10. Es decir, la mitad de los PP se observaron en mujeres sin factores de riesgo.

Mercer y Goldenberg⁶ estudiaron 2 929 mujeres entre 23 y 24 semanas en 10 centros. Realizaron una investigación basada únicamente en FR y obtuvieron 10,4% de infantes pretérminos. Encontraron una sensibilidad de 24,2% y un valor predictivo positivo (VPP) de 28,6% para nulíparas y el 18,2% y 33% respectivamente para multíparas. También encontraron que, un bajo índice de masa corporal < 19,8 y un aumento del índice de Bishop ³ 4, tuvieron una asociación significativa para el PP en nulíparas y en multíparas. La raza negra, el bajo nivel socioeconómico y trabajar durante el embarazo incrementaron el riesgo para las nulíparas. Para las multíparas, el factor dominante fue tener historia de PP previo < 37 semanas. Los autores concluyeron que la detección basada únicamente en FR es insuficiente y sugieren la necesidad de utilizar otras tecnologías adicionales para identificar las poblaciones de riesgo.

Meis⁷ encontró que los principales FR fueron gestación múltiple, presencia de sangrado y la historia de uno o más PP. Otros factores sociales y médicos asociados al PP fueron: edad < 18 años, cigarrillo > 10/día, paridad de 3 o más, peso < 55 kg y sangrado en gestantes < 28 semanas.

En otro estudio prospectivo de FR, Main⁸ encontró VPP de 15% a 30% y sensibilidad de 40% a 60% para los diferentes factores de riesgo.

En general, una puntuación de FR que combina factor socioeconómico, historia médica previa, hábitos diarios, es probablemente el sistema más aceptable pero el VPP es únicamente de 17% a 34%, lo cual es debido posiblemente a la causa multifactorial del TPP.

En resumen, el PP espontáneo es a menudo el resultado de la suma de múltiples y colaborativos FR. Por esta razón, la eliminación de un sólo factor produce un efecto muy limitado sobre el riesgo de PP.

ÍNDICES DE PREDICCIÓN BIOFÍSICA

El proceso final, que lleva a la activación del parto, comprende la activación del miometrio, la maduración cervical y la activación de las membranas. La activación de estos, produce manifestaciones clínicas que pueden servir como marcadores y pueden ayudar a diferenciar entre el verdadero TPP y las pacientes con falso trabajo de parto.

Los síntomas que indican TPP son: dolores tipo menstruación, dolor de espalda en la región lumbar, presión en hipogastrio, aumento o cambios en la secreción vaginal y contracciones uterinas con separación de 10 minutos o menos.

Los indicadores clínicos son las contracciones uterinas y los cambios cervicales, los cuales son conocidos como predictores biofísicos.

LAS CONTRACCIONES UTERINAS

Constituyen un síntoma inespecífico y poco sensible de comienzo del TPP. El útero se contrae desde el comienzo del embarazo con contracciones de alta frecuencia y baja amplitud y en la segunda mitad del embarazo tienen alta amplitud y largo intervalo. La frecuencia de las contracciones se aumenta a través de la gestación y se presenta un pico de mayor actividad a la hora del sueño. Se puede observar una variación individual significativa entre una y otra gestante, así como también, una percepción mucho más acentuada de las contracciones en algunas mujeres que en otras.

La presencia de contracciones no significa activación del mecanismo del parto y por esta razón, el hallazgo de contracciones uterinas, tiene poca sensibilidad y especificidad para predecir el trabajo de parto pretérmino.

La evaluación de las contracciones uterinas, medida por tocodinamómetro en casa (24 horas 2 veces/semana), demostró que el número de con-

tracciones fue significativamente mayor en las mujeres con PP, comparado con las que tuvieron el parto a término. Una mayor actividad uterina fue evidente varias semanas antes del parto. Sin embargo, la información es insuficiente para que esta observación permita la utilidad clínica del tocodinamómetro en casa para programas de prevención de la prematuridad.⁹ Además, el peligro potencial de esta técnica es el diagnóstico excesivo y como consecuencia el tratamiento excesivo de la actividad uterina normal.

La monitorización de la actividad uterina, idea para evaluar a las pacientes de alto riesgo y probado en diferentes estudios, demuestra que esta técnica es un método inadecuado y no se debe recomendar su utilización para predecir parto pretérmino.¹⁰ La monitorización de la actividad uterina no demostró ser mejor que el apoyo y el contacto frecuente con el médico.

Las contracciones uterinas constituyen un indicador inadecuado en vista de que se ha demostrado falso trabajo de parto o contracciones que no requieren tocólisis en 33%-50% de las pacientes. Tan sólo el 18%-20% de las pacientes con amenaza de parto pretérmino requieren tocólisis.¹¹

Las pacientes que presentaron signos, síntomas y dilatación cervical menor de 3, tuvieron 20% a 40% de riesgo de sobrediagnóstico. Es aquí, donde existe la necesidad de encontrar otras pruebas complementarias como la fibronectina y el ultrasonido transvaginal, que permitan diferenciar las pacientes que requieren o no de una intervención.

CAMBIOS CERVICALES

Los cambios cervicales no ocurren como resultado de las contracciones uterinas.

La maduración del cérvix depende de los cambios que aparecen en su arquitectura y especialmente del tejido colágeno. Estos cambios con mucha frecuencia preceden al inicio de las contracciones o suceden simultáneamente con las contracciones.

Para que se produzca el PP, se deben presentar los cambios cervicales y la actividad miométrica. Por lo tanto, es necesaria la monitorización de los cambios cervicales y de las contracciones uterinas en la vigilancia del TPP. Si ocurren las contracciones uterinas y no aparecen los cambios cervicales, el PP no se presenta.

VALORACIÓN DEL CÉRVIX

La valoración cervical ha sido el método más utilizado. Durante el examen pélvico se deben determinar: la longitud, la dilatación, la consistencia y la posición del cérvix.

En el examen digital no se puede evaluar adecuadamente la longitud ni el borramiento. El tacto vaginal sólo puede valorar la longitud cervical vaginal y no puede evaluar la porción supravaginal del cérvix que es el 50% de la longitud total del cuello, tampoco puede valorar los cambios en el orificio cervical interno que es donde se producen los cambios iniciales del trabajo de parto. Además, la evaluación de los cambios cervicales obtenida por examen digital tiene una subjetividad muy importante, o sea una alta variabilidad intraobservador e interobservador.

La exploración cervical digital de rutina en la atención prenatal identifica algunas pacientes antes de que aparezcan los signos del TPP, con una sensibilidad para predecir PP de 63% y 53% en nulíparas y multíparas, respectivamente.¹²

El ultrasonido permite obtener una evaluación más precisa de los cambios cervicales. Con el ultrasonido se pueden evaluar cambios en el cérvix antes de que se inicie el trabajo de parto. Además, su valoración puede llevar a una mínima variación y a la adquisición de datos más precisos y reproducibles.

VALORACIÓN DEL CÉRVIX POR ULTRASONIDO

Se empezó a utilizar desde 1981. Inicialmente se utilizó la valoración transabdominal. Esta es

una técnica simple pero la medición del cérvix se puede modificar por el ángulo de observación utilizado, el volumen vesical y la edad gestacional.

Los estudios de Berghella¹³ y Goldberg¹⁴ que comparan la valoración digital con la valoración por ultrasonido, muestran muy mala correlación entre los resultados. Esto se deriva de que la medición con el ultrasonido mide toda la extensión de la longitud cervical hasta el orificio cervical interno y también puede valorar los cambios iniciales que aparecen en dicho orificio. Estos datos, no se pueden detectar por el examen digital, cuando el orificio cervical externo está cerrado.

Anderson¹⁵ evaluó la longitud cervical medida por ultrasonido transabdominal y transvaginal y encontró en promedio una diferencia de 5,2 mm comparando ambas mediciones.

El estudio de Skentou¹⁶ comparó la medición del cérvix abdominal y transvaginal a las 23 semanas. Existen fallas para visualizar el cérvix en una alta proporción de casos y especialmente cuando se realiza la evaluación transabdominal de los cuellos cortos. Lo anterior se explica, porque la vejiga distendida produce un falso incremento de la longitud cervical. En conclusión, la medición transabdominal, es menos precisa que la técnica transvaginal, puede dar lugar a un falso alargamiento cervical y llevar a un falso negativo ensanchamiento infundibuliforme cervical.

EVALUACIÓN DEL CÉRVIX POR ULTRASONIDO TRANSVAGINAL

Se debe realizar con vejiga vacía. El transductor se lleva hasta hacer un suave contacto con el cérvix y luego se debe realizar una leve extracción para evitar la compresión del transductor sobre el cérvix porque altera la longitud.

La valoración transvaginal del cérvix por ultrasonido permite evaluar la longitud cervical, la

apertura del orificio cervical interno y la herniación de las membranas en el canal cervical. El examen se realiza a las 24 semanas y se mide la longitud del canal endocervical, la apertura del orificio cervical interno y la longitud del embudo.

Para lograr una buena medición y obtener una menor variación interobservador se recomiendan los cuatro criterios descritos por Burger.¹⁷

- Plano que muestre la forma triangular del orificio interno
- Ver la longitud total del canal cervical
- Simétrica del orificio cervical externo
- Igual distancia del canal endocervical al margen anterior y posterior del cérvix

La valoración del cérvix se debe realizar durante un periodo de 5 a 10 minutos para identificar errores de la medición que pueden ser causados por las contracciones uterinas. Las contracciones pueden causar acortamiento y ensanchamiento infundibuliforme del orificio cervical interno transitorias. Por el contrario, si estos hallazgos son persistentes y no se modifican indican cambios en el cuello que no son debidos a las contracciones.

LONGITUD CERVICAL NORMAL POR ULTRASONIDO

La longitud cervical medida por ultrasonido es la distancia entre el orificio cervical interno y el externo. La longitud cervical por sonografía transabdominal va de 3,2 a 5,3 cm y transvaginal de 3,2 a 4,8 cm. La longitud obtenida por medición transabdominal aumenta proporcionalmente al aumento del llenado vesical.^{13,18}

La mayoría de los autores concuerdan en afirmar que la longitud cervical normal a las 24 semanas es de 40 mm.

Anderson¹⁹ en 1990, señaló aumento del riesgo relativo (RR) de nacimiento pretérmino

espontáneo conforme disminuyó la longitud cervical y fue especialmente evidente si la longitud cervical era < 25 mm o décimo percentil.

Iams y colaboradores¹⁸ realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, usando ultrasonido transvaginal para medir la longitud del cérvix en mujeres con embarazos únicos. Se examinaron 2 915 mujeres a las 24 semanas y 2 531 a las 28 semanas. Encontraron que el promedio de longitud cervical a las 24 semanas fue: $34,0 \text{ mm} \pm 7,8 \text{ mm}$ para nulíparas y $36,1 \pm 8,4 \text{ mm}$ para multíparas, y a las 28 semanas encontraron: $32,6 \pm 8,1 \text{ mm}$ para nulíparas y $34,5 \pm 8,7 \text{ mm}$ para multíparas. Encontraron que el RR de PP < 35 semanas aumentó cuando la longitud del cérvix disminuyó. La frecuencia de PP fue de 4,3% entre los 2 915 sujetos examinados a las 24 semanas.

Iams¹⁸ elaboró percentiles, para cada medida cervical obtenida a las 24 semanas. La longitud cervical en el percentil 75 fue 40 mm; en el percentil 50, 35 mm; en el percentil 25, 30 mm; en el percentil 10, 26 mm; en el percentil 5, 22 mm y en el primer percentil, 13 mm. También estableció el RR de PP para cada percentil. Percentil 75, RR de 1,98; P 50, RR de 2,35; P 25, RR de 3,79; P 10, RR de 6,19; P 5, RR de 9,49; P 1, RR de 13,99. Se demostró una relación inversa entre la medida de la longitud cervical y el RR de PP.

Los autores sugieren usar los percentiles de longitud cervical para estimar el riesgo de prematuridad. La longitud cervical fue una medida más consistente y precisa que el embudo. Las curvas sugieren que 30, 25 y 20 mm o sea percentiles 25, 10 y 5, respectivamente, son valores para ser usados en la clínica.¹⁸

Es importante destacar el valor predictivo negativo (VPN) alto con una longitud cervical ≥ 30 mm en cinco estudios: 20, 21, 22, 23, 24 Murakawa 1993, Gómez 1994, Iams 1994, Timor-

Tritsch 1996 y Crane 1997. El VPP para esta medida es muy bajo, tan sólo de 13%.

La longitud cervical tiene un VPP muy bajo, aún en el percentil 5 con 22 mm de longitud. Por ello se recomienda usar con precaución dicha medida para el uso clínico. Se requieren pruebas coadyuvantes para distinguir entre las pacientes que tienen cuello corto y riesgo real de PP de otras con cuello corto sin significado clínico.

EDAD GESTACIONAL PARA EVALUACIÓN DEL CÉRVIX

La edad gestacional para la evaluación de la longitud cervical, aún no está establecida, se ha realizado a las 20, 24 y 28 semanas en mujeres con antecedentes de PP.

Muchos clínicos realizan el examen a las 24 y 28 semanas, posiblemente porque en esta época se podrían lograr los mayores beneficios derivados de la intervención con tocólisis y esteroides.

En vista de los hallazgos del trabajo de Iams y cols,²² en 60 mujeres que ingresaron al hospital entre las 24 y 34 semanas de gestación para tocólisis parenteral, y en quienes no se presentó PP si tenían una longitud cervical mayor de 30 mm (VPN = 100%); se considera recomendar la valoración ultrasonográfica cervical, como un esquema clínico beneficioso únicamente cuando aparecen los síntomas de PP.

La suficiencia cervical depende de la longitud, el contenido de colágeno y de músculo, y la respuesta del huésped a estímulos endocrinos e inflamatorios. El PP es multifactorial y aquí el cuello es un componente muy importante y no secundario en el proceso como se creía.

Las pacientes con cuello corto son sensibles a la actividad uterina, periodo prolongado de bipedestación, hemorragia y vaginitis. Cuando existe cuello corto se requiere la combinación de otros factores para que aparezca el PP y de esta

manera la longitud cervical estaría relacionada directamente con la duración del embarazo.

En las pacientes con cuello normal ³ 40 mm, otros factores adicionales tienen actividad limitada para modificar el riesgo de PP. Factores como vaginitis, contracciones o fibronectina positiva no aumentan el riesgo.

En consideración con el bajo VPP de la medición cervical a las 24 semanas y el alto VPN cuando el cérvix es mayor de 30 mm, se pudiera al menos recomendar en nuestro medio realizar cervicometría a todas las pacientes que se hospitalicen con síntomas de TPP mientras se estandarice la utilización de la medición de la longitud cervical a las 24 semanas sola o acompañada de otras pruebas.

COMPRESIÓN DEL FONDO UTERINO

Se considera una prueba coadyuvante en la medición de la longitud cervical por ultrasonido.

Se debe realizar una compresión firme a moderada del fundus hacia la pelvis. Si se produce una disminución en la longitud cervical de 8 mm se considera estadísticamente significativa.

La compresión fúndica al realizar la evaluación transvaginal del cérvix aumenta la detección del cérvix incompetente asintomático.²⁵

Guzmán²⁶ recomendó cerclaje si ocurre acortamiento cervical > 8 mm y aumento del embudo. Cuando no se realiza tratamiento a estas pacientes se observan cambios cervicales después de transcurridas una a tres semanas de realizado el ultrasonido.

UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA CERVICAL TRANSVAGINAL:

- Identificar pacientes con riesgo de PP
- Seleccionar pacientes con verdadero trabajo de parto

- Determinar la necesidad de tratamiento con tocólisis, así: con cérvix ≥ 30 mm no realizar tocólisis y con cérvix < 30 mm realizar valoración seriada y hacer tocólisis si aparecen cambios en el cérvix.
- Cuello corto con embudización realizar tocólisis.
- Acortamiento de cuello > 8 mm al realizar la compresión fúndica y aumento del embudo recomendar cerclaje.

Aunque la evaluación de la longitud cervical es significativa en la cualificación del riesgo de parto pretérmino, la sensibilidad y el VPP son bajos para uso clínico. Por ello, en este momento se estudia la valoración cervical asociado a otros factores como la fibronectina con el fin de mejorar su predicción. También se requieren más estudios para sugerir el tratamiento óptimo ante la presencia de cuello corto.

EVALUACIÓN DEL CÉRVIX EN EMBARAZO MÚLTIPLE

La longitud cervical en el embarazo gemelar es más corta que en los embarazos únicos. Se ha encontrado que la longitud cervical es mejor predictor en los embarazos gemelares que en los embarazos únicos. La longitud de 30 mm es el punto de corte establecido como mejor predictor para el embarazo gemelar.

La longitud normal a las 24 a 26 semanas en el embarazo gemelar es: $36,4 \text{ mm} \pm 5,8 \text{ mm}$. Con esta longitud todos los partos ocurrieron en fetos ≥ 34 semanas sin intervención. Una longitud cervical > 35 mm fue 97% predictivo de parto a término.²⁷

Goldenberg,²⁸ encontró que la longitud cervical ≤ 25 mm, P 10 a las 24 semanas fue el único factor asociado con PP, así:

Longitud ≤ 25 mm, con RR de parto < 32 semanas 6,9 (2,0-24,2)

Longitud ≤ 25 mm, con RR de parto < 35 semanas 3,2 (1,3-7,9)

Longitud ≤ 25 mm, con RR de parto < 37 semanas 2,8 (1,1-7,7)

Crane²⁴ encontró baja probabilidad de parto pretérmino con longitud ≥ 30 de mm.

Iams²² no encontró partos pretérmino con longitud cervical > 30 mm, VPN 100%. El estudio de Imseis²⁷ mostró como una exploración transvaginal a las 24 a 26 semanas puede identificar casi todos los embarazos gemelares con bajo riesgo de PP.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE PP

Los marcadores bioquímicos de PP son: fibronectina cérvicovaginal, citoquinas cérvicovaginales, proteasas séricas y cérvicovaginales y marcadores de estrés materno y fetal.

Fibronectina

La fibronectina es una proteína que actúa un como adhesivo entre las membranas fetales y la decidua. Después de la vigésima semana de gestación es poco común en el cuello o la vagina.

Cuando ocurre activación de las membranas, la fibronectina empieza a salir a través del cuello uterino. Su presencia constituye una prueba directa de injuria en la interfase de los tejidos fetales y maternos y su producción puede ser estimulada por productos bacterianos y mediadores de la inflamación. La fibronectina no es causa en si misma de PP, es un marcador de riesgo causado por una injuria, especialmente en injuria asociada a vaginosis bacteriana, corioamnionitis y sepsis neonatal.²⁹ Por esta razón, la valoración de la fibronectina es una prueba valiosa en la identificación temprana de pacientes con riesgo de PP.

La medición de la fibronectina tiene mayor sensibilidad en pacientes sintomáticas que asintomáticas. Esta prueba fue aprobada por la FDA en

1995 como una ayuda diagnóstica de parto en mujeres sintomáticas con una utilidad análoga a la enzima cardíaca, utilizada para el diagnóstico de infarto del miocardio.

Para la valoración de la fibronectina, se obtiene una muestra con un aplicador en el orificio cervical externo y se realiza medición por el método Elisa de inmunoválora. Se considera positiva con valor ≥ 50 ng/mL.

Aún no está clara la frecuencia con que es necesaria repetir las valoraciones de fibronectina. El test positivo es predictivo para parto en una o dos semanas después de la medición. El estudio de Goldenberg³⁰ encontró resultado positivo de la fibronectina en 3%-4% de las pacientes entre las 24 y 34 semanas.

Lockwood³¹ y Iams³² realizaron valoración de fibronectina en pacientes sintomáticas. Lockwood encontró en 117 mujeres una sensibilidad de 82% y VPP de 83% y Iams encontró una sensibilidad de 44% y VPP de 60%.

Goldenberg³⁰ en pacientes asintomáticas encontró una sensibilidad de 63% y el riesgo relativo para parto pretérmino entre un estudio positivo y otro negativo fue de 59. El VPP fue de 13% a las 28 semanas y VPP de 32% a las 24 semanas. El VPP disminuyó al aumentar la edad gestacional.

Otros dos estudios en pacientes asintomáticas^{33,34} encontraron resultados similares, con VPP más bajo que en las pacientes con síntomas. Nageotte³³ informó una sensibilidad de 93% y VPP de 46%, y Hellemans³⁴ obtuvo un resultado similar.

La presencia de fibronectina fetal en muestras cervicales se correlaciona en cierto grado con el inicio del TP. La eficacia de la valoración es limitada como un medio de selección en poblaciones de riesgo bajo y en algunas de riesgo alto. En pacientes con síntomas y con fibronectina positiva el VPP varía del 60% al 82% y en las mujeres asintomáticas con fibronectina positiva el VPP es de

46%. Lo que indica mayor predicción en las pacientes sintomáticas. En cambio, si la fibronectina es negativa, el VP del test negativo es alto tanto en poblaciones de alto como de bajo riesgo, el cual es de 76% a 83% para parto < 37 semanas. Por esta razón el test es útil para reducir un número innecesario de tratamientos con tocólisis y/o disminuir la alta tasa de diagnósticos positivos falsos.

Iams³² encontró que el test positivo de fibronectina tuvo mayor sensibilidad que la dilatación cervical con VPP de 29%.

El hallazgo de fibronectina positiva a las 24 semanas se asocia con dos veces mayor riesgo de tener vaginosis bacteriana. Goldenberg²⁹ ha sugerido dos mecanismos de infección, ascenso de microorganismos por el cérvix dilatado o infección subclínica del endometrio antes del embarazo que luego llega a ser manifiesta en el embarazo como una injuria decidual.

Goldenberg²⁹ encontró que las mujeres con vaginosis tuvieron más posibilidad de tener fibronectina positiva que las mujeres no infectadas. Mujeres con fibronectina positiva que tuvieron parto menor de 32 semanas tuvieron evidencia de corioamnionitis histológica. Mujeres con fibronectina positiva tuvieron 16 veces incremento de corioamnionitis clínica y seis veces incremento en sepsis neonatal. Esto muestra una gruesa evidencia de que la infección del tracto genital superior y la fibronectina positiva están ligadas estrechamente.

COMBINACIÓN DE PRUEBAS

Longitud cervical por ultrasonido < 25 mm y fibronectina positiva

Rizo³⁵ en 1996 y Rozenberg³⁶ en 1997 compararon el VP de la fibronectina positiva y de la longitud del cérvix por ultrasonido ≥ 26 mm y encontraron que son pruebas prácticamente equivalentes para distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de PP. El test combinado es sólo un poco mejor predictor.

Rozenberg³⁶ estudió 76 pacientes con amenaza de PP y realizó valoración de fibronectina y medición de longitud cervical \leq 26 mm, y encontró: para el test positivo de fibronectina un VPN de 86,6% y un VPP de 45,2%; para la longitud cervical \leq 26 mm un VPN de 89,1% y un VPP de 50%. Cuando utilizó combinación de las dos pruebas anteriores un VPN de 94,4% y un VPP de 52,4%. Según estos resultados Rozenberg recomienda usar fibronectina en situaciones en las cuales el ultrasonido de rutina no se pueda realizar en las pacientes con amenaza de PP. Se requiere más investigación de las pruebas combinadas para demostrar algún beneficio clínico para su uso.

Hasta el momento, los tres marcadores más estrechamente asociados con PP son: fibronectina positiva, longitud cervical $<$ 25 mm y antecedente de parto prematuro previo.^{18,30,37}

El RR para parto pretérmino espontáneo $<$ 35 semanas, según los tres marcadores es:

Fibronectina positiva: RR: 6,7 (95% CI 4,9; 9,2)
 Longitud cervical $<$ 25 mm: RR: 6,5 (95% CI: 4,5; 9,3)
 Historia de otro parto $<$ 35 semanas: RR: 6,4 (95% CI: 4,4; 9,2)

Estos mismos marcadores, asociados con riesgo de PP espontáneo $<$ 32 semanas:

Fibronectina positiva: RR: 14,1 (95% CI: 9,3; 21,4)
 Longitud cervical $<$ 25 mm: RR: 7,7 (95% CI: 4,5; 13,4)
 Historia de otro parto $<$ 35 semanas: RR: 7,1 (95% CI: 3,8; 13,2)

Hasta el momento las pruebas combinadas no han logrado demostrar mejorar la detección del PP.

OTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS

Las causas primarias de la activación de las células corio-deciduals son la infección, el estrés,

la hemorragia, la isquemia útero-placentaria y las endocrinopatías; por ello los métodos de detección de estos procesos incluyen: hormona liberadora de corticotropina en suero materno, estriol en saliva, citoquinas cérvicovaginales y fibronectina.

Actualmente la infección, se considera el FR más importante y se presenta en el 40% a 50% de las pacientes con PP. La infección puede ser clínica o subclínica, sistémica o del tracto genital inferior.¹¹

La infección desencadena la cascada de citoquinas produciendo activación del sistema amniocoriodecidual, produciendo interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina 6 (IL-6).

La IL-1, IL-6 activan la producción de IL-8 a través de los macrófagos, quienes a su vez liberan proteasas y colagenasas. Estas últimas aumentan la actividad coriodecidual llevando a la producción de fibronectina que indica injuria o degradación de la interfase coriodecidual.

El incremento de la concentración de IL-6 en el líquido amniótico y la expresión de dicha interleucina en la placenta se han vinculado con TPP, particularmente en la presencia de infecciones intraamnióticas.³

Lockwood³⁸ realizó medición de IL-6 cervical y vaginal por inmunováloração y determinó como valor positivo un valor de IL-6 $>$ 250 pg/mL y encontró sensibilidad de 50% (33,2%-66,8%), especificidad: 85% (78,8%-91,2%), VPP = 47,2% (30,9%-63,5%), y VPN = 86,4% (80,4%-92,4%). En conclusión, es una prueba relativamente insensible pero puede ser específica ya que permite identificar mujeres que más adelante tendrán parto antes del término.

La elevación del estriol se puede utilizar como marcador que indica activación de PP. La medición del nivel de estriol en saliva materno evaluado como test de screening de PP, está basada en la observación de que la producción de estriol por el feto

aumenta una semana antes del trabajo de parto. McGregor realizó medición de estriol en saliva en población de bajo y alto riesgo. Con niveles de estriol 3 2,1 mg/mL tuvo una sensibilidad de 40%, especificidad 93%, VPP 19% y VPN 97%.³⁹

La infección también actúa desencadenando en el feto un estado de estrés que produce liberación de corticotropina de origen fetal (CRH). La CRH intensifica la producción de prostanoïdes por las células aisladas del corion, amnios y la decidua, compartiendo el mismo mecanismo bioquímico que ocurre en el parto a término. Este mecanismo está controlado por la hormona liberadora de corticotropina, producida en la hipófisis fetal, que a su vez estimula en las glándulas adrenales fetales la producción de glucocorticoides y dehidroepiandrosterona sulfato.

Se realizó medición en plasma materno de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en mujeres con amenaza de PP entre las 28 y 36 semanas que tuvieron parto en 24 horas. En promedio, la CRH fue 2-3 veces más alto en las mujeres con signos de amenaza de PP entre las 28 y 36 semanas y que tuvieron parto en las 24 horas siguientes a la medición.⁴⁰

Se requiere una futura evidencia de la potencial interacción del cortisol libre y la CRH en la patogénesis de PP. La administración de betametasona en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino incrementa los niveles de CRH, proporcionando en vivo, un efecto estimulador de glucocorticoides sobre la producción placentaria de CRH. Si la CRH se va a utilizar con propósito diagnóstico se debe medir antes de la administración de betametasona.

Hacen falta más estudios para determinar el VPP y VPN de la medición de CRH en el plasma materno para discriminar o señalar mujeres con parto en 24 a 48 horas.⁴⁰

CONCLUSIÓN

El PP espontáneo es a menudo una combinación de múltiples variables o múltiples factores

de riesgo y por ello la eliminación de un único factor puede tener un efecto limitado sobre el riesgo de PP. De todas maneras, se deben reducir o eliminar situaciones médicas u obstétricas como: anemia, infección urinaria, enfermedades de transmisión sexual, eliminar el cigarrillo y el alcohol y mejorar la nutrición.

La prematuridad es multifactorial. En un 30% de los PP no se conoce la causa precipitante, en un 20% se produce la terminación de la gestación por indicaciones médicas y en un 50% obedece a factores asociados con infección intrauterina.

Así, de esta manera, el hecho de que sea multifactorial, el conocimiento incompleto de los factores etiológicos, fisiopatológicos y epidemiológicos hacen muy difícil la prevención y el tratamiento.

Posiblemente el hecho de que sea multifactorial hace que los test de screening por separado tengan tan baja sensibilidad y VPP.

Los programas de evaluación semanal del cérvix, con énfasis en detección temprana más que en prevención, no han demostrado beneficio para prevenir la prematuridad ni tampoco efectos negativos como aumento de la infección, ruptura prematura de membranas o estimulación del trabajo de parto.

En la actualidad hay datos insuficientes para concluir que el screening y el tratamiento de la vaginosis bacteriana tienen utilidad en la rutina del cuidado obstétrico.

Existen muchas dudas de si la intervención en si misma es beneficiosa. Es decir, si los métodos hasta ahora utilizados como: tocolíticos, antibióticos y cerclaje, prestan los beneficios que se esperan de ellos.

Se requieren más estudios para confirmar cuál es el seguimiento y cuál es el tratamiento óptimo para las pacientes con cuello corto.

Actualmente continúa la búsqueda de un mejor marcador y del tratamiento óptimo para dis-

minuir la prematuridad y los altos costos generados por ésta.

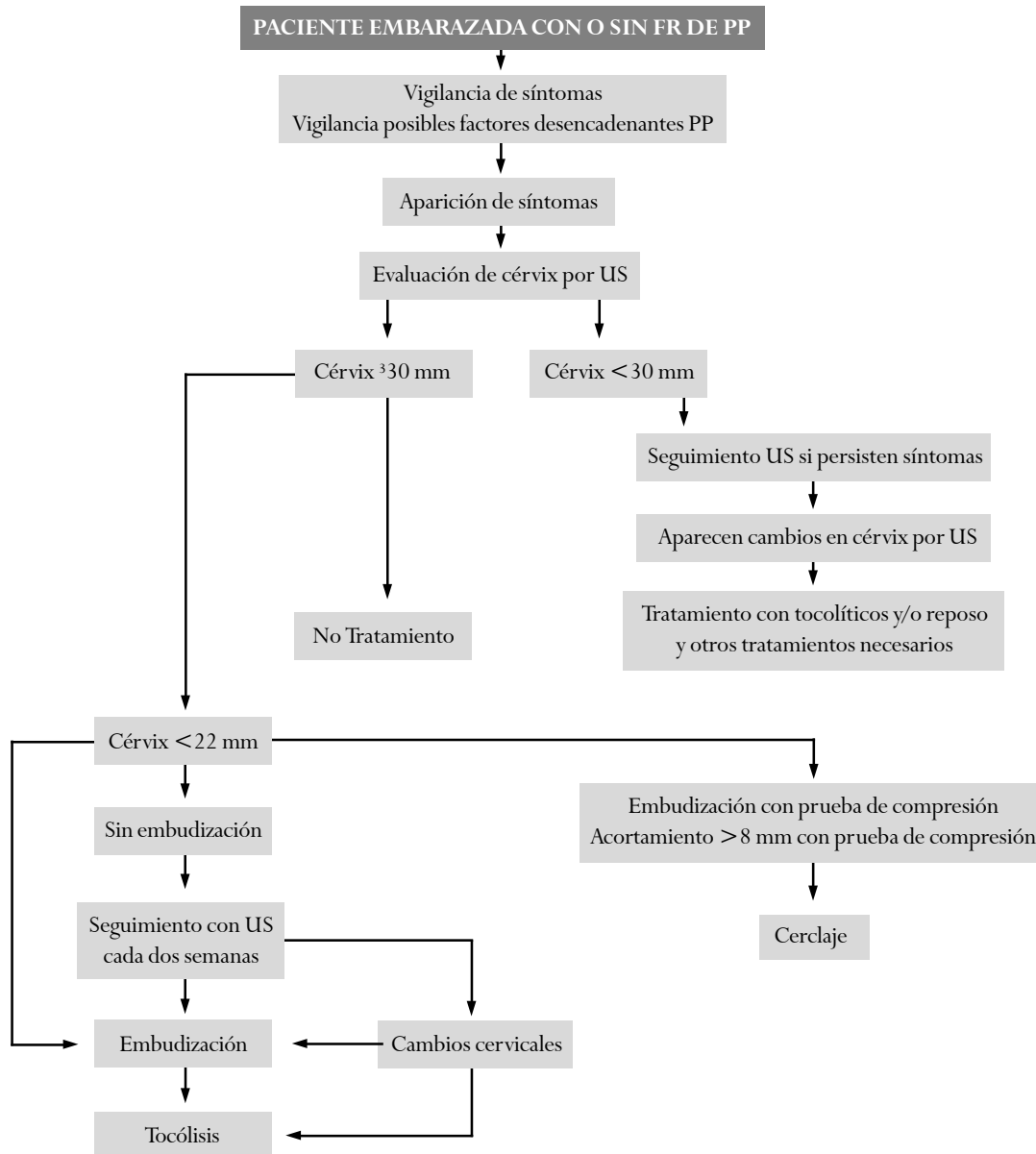
PROPUESTA DE MANEJO

Los clínicos deben pensar siempre en que el problema es multifactorial y utilizar un esquema de variables múltiples para predecir el parto pretérmino, como: antecedente de parto pretérmino, estado socioeconómico, vaginosis bacteriana y longitud cervical.

El examen de evaluación de rutina de longitud cervical por ultrasonido a las 24 semanas, no ha demostrado ser benéfico en la predicción de parto pretérmino y por tanto no se recomienda su uso.

La medición de la longitud cervical por ultrasonido en el embarazo gemelar a las 24 semanas, demostró ser mejor predictor de PP, por lo cual se recomienda su uso y éste es ³ 30 mm, es muy poco probable que ocurra parto pretérmino.

ALGORITMO DE MANEJO



La utilización de la medición de la longitud cervical en pacientes con síntomas ayuda a guiar la intervención. Si el cérvix es ≥ 30 mm no realizar tocólisis y si es menor de 30 mm realizar valoración seriada y hacer tocólisis si aparecen cambios en el cérvix. El seguimiento estrecho de los cambios del cuello ayuda a decidir el momento para iniciar el manejo terapéutico con tocolíticos, evitar tratamientos innecesarios y riesgos maternos innecesarios.

Las pruebas cadyuvantes, y especialmente la fibronectina, pueden ayudar a reconocer a las mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1223-30.
2. Amon E, Petrie RH. Tocolytic agents; En: Charles D, Glover DD, editores. Current therapy in obstetrics. Toronto: Decker 1988; p. 267-270.
3. Matsuzaki N, Taniguchi T, Shimoya K, et al. Placental interleukin-6, production is enhanced in intrauterine infection but no in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:94-97.
4. Gonik B, Creasy RK. Preterm labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:3-8.
5. Iams JD, Johnson FF, Creasy RK. Prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:599-615.
6. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assesment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1885-95.
7. Meis 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.
8. Main DM. Prospective evaluation of a risk scoring system for predicting preterm delivery in black inner-city woman. *Obstet Gynecol* 1987; 69:61-6.
9. Iams JD. For the National Institute of Child Health and Development Maternal Fetal Medicine Unit Network: Uterine contraction frequency and preterm birth. (Abstract No. 670) *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:S188.
10. Moore TR, Iams JD, Creasy RK, et al. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83:517-23.
11. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. En: James KK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editores. High risk pregnancy. Management options; 2a. ed; UK: Saunders 1999; p. 999-1013.
12. Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, et al. Prediction of preterm delivery: is it substantially improved by routine vaginal examinations? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1042-8.
13. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:723-30.
14. Goldberg J, Newman RB and Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:853-8.
15. Anderson HF: Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991; 19:77-83.
16. Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:292-96.
17. Burger M, Weber Rossler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:188-93.
18. 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.
19. Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivey by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:859-67.
20. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, et al. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993; 82:829-32.
21. Gómez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination ot the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of preterm delivery in patients with preterm labor and

- intact membranas. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:956-64.
22. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, et al. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84:40-6.
 23. Timor Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, et al. Can a "snapshot" vaginal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:990-95.
 24. Crane JMG, Van Den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997; 90:357-63.
 25. Guzman ER, Rosenberg JC, Houlihan C, et al. A new method using transvaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix. *Obstet Gynecol* 1994; 83:248-52.
 26. Guzman ER, Vintzileos AM, McLean DA, et al. The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:634-8.
 27. Imseis HM, Albert TA, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1149-55.
 28. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1049-53.
 29. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, et al. The preterm prediction study; fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87:656-660.
 30. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:643-8.
 31. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-74.
 32. Iams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:141-5.
 33. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature births. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:20-5.
 34. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:207-12.
 35. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and ultrasonographic examination of the uterine cervix in prediction premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1146-51.
 36. 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; 176:196-9.
 37. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88:233-8.
 38. Lockwood CJ, Ghidini A, Lapinski R, et al. Increased interleukin 6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1097-1102.
 39. McGregor JA, Heine P, Artal R, et al. Results of a prospective, blinded, multicenter trial of salivary estriol for risk of preterm labor and delivery (abstract 39). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:S18.
 40. Bocking AD, Challis JR, Korebrits C. New approaches to the diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:S247-48.