

Yasmina José Gutiérrez

Valor predictivo de la medida de la longitud cervical vía transvaginal y de la prueba de la fibronectina oncofetal para la detección de la verdadera amenaza de parto pretérmino: implantación de un protocolo asistencial

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Lapresta Moros, María
Castán Mateo, Sergio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALOR PREDICTIVO DE LA MEDIDA DE LA
LONGITUD CERVICAL VÍA TRANSVAGINAL Y DE
LA PRUEBA DE LA FIBRONECTINA ONCOFETAL
PARA LA DETECCIÓN DE LA VERDADERA
AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO:
IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO
ASISTENCIAL

Autor

Yasmina José Gutiérrez

Director/es

Lapresta Moros, María
Castán Mateo, Sergio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“Valor predictivo de la medida de la longitud cervical vía transvaginal y de la prueba de la fibronectina oncofetal para la detección de la verdadera amenaza de parto pretérmino: implantación de un protocolo asistencial”

TESIS DOCTORAL

Yasmina José Gutiérrez

Zaragoza, 2012

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“Valor predictivo de la medida de la longitud cervical vía transvaginal y de la prueba de la fibronectina oncofetal para la detección de la verdadera amenaza de parto pretérmino: implantación de un protocolo asistencial”

TESIS DOCTORAL

Yasmina José Gutiérrez

Zaragoza, 2012

“Valor predictivo de la medida de la longitud cervical vía transvaginal y de la prueba de la fibronectina oncofetal para la detección de la verdadera amenaza de parto pretérmino: implantación de un protocolo asistencial”

MEMORIA PRESENTADA POR

YASMINA JOSÉ GUTIÉRREZ

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
Por la Universidad de Zaragoza

DIRIGIDA POR

DR. SERGIO CASTAN MATEO

Jefe de Sección de Partos y Urgencias.
Servicio de Obstetricia. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud.
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

DRA. MARÍA LAPRESTA MOROS

Médico adjunto. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Los Doctores D. SERGIO CASTÁN MATEO Y D^a. MARÍA LAPRESTA MOROS

ACREDITAN:

Que Yasmina José Gutiérrez, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que les presenta como memoria para optar al grado de Doctor, con el título: “Valor predictivo de la medida de la longitud cervical vía transvaginal y de la prueba de la fibronectina oncofetal para la detección de la verdadera amenaza de parto pretérmino: implantación de un protocolo asistencial.”

Después de su revisión, consideramos que reúne los requisitos exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para ser considerada como Tesis Doctoral y defendida en sesión pública ante el tribunal que le sea asignado para juzgarla.

Y para que conste y a petición de la interesada, se firma el presente certificado en Zaragoza a, 22 de octubre del 2012.

Fdo: Sergio Castán Mateo

Fdo: María Lapresta Moros

A todas las familias y niños que saben lo duro que es nacer pronto

A todo el personal sanitario que trabaja con ellos

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Sergio Castán Mateo y la Dra. María Lapresta Moros, su ayuda en la creación y desarrollo de este proyecto. Ambos me han contagiado su interés por la investigación y la mejora constante de la formación académica.

A todos los compañeros del Hospital Universitario Miguel Servet que han colaborado en la elaboración y puesta en marcha del protocolo asistencial de “la amenaza del parto pretérmino”, por todo el tiempo que han invertido en reuniones y la recogida de los datos necesarios para esta tesis.

A todos los miembros del Servicio de Ginecología, Obstetricia y Reproducción porque cada uno de vosotros, habéis aportado algo en mis conocimientos.

Al Servicio de Pediatría, en especial a la Sección de Neonatal, por su trabajo ejemplar con los recién nacidos prematuros. Todos juntos formamos un buen equipo.

Al Dr. Agustín Romo, por facilitarme el acceso a los datos pediátricos, de una forma tan rápida como amable.

A Patricia Carreras por su ayuda fundamental y sus consejos a la hora de la elaboración de toda la parte estadística de la tesis. Has conseguido que por fin entienda muchas cosas.

A mis padres y a mi hermano, por animarme siempre a ser mejor médico y mejor persona.

A mi familia por trasmitirme la importancia del esfuerzo, trabajo y dedicación en lo que se cree.

A Javi, la persona que siempre está conmigo, pase lo que pase.

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Problemática del parto prematuro.....	11
1.1.1. Concepto de prematuridad.....	11
1.1.2. Epidemiología del parto pretérmino.....	12
1.1.3. Factores de riesgo para la prematuridad.....	14
1.2. Parto pretérmino y mortalidad perinatal.....	19
1.2.1. Concepto de mortalidad perinatal.....	19
1.2.2. Tasas de mortalidad perinatal.....	19
1.2.3. Componentes básicos de la mortalidad perinatal.....	20
1.2.4. Evolución de la mortalidad perinatal.....	21
1.2.5. Influencia de la prematuridad en la mortalidad perinatal.....	22
1.2.6. Estrategias para disminuir la mortalidad perinatal en el pretérmino.....	26
1.3. Gestación múltiple y prematuridad.....	29
1.3.1. Incidencia de las gestaciones múltiples.....	29
1.3.2. Factores de riesgo de las gestaciones múltiples.....	29
1.3.3. Gestación múltiple y mortalidad perinatal.....	32
1.4. Repercusión socio-sanitaria del recién nacido pretérmino.....	33
1.4.1. Factores sociales asociados a la prematuridad.....	33
1.4.2. Costes económicos de la prematuridad.....	35
1.5. Asistencia al parto pretérmino.....	36
1.5.1. Características del parto pretérmino.....	36
1.5.2. Control del bienestar fetal intraparto.....	37
1.5.3. Elección de la vía del parto en el pretérmino.....	38
1.5.4. Asistencia neonatal en el pretérmino.....	40
1.5.5. Transporte neonatal.....	40
1.5.6. Conducta en los límites de la viabilidad.....	41

1.5.7. Asistencia al parto pretérmino en presentación podálica.....	42
1.6. Repercusión neonatal de la prematuridad.....	44
1.6.1. Mejora de los resultados asistenciales en recién nacidos pretérmino.....	44
1.6.2. Consecuencias neonatales precoces de la prematuridad.....	44
1.6.3. Consecuencias neonatales tardías de la prematuridad.....	50
1.7. Factores predictores del parto pretérmino.....	56
1.7.1. Factores predictores primarios y secundarios.....	56
1.7.2. Dinámica uterina y exploración vaginal.....	59
1.7.3. Test de fibronectina fetal.....	61
1.7.3.1. Origen y función de la fibronectina fetal.....	61
1.7.3.2. Técnica para la obtención de la muestra.....	62
1.7.3.3. Utilidad en la predicción del parto pretérmino en gestantes asintomáticas.....	65
1.7.3.4. Aplicación clínica de la detección de fibronectina fetal en gestantes asintomáticas para predicción de parto pretérmino.....	65
1.7.3.5. Aplicación clínica de la detección de fibronectina fetal en gestantes sintomáticas para predicción de parto pretérmino.....	65
1.7.4. Medición ecográfica de la longitud cervical.....	68
1.7.4.1. Comparación con el examen digital.....	68
1.7.4.2. Metodología de la medida de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal.....	69
1.7.4.3. Papel de la ecografía tridimensional en la predicción de parto pretérmino.....	74
1.7.4.4. Sludge amniótico.....	74
1.7.4.5. Utilidad de la cervicometría determinada por ecografía transvaginal.....	75
1.7.4.6. Punto de corte en la medida del canal cervical.....	77

1.7.4.7. Impacto de la longitud cervical en la estancia hospitalaria y el manejo clínico del parto pretérmino.....	78
1.7.4.8. Utilidad clínica de la cervicometría en las gestantes asintomáticas...	79
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	81
2.1. Justificación.....	82
2.2. Objetivos.....	84
2.2.1. Objetivo principal.....	84
2.2.2. Objetivos secundarios.....	84
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	86
3.1. Hipótesis conceptual.....	87
3.2. Hipótesis operativa.....	87
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
4.1. Diseño de la investigación.....	90
4.2. Ámbito de estudio.....	91
4.3. Grupo de estudio.....	91
4.3.1. Criterios de inclusión.....	92
4.3.2. Criterios de exclusión.....	92
4.4. Descripción de técnicas y protocolos.....	92
4.4.1. Protocolo asistencial de la amenaza de parto pretérmino.....	92
4.4.2. Prueba de la fibronectina.....	94
4.4.3. Exploración: tacto vaginal.....	99
4.4.4. Medición de longitud cervical.....	100
4.4.5. Registro tocográfico.....	101

4.5. Metodología de la investigación.....	102
4.5.1. Tamaño muestral.....	102
4.5.2. Fuentes de datos utilizadas.....	102
4.5.3. Almacén y soporte de la información.....	104
4.5.4. Variables del estudio.....	104
4.5.5. Estadística descriptiva.....	108
4.5.6. Estadística inferencial.....	109
4.5.7. Cálculo de los parámetros de validez y seguridad de los métodos diagnósticos.....	110
5. RESULTADOS.....	112
5.1. Descripción de las pacientes del estudio.....	113
5.2. Influencia de las características de las pacientes en el momento del parto.....	115
5.2.1. Características generales.....	115
5.2.2. Antecedentes médicos de las gestantes.....	116
5.2.3. Antecedentes reproductivos de las gestantes.....	116
5.2.4. Complicaciones durante la gestación.....	117
5.2.5. Antecedente de infección durante la gestación.....	118
5.2.6. Motivo de la asistencia a urgencias.....	119
5.2.7. Origen de las pacientes.....	119
5.3. Pruebas de laboratorio realizadas.....	120
5.3.1. Pruebas para la detección de infección al ingreso.....	120
5.3.2. Estudio preoperatorio al ingreso.....	121
5.4. Tratamientos administrados.....	121
5.4.1. Tocólisis administrada al ingreso.....	121
5.4.2. Cambio de agente tocolítico durante el ingreso.....	123

5.4.3. Ciclos de tocólitico intravenoso.....	124
5.4.4. Fármacos asociados al tratamiento tocolítico.....	125
5.5. Reingresos tras el alta.....	126
5.6. Puntuación en el Test de Bishop al ingreso.....	127
5.7. Cervicometría al ingreso.....	128
5.7.1. Capacidad predictiva para la detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso.....	128
5.7.2. Capacidad predictiva para detección de parto en menos de 37 semanas...	131
5.7.3. Capacidad predictiva para detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso de diferentes intervalos calculados de cervicometría.....	133
5.7.4 Capacidad predictiva para detección del parto pretérmino de diferentes intervalos calculados de cervicometría.....	134
5.8. Capacidad predictiva de la cervicometría.....	135
5.8.1. Capacidad predictiva para la detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso.....	135
5.8.2. Capacidad predictiva para detectar a las pacientes que presentaron un parto pretérmino.....	138
5.8.3. Diferencia de la capacidad predictiva de la cervicometría para la detección de pacientes que presentaron un parto en menos de 7 días y las que presentaron un parto con menos de 37 semanas.....	140
5.9. Capacidad predictiva de la fibronectina.....	140
5.9.1. Capacidad predictiva de la prueba de fibronectina para detectar un parto en menos de 7 días.....	140
5.9.2. Capacidad predictiva de la prueba de fibronectina para detectar las pacientes que presentaron un parto pretérmino.....	142

5.9.3. Diferencia de la capacidad predictiva de la fibronectina: detección de pacientes con un parto en menos de 7 días vs las que presentaron un parto con menos de 37 semanas.....	144
5.10. Capacidad predictiva del registro cardiotocográfico.....	145
5.10.1. Capacidad predictiva del RCTG para detectar parto en < de 7 días.....	145
5.10.2. Capacidad predictiva del RCTG para detectar el parto pretérmino.....	147
5.10.3. Diferencia de la capacidad predictiva del RCTG para la detección de pacientes que presentaron un parto en menos de 7 días y las que presentaron un parto con menos de 37 semanas.....	149
5.11. Capacidad predictiva del Test de Bishop.....	149
5.11.1. Capacidad predictiva de la puntuación en el test de Bishop para detectar un parto en menos de 7 días.....	149
5.11.2. Capacidad predictiva de la puntuación en el test de Bishop para detectar un parto pretérmino.....	151
5.11.3. Diferencia de la capacidad predictiva del test de Bishop para la detección de pacientes que presentaron un parto en menos de 7 días y las que presentaron un parto con menos de 37 semanas.....	153
5.12. Capacidad predictiva de la combinación de una prueba de fibronectina positiva y una cervicometría inferior a 25mm al ingreso.....	154
5.12.1. Capacidad predictiva de la combinación de fibronectina+ y cervicometría <25mm para detectar un parto en menos de 7 días.....	154
5.12.2. Capacidad predictiva de la combinación de fibronectina+ y cervicometría <25mm para detectar un parto pretérmino.....	156
5.12.3. Diferencia de la capacidad predictiva de la combinación de fibronectina positiva y cervicometría < 25mm para la detección de pacientes con un parto en menos de 7 días y un parto con menos de 37 semanas.....	159

5.13. Inicio del parto.....	159
5.14. Tiempo entre ingreso y el parto.....	161
5.14.1. Días de ingreso de las gestantes.....	161
5.15. Edad gestacional.....	162
5.15.1. Edad gestacional al ingreso.....	162
5.15.2. Edad gestacional en el momento del parto.....	163
5.16. Tipo de parto.....	164
5.17. Características fetales.....	165
5.17.1. Sexo fetal.....	165
5.17.2. Peso fetal.....	166
5.17.3. Puntuación en el test de Apgar al minuto.....	166
5.17.4. Puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos.....	166
5.18. Maduración pulmonar fetal.....	167
5.19. Complicaciones asociadas a la prematuridad.....	167
5.20. Ingresos en UCI neonatal.....	168
5.21. Mortalidad perinatal.....	169
5.22. Costes asociados al proceso.....	169
5.22.1. Coste de la asistencia en urgencias.....	169
5.22.2. Coste del ingreso en planta.....	170
5.22.3. Coste del tratamiento aplicado.....	170
5.22.4. Coste global del proceso.....	170
6. DISCUSIÓN.....	172
6.1. Limitaciones y sesgos del estudio.....	173
6.1.1. Tamaño muestral.....	174
6.1.2. Métodos para controlar los posibles sesgos.....	177
6.2. Estudio descriptivo de la muestra.....	182

6.2.1. Epidemiología y factores de riesgo de prematuridad.....	182
6.2.2. Presencia de complicaciones en la gestación.....	186
6.2.3. Procedencia de las gestantes del estudio.....	187
6.2.4. Descripción del ingreso de las pacientes en planta.....	188
6.2.4.1. Tratamiento tocolítico administrado.....	188
6.2.4.2. Fármacos asociados al tratamiento tocolítico.....	190
6.2.4.3. Maduración pulmonar fetal.....	190
6.2.4.4. Reingresos en planta tras alta hospitalaria.....	193
6.2.5. Descripción del parto de las pacientes del estudio.....	193
6.2.5.1. Inicio del parto.....	193
6.2.5.2. Tipo de parto.....	194
6.2.6. Descripción de las características fetales.....	195
6.2.6.1. Edad gestacional al ingreso y en el parto.....	195
6.2.6.2. Complicaciones asociadas a la prematuridad.....	195
6.2.6.3. Ingresos en UCI neonatal.....	196
6.2.6.4. Mortalidad perinatal.....	196
6.2.6.5. Peso fetal.....	197
6.2.6.6. Puntuación en el test de Apgar.....	197
6.2.7. Descripción del coste de los procedimientos.....	198
6.3. Capacidad predictiva de las pruebas.....	199
6.3.1. Interpretación interna de resultados y comparación con la literatura.....	199
6.3.1.1. Capacidad predictiva de la cervicometría.....	199
6.3.1.2. Capacidad predictiva del tacto vaginal.....	205
6.3.1.3. Capacidad predictiva del registro de la dinámica uterina mediante registro cardiotocográfico.....	208
6.3.1.4. Capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina oncofetal.....	210

6.3.1.5. Capacidad predictiva de la combinación de la prueba de fibronectina y la cervicometría inferior a 25mm.....	212
6.4. Estrategia de manejo de la amenaza de parto pretérmino.....	214
7. CONCLUSIONES.....	217
8. BIBLIOGRAFÍA.....	222
9. ABREVIATURAS.....	249

INTRODUCCIÓN

1.1 PROBLEMÁTICA DEL PARTO PREMATURO

1.1.1 CONCEPTO DE PREMATURIDAD

Uno de los problemas más importantes a los que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria, tanto obstetras como pediatras, es la patología asociada a la prematuridad.

Ciertas sociedades internacionales propusieron que se considerase prematuro a todo recién nacido, cuyo peso al nacimiento fuera menor a 2.500 gramos, creando cierta confusión terminológica, ya que no siempre existe una correspondencia directa entre peso y semanas de gestación.

Para aclarar conceptos, en el año 1972 la OMS definió el parto pretérmino como aquel que se produce antes de la semana 37 de gestación, o antes de los 259 días contados a partir del primer día de la última regla¹. Esta definición se basa en un análisis estadístico de la distribución de la edad gestacional al nacimiento, basado en el primer día del último periodo menstrual. En función de esta definición, al nacido con un peso inferior a los 2.500 gramos, se le denomina “recién nacido de bajo peso al nacimiento,” independientemente de su edad gestacional (*Figura 1*). Se considera prematuro si su edad gestacional es inferior a las 37 semanas (*Figura 2*) y si las supera, hablaremos de niños pequeños para su edad gestacional.

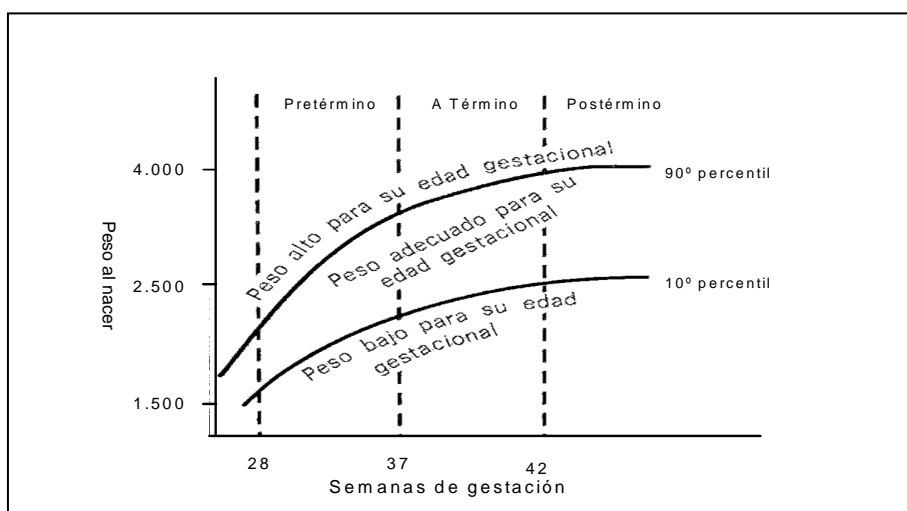


Figura 1. Recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional.

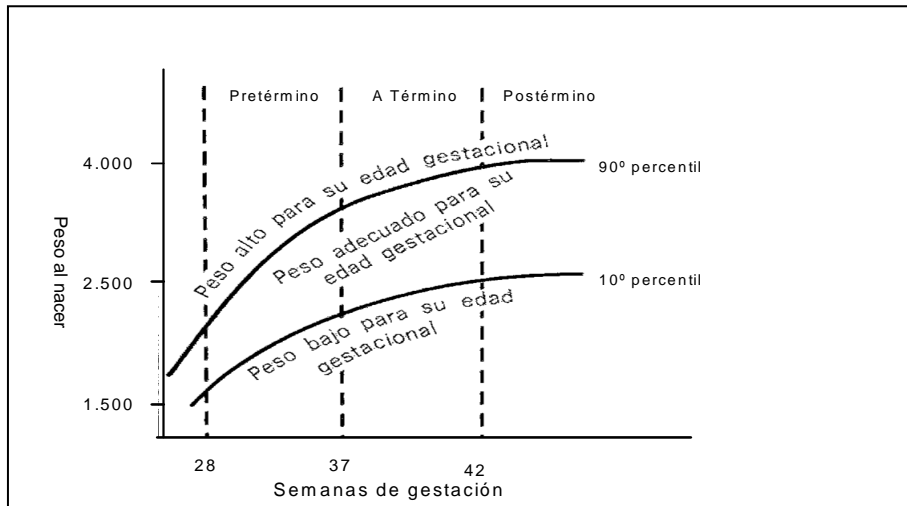


Figura 2. Recién nacidos pretérmino

La prematuridad es una de las complicaciones más importantes de la obstetricia actual. Representa del 6-10% de los nacimientos en países desarrollados, contribuyendo de forma muy significativa a la morbilidad y mortalidad perinatal:

- Es el 1º factor de riesgo para la salud del recién nacido
- Es la principal causa de mortalidad infantil en el 1º mes de vida

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL PARTO PRETÉRMINO

En Europa la tasa de prematuridad se sitúa entre el 5 y el 8%². Según la base de datos perinatales nacionales publicada en 2006, el parto pretérmino representaría un 9,47% de los nacimientos en España³. Si realizamos una subdivisión por semanas de gestación, la mayor parte (77,23%) se produjo entre la 33ª y 36ª semanas de gestación, seguido por un 16,45% entre la 28ª y 32ª semanas y un 6,32% entre la 22ª y 27ª semanas. Estos datos son concordantes con los publicados en el *European Perinatal Health Report* del año 2008 (EURO-PERISTAT)⁴.

En Canadá han aumentado los nacidos pretérmino, de un 6,6% en 1991 a un 7,6% en el año 2000. Según los datos recogidos por el *British Columbia Reproductive Care Program*, desde el 1 de Abril de 1999 hasta el 31 de Marzo del 2003, se ha producido un incremento desde un 8,1% hasta un 9,5%. E.E.U.U presenta uno de los mayores porcentajes de prematuridad, con una incidencia entre el 12 y el 13%⁵.

La red de hospitales españoles SEN1500⁶ que recopila datos de los prematuros de menos de 1.500 gramos al nacer, recogió en 2002 el nacimiento de 2.325 prematuros, que aumentó en 2007 hasta 2.639. En la actualidad aproximadamente cada año nacen en España 4000 prematuros por debajo de 1.500 gramos, con una tendencia al ascenso.

En nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), pasamos de una tasa de prematuridad del 5,89% en el año 2003 al 9,12 % en el 2011. (*Figura 3*).

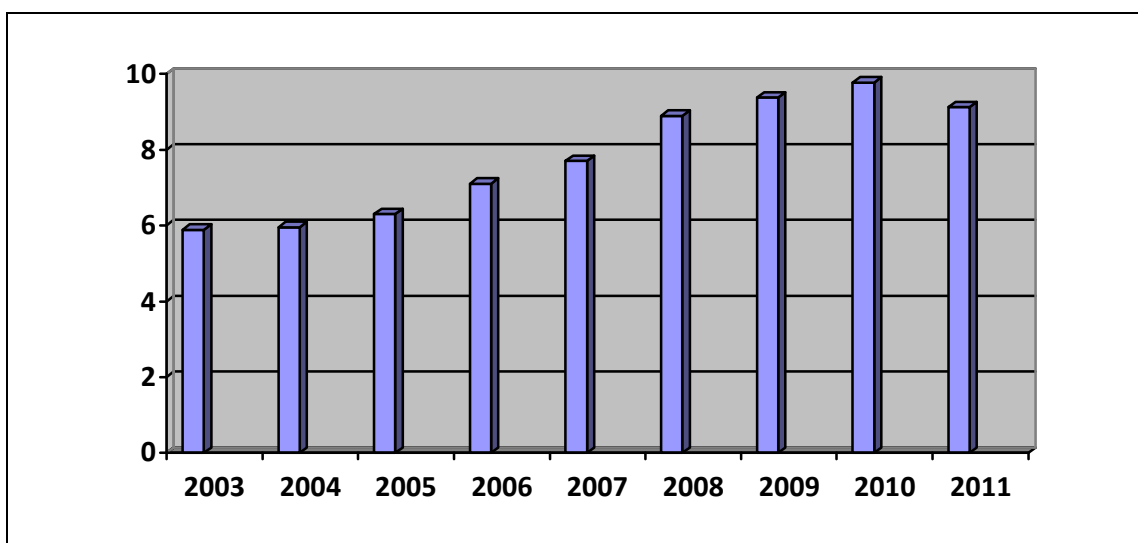


Figura. 3 Tasa de prematuridad en el HUMS (2003-2011)

A pesar de las mejoras socio-sanitarias y de los avances científicos, no se ha conseguido disminuir de forma significativa el porcentaje de partos pretérmino y en la mayoría de países la tasa continúa ascendiendo. Este ascenso se debe en parte a la introducción y difusión en los sistemas sanitarios de las técnicas de reproducción asistida, íntimamente relacionadas con las gestaciones múltiples.

Según la OMS en 2005 se registraron 12,9 millones de partos prematuros, representando el 9,6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Con las tasas actuales de prematuridad, podrían llegar a producirse unos 14.000.000 nacimientos pretérmino al año⁷.

1.1.3 FACTORES DE RIESGO PARA LA PREMATURIDAD

Todavía no se conocen las causas que desencadenan el parto prematuro espontáneo, que representa el 50 % del total de partos pretérmino. Se considera un síndrome⁸ y la etiología parece ser multifactorial, estando implicado el factor infeccioso hasta en un 50% de los casos. El resto de casos de prematuridad se divide entre un 25% en los que se realiza una inducción del parto por patologías fetales o maternas que requieran la finalización de la gestación y otro 25% asociado a los casos de rotura prematura de membranas. La *Tabla 1* muestra alguna de las causas relacionadas con el parto pretérmino⁹.

Tabla 1. Causas de parto pretérmino

<u>PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO 70%</u>	<u>PARTO PRETÉRMINO YATROGÉNICO 30%</u>
Infección/ inflamación	Hipertensión
Rotura prematura de membranas	Diabetes
Contracciones	Hemorragia anteparto
Gestación múltiple	Retraso del crecimiento intrauterino
Disfunción cervical	
Hemorragia anteparto	
Estrés	
Malnutrición	
Factores sociales	

Múltiples factores de riesgo se han asociado al parto prematuro. En la revisión bibliográfica realizada existe una opinión consensuada sobre la influencia de los siguientes:

- EDAD MATERNA:

Fundamentalmente asociado a las edades extremas, como las menores de 20 años y las gestantes que superan los 35 años de edad. Hay que tener en cuenta, que asociados a la edad materna pueden existir otros factores tales como los económicos y sociales. Las madres adolescentes presentan niveles de estrés más elevados y menor disponibilidad de recursos económicos que otros grupos de edad. También la falta de apoyo familiar y de la pareja puede traducirse en unos controles gestacionales subóptimos¹⁰⁻¹³.

- GESTACIONES MÚLTIPLES:

Se hallan asociadas a un riesgo relativo de prematuridad seis veces superior, con respecto a las gestaciones únicas. En España, la incidencia del embarazo múltiple ha aumentado notablemente en las últimas dos décadas, este incremento está asociado a la implantación y difusión creciente de las Técnicas de Reproducción Asistida en el sistema sanitario. Según los datos recogidos por el servicio de Obstetricia de nuestro centro (HUMS), la tasa de partos múltiples ha pasado del 1,31% en 1993 al 3,12% en año 2011.

En un trabajo presentado en el XXIX Congreso de la SEGO, celebrado en Granada en Mayo del 2007, se expusieron los siguientes datos referentes a nuestro hospital (HUMS): En el año 2006, la tasa de partos múltiples fue del 2,8%; de los 295 partos pretérmino asistidos ese año, 221 casos fueron gestaciones simples (75%) y 74 gestaciones múltiples (25%). La tasa de prematuridad en las gestaciones múltiples fue del 59,2%, el 57,5% de los gemelos y el 100% de los trillizos, concluyendo que las gestaciones múltiples guardan una íntima relación con la prematuridad¹⁴.

- ANTECEDENTE DE PARTO PRETÉRMINO:

La existencia en la historia clínica de un parto pretérmino previo, es uno de los factores de riesgo más importantes para presentar un nuevo parto prematuro, con un riesgo relativo cinco veces superior a las mujeres sin estos antecedentes.

Krymko y col.¹⁵, realizaron un estudio de 300 mujeres que parieron hijos pretérmino en la primera gestación; tras aplicar los criterios de exclusión crearon dos grupos: el grupo de estudio con 81 mujeres con un segundo parto pretérmino y el grupo control, con 71 mujeres con un parto pretérmino en su primera gestación y un parto a término en la segunda. La incidencia de parto pretérmino tuvo una correlación significativa positiva con la recurrencia de parto pretérmino (OR= 8,25; $p < 0.0001$). También se encontró que un intervalo corto entre las gestaciones, especialmente inferior a 12 meses, constituía un factor de riesgo independiente de recurrencia del parto pretérmino. Esta asociación puede deberse a infección intrauterina antes de la gestación o a infecciones ascendentes durante la gestación.

El parto pretérmino parece ser un proceso crónico y el proceso presentado en la primera gestación, no parece terminar en un intervalo corto. Según los autores, las mujeres con un parto pretérmino previo deberían retrasar la segunda gestación al menos 12 meses, aunque debería investigarse más esta asociación en estudios futuros.

- PATOLOGÍA MATERNO-FETAL:

El crecimiento intrauterino retardado, las malformaciones congénitas fetales, la preeclampsia, la hemorragia anteparto, la corioamnionitis y el sufrimiento fetal, pueden conducir a una finalización temprana de la gestación. Muchas de estas patologías carecen de tratamiento, o si se dispone del mismo, puede no ser eficaz. La prevención únicamente es posible en una proporción muy pequeña de casos.

- ENFERMEDADES MATERNAS:

- PATOLOGÍA CONGÉNITA: Las malformaciones uterinas como los úteros septos y arcuatos se asocian a un mayor riesgo de aborto y de parto pretérmino.

- PATOLOGÍA GENITAL: La presencia de displasia cervical que precise de conización, sobre todo en los casos de conos amplios, puede dar lugar a la existencia posterior de una incompetencia cervical, es decir, a la incapacidad del útero para retener el feto antes de su viabilidad.

- PATOLOGÍA MÉDICA: Diabetes, VIH, cardiopatías, nefropatías. Cada vez es más frecuente la existencia de gestaciones en mujeres con patologías que clásicamente desaconsejaban el embarazo. Esto puede traducirse en un aumento de las inducciones de parto, en beneficio de la salud materna y fetal.

- ENFERMEDAD PERIODONTAL: Dentro de la patología médica materna, es una entidad que cobra cada vez más importancia. Existen evidencias que llevan a pensar que se trata del principal precursor inflamatorio de parto prematuro, pudiendo estar implicado hasta en un 50% de los casos.¹⁶

- SEXO FETAL:

Existen varios estudios en los que se describe la existencia de más varones entre los fetos nacidos de forma prematura¹⁷. Los niños prematuros, presentan tasas de mortalidad neonatal superiores a las niñas.

- RAZA:

Las mujeres de raza negra presentan un riesgo más elevado de prematuridad. Goldemberg y col.¹⁸ demostraron un riesgo aumentado de parto pretérmino en mujeres de raza negra en Alabama, tras depurar posibles factores de confusión. Un estudio realizado por el Center for Disease Control of Prevention de Atlanta (CDC), halló un riesgo relativo de 2,6 (IC 95%: 2,1-3,1) de parto pretérmino en mujeres de raza negra, comparándolas con las de raza blanca. Tras realizar un ajuste para edad, gravidez, estado civil, educación y lugar de residencia, el riesgo relativo estimado para las mujeres negras, comparado con las blancas fue de 2,1 (IC 95%: 1,2-3,1) para una finalización prematura de la gestación por causa médica, 1,6 (IC 95%: 1,1-2,3) de parto pretérmino espontáneo y un 1,9 (IC 95%: 1,2-3,1) para el parto prematuro por rotura prematura de membranas¹⁹.

Existen también otros estudios que demuestran una mayor asociación entre la raza negra y la rotura prematura de membranas²⁰.

En los últimos años se están produciendo cambios socio-demográficos en nuestro país a partir de la población inmigrante. Desde 1998 se ha observado una tendencia creciente de la natalidad, principalmente debido al nacimiento de niños de madres extranjeras. En un estudio descriptivo retrospectivo para evaluar la influencia de la inmigración en la incidencia de prematuridad en nuestro centro (HUMS) en el año 2009, de los nacidos antes de la semana 37 de gestación, un 33,7% procedían de madres inmigrantes y un 66,3% de madres de nacionalidad española²¹.

- TALLA Y PESO MATERNOS:

Según la base de datos de North West Thames²², el riesgo de parto pretérmino en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 26 es menor al 4%. El riesgo se incrementa en mujeres con pesos más bajos. Así las mujeres con IMC entre 17 y 18 presentan un riesgo de 5.5% y este aumenta hasta el 7% en los casos de IMC menor a 17. El riesgo en los casos de sobrepeso no superó el 5%. Existe una relación inversa entre la talla materna y el riesgo de prematuridad, con un porcentaje del 6% en mujeres con talla de 1,46m y menos del 3% en mujeres con talla de 1,75m.

- FACTORES MEDIOAMBIENTALES IMPLICADOS:

- SITUACIONES SOCIALES DESFAVORABLES: Golffinet y col.²³ describieron la asociación entre estrés y el parto prematuro, con una Odds Ratio de 1,16. Dole y col.²⁴ también describieron un aumento del riesgo relativo para el parto pretérmino en los casos de madres con depresión, escaso apoyo social y percepción de discriminación por su entorno. Haram y col.²⁵ hallaron una fuerte correlación entre la violencia doméstica y el riesgo de parto pretérmino.

- CONTAMINACIÓN: Por monóxido de carbono, dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno, entre otras partículas²⁶. Niveles elevados de estos contaminantes se han asociado a resultados gestacionales desfavorables y con una mayor incidencia de prematuridad.

- CONDICIONES LABORALES: Las conclusiones del estudio multicéntrico EUROPOP indican que una jornada laboral prolongada, con periodos de descanso cortos y actividad física intensa incrementa el riesgo de parto pretérmino.²⁷

- TÓXICOS: Algunos tóxicos, como la cocaína o el tabaco, multiplican por dos el riesgo de parto pretérmino. Aunque el hábito de fumar juega un papel mucho más significativo en el retraso del crecimiento intrauterino, las mujeres fumadoras tienen de un 20 a un 30 % de probabilidades de presentar un parto prematuro. El riesgo relativo de las fumadoras se iguala al de las no fumadoras si el abandono del hábito tabáquico se produce previo a la concepción. El riesgo de prematuridad, se asocia fundamentalmente al número de cigarrillos consumidos durante la gestación y en menor medida con el tabaquismo anterior. Parece ser que el consumo de alcohol no aumenta el riesgo de nacimientos pretérmino, excepto en aquellos casos de consumo muy elevado. En un estudio reciente realizado en Dinamarca con 40.892 mujeres, no se encontró asociación entre la ingesta alcohólica y la prematuridad, tras realizar un ajuste de otros factores que pudieran influir en la misma. No obstante las mujeres con un consumo de 7 o más bebidas alcohólicas a la semana, presentaron un riesgo relativo de prematuridad de 3,26 (IC 95%: 0,80-13,24).²⁸

- MICRONUTRIENTES: Se ha encontrado asociación entre unos niveles bajos en la dieta de hierro, ácido fólico, zinc, otros minerales y parto pretérmino. No obstante hay que tener en cuenta que es muy dificultoso estudiar el papel de estas sustancias y aislarlas de otros posibles factores de riesgo que puedan estar presentes en las mismas gestantes. Habitualmente en nuestro país, es frecuente la toma de suplementos de hierro y ácido fólico durante algunos periodos o incluso toda la gestación. Sería necesaria la realización de más estudios bien diseñados, para esclarecer el verdadero papel de los micronutrientes en el parto pretérmino.

1.2 PARTO PRETÉRMINO Y MORTALIDAD PERINATAL

1.2.1 CONCEPTO DE MORTALIDAD PERINATAL

El estudio de la mortalidad perinatal es imprescindible para conocer la calidad de la asistencia obstétrica. Permite evaluar el nivel de salud de las diferentes comunidades, establecer comparaciones y elaborar programas en grupos de población en los que se detectan deficiencias.

La mortalidad perinatal es el mejor indicador de salud durante el periodo perinatal. Entre sus ventajas se encuentra el cálculo fácil y no necesitar conocer la causa de la muerte. Como inconvenientes no proporciona información sobre mortalidad en grupos específicos de peso, edad gestacional ni sobre la causa de la muerte, es por tanto un indicador un tanto grosero.

1.2.2 TASAS DE MORTALIDAD PERINATAL

Existen dos tasas de mortalidad perinatal a efectos estadísticos. Cuando las estadísticas son de ámbito internacional se utiliza la tasa de mortalidad estándar y cuando son de manejo nacional se emplean las tasas de mortalidad ampliada. La OMS recomienda esta última modificación porque su inclusión mejora la totalidad de la relación de los nacidos con un peso mayor o igual a 1.000 gramos. Sin embargo reconoce la dificultad para realizar este cálculo en algunos países por las diferencias existentes en sus registros²⁹.

Tasa de mortalidad perinatal estándar o internacional: Relación entre el número de fetos muertos de más de 28 semanas cumplidas (de 1000g o más de peso ó 35cm. de longitud vértex-talón) hasta el 7º día cumplido de vida postnatal (mortalidad neonatal precoz), dividido entre el número total de nacidos y por mil, considerando un año civil en una población determinada.

Tasa de mortalidad perinatal ampliada: Incluye en el numerador a los fetos muertos de ≥ 22 semanas ó ≥ 500 g. de peso (ó longitud cráneo-talón de 25cm ó más) junto al número de muertes neonatales precoces.

1.2.3 COMPONENTES BÁSICOS DE LA MORTALIDAD PERINATAL

La mortalidad perinatal (MP) incluye nacidos muertos y muertes neonatales. Tiene una serie de componentes básicos que se resumen a continuación:

- MORTALIDAD NEONATAL(MN):

Es la muerte de un recién nacido vivo en los 28 días completos tras su nacimiento, la MN precoz incluye los primeros 7 días de vida y la MN tardía desde el 7º al 28º día de vida.

- MORTALIDAD FETAL(MF):

Es la muerte anterior a la completa expulsión o extracción de su madre de un producto de concepción, con independencia de la duración del embarazo. La muerte es indicada por el hecho de que después de dicha separación, el feto no muestra ninguna evidencia de vida. En función del momento en que se produce hablaremos de:

- Muerte fetal temprana: todas la muertes “in útero” de fetos de menos de 22 semanas de gestación o 500g de peso. Se refiere por tanto a los abortos y no se incluirán en el cálculo de la mortalidad perinatal.
- Muerte fetal intermedia: fetos muertos entre las 22-28 semanas y peso entre 500 a 999g.
- Muerte fetal tardía: incluye las muertes fetales a partir de las de 28 semanas completas o mayores a los 1.000g de peso.

1.2.4 EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD PERINATAL

En Europa la MP ha disminuido en los últimos 20 años. En España se ha pasado de una tasa de mortalidad perinatal (TMP) en 1995 del 10,2‰, a un 7,6‰ en el año 2002.

En nuestro centro, según los datos recogidos por el Servicio de Obstetricia, se ha pasado de una TMP del 8,53‰ en 1994 a un 6,7‰, en el 2009, un 6,4‰ en 2010, existiendo un repunte en el 2011 con un 9,97‰ que ha descendido al 4,6 ‰ en el primer trimestre del 2012.

Desafortunadamente, esta tendencia al descenso difiere de lo que sucede con la prematuridad, que aumenta de forma progresiva y generalizada en todos los países.

La *Figura 4* muestra la evolución de la mortalidad perinatal en nuestro centro.

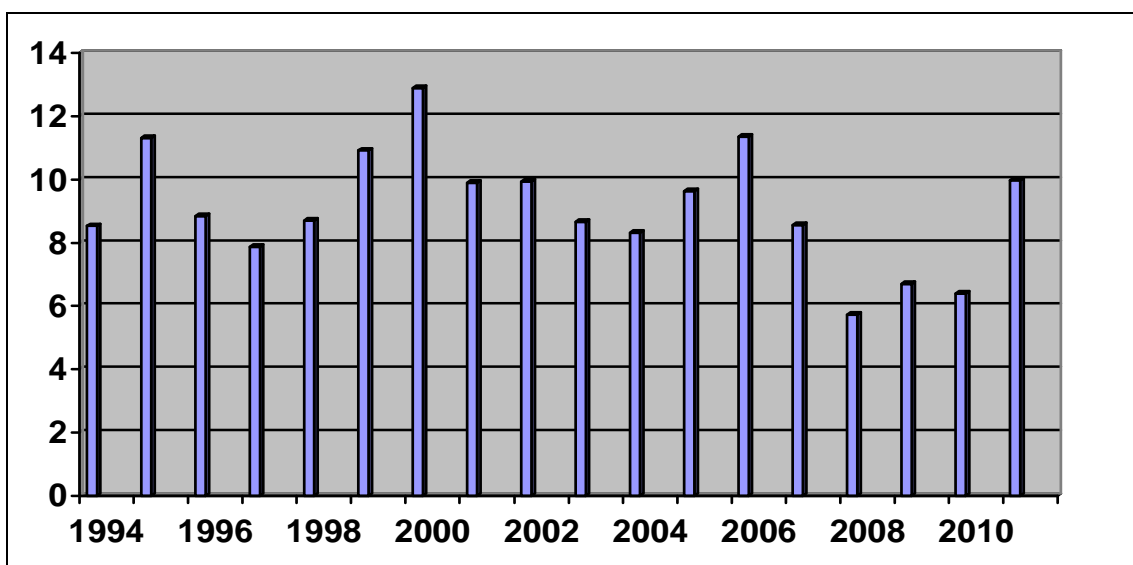


Fig. 4 Evolución de la TMP en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (1994-2011)

1.2.5 INFLUENCIA DE LA PREMATURIDAD EN LA MORTALIDAD PERINATAL

El parto pretérmino es la primera causa de morbi-mortalidad perinatal. Debe ser reconocido como un problema de salud pública de primera magnitud.

En España la tasa de partos prematuros se sitúa en torno 8%, con una mortalidad perinatal unas 30 veces superior a la mortalidad de los nacidos a término³.

A pesar de los avances, tanto obstétricos como en el campo de la neonatología, el parto pretérmino es responsable del 75% de morbimortalidad perinatal en niños nacidos sin malformaciones congénitas. Los dos factores más implicados en la mortalidad perinatal son el peso y la edad gestacional al nacimiento:

- PESO AL NACER:

Es el factor más relacionado con el riesgo de muerte perinatal³⁰. Las tasas más altas de MPN se observan en los nacidos de menos de 1.000g para volver a aumentar a partir de 4.000g. Aproximadamente nacen alrededor de 20 millones de niños al año con un peso inferior a los 2.500gramos, de ellos un porcentaje elevado (40-70%) son prematuros.

- EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO:

Las menores tasas de mortalidad perinatal (TMP) se hallan en las gestaciones a término. En el pretérmino aumentan mucho debido al bajo peso al nacimiento que presentan estos fetos. En la gestación posttérmino la tasa de mortalidad perinatal tiende a ser similar a los nacidos a término.

En nuestro centro (HUMS), se realizó un estudio descriptivo retrospectivo para analizar la influencia del bajo peso al nacimiento en la mortalidad perinatal, en las gestaciones simples³¹. El periodo de estudio fue desde Enero del 2002 hasta Diciembre del 2004. En este periodo se produjeron 12.515 nacimientos de los que un 6,6% fueron fetos de menos de 2.500g de peso. El 61,67% de estos bajos pesos fueron pretérmino, el 48,73% sufrieron un CIR y el 10,16% además de ser prematuros presentaban también un CIR.

La tasa de mortalidad perinatal en los nacidos con bajo peso fue la siguiente: un 465,52‰ en nacidos con peso comprendido entre 500 y 999gramos, un 202,53‰ en los nacidos entre 1.000 y 1.499g, un 45,75‰ en el grupo entre 1.500 y 1.999g y un 24,20 ‰ entre 2.000 y 2.499g. La TMP global en el periodo de duración del estudio fue del 9,03‰. Esta tasa en los nacidos de bajo peso fue del 76,18‰ y si se trataba de nacidos con peso menor a 2.500g, que además eran pretérmino, la tasa de mortalidad perinatal ascendía al 115,69‰.

La mortalidad perinatal en los prematuros se produce principalmente en los nacidos antes de la 32ª semana de gestación. Los recién nacidos de menos de 24 semanas presentan unas tasas de mortalidad perinatal muy elevadas, mientras que en los nacidos de más de 32 semanas, la probabilidad de sobrevivir es alta. Entre las 24 y las 32 semanas de gestación existe un riesgo elevado de mortalidad perinatal y de la presencia de secuelas en los supervivientes.

Según los datos registrados por la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), la Mortalidad Neonatal Total en el año 2011 fue del 3,11‰. Los recién nacidos de muy bajo peso representaron la mayor parte de los casos. Las *figuras 5, 6 y 7* muestran la evolución de la mortalidad neonatal en nuestro centro.

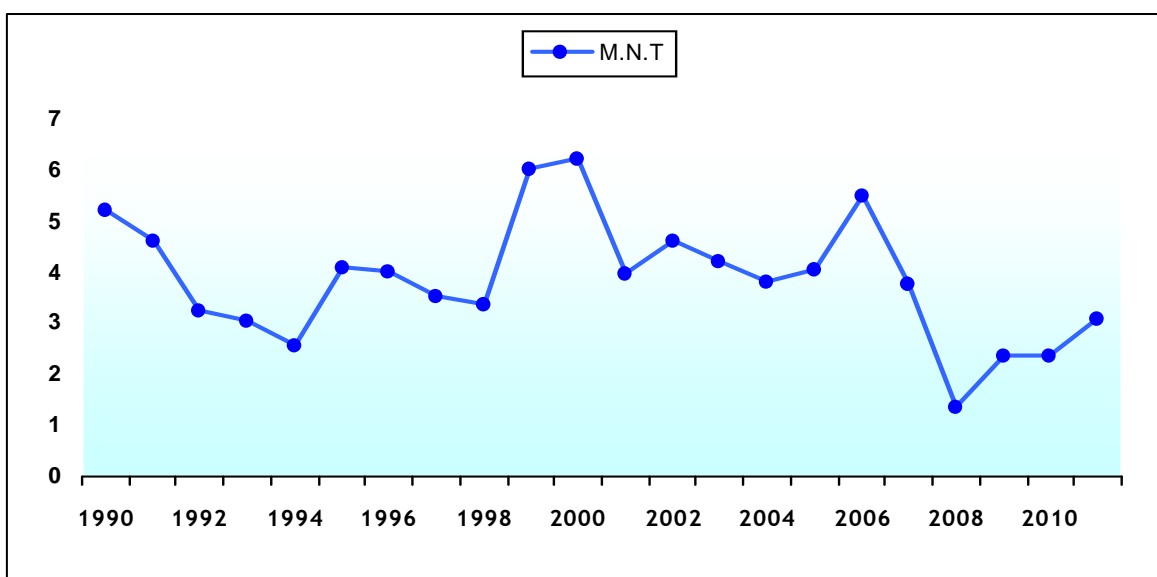


Figura 5. Evolución de la Mortalidad Neonatal total en el HUMS de Zaragoza (1900-2011)

*MMBP: Mortalidad muy bajo peso. MNT.: Mortalidad neonatal total

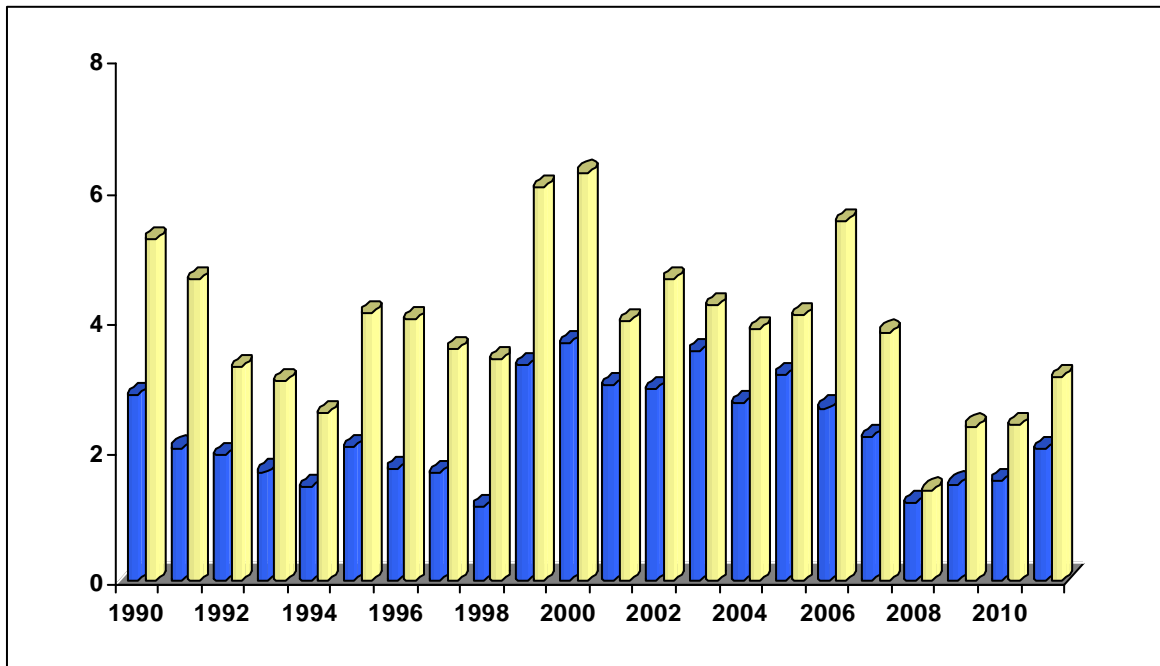


Fig. 6 Mortalidad neonatal en nacidos con muy bajo peso en el HUMS de Zaragoza (1990-2011)

*MPExt.: Mortalidad bajo peso extremo. MNT.: Mortalidad neonatal total

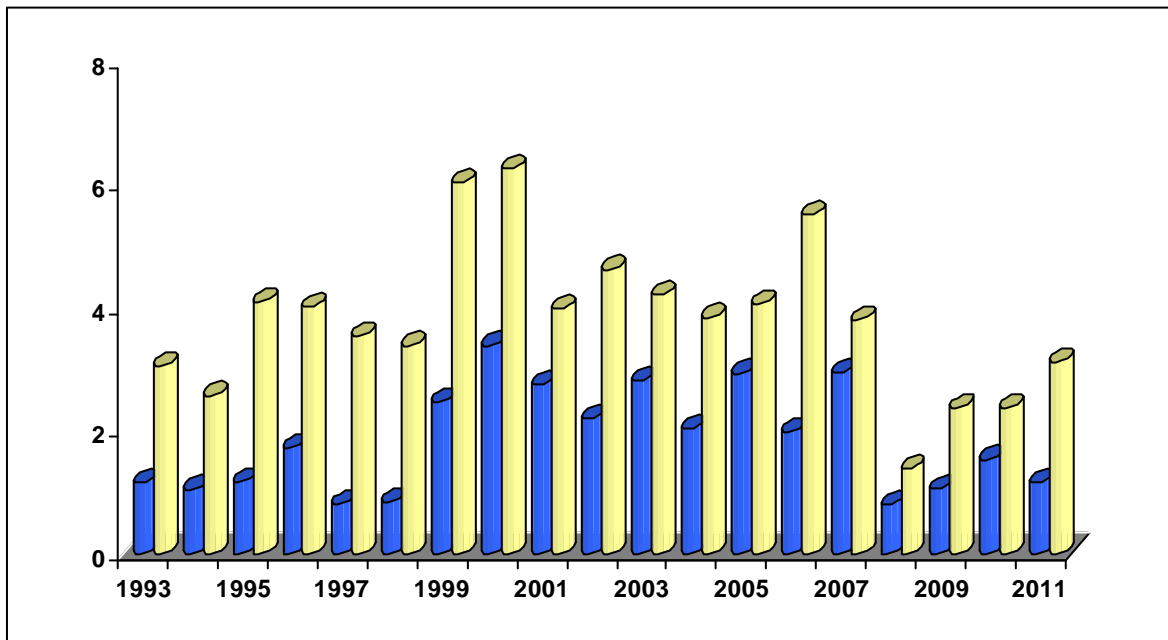


Fig. 7 Mortalidad neonatal en recién nacidos con bajo peso extremo en el HUMS (1990-2011)

Si observamos los resultados de la revisión epidemiológica de mortalidad perinatal en el HUMS, desde el año 1994 hasta el 2003, de Cruz E. y col.³⁰ en este periodo se produjo una mortalidad perinatal global del 9,77‰. El 72,28% fueron nacidos pretérmino y el 50% no superaban las 32 semanas de gestación (**Tabla 2**). La distribución en función de los pesos al nacimiento nos muestra que la mayor parte de las muertes (51,9%), se producen en nacidos con < de 1.500gramos (**Tabla 3**).

Tabla 2. Distribución de mortalidad perinatal por edad gestacional en el HUMS (1994-2003)

SEMANAS	TOTAL PARTOS. %	MP ‰	Nº CASOS
22-27	0,2	26,9	99
28-31	1,3	23,1	85
32-36	4,5	22,4	83
37-40	87,1	26,6	98
≥ 40	6,9	0,8	3

MP: mortalidad perinatal

Tabla 3. Mortalidad perinatal en función del peso en el HUMS (1994-2003)

PESOS	TOTAL PARTOS. %	MP ‰	Nº DE CASOS
500-1000	0,24	36,68	135
1001-1500	0,1	15,22	56
1501-2000	1,21	8,15	30
2001-2500	4,21	11,15	41
2501-3000	20,03	12,23	45
3001-3500	43,07	9,51	35
3501-4000	24,45	6,52	24
4000-4500	5,34	0,27	1
> 4500	1,01	0,27	1

1.2.6 ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD PERINATAL EN EL PRETÉRMINO

A pesar de las elevadas tasas de mortalidad perinatal en las gestaciones pretérmino (*Tablas 4 y 5*), existen mejoras sustanciales en cuanto a la supervivencia en los últimos años (*Figura 8*). No obstante, hay que tener en cuenta que la mejor forma de evitar las potenciales complicaciones de la prematuridad es previniéndola. Diversos factores han contribuido a una reducción de la morbimortalidad en los nacidos prematuros³²:

- **MEJORA DEL CONTROL GESTACIONAL:**

Actualmente la mayoría de pacientes realiza un control gestacional adecuado, acudiendo regularmente a las revisiones pautadas con el tocólogo. Esto permite realizar un estrecho seguimiento del embarazo. La detección de posibles factores de riesgo para la prematuridad así como la existencia de clínica de amenaza de parto pretérmino, hace que puedan ser identificadas precozmente mujeres susceptibles de realizar medidas encaminadas a disminuir este riesgo.

- **MEJORA DEL CONTROL DE PATOLOGÍAS MATERNAS:**

Algunas patologías, tales como la diabetes materna, el VIH o la preeclampsia entre otras, son más conocidas en la actualidad. La mejora del conocimiento de estas patologías permite la aplicación de tratamientos correctos que eviten la finalización precoz de la gestación.

- **MEJORA DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES:**

Los avances en las técnicas de reanimación postnatal, la administración de surfactante artificial, el mejor soporte nutricional parenteral, la disponibilidad de mejores agentes antimicrobianos y la existencia de Unidades de Cuidados Intensivos neonatales mejor dotadas y con personal experto en la materia, han contribuido en gran medida a la disminución de la mortalidad en los nacidos prematuros. No hemos de olvidar que los supervivientes en muchos casos presentarán secuelas a corto y largo plazo. La evolución de la mortalidad neonatal en los nacidos con muy bajo peso, en nuestro centro, según los datos facilitados por el Servicio de Pediatría, ha pasado de un 2,83% en el año 1990 al 2% en el año 2011.

- ESTRATEGIAS PREVENTIVAS DE PATOLOGÍAS NEONATALES:

La posibilidad de administrar corticoides en los casos de inmadurez pulmonar fetal y amenaza de parto pretérmino, la prevención de la hemorragia cerebral con corticoides o la profilaxis intraparto para la sepsis por estreptococo β -agalactiae, son estrategias fundamentales a la hora de mejorar el pronóstico de estos fetos.

Tabla 4. Mortalidad en nacidos de muy bajo peso en el HUMS de Zaragoza (1990-2011)

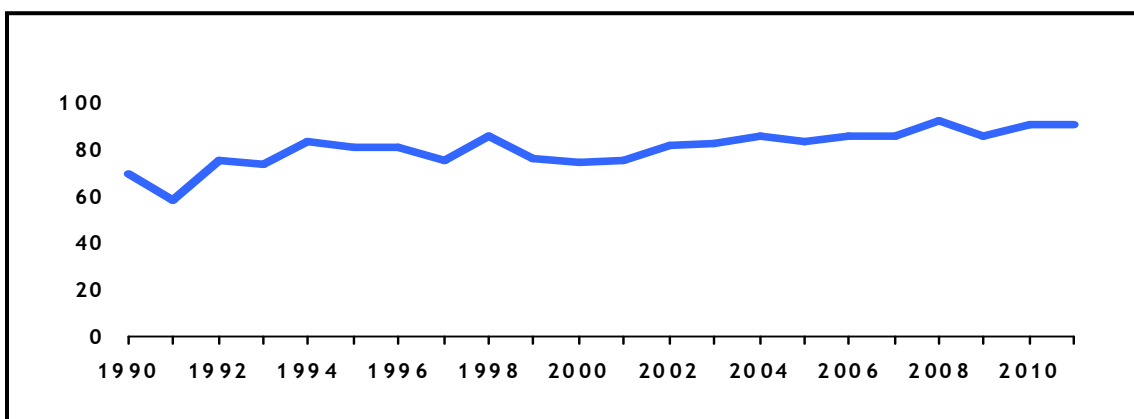
AÑO	MBP total	MBP Exitus	MBPExitus%	MN Total ‰	MN. MBP‰
1990	17(?)	7	41,17	5,23	2,83
1991	28	7	25,00	4,62	2,02
1992	29	7	24,13	3,27	1,91
1993	23	6	26,00	3,05	1,66
1994	30	5	16,00	2,57	1,42
1995	37	7	18,90	4,09	2,04
1996	32	6	18,75	4,01	1,71
1997	25	6	24,00	3,53	1,63
1998	30	4	13,33	3,38	1,12
1999	53	12	22,64	6,03	3,29
2000	57	14	24,56	6,25	3,64
2001	49	12	26,53	3,98	2,99
2002	64	12	18,75	4,62	2,92
2003	88	15	17,00	4,21	3,51
2004	77	12	14,28	3,84	2,71
2005	80	14	17,54	4,06	3,15
2006	83	12	14,45	5,50	2,64
2007	106	15	14,15	3,80	2,19
2008	78	6	7,69	1,38	1,19
2009	59	7	11,86	2,36	1,47
2010	78	7	8,97	2,37	1,51
2011	98	9	9,18	3,11	2,00

*Datos facilitados por la Unidad de Neonatología del HUMS

Tabla 5. Mortalidad en nacidos de bajo peso **extremo** en el HUMS de Zaragoza (1990-2011)

AÑO	P. Ext. TOTAL	P. Ext. EXITUS	P. Ext.EXITUS%	MNTOTAL%	MPEXT%
1993	7	4	57,1	3,05	1,15
1994	5	4	80,0	2,57	1,14
1995	8	4	50,0	4,09	1,16
1996	6	6	100	4,01	1,72
1997	7	3	42,8	3,53	0,81
1998	7	3	42,8	3,38	0,84
1999	25	9	37,5	6,05	2,46
2000	24	13	54,1	6,25	3,38
2001	20	11	55,0	3,98	2,74
2002	20	9	45,0	4,62	2,19
2003	36	12	33,3	4,21	2,81
2004	22	9	40,9	3,61	2,03
2005	24	13	54,1	4,06	2,93
2006	24	9	37,5	5,50	1,98
2007	54	14	25,9	3,78	2,94
2008	21	4	19,0	1,38	0,79
2009	19	5	26,3	2,36	1,05
2010	23	7	30,4	2,37	1,53
2011	22	5	24,7	3,11	1,11

*Datos facilitados por la Unidad de Neonatología del HUMS

**Figura 8.** Supervivencia en nacidos de muy bajo peso en el HUMS de Zaragoza (1990-2011)

1.3 GESTACIÓN MÚLTIPLE Y PREMATURIDAD

1.3.1 INCIDENCIA DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

Las gestaciones múltiples guardan una íntima relación con la prematuridad³³. En la gestación única la incidencia de parto pretérmino de menos de 32 semanas es del 1 al 2% de los casos. En gemelares esta incidencia aumenta, siendo en los bicoriales del 5,5% y en los monocoriales del 9,2%.

La incidencia del embarazo múltiple ha aumentado notablemente en las décadas de los ochenta y noventa. Según el Instituto Nacional de Estadística, en los últimos 20 años la tasa de gemelares se ha duplicado y la de gestaciones triples se ha multiplicado por siete.

En los años 80-90 la incidencia de gestaciones gemelares era de 1/80 partos. Actualmente se calcula que la incidencia de gestación múltiple espontánea esta alrededor del 1% y si sumamos a los anteriores las gestaciones múltiples obtenidas tras Técnicas de Reproducción Asistida, en España la cifra probablemente supere el 2%.

1.3.2 FACTORES DE RIESGO DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

Entre los múltiples factores que pueden estar implicados en el aumento de las gestaciones múltiples podemos destacar los siguientes:

- Aumento de la edad materna en el momento de la concepción
- Introducción y difusión creciente de Técnicas de Reproducción Asistida

EDAD MATERNA:

Existe un pico a los 37 años en la tasa de gemelaridad, debido al aumento de la ovulación doble a esta edad. Por encima de la misma la incidencia cae probablemente debido al agotamiento folicular. La Sección Española de Medicina Perinatal² describe la existencia de un aumento de gestaciones en mujeres mayores de 40 años, pasando de 1,75% del total de nacimientos en el año 2000 a un 2,68% en el 2002.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA:

La inducción de la ovulación mediante el empleo de gonadotropinas aumenta el riesgo de gemelaridad tanto dicigótica como monocigótica. Se calcula que la incidencia de embarazos múltiples tras un tratamiento con gonadotropinas es del 16 al 40%, siendo un 75% de ellos gemelares.

Además la FIV y la ICSI también aumentan la probabilidad de embarazos múltiples, en función del número de embriones transferido. El objetivo final de estas técnicas es la de obtener fetos sanos, por lo que en los últimos años las unidades de reproducción son más cuidadosas en cuanto al número de embriones a transferir. A más embriones transferidos, aumenta la probabilidad de gestaciones de dos o más fetos, lo que se asocia a una elevada tasa de morbilidad fetal.

Cada vez son más los países que legislan el número de embriones a transferir³⁴, en Suecia sólo se permite la transferencia de 1 embrión por ciclo, en Inglaterra, Países Bajos y Dinamarca, el límite está en 2 embriones (pudiéndose ampliar a tres en circunstancias especiales). Otros países como España, Suiza, Italia y la India ponen el límite en tres embriones. El límite legal en Brasil es de cuatro.

En España, en el artículo cuarto de la ley 35/1988 se indicaba: “Se transferirán al útero solamente el número de preembriones considerado científicamente como el más adecuado para asegurar razonablemente el embarazo”. Pero desde la Ley 45/2003, publicada en Noviembre de este año, sólo se autoriza la transferencia de un máximo de 3 preembriones en una mujer en cada ciclo.

La magnitud del problema de la prematuridad y las complicaciones asociadas a las gestaciones múltiples han llevado a la creación por parte de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en el año 2003, del grupo de interés “Salud embrionaria y gestación múltiple”, cuyo objetivo principal es el de erradicar las gestaciones triples y disminuir la tasa de gemelares. Para ello realiza recomendaciones sobre el número de embriones a transferir.

Generalmente y en función de la edad materna se recomienda la transferencia de un máximo de 2 embriones por ciclo, reservando la transferencia de 3 embriones para casos puntuales de mal pronóstico (**Tabla 6**).

Tabla 6. Número de embriones a transferir según las recomendaciones de la SEF

Menores de 30 años:	1 ó 2	Sin excepciones
Entre 30-37 años:	1 ó 2	Desde el 3º ciclo valorar la transferencia de 3 si no hay ningún embrión “de buena calidad.”
Mayores de 37 años:	2	Desde el 1º ciclo valorar la transferencia de 3 si no hay ningún embrión “de buena calidad”
Donación de ovocitos:	1 ó 2	Sin excepciones

Tabla 7. Evolución de las gestaciones múltiples en el HUMS 2001-2011

AÑO	PARTOS	MÚLTIPLES	GEMELARES	TRILLIZOS	CUATRILLIZOS
2001	3944	75	68	5	2
2002	4033	88	86	2	0
2003	4163	104	97	7	0
2004	4319	109	100	9	0
2005	4344	109	106	3	0
2006	4450	125	120	5	0
2007	4639	140	133	7	0
2008	4922	133	126	7	0
2009	4631	140	137	3	0
2010	4470	159	154	5	0
2011	4382	137	135	2	0
TOTAL	48.275	1319	1262	55	2

La **Tabla 7** muestra la evolución de las gestaciones múltiples en el HUMS 2001-2011. El Servicio de Reproducción del HUMS, siguiendo con las recomendaciones de la SEF, comenzó a realizar en Mayo del 2004 la transferencia selectiva de 2 embriones.³⁵ Desde su introducción en el Servicio, se ha comprobado que esta práctica mantiene las tasas de gestación y disminuye la incidencia de gestaciones múltiples.

1.3.3 GESTACIÓN MÚLTIPLE Y MORTALIDAD PERINATAL

En los últimos años se ha producido un incremento brusco de gestaciones múltiples, fundamentalmente a expensas de gestaciones gemelares (**Figura 9**).

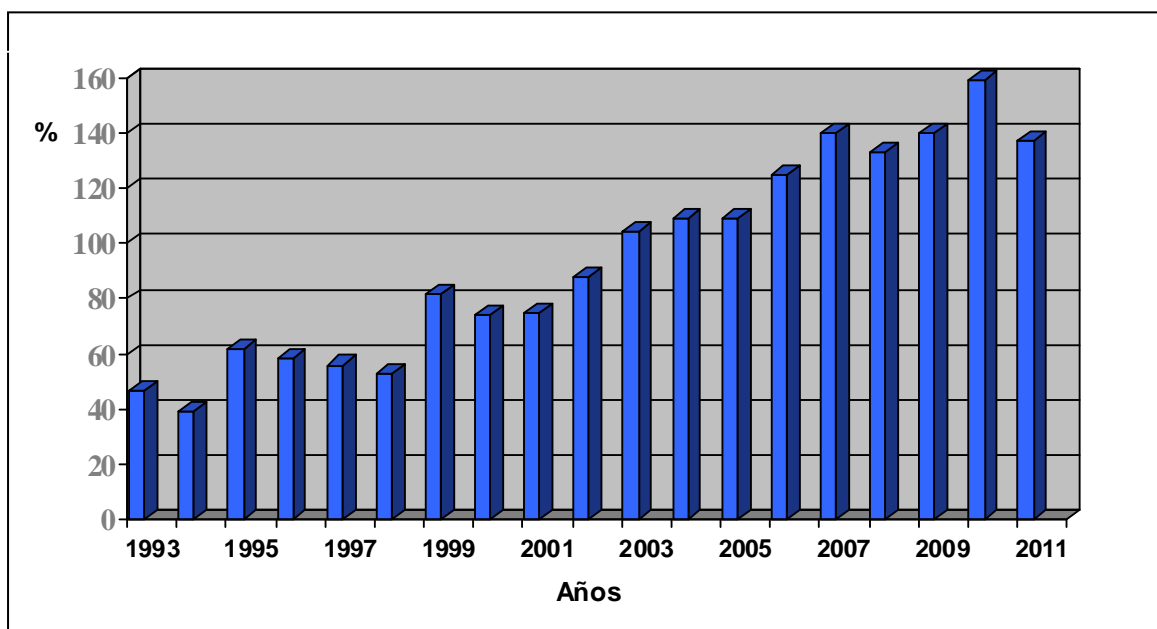


Figura 9. Evolución de las gestaciones múltiples en el HUMS (1993-2011)

En un trabajo realizado en nuestro centro se determinó que la tasa de mortalidad perinatal global desde el año 1993 hasta el 2004 en el HUMS fue aproximadamente del 9%, siendo en los embarazos múltiples 5,24 veces superior³⁶.

Si lo desglosamos por número de fetos: en gemelares fue 4,61 veces mayor, en triples 8,59 veces más y en cuádruples 19,84 veces superior.

Si observamos la mortalidad perinatal en gestaciones múltiples, desde 1993 a 2004, en función de la edad gestacional, la mayor parte (46,98%) fueron nacidos de menos de 28 semanas, seguidos de los nacidos entre la 28^o y 32^o semanas con un 38,55% y entre la 33^o y 37^o semanas con un 14,45%.

Hay que destacar que no se produjo ninguna muerte en nacidos a término (**Figura 10**). Si analizamos el peso de los fetos muertos procedentes de gestaciones múltiples el 84,33% fueron nacidos con menos de 1.500 gramos.

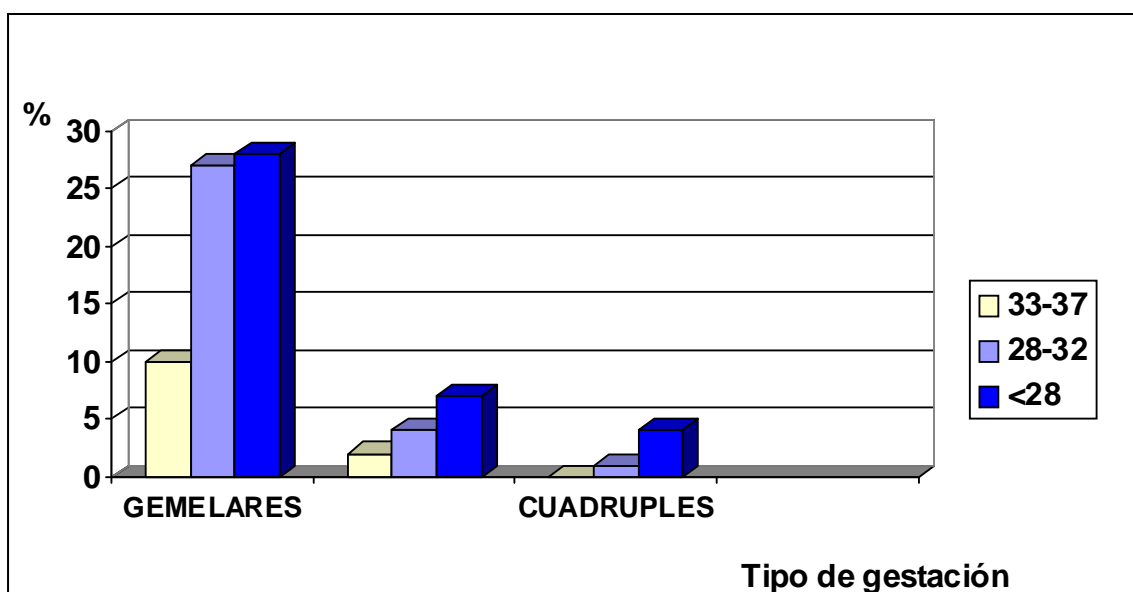


Figura 10. Distribución de mortalidad perinatal por edad gestacional.

1.4 REPERCUSIÓN SOCIO-SANITARIA DEL PRETÉRMINO

1.4.1 FACTORES SOCIALES ASOCIADOS A LA PREMATURIDAD

A pesar de las mejoras en los cuidados neonatales y del aumento de la supervivencia en los recién nacidos prematuros en los últimos años, la principal causa de muerte infantil durante el primer año de vida, tras las malformaciones congénitas, es la prematuridad.

A partir del año de vida, aunque la mortalidad sigue siendo mayor que en los nacidos a término, cobra importancia la morbilidad. Estos niños presentaran con mayor frecuencia secuelas psíquicas, motoras, sensoriales y del comportamiento. Es importante realizar un seguimiento adecuado, para detectar y tratar aquellas deficiencias que puedan presentar. También es fundamental el apoyo a las familias.

Las parejas, ante el nacimiento de un niño prematuro tienen que afrontar situaciones muchas veces difíciles de soportar. La mayoría de personas asocian el nacimiento de un hijo con un acontecimiento feliz y prácticamente exento de riesgos, por lo que el nacimiento de un prematuro comienza por romper las expectativas que se han ido creando a lo largo de la gestación. Es muy duro para estas familias pensar que sus hijos recién nacidos pueden morir, ver como día tras día la vida depende de máquinas y medicamentos, la limitación muchas veces del tiempo que pueden pasar acompañándolos y pensar que si todo eso se supera, existe un riesgo importante de que puedan quedar secuelas de por vida.

Una vez pasada la primera etapa, la de la supervivencia, comienza un largo camino: tras el alta hospitalaria estos bebés necesitarán de controles médicos periódicos, inicialmente muy frecuentes, las familias han de atender a estos niños en casa y no siempre es una tarea fácil ya que muchas veces precisan cuidados especiales durante periodos de tiempo prolongados. Esto suele resultar problemático porque hay que tener en cuenta que la mayoría de padres han de volver al trabajo tras el periodo legal establecido de baja maternal.

En muchas ocasiones la falta de recursos económicos puede llevar a que un miembro de la pareja, habitualmente la mujer, renuncie a su trabajo para quedarse en el domicilio al cuidado del pequeño. Estas situaciones junto con el estado anímico de los padres, puede llevar al aumento de separaciones y divorcios.

Todos estos costes tanto familiares y sociales, como laborales, son lo que deberíamos tener en cuenta en primer lugar al hablar de la prematuridad, aunque sean difíciles de cuantificar en términos económicos.

1.4.2 COSTES ECONÓMICOS DE LA PREMATURIDAD

Es conocido que los prematuros consumen un porcentaje muy elevado de los presupuestos sanitarios.

Según un estudio canadiense, el importe aproximado necesario para atender a los grandes prematuros es de unos 360.000 euros al día y el gasto mínimo diario para atender la prematuridad de forma global, supera los 7 millones de euros. Esta cantidad representa un 33% del total del consumo de recursos sanitarios destinado a todos los recién nacidos y el 10% del gasto sanitario canadiense para la infancia³⁷.

En un trabajo realizado en Inglaterra sobre las consecuencias económicas de la prematuridad durante los primeros 10 años de vida, se obtuvieron los siguientes resultados: el coste de los ingresos en el hospital durante el periodo de estudio, incluyendo el ingreso inicial al nacimiento supuso un promedio en euros de 20.554 en los nacidos de menos de 28 semanas, 20.475 euros en los nacidos entre la 28^o- 31^o semanas, 6.201 euros entre la semana 32-36 y de 1.912 euros para los nacidos de más de 37 semanas. El número de ingresos, los días de estancia hospitalaria y el total de costes fueron un 130%, 77% y 443% mayores en los nacidos con menos de 28 semanas de gestación que en los nacidos a término³⁸.

Los niños prematuros realizan un mayor uso de los servicios sanitarios, la frecuencia de visitas al pediatra es más elevada y los que presentan secuelas, tales como parálisis cerebral, ceguera, sordera, etc, todavía precisan de más de recursos para estar bien atendidos.

Según las investigaciones realizadas por Chaikind y Corman³⁹, los niños con peso menor a los 2.500 gramos al nacimiento, tiene un 50% mayor de probabilidad de precisar educación especial, que los niños con un peso normal al nacer.

Un estudio llevado a cabo por el Hospital 12 de Octubre de Madrid⁴⁰ realizó un seguimiento a los 7 años en recién nacidos con menos de 1.500 gramos de peso. De los 518 niños que nacieron en este centro entre los años 1991 y 1997 con esta característica, un 77% sobrevivieron. 279 de ellos fueron valorados a los 7 años tras su nacimiento para detectar los posibles problemas médicos y educativos que habían presentado. Un 12% presentaba discapacidad y secuelas con repercusión funcional, un 13% secuelas leves, un 25% trastornos del comportamiento o problemas de aprendizaje y el 50% eran normales. Es decir, la mitad de estos niños necesitan o han necesitado algún tipo de ayuda suplementaria para realizar una vida normal.

Los problemas de la prematuridad persisten, existiendo diferencias en cuanto a resultados escolares y patologías médicas crónicas. Los resultados del estudio realizado por Hack y col.⁴¹ indican que los nacidos pretérmino lograban el graduado escolar en menor medida que los nacidos a término (74% vs 83%) y el cociente de inteligencia también fue significativamente menor (87% vs 92%).

El prematuro puede presentar secuelas a lo largo de toda su vida. Existirán costes tangibles e intangibles, por ello muchas veces es extremadamente difícil calcular la verdadera repercusión de estos nacimientos en la sociedad.

1.5 ASISTENCIA AL PARTO PRETÉRMINO

1.5.1 CARACTERÍSTICAS DEL PARTO PRETÉRMINO

A la hora de plantearnos la asistencia al parto de estos fetos, hemos de tener en cuenta que los prematuros tienen pocos recursos frente a la hipoxia y son más sensibles a sus efectos adversos. El riesgo de traumatismos durante el parto es alto y son frecuentes las presentaciones anómalas.

Estos partos pueden asociarse a patologías médicas como diabetes, hipertensión arterial ó VIH, entre otras. Diversas patologías obstétricas pueden verse implicadas también, como el abrupcio placentae, la placenta previa, la rotura prematura de membranas o la corioamnionitis.

Es fundamental la buena comunicación entre obstetras, pediatras y las familias implicadas, ya que en algunas ocasiones, principalmente cuando se trata de fetos en límites de viabilidad, la actitud a tomar frente a la vía del parto y a las técnicas de reanimación a aplicar tras el nacimiento, puede depender de la voluntad de la familia y de la información que estos reciban por parte del equipo médico.

La mortalidad está directamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Uno de cada cinco niños con peso menor a 1.000 gramos y uno de cada tres con peso inferior a 750 gramos tienen deficiencias neurosensitivas moderadas o graves a los 2 años de edad.

1.5.2. CONTROL DEL BIENESTAR FETAL INTRAPARTO

Los prematuros son más sensibles a las situaciones de hipoxia y presentan un mayor riesgo de pérdida del bienestar fetal.

El diagnóstico de estas alteraciones, se basará en los mismos parámetros que en las gestaciones a término. La frecuencia cardiaca fetal, suele presentar una línea de base superior y la variabilidad suele ser menor que en los fetos a término. La taquicardia es la manifestación más frecuente del deterioro fetal, ya que existe un predominio del sistema nervioso simpático sobre el control de la frecuencia cardiaca fetal, en los menores de 32 semanas de gestación.

Ante la aparición de registros no tranquilizadores será importante actuar con premura, ya que la gravedad en los patrones cardiotocográficos suele progresar más rápidamente en el pretérmino. La realización del estudio del equilibrio ácido-base, presenta las mismas indicaciones que en el feto a término.

En estos fetos es más frecuente la presencia de acidosis, ya que los sistemas tampón tienen menor capacidad de regular la homeostasis. Los prematuros son mucho más susceptibles a la acidosis y su presencia suele traducirse en una mayor mortalidad neonatal y presencia de secuelas neurológicas.

1.5.3 ELECCIÓN DEL LA VIA DE PARTO EN EL PRETÉRMINO

No existe un consenso claro sobre la vía de parto más adecuada en los pretérmino. Hay autores que recomiendan la cesárea, por pensar que así disminuyen los riesgos fetales y hay quien aboga por la vía vaginal si es posible, ya que no se ha demostrado que ésta aumente el riesgo de mortalidad en estos fetos.

Puede existir la falsa idea de que es más fácil realizar una cesárea en un pretérmino que un parto vaginal. La cesárea es un procedimiento quirúrgico que no está exento de riesgos, tanto fetales como maternos. No siempre es posible técnicamente en el prematuro, la realización de una histerotomía segmentaria transversa y las dificultades para realizar histerotomías de tamaño suficiente, pueden traducirse en extracciones fetales dificultosas y traumáticas. Las complicaciones tales como lesiones vesicales y de vasos uterinos, así como los sangrados importantes son más frecuentes en las gestaciones pretérmino.

Un estudio retrospectivo de carácter descriptivo observacional realizado en el HUMS durante el año 2009, analizó la vía de parto en las gestaciones pretérmino⁴². En este periodo nacieron 326 prematuros, a partir de gestaciones simples, La edad gestacional condicionó la asistencia obstétrica (*Tabla 8*). La tasa de parto eutócico global fue del 62,3 %, la de cesárea del 29,4% y la de instrumentación del 8,3%. No se realizó ninguna instrumentación por debajo de las 34 semanas de gestación.

Tabla 8. Distribución de la vía de parto en prematuros en HUMS de Zaragoza en el año 2009

VÍA	35-37s	29-34s	22-28s	TOTAL
EUTÓCICO	67,5%	53,2%	72,73%	62,3%
VENTOSA	10,99%	4,03%	0%	8%
FORCEPS	0,52%	0%	0%	0,3%
CESÁREA	20,94%	42,74%	27,27%	29,4%

En una revisión publicada en la Cochrane DataBase se realizó un análisis de seis estudios randomizados, para evaluar los resultados obtenidos en nacidos pretérmino en función de la vía del parto⁴³. El estudio mostró que el riesgo de complicaciones maternas era mayor en el grupo al que se le practicaba una cesárea electiva, con un riesgo relativo de 7,21 (IC 95%:1,37-38,08). No existen prácticamente diferencias en cuanto a las secuelas a largo plazo presentes en estos niños ni en las tasas de mortalidad neonatal, en función de la vía escogida.

Otra complicación importante a tener en cuenta en los pretérmino, es el riesgo de hemorragia interventricular, presente de un 10% a un 50% de los recién nacidos de menos de 1.500 gramos. Su presencia aumenta el riesgo de mortalidad y de secuelas neurológicas a largo plazo.

Hay autores que sugieren que los nacidos de bajo peso, tras trabajo de parto y/o parto vía vaginal, tienen más riesgo de presentar hemorragia intraventricular^{44,45}. En otros estudios sin embargo no se demuestra esta asociación^{46,47}.

El Hospital Virgen del Camino de Pamplona presentó en el XX Congreso Nacional de Medicina Perinatal un estudio retrospectivo que evaluaba las repercusiones de la vía de parto en recién nacidos de menos de 1.500 gramos. Los resultados mostraron que en las gestaciones simples, no existían diferencias en cuanto a Ph arterial y venoso de cordón umbilical en función de la vía de parto, pero si existían diferencias en cuanto a la puntuación en el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos, obteniendo mejores calificaciones los nacidos mediante cesárea. La estancia en UCI, fue superior en nacidos tras parto vaginal. Estos resultados sugieren que la vía del parto en fetos de menos de 1.500 gramos de peso puede ser relevante en cuanto a la asfixia intraparto y a la recuperación posterior del recién nacido⁴⁸.

La evolución de los partos en prematuros suele ser rápida. Inicialmente el periodo de dilatación puede evolucionar con mayor lentitud por efecto residual de los agentes tocolíticos, seguido de una fase activa de parto rápida. Debido a la menor capacidad de adaptación fetal, será importante tratar de evitar situaciones que puedan favorecer la alteración de la homeostasis fetal.

1.5.4. ASISTENCIA NEONATAL DEL PREMATURO

Es fundamental la presencia de un especialista experimentado a la hora de la asistencia neonatal inmediata, ya que la reanimación y estabilización inicial son de una trascendencia extraordinaria en los nacidos pretérmino.

Inicialmente se suele comenzar con la reanimación en la sala de partos o en el quirófano, para posteriormente trasladar a estos fetos, en periodos cortos de tiempo, a Unidades de Cuidados Intensivos neonatales o de cuidados intermedios. Los objetivos primordiales serán prevenir la hipotermia, conseguir una adecuada ventilación y controlar la situación hemodinámica.

No siempre es posible conocer con antelación cuando se producirá un parto pretérmino. Ante la posibilidad de un nacimiento inminente de este tipo, es importante una comunicación fluida entre obstetras y neonatólogos. El equipo neonatal ha de realizar una serie de preparativos para la atención del neonato prematuro y gestionar la posibilidad de cuna en UCI neonatal. No todos los centros disponen de UCI neonatal ni de material necesario para realizar una atención inicial adecuada a estos recién nacidos, por lo que en estos casos será de vital importancia anticiparse al nacimiento, para realizar un traslado materno al centro de referencia con las suficientes garantías de seguridad tanto maternas como fetales. Se ha comprobado que la supervivencia de los nacidos pretérmino es mucho mayor si nacen en un centro dispuesto con UCI neonatal, que si nacen en otros centros y posteriormente son trasladados a un hospital de referencia.

1.5.5 TRANSPORTE NEONATAL

A la hora de plantearnos el traslado de una gestante de estas características a otro centro hospitalario, hay que tener en cuenta una serie de factores: el traslado es responsabilidad del equipo obstétrico que lo indica, por lo que hay que valorar el tiempo estimado antes de que se produzca el parto, el tiempo estimado de transporte, la disponibilidad de un vehículo adecuado, de cuna en UCI pediátrica del centro receptor y principalmente la no existencia de complicaciones agudas tanto maternas como fetales, que contraindiquen el desplazamiento. Por todo ello, aunque idealmente es mejor realizar el traslado de la gestante antes del nacimiento, esto no siempre es prudente o posible.

1.5.6 CONDUCTA EN LOS LÍMITES DE VIABILIDAD:

Los fetos nacidos entre la 22^o y la 26^o semana de gestación representan menos del 2% del total de nacidos. El límite inferior de viabilidad más aceptado está establecido en torno a las 24 semanas de gestación o los 500 gramos de peso.²⁹

En los últimos años han aumentado las tasas de supervivencia y disminuido el número de secuelas en los nacidos con bajo peso extremo. No obstante es importante a la hora de hablar del pronóstico neonatal, la infraestructura y especialización de cada centro. Ante el nacimiento de prematuros en semanas críticas de gestación, es fundamental informar de forma franca y clara a los padres, para que una vez asesorados por el equipo médico, se decida la actitud a tomar frente al parto y la reanimación neonatal.

La información debe incluir, en casos de gestaciones patológicas, los riesgos para la madre de continuar con la gestación, por ejemplo en los casos de preeclampsia severa o eclampsia. También se informará de los riesgos maternos en función de la vía de parto escogida, sobre todo en el caso de la realización de una cesárea.

En cuanto al neonato, se deberá informar de las posibilidades de supervivencia y secuelas a corto y largo plazo, basándonos en la casuística y especialización del centro en el que nos encontremos y ajustándolo por semana de gestación y peso fetal estimado.

En los casos en los que el parto se produce de forma muy rápida e inesperada, o se debe a la presencia de una complicación aguda materna o fetal, es posible que no de tiempo a realizar una información completa y detallada a la familia. En estos casos, la tendencia en nuestro centro es la de comenzar con la reanimación y posteriormente decidir, en función de la evolución del recién nacido y de la información y el consenso con las familias, si se interrumpen las medidas de soporte vital.

Por todo lo anteriormente expuesto, la asistencia a este tipo de partos plantea en ocasiones decisiones éticas, difíciles de tomar.

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología así como la Sociedad de Pediatría de Canadá realizaron una serie de recomendaciones sobre la asistencia al parto en los límites de la viabilidad⁴⁹. A modo de resumen:

Con edad gestacional menor a 22 semanas: se considera que el feto no es viable y las decisiones terapéuticas se basarán en la salud materna. La cesárea en estos casos sólo estaría justificada por indicación materna. Al recién nacido sólo se le aplicarán cuidados paliativos, salvo que se trate de un niño aparentemente viable por el riesgo de infraestimación de su edad gestacional. A las 22 semanas completas, la actitud es superponible.

Entre la 23^o y 24^o semanas completas de gestación: la supervivencia neonatal oscila de un 10% a cerca de 50% de los casos. Del 20-35% de los supervivientes presentaran secuelas como parálisis cerebral, hidrocefalia, retraso mental, ceguera o sordera. La cesárea suele realizarse por indicación materna. La decisión de reanimación se establece en función el estado del neonato.

Entre la 25^o y la 26^o semana completa de gestación: la tasa de supervivencia neonatal oscila del 50 al 80% de los casos. Del 10 al 25% de los supervivientes presenta lesiones a largo plazo. La decisión de la vía del parto dependerá del interés materno y fetal, aceptándose la cesárea en los casos de presentaciones anómalas y riesgo de pérdida del bienestar fetal. En cuanto al neonato, se intentará la reanimación salvo la presencia de anomalías incompatibles con la vida.

1.5.7 ASISTENCIA AL PARTO EN PRESENTACIÓN PODÁLICA

El parto pretérmino es uno de los factores más relacionados con las presentaciones de nalgas. Su frecuencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional, ya que la versión espontánea fetal suele producirse entre las 28 y las 32 semanas de gestación.

Según los datos recogidos por el Hospital de Cruces de Bilbao⁵⁰, la frecuencia de presentación podálica en este centro, entre los años 1987 y 1997, fue del 4,09%.

En función de la edad gestacional, un tercio de los nacidos de < 1.000 gramos y casi el 20% de los de 1.000-1.499 gramos se presentaron en podálica. Entre los nacidos de bajo peso (<2.500 gramos), la incidencia de presentaciones podálicas fue tres veces superior a los nacidos de > de 2.500 gramos. OR: 3,01 (IC 95%: 2,68-3,37).

En la mayoría de centros, como recomienda el protocolo de la SEGO sobre la asistencia al parto de nalgas, se recomienda la realización de una cesárea electiva cuando la edad gestacional es menor de 32 semanas ó con un peso fetal estimado menor a 1.500 gramos. Entre la 32ª y la 37ª semanas, la elección de la vía del parto debería seguir los mismos criterios que en las gestaciones a término⁵¹.

Los estudios realizados comparando la vía alta y el parto vaginal en los prematuros, arrojan resultados contradictorios. Existe mucha bibliografía al respecto, pero la mayoría de estudios son retrospectivos o con controles históricos, por lo que pueden presentar sesgos.

Main y col.⁵² hallaron una tasa de mortalidad mayor en los fetos con presentación podálica de menos de 1.500 gramos de peso nacidos mediante parto vaginal, un 58% vs 29% de los nacidos mediante cesárea. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Gravenhorts y col⁵³.

Suidan y col.⁵⁴ realizaron un estudio en 199 recién nacidos en presentación podálica, fruto de gestaciones simples, con peso al nacimiento comprendido entre 1.000 y 2.500 gramos. Compararon la supervivencia, la puntuación en el test de Apgar y la estancia hospitalaria de estos niños en función del tipo de parto. Hallaron que en el grupo de peso entre 1000-1.750 gramos, la supervivencia era mayor en los nacidos mediante cesárea comparándolo con el parto vaginal (74% vs 36%, $p < 0,01$). Sin embargo, en grupo de peso entre 1751-2.500 gramos, no existían diferencias significativas en cuanto a supervivencia y vía de parto utilizada. No se encontraron diferencias en cuanto a puntuación en test de Apgar y estancia hospitalaria, en ninguno de los grupos de peso, en función de la vía de parto escogida.

Otros estudios como los realizados por Westgren y col.⁵⁵ o Barret⁵⁶, tras ajustar los resultados para diferentes factores de confusión, no hallaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad y supervivencia neonatales, en función de la vía escogida para el parto.

1.6 REPERCUSION NEONATAL DE LA PREMATURIDAD

1.6.1 MEJORA DE LOS RESULTADOS ASISTENCIALES EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

En los últimos años se ha producido una mejora significativa de los resultados asistenciales de las unidades de neonatología en todo el mundo desarrollado.

Los avances en cuanto a técnicas de soporte vital, la posibilidad de utilización de sustancias terapéuticas como el surfactante o el óxido nítrico así como el mejor conocimiento acerca de cómo se produce la adaptación nutritiva a la vida extrauterina, han permitido mejorar la asistencia al recién nacido pretérmino.

Un punto clave es el de la administración a la gestante con amenaza de parto pretérmino de corticoides para la maduración pulmonar, disminuyendo la incidencia de la enfermedad de la membrana hialina. También son destacables las mejoras en el ámbito de la obstetricia, permitiendo detectar y corregir patologías maternas y fetales.

A pesar de todos estos avances, hemos de tener presente que la tasa de prematuridad lejos de disminuir va en aumento.

1.6.2 CONSECUENCIAS NEONATALES PRECOCES DE LA PREMATURIDAD

- ASFIXIA PERINATAL

La asfixia perinatal es debida a la hipoxia o isquemia en diversos órganos, acompañándose de acidosis láctica en los tejidos. Si está asociada a hipoventilación puede haber también hipercapnia.

La presencia de una encefalopatía neonatal precoz con disfunción de al menos otro órgano o sistema en un recién nacido con el antecedente de estado fetal no tranquilizador, acidosis metabólica perinatal ($\text{pH} < 7$ o un déficit de bases $\geq 12\text{mmol/l}$) y una puntuación de Apgar inferior a 4 a los 5 minutos, son sugestivas de asfixia perinatal.⁵⁷

En 1992, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en su Comité de Medicina Materno-Fetal, definieron los criterios con los que la hipoxia perinatal tiene posibilidades de causar déficit neurológico: acidosis metabólica o mixta con $\text{pH} < 7.00$, Apgar menor de 3 a los 5 minutos de vida, clínica neurológica en el período neonatal (convulsiones, coma, hipotonía) y disfunción de múltiples sistemas. En su ausencia no es posible concluir que hay asfixia perinatal.⁵⁸

La encefalopatía neonatal se trata de un síndrome clínico definido por la presencia de disfunción neurológica significativa durante la primera semana de vida, afecta aproximadamente a 3,8/1.000 recién nacidos a término y asocia una importante morbimortalidad neonatal, así como morbilidad neurológica a largo plazo.^{59,60}

- SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA / ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

Es la patología respiratoria más frecuente en el prematuro y se asocia a una elevada morbimortalidad. Su aparición es debida a la inactivación o falta de surfactante pulmonar (sustancia tensioactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alveolos), produciendo una atelectasia alveolar difusa, edema y lesión celular.

A partir de la semana 35 de gestación se considera que la síntesis de sustancias tensioactivas es suficiente para asegurar una adecuada adaptación pulmonar a la vida extrauterina (algunas excepciones son los hijos de madre diabética o neonatos con eritroblastosis), por lo que ésta enfermedad presenta una incidencia inversa a la edad gestacional, afectando al 60% de los menores de 28 semanas y a menos del 5% de los mayores de 34 semanas⁶¹.

Se recomienda el tratamiento materno con glucocorticoides si parece inminente el parto de un feto de menos de 34 semanas de gestación. El beneficio óptimo se observa 24 horas tras el inicio del tratamiento y continúa durante 7 días, aunque tratamientos de menos de 24 horas también mejoran el pronóstico fetal.

La corticoterapia materna favorece la producción de surfactante y la maduración pulmonar así como de otros órganos y tejidos fetales, disminuyendo la incidencia de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso y hemorragia intraventricular.

- HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR Y LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

La hemorragia intraventricular es la más común de las variedades de hemorragia intracraneal neonatal. Ocurre principalmente en el recién nacido pretérmino y su incidencia aumenta al disminuir la edad gestacional. Es poco frecuente en el recién nacido a término.

La incidencia varía desde un 25 al 50% de los recién nacidos de menos de 32 semanas. Ha disminuido en los últimos tiempos, debido al mejor manejo en las unidades de cuidados intensivos, a cifras entre un 18 al 20%.

La importancia de esta lesión no sólo está relacionada con su alta prevalencia sino también con la gravedad de sus complicaciones y secuelas neurológicas tardías severas. Según la literatura⁶², hay factores tanto maternos como del neonato que favorecen la aparición de esta patología. También la vía del parto es un factor importante a tener en cuenta.

Esta descrita la asociación de hemorragia intraventricular a patologías de la gestación como: hipertensión, diabetes, hemorragias agudas anteparto y corioamnionitis. Dentro de los factores asociados con el recién nacido pueden influir: los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base, problemas metabólicos y hemodinámicos, trastornos de la coagulación y patologías asociadas como la persistencia de ductus arterioso, la enfermedad de membrana hialina y el tipo de reanimación, entre otros.^{63,64}

El método diagnóstico de elección es la ecografía transfontanelar, que la clasifica según el sitio de la hemorragia y la presencia o ausencia de dilatación ventricular.

El pronóstico de las hemorragias de grado I o II, es bueno, muy similar al de un prematuro de la misma edad gestacional sin hemorragia. Las de grado III tienen una mortalidad menor al 10% y del 30 al 40% presentaran trastornos cognitivos o motores. La hemorragia grado IV tiene una mortalidad cercana al 80% y de los supervivientes, un 90% tienen secuelas neurológicas cognitivas y motoras.

La leucomalacia periventricular es la necrosis de la sustancia blanca próxima a los ventrículos laterales. Las áreas necróticas se transforman en quistes de dos a cuatro semanas después, para ser finalmente sustituidas por una proliferación astrocitaria al cabo de unos meses. La incidencia de esta patología oscila del 3 al 9% en los neonatos de menos de 32 semanas y tiene una incidencia máxima por debajo de las 28 semanas de edad gestacional.

En el pronóstico a largo plazo de estos niños hay que tener en cuenta el grado de la lesión y su localización. Es recomendable realizar un seguimiento del desarrollo mental y motor de estos pacientes, al menos hasta el ingreso escolar y efectuar siempre la evaluación visual en todos los prematuros con esta patología.

- **INFECCIÓN DE INICIO PRECÓZ**

Los factores fundamentales que implican riesgo obstétrico de infección y que deben ser investigados en la anamnesis son: la presencia en el canal del parto de gérmenes transmisibles verticalmente y con capacidad patógena para madre, feto y/o recién nacido, la amenaza de parto prematuro, la rotura patológica de las membranas ovulares y la sospecha clínica de corioamnionitis.

A través del canal del parto pueden transmitirse infecciones tanto víricas (citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis B, parvovirus, virus del herpes simple) como bacterianas (*Streptococo agalactiae*, *Streptococo pneumoniae*, *Escherichia coli*, enterococos, etc.)

De especial importancia en nuestro medio será la profilaxis de la infección por *Streptococcus agalactiae*, estreptococo betahemolítico del grupo B (EGB). Hasta un 18% de las gestantes a término presentan colonización vagino-rectal de esta bacteria. De cada 100 gestantes colonizadas, nacerán colonizados el 42-72% de los recién nacidos (cultivos superficiales positivos), pero únicamente un 1-2% desarrollarán enfermedad invasiva. La coexistencia de otros factores de riesgo (parto prematuro, sospecha de corioamnionitis, bolsa rota más de 18 horas antes del expulsivo), eleva la tasa de enfermedad invasiva hasta el 10-15%.

En España, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), la Sociedad Española de Neonatología (SEN), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), han consensuado unas recomendaciones para unificar los criterios de actuación en relación con la profilaxis de la transmisión vertical del EGB.

Estas recomendaciones se encuentran recogidas en el reciente protocolo elaborado: “Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones Españolas revisadas en 2012”. Según estas recomendaciones se deberá ofrecer profilaxis a⁶⁵:

1. Todas las mujeres colonizadas, independientemente de la edad gestacional en que se presente el parto y de la existencia o no de factores de riesgo.
2. Si durante la gestación se ha detectado bacteriuria por EGB.
3. Si existe el antecedente de un hijo previo afecto de septicemia por EGB.
4. Cuando no se conozca el estado de colonización se realizará profilaxis en todos los partos que se produzcan antes de la 37ª semana de gestación ó en los que se detecten factores de riesgo tales como: fiebre intraparto (superior a 38° C) y/o rotura de las membranas ovulares de duración superior a 18 horas, independientemente de cuál sea la edad gestacional.

Se recomienda aplicar desde el inicio de la dinámica de parto o la rotura de las membranas ovulares una de las siguientes pautas: Penicilina G sódica, 5 millones de UI por vía intravenosa, seguidas de 2,5 millones de UI cada 4 horas hasta el expulsivo o bien: Ampicilina: 2 gramos intravenosos seguidos de 1 gramo cada 4 horas hasta el expulsivo. En caso de alergia conocida a los betalactámicos se recomienda utilizar: Clindamicina, 900 mg intravenosos cada 8 horas o Vancomicina 1g/12 horas hasta el parto.⁶⁶

En el recién nacido pretérmino, la incidencia de septicemia bacteriana es mayor. Se cree que aproximadamente el 25% de los partos prematuros se deben a factores infecciosos⁶⁷, por lo que tendrá especial interés realizar un frotis vaginal y rectal en las gestantes con amenaza de parto pretérmino, al ingreso en el Servicio de Obstetricia.

La existencia de una corioamnionitis, suele acompañarse de diferentes signos maternos (fiebre, leucorrea maloliente, hiperexcitabilidad uterina a veces asociada a dolor, leucocitosis y desviación izquierda en el recuento y fórmula leucocitarios) y/o fetales (taquicardia fetal mantenida, pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, signos de sufrimiento fetal). Ante la sospecha de este cuadro, estará indicada la finalización inmediata de la gestación y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado.

Otro factor asociado a un incremento de infección es la rotura prematura de las membranas ovulares. La rotura de estas membranas se produce normalmente después del inicio del trabajo de parto, en la gestación a término (>37 semanas).

Una vez producida la rotura de las membranas ovulares los gérmenes presentes en el canal genital son capaces, si transcurre el suficiente tiempo, de ascender y colonizar/infectar la cavidad uterina e incluso al feto. Aunque no hay que olvidar que en ocasiones la infección es la causa y no la consecuencia de la rotura prematura de las membranas (RPM). Por todo lo expuesto anteriormente, en los casos de RPM está indicada la administración de antibioterapia, al menos durante la primera semana de ingreso hospitalario.⁶⁸

1.6.3 CONSECUENCIAS NEONATALES TARDÍAS DE LA PREMATURIDAD

- PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

Un 21,3% de los menores de 1.500g y hasta un 38% de los menores de 750 g registrados durante el año 2003 en la base de datos de la Sociedad Española de Neonatología, presentaron un ductus arterioso persistente (DAP) sintomático.

Otras series refieren hasta un 44% de DAP en menores de 1.500 g⁶⁹. En el momento actual existe una mayor supervivencia de niños menores de 28 semanas, debida al empleo generalizado de esteroides prenatales y la existencia de nuevos tratamientos como la administración de surfactante exógeno y la ventilación de alta frecuencia.

La confirmación diagnóstica se realiza por ecocardiografía, que permite ver y medir el tamaño del ductus arterioso⁷⁰.

- ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un síndrome de necrosis intestinal aguda de etiología desconocida. La mayoría de los autores están de acuerdo en que la enfermedad es el resultado final de un proceso multifactorial en un huésped predispuesto y que la vía final está producida por una cascada inflamatoria.

La incidencia de este síndrome se estima del 1 al 3 por 1.000 de los recién nacidos vivos y del 1 al 7,7% de los recién nacidos ingresados en unidades neonatales.

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante, con un aumento de la incidencia en el grupo de los menores de 1.500 gramos de un 2 al 10%, según los hospitales.

La edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas, con un peso medio al nacimiento de 1.460 gramos. Más del 90% de los neonatos han recibido alimentación previa al inicio de la enfermedad.

La mayor parte de los casos de ECN se presentan de manera esporádica. Sin embargo también aparecen brotes epidémicos con características algo diferentes, como mayor peso al nacimiento, menor número de complicaciones y tasa inferior de mortalidad. Factores como el sexo, la raza, geografía, clima y estación no parecen estar implicados en la incidencia o curso de esta patología.

La mortalidad global del cuadro es del 9-28%, independientemente del tratamiento médico o quirúrgico. La mortalidad está relacionada con la edad gestacional, siendo hasta del 45% en nacidos de menos de 1.500 gramos y del 40-100% de los que pesan menos de 750 gramos⁷¹.

La ECN se presenta con signos y síntomas digestivos y sistémicos. El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia alimentaria en un niño prematuro, con buena evolución hasta ese momento. Para el diagnóstico y seguimiento del cuadro la radiografía de abdomen tiene especial importancia. En etapas iniciales, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos. La neumatosis intestinal aparece hasta 95% de los casos y es patognomónico de la enfermedad, no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad pero si con su extensión.

Ante la sospecha de esta patología se debe comenzar con tratamiento médico y monitorización estrecha, debido a la progresión rápida del cuadro. El tratamiento médico consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, nutrición parenteral, antibioterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y/o electrolíticas que puedan estar presentes. En los casos más avanzados es preciso realizar un tratamiento quirúrgico, aunque a veces, la elección del momento adecuado para practicarlo es difícil de precisar. Idealmente se debería intervenir cuando se ha producido una gangrena intestinal pero todavía no existe perforación ni peritonitis secundaria.

Las secuelas que pueden presentar los afectos de esta patología incluyen estenosis, fístulas entéricas, síndrome del intestino corto, malabsorción y diarrea crónica, pérdidas hidroelectrolíticas con deshidratación, hepatitis o colestasis. Las secuelas metabólicas incluyen fallo de medro, enfermedad ósea metabólica y problemas del sistema nervioso central, sobre todo en prematuros de muy bajo peso al nacimiento.

En la prevención de la enfermedad será fundamental la administración prenatal de esteroides, así como las estrategias profilácticas del parto pretérmino.

- **DISPLASIA BRONCOPULMONAR / NEUMOPATÍA CRÓNICA**

La displasia broncopulmonar fue descrita por primera vez por Northway en 1967 en un grupo de recién nacidos con enfermedad de la membrana hialina que recibieron ventilación mecánica⁷².

Inicialmente se pensó que las causas estaban relacionadas con las presiones altas del respirador (barotrauma) y con las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado⁷³.

La descripción clásica de Northway se observaba habitualmente en lactantes que habían sufrido un síndrome de dificultad respiratoria grave, antes de la introducción mundial del tratamiento con el surfactante exógeno.

A medida que han mejorado los cuidados neonatales que permiten la supervivencia de recién nacidos más inmaduros, ha surgido un nuevo tipo de neumopatía crónica del recién nacido. Muchos son los estudios que documentan que el uso de altas frecuencias de ventilación y niveles elevados de oxígeno aportan ventajas escasas o nulas a los recién nacidos y que pueden ser incluso perjudiciales.⁷⁴⁻⁷⁸

En cuanto el tratamiento de esta patología, la farmacoterapia de la neumopatía crónica está muy poco desarrollada. Es importante mantener a los lactantes libres de infecciones por el VRS, así como usar de forma pragmática los tratamientos inhalados con broncodilatadores, corticoides u otros medicamentos, cuando existen síntomas.

Es necesario realizar estudios clínicos a largo plazo bien planteados que ayuden a decidir el valor de los fármacos respiratorios para prevenir los síntomas recurrentes y mejorar la calidad de vida en estos lactantes de alto riesgo.⁷⁹

- RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD

La retinopatía del prematuro, descrita por primera vez en 1942, es una anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo que ocurre en niños prematuros. Se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente, lo que a veces conduce a trastornos visuales graves y ceguera.

Cerca del 4-5 % de los supervivientes de menos de 1.000 g son legalmente ciegos y un porcentaje más elevado sufre alteraciones visuales significativas. El problema es más frecuente y grave en los niños nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas (24-27 semanas) y con muy bajo peso al nacimiento (menos de 800 g).

Hasta la fecha no existe ninguna "curación" completamente eficaz de la retinopatía del prematuro, ni tampoco ningún tratamiento para detener su progresión hacia las formas más graves. La crioterapia se utilizó en épocas anteriores para el tratamiento, pero el método preferido en la actualidad es la terapia con láser.

El estudio CRYO-ROP⁸⁰ es uno de los ensayos a mayor escala publicado para investigar la incidencia de la retinopatía del prematuro. Este estudio incluyó a los nacidos en Estados Unidos entre enero de 1986 y noviembre de 1987, la incidencia descrita en niños de menos de 1.251g fue del 66 %.

En España, según los resultados de la base de datos SEN1500, que ha recogido información de 59 hospitales en el año 2005, de los recién nacidos con peso al nacer $\leq 1.500\text{g}$ a los que se realizó control oftalmológico antes del alta hospitalaria ($n=1.864$), 4,1% recibieron fotocoagulación con láser, siendo los porcentajes por grupos de peso: 17,3 % entre 501 y 750g; 6,5 % entre 751 y 1.000g; 2,6 % entre 1.001 y 1.250g, y 1,1 % entre 1.251 y 1.500g, con resultados muy similares en los 4 años anteriores⁸¹.

En un trabajo realizado por el Hospital Universitario La Paz de Madrid⁸², entre los 920 nacidos de $\leq 1500\text{g}$ desde el año 2000, solamente un caso con peso al nacer superior a 1.000g precisó tratamiento con láser. Los pacientes que precisaron tratamiento en los últimos 5 años, tenían una edad gestacional de $25,3 \pm 1,4$ semanas y un peso de $756 \pm 158\text{g}$.

La retinopatía del prematuro es un grave problema sanitario y social que afecta a países enteros. Sería importante que los neonatólogos y oftalmólogos establezcan programas de monitorización y control adaptados a la realidad de su entorno y, conjuntamente con las autoridades sanitarias, implementen medidas que contribuyan a minimizar el impacto de esta patología.

- **INFECCIÓN NOSOCOMIAL**

En el periodo neonatal estas infecciones condicionan un aumento importante de la morbi-mortalidad, aumentan la estancia media hospitalaria y el gasto sanitario de forma considerable.

La incidencia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos neonatales varía ampliamente de unas unidades a otras, oscilando del 20 al 40% según los autores.

La manifestación más frecuente es la septicemia (30-50% de las infecciones nosocomiales), seguida de la neumonía, infecciones gastrointestinales, oftálmicas, de los oídos, nariz, faringe y cutáneas.

La sepsis neonatal es un problema muy importante en las unidades de neonatología y es inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional al nacimiento.

En España, según los datos aportados por el Grupo de Hospitales Castrillo, la incidencia de sepsis de transmisión vertical es de 2,5 por 1.000 recién nacidos vivos y la de sepsis nosocomial del 2,1% de los ingresos en unidades neonatales, con una mortalidad del 8,7 y el 11,8% respectivamente^{83,84}. Cifras similares a las de otros países desarrollados y muy inferiores a países en vías de desarrollo⁸⁵.

Los gérmenes responsables, también pueden variar de una unidad a otra, pero fundamentalmente se suelen tratar de bacilos gram negativos (*Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* y enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*), cocos gram positivos (*Estafilococo aureus* y *epidermidis*), enterococos, hongos y virus.

La realización sistemática de cultivos vagino-rectales para la detección de gestantes portadoras del *Estreptococo agalactiae* ha contribuido notablemente a la disminución de infecciones neonatales producidas por este germen.

En un estudio realizado en el Hospital Virgen del Camino de Pamplona⁸⁶, se estudió cuales fueron los gérmenes responsables de infección nosocomial entre 1996 y 1999. Según los datos recogidos en el Informe epidemiológico de la Infección Hospitalaria emitido por la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital, los microorganismos más frecuentes fueron los gram positivos, con un predominio del *Estafilococo aureus*, seguidos por los gram negativos entre los que destaca la *Pseudomona aeruginosa* que permanece prácticamente invariable en los 4 años, y la *Escherichia coli* que va en ascenso.

Los factores de riesgo son múltiples: la colonización bacteriana en el canal del parto, los procedimientos invasivos como los catéteres umbilicales o centrales, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, la utilización de sondajes así como la administración de fluidos y nutrición parenteral.

Hay que tener en cuenta que tanto el personal sanitario como los familiares de los neonatos pueden ser portadores de enfermedades, por lo que en estas unidades será fundamental extremar las medidas de asepsia.

A nivel del propio paciente, los principales factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, ya que la inmadurez del sistema inmune y la insuficiente transmisión transplacentaria de inmunoglobulinas maternas, hace más difícil la lucha frente a los agentes patógenos, sea cual sea la vía de entrada.

1.7 FACTORES PREDICTORES DEL PARTO PRETÉRMINO

1.7.1 FACTORES PREDICTORES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Los factores predictores del parto pretérmino pueden dividirse en primarios y secundarios.

Los factores primarios incluyen la mayoría de los factores de riesgo conocidos para el parto pretérmino (antecedentes personales, patologías maternas o fetales, condiciones socio-económicas) y pueden ser utilizados para estimar el riesgo basal de parto prematuro. La prevención primaria, modificando los factores de riesgo, puede ayudar a disminuir la incidencia del parto pretérmino.

Los factores predictores secundarios del parto pretérmino incluyen signos, síntomas y hallazgos en las gestantes que aumentan el riesgo de parto prematuro.

En el diagnóstico precoz de una patología se debe identificar una entidad ya existente (enfermedad), mientras que para los factores de riesgo se busca identificar una característica concreta (factor de riesgo) que sabemos está relacionada con la probabilidad de padecer la enfermedad. Esta diferencia, aparentemente sutil, separa la *prevención primaria* o prevención de la aparición de enfermedad, de la *prevención secundaria* o detección de la enfermedad aún no manifiesta⁸⁷. La **Figura 11** muestra las diferentes etapas de la historia natural de una enfermedad.

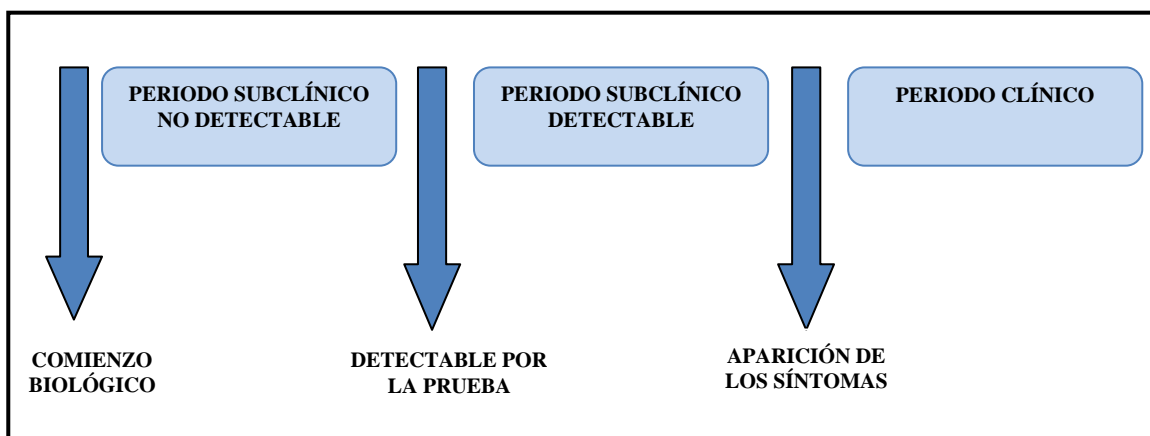


Figura 11. Etapas de la historia natural de la enfermedad

- PRUEBAS DE CRIBADO

El cribado ó screening es una estrategia de detección precoz de la enfermedad, precursores de la enfermedad ó susceptibilidad a padecer una enfermedad en personas que no presentan ningún signo de la misma.

El objetivo final de los programas de cribado es el de disminuir el impacto que un determinado agente causal de una enfermedad puede tener sobre una población. Las pruebas de cribado han de cumplir varios requisitos: su aplicación ha de estar de acuerdo con la medicina basada en la evidencia y los beneficios potencialmente atribuidos han de ser mayores que los riesgos, costes y molestias derivadas de su aplicación.

A la hora de seleccionar un programa de cribado hay que tener en cuenta una serie de criterios:

Criterios dependientes de la enfermedad:

- El proceso debe ser lo suficiente prevalente o grave. Debe poseer un efecto deletéreo significativo sobre la calidad o cantidad de vida.
- Es necesario conocer la historia natural de la enfermedad.
- El tratamiento de la enfermedad en el estado presintomático, debe disminuir la mortalidad en mayor medida que el tratamiento después de las manifestaciones clínicas.

Criterios dependientes del test:

- La prueba debe tener una fácil aplicación
- Poseer un coste razonable dentro de los programas sanitarios.
- Tiene que ser inocuo para la población y aceptable para la mayoría de personas.
- Debe poseer confiabilidad y exactitud.
- Validez: capacidad del test de medir lo que realmente deseamos conocer. Se expresa habitualmente en términos de sensibilidad y especificidad.

- Sensibilidad: probabilidad de que un individuo enfermo tenga un test positivo. Indica la proporción del total de enfermos que el test es capaz de detectar.
- Especificidad: probabilidad de que un individuo sano tenga un test negativo. Indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo del test.
- Valor predictivo positivo: proporción de verdaderos positivos entre aquellos que han sido identificados como positivos en una prueba de test.
- Valor predictivo negativo: proporción de verdaderos negativos entre aquellos que han sido identificados como negativos en un test.
- Tasa de falsos positivos: probabilidad de que a un individuo sano se le clasifique como enfermo.
- Tasa de falsos negativos: probabilidad de que un individuo estando enfermo sea clasificado como sano.
- Razón de probabilidad positiva (*Likelihood ratio*): Compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado positivo comparado con la probabilidad de que el resultado positivo se presente en un individuo sano.

Criterios dependientes de la población diana:

- El riesgo de ser afectado por la enfermedad debe ser alto.
- La información demográfica de la comunidad debe estar disponible.
- La población debe sentir la necesidad de programas de salud pública.

1.7.2 DINÁMICA UTERINA Y EXPLORACIÓN VAGINAL

El trabajo de parto se define por la presencia de contracciones uterinas dolorosas y repetitivas, que llevan a cambios progresivos del cuello uterino y que permiten el descenso y nacimiento del recién nacido en un momento dado. El trabajo de parto pretérmino es cuando dicho proceso se produce antes de la 37 semana de gestación.

El diagnóstico precoz de la amenaza de parto pretérmino y del parto pretérmino es difícil, ya que puede presentarse inicialmente con signos y síntomas leves, que además pueden darse en gestaciones normales.

La presencia de contracciones uterina regulares junto con las modificaciones cervicales son los criterios clínicos más utilizados para el diagnóstico de la amenaza del parto prematuro. Es muy complicado diferenciar el trabajo de parto verdadero y el falso. Pruebas de estudios con placebo de tocolíticos muestran que entre el 25 y el 75% de las gestantes con sospecha de trabajo de parto pretérmino, presentarán un parto a término⁸⁸.

Las contracciones uterinas son un síntoma inespecífico y poco sensible del trabajo de parto pretérmino. En las primeras 20 semanas de gestación, la actividad contráctil del útero es de baja intensidad, pero posteriormente y hasta el término, se produce un aumento considerable de la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas. Entre gestantes se puede observar una variación significativa tanto en el número de contracciones como en la percepción de las mismas.

La sensibilidad de las contracciones uterinas (4 o más en una hora) en la predicción del parto pretérmino, dentro de los siguientes 7-14 días, es de un 50% aproximadamente en gestantes con menos de 3cm de dilatación cervical⁸⁹. La presencia de contracciones no significa necesariamente que se active el mecanismo del parto, por lo que su hallazgo tiene poca sensibilidad y especificidad para predecir el trabajo de parto pretérmino.

En un estudio multicéntrico⁹⁰ realizado en Estados Unidos entre 1994 y 1996, incluyendo a 306 mujeres entre 22 y 24 semanas de gestación, se evaluó mediante monitorización externa la presencia de contracciones uterinas.

El registro se realizó dos veces por día, dos días a la semana desde la inclusión en el estudio hasta el parto ó las 37 semanas. Se vio que el número de contracciones fue significativamente mayor en las mujeres con parto pretérmino. Sin embargo esta información es insuficiente para demostrar la utilidad clínica del tocodinómetro en domicilio para programas de prevención de prematuridad. Además esta medida podría dar lugar a un sobrediagnóstico y como consecuencia un sobretratamiento.

El tacto vaginal, a pesar de formar parte de la exploración obstétrica de rutina, es un mal predictor de la evolución de las gestantes con una amenaza de parto prematuro. Se trata de una exploración subjetiva, con limitaciones y riesgos potenciales. Puede existir una gran variabilidad interobservador que disminuye su validez como prueba diagnóstica.

Los mejores predictores clínicos del parto pretérmino, entre las 24 horas y los 7 días en gestantes con amenaza de parto prematuro son: la dilatación cervical inicial de 3 o más centímetros, el acortamiento cervical de más del 80%, la presencia del sangrado vaginal y la ruptura de membranas.⁹¹

Parece por tanto necesario encontrar nuevos métodos diagnósticos, de aplicación sencilla y con unos costes económicos razonables, que mejoren la precisión diagnóstica de la amenaza del parto prematuro, reduciendo los ingresos y tratamientos tocolíticos innecesarios, sin incrementar los porcentajes de prematuridad o reingreso debido a síntomas recurrentes.

Existe bibliografía⁹²⁻⁹³ con respecto a nuevas pruebas diagnósticas de la amenaza del parto pretérmino. Los dos métodos más estudiados y con una mayor seguridad y mejor capacidad predictiva son:

- El Test de fibronectina.
- La medida de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal.

1.7.3 TEST DE FIBRONECTINA FETAL

1.7.3.1 ORIGEN Y FUNCIÓN DE LA FIBRONECTINA FETAL

Diversas sustancias se han involucrado como factores que ayudan a establecer el diagnóstico o predicción del parto prematuro, algunas de ellas son: activina, inhibina, folistatina, fibronectina, colagenasa, inhibidores titulares de las metaloproteinasas, phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1, interleukinas 6,8 y factor de necrosis tumoral alfa. De todas ellas, la sustancia que mayor atención ha recibido es la fibronectina⁹⁵.

La fibronectina oncofetal, más comúnmente denominada fibronectina fetal, es una glicoproteína de elevado peso molecular, aproximadamente 500.000 dalton, que se sintetiza por el trofoblasto. A diferencia de otras fibronectinas, la fibronectina fetal se caracteriza por tener una secuencia peptídica altamente glicosilada (fragmento IIICS) en posición carboxi-terminal de la subunidad A. Según Matsuura y col., este fragmento puede identificarse mediante el anticuerpo monoclonal FDC-6⁹⁶.

En condiciones normales la fibronectina fetal se encuentra elevada en las secreciones cervico-vaginales durante las primeras 24 semanas de embarazo, debido al proceso de la placentación y por la fusión incompleta de membranas fetales con la decidua. Entre las 24 y 34 semanas, en embarazos normales, disminuye. La detección de esta glicoproteína entre las 24 y 34 semanas de gestación se asocia a un incremento de riesgo de parto pretérmino tanto en gestantes sintomáticas⁹⁷⁻⁹⁸ como asintomáticas⁹⁹⁻¹⁰⁰.

En gestantes con rotura prematura de membranas (RPM) también es posible la detección de niveles significativos de fibronectina, por lo que en casos de sospecha de RPM, también podría utilizarse como test diagnóstico.

1.7.3.2 TÉCNICA PARA LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Para conseguir una muestra adecuada colocaremos un espéculo y con un aplicador estéril, diseñado para tal fin, obtendremos secreciones cervicovaginales del fondo de saco vaginal posterior o exocérvix. El proceso de recogida debe ser suave.

Las muestras se deben obtener antes de realizar una exploración cervical digital o de manipular el cuello uterino ya que estas exploraciones pueden dar lugar a resultados falsamente positivos. Otros factores que pueden aumentar los falsos positivos son: la presencia de sangre en vagina y las relaciones sexuales en las 24 horas previas a la realización de la prueba. Hay lubricantes vaginales o desinfectantes que por el contrario pueden aumentar los falsos negativos.

El análisis de la muestra puede realizarse por métodos cuantitativos basados en la técnica de ELISA en laboratorio y/o semicuantitativos, con técnicas colorimétricas. Este último análisis tiene la ventaja de ser más rápido a la vez que presenta resultados superponibles a los obtenidos en laboratorio por ELISA¹⁰¹.

La búsqueda de fibronectina es una prueba no invasiva y simple, aprobada en 1995 por la FDA de EEUU para la detección de gestantes en riesgo de desencadenar trabajo de parto pretérmino. Existe consenso en considerar un punto de corte con niveles de fibronectina ≥ 50 ng/ml para considerar positiva la prueba.

En nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, se utiliza la prueba, Quik Check fFN de Adeza Biomedical® para la detección cualitativa de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales, (los reactivos y descripción de cómo realizamos la prueba se detallarán en el apartado de material y métodos).

1.7.3.3 UTILIDAD EN LA PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES ASINTOMÁTICAS

En un estudio realizado con más de 3.000 gestantes en Estados Unidos por Goldenberg y col.¹⁰², se encontró aproximadamente un 4% de positividad para fibronectina vaginal entre las 24 y 34 semanas de gestación. Las gestantes con resultado positivo, presentaron en el 65% de casos trabajo de parto prematuro antes de las 28 semanas. Este estudio aportó las siguientes conclusiones: La fibronectina es de mayor utilidad para la predicción del parto pretérmino precoz (<28 semanas) que del tardío (>35 semanas). Predice mejor el parto pretérmino en los primeros días tras la realización del test (dentro de los 7-14 días) que transcurridos periodos más largos de tiempo.

Los resultados de este estudio presentaron un valor predictivo positivo bajo (17,1% de parto en las cuatro semanas siguientes con un test positivo). A pesar de ello, el riesgo relativo asociado a una test positivo en una gestante sin síntomas señalaba que tiene casis 60 veces más probabilidad de dar a luz un pretérmino en las siguientes cuatro semanas. Además, de todos los factores incluidos en el estudio, la fibronectina fue el predictor independiente más potente de parto pretérmino.

Existen varios estudios con menor tamaño muestral en los que se valoró la utilidad de la fibronectina para predecir el parto pretérmino en mujeres asintomáticas (**Tabla 9**). La mayoría hallaron un riesgo relativo de 5 o mayor para el parto pretérmino en gestantes con resultado positivo de fibronectina con respecto a las gestantes con un resultado negativo.

Tabla 9. Predicción del parto pretérmino en mujeres asintomáticas

Autor	Año	Tasa de PP espontáneo (%)	n	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RR
Leeson ¹⁰¹	1996	32,5	40	54	85	64	79	3,1
Naegeotte ¹⁰⁵	1994	31,0	87	93	52	46	94	7,6
Lockwood ¹⁰⁰	1993	11,4	429	57	84	31	94	5,0
Hellemans ¹⁰⁶	1995	7,5	133	60	85	25	96	6,8
Greenhagen ¹⁰⁷	1996	7,4	108	63	84	24	97	6,9
Faron ¹⁰⁸	1997	9,7	155	27	96	40	92	5,3
Inglis ¹⁰⁹	1994	15,1	73	18	82	15	85	1,0

PP: parto pretérmino; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RR: riesgo relativo.

En ocasiones los resultados de los estudios acerca de este tema son difíciles de comparar debido a que los diseños, metodología y poblaciones estudiadas son diferentes. Para salvar estas dificultades se han publicado varios metaanálisis como el de Honest y colaboradores¹¹⁰, que incluye la revisión de 64 artículos, 28 de los cuales estudiaron gestantes asintomáticas. La valoración de los resultados se efectuó por un cálculo de probabilidad (*likelihood ratio*) para un test positivo o negativo.

Este trabajo reveló que la precisión del test no depende del método de análisis utilizado, la frecuencia de realización de la prueba, semana de gestación al realizar la prueba o de su realización en población general o con factores de riesgo. Los resultados globales de esta revisión se exponen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resultados globales en la predicción del PP mediante detección de Fibronectina¹¹⁰.

Grupo de estudio	Razón de Probabilidad (IC 95%)	
	Test positivo	Test negativo
Asintomáticas		
< 34 semanas	4,01 (2,93-5,49)	0,78 (0,72-0,74)
< 37 semanas	2,94 (2,47-3,50)	0,52 (0,44-0,62)
Sintomáticas		
7-10 días	5,42 (4,36-6,74)	0,25 (0,20-0,31)
< 34 semanas	3,64 (2,32-5,73)	0,32 (0,16-0,66)
< 37 semanas	3,27 (2,74-3,92)	0,48 (0,41-0,56)

PP: Parto pretérmino

1.7.3.4 APLICACIÓN CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE FIBRONECTINA FETAL EN GESTANTES ASINTOMÁTICAS PARA PREDICCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO

Como una prueba de detección o cribado es útil sólo si se dispone de una intervención eficaz para aminorar el riesgo en gestantes con resultado positivo, el valor de las pruebas de detección de fibronectina fetal en embarazadas es incierto ya que hasta ahora no disponíamos de una intervención eficaz para disminuir el riesgo de parto pretérmino en gestantes con resultados positivos, por lo que no se recomendaba su uso sistemático en gestantes con bajo riesgo.

No obstante, en los últimos años la terapia con progesterona o el uso de pesarios en gestantes asintomáticas con cérvix acortados parece disminuir el parto pretérmino y la mortalidad perinatal. Estos datos podrían dar cierta utilidad al uso de la prueba de fibronectina en gestantes asintomáticas.

El screening en gestantes con factores de riesgo de parto pretérmino podría estar justificado para identificar las mujeres con un bajo riesgo de prematuridad en el embarazo actual, pudiendo así evitar tratamientos e ingresos hospitalarios innecesarios, realizando una mejor utilización de los recursos sanitarios.

1.7.3.5 APLICACIÓN CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE FIBRONECTINA FETAL EN GESTANTES SINTOMÁTICAS PARA PREDICCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO

En 1997, Peaceman y col.⁸⁹ publicaron uno de los estudios más extensos sobre la relación entre fibronectina fetal y parto pretérmino en gestantes sintomáticas. En este estudio se obtuvieron muestras para el estudio de fibronectina en 763 gestantes con diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino. Un 20% de las gestantes incluidas presentaron resultados positivos en la prueba de fibronectina fetal (n=150).

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo de la prueba fueron analizados a los 7 y 14 días postest y para la predicción del parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación. Los resultados se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resultados del estudio de Peaceman y col. en gestantes sintomáticas⁸⁹.

Días posttest	Sensibilidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RR
7 días	90	13,4	99,5	25,9
14 días	88,5	16,2	99,2	20,4
Parto < 37 semanas	44	43	84,5	2,9

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RR: Riesgo relativo.

Otros estudios acerca de la capacidad de predicción de la fibronectina del parto pretérmino en gestantes sintomáticas se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Predicción del parto pretérmino en gestantes sintomáticas

Estudio	Año	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Lockwood ¹⁰⁰	1991	82	82	83	81
Inglis ¹⁰⁹	1994	44	90	78	69
Iams ⁹⁰	1995	44	86	60	76
Barnitcki ⁹⁹	1996	70	92	85	82

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Tekesin y colaboradores¹¹¹ realizaron una investigación en 2005 donde se evaluó la efectividad de la fibronectina para predecir el parto pretérmino, utilizando un test semicuantitativo basado en técnicas colorimétricas para el análisis de la muestra. Incluyeron gestantes con sintomatología de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación, obteniendo 170 muestras. Los resultados se evaluaron a los 7, 14 y 21 días tras la realización del test (**Tabla 13**).

Tabla 13. Estudio de Tekesin y col: predicción del PP en gestantes sintomáticas¹¹¹.

Días posttest	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
7 días	81,8	76,7	19,6	98,4
14 días	87,5	79,2	30,4	98,4
21 días	77,3	80,4	37	96

PP: parto pretérmino; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

El estudio concluye que el test de fibronectina es eficaz en la predicción del riesgo del parto prematuro, en gestantes sintomáticas, a los 7, 14 y 21 días desde la realización de la prueba y que estos resultados son superponibles a los obtenidos en laboratorio por técnica de ELISA, con un nivel de evidencia III.

Aunque la mayoría de la bibliografía publicada (incluidos algunos metanálisis)^{110,112} han encontrado un riesgo relativo aumentado de parto pretérmino en gestantes con un resultado positivo de la prueba de fibronectina, existen estudios con resultados discrepantes, como el publicado por Jean-Luc Voluménie¹¹³ y col. en 2001. Estos analizaron un grupo de 178 gestantes y hallaron que la prueba de fibronectina no pudo discriminar al subgrupo de gestantes sintomáticas que parieron prematuramente. En esta serie, el valor pronóstico de la prueba de fibronectina fetal no fue superior al de las variables clínicas.

Como hemos visto en los diferentes estudios, el test de fibronectina tiene un alto valor predictivo negativo. Es un indicador de parto pretérmino que puede permitirnos discriminar entre verdadero y falso, permitiendo adoptar conductas racionales en base a los resultados. Pacientes con test de fibronectina negativos, pueden beneficiarse de la no administración de tratamientos innecesarios y en ocasiones peligrosos, así como evitar ingresos hospitalarios.

López y col.¹¹⁴, encontraron un uso menor de fármacos y una duración menor del tiempo de ingreso hospitalario en pacientes con fibronectina negativa, en comparación con las gestantes con fibronectina positiva.

Joffe¹¹⁵ reportó también menos ingresos y una menor prescripción de tocolíticos en las gestantes con fibronectina fetal negativa, con un ahorro significativo y sin impacto negativo en los resultados neonatales.

Giles¹¹⁶, en un estudio realizado en Australia, obtuvo una reducción del 90% en los traslados a centros de tercer nivel de atención perinatal, cuando el resultado de la fibronectina fue negativo, con una disminución importante de los costes sanitarios.

No obstante, también existen estudios como el de Grobman y col.¹¹⁷, en gestantes con sintomatología de amenaza de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación, a las que se realizó test de fibronectina y posteriormente se randomizó en dos grupos. En uno de ellos se disponía de los resultados del test de fibronectina y en el otro grupo no. Los resultados de este estudio muestran que no hubo diferencias con respecto al número de ingresos hospitalarios, uso de tocolíticos o el total de costes sanitarios entre el grupo en el que se disponía de los resultados del test de fibronectina y el grupo en el que no se disponía de los resultados.

1.7.4. MEDICIÓN ECOGRÁFICA DE LA LONGITUD CERVICAL

1.7.4.1 COMPARACIÓN CON EL EXAMEN DIGITAL

De forma tradicional, la evaluación cervical se ha realizado mediante exploración digital. Esta exploración presenta una serie de riesgos y limitaciones así como una gran variabilidad interexplorador.

Un estudio realizado en siete países europeos¹¹⁸ (Italia, España, Portugal, Irlanda, Hungría, Dinamarca y Bélgica) evaluó el beneficio de realizar un tacto en cada control prenatal en mujeres sin riesgo de prematuridad, no encontrando diferencias significativas entre el grupo al que se le realizó examen digital en todas las consultas y el grupo control, que recibió un examen como promedio durante todo su embarazo. De este estudio se extrae la conclusión de que no hay evidencia científica del beneficio de realizar un tacto digital rutinario en pacientes de bajo riesgo.

Existen publicaciones^{119,120}, que han comparado la relación entre el examen digital y la medición cervical por ecografía del cuello uterino, encontrando una mala correlación entre ambos.

La medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal es más apropiada que el examen digital para la evaluación del riesgo de nacimiento pretérmino en gestantes con trabajo de parto pretérmino y membranas intactas.

Gómez y col.¹²¹ encontraron que existía una relación estadísticamente significativa entre parto pretérmino y medición de longitud cervical por ecografía transvaginal ($p < 0,005$) pero no con los resultados del examen digital.

1.7.4.2 METODOLOGÍA DE LA MEDIDA DE LA LONGITUD CERVICAL MEDIANTE ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

Para realizar una exploración correcta, la *Fetal Medicine Foundation* realiza una serie de recomendaciones claramente definidas que se exponen a continuación:

- La gestante debe estar en posición ginecológica.
- La gestante debe tener la vejiga vacía.
- Es recomendable no presionar excesivamente el cérvix con la sonda transvaginal, para evitar una posible elongación artificial del mismo.
- Una vez visualizado el cérvix en la pantalla, se realizará un corte sagital entre el orificio cervical externo (OCE) y el interno (OCI), identificando el canal cervical.
- Se recomienda realizar al menos tres mediciones diferentes.
- Se recomienda que la exploración dure 3 minutos como mínimo, ya que se trata de una exploración dinámica en la que pueden aparecer cambios cervicales.
- De las diferentes medidas obtenidas durante la exploración, deberá tenerse en cuenta la más corta.

Las **Tablas 14 y 15** muestran las recomendaciones de la *Fetal Medicine Foundation* (FMF) para la realización de una cervicometría correcta y reproducible.

Tabla 14. Recomendaciones de la FMF para una cervicometría correcta.

1. The woman should have an empty bladder. She should be placed with her legs abducted to allow a full range of movements whilst scanning.
2. Ultrasound transducer: 5MHz transvaginal probe. A disposable sheath should be used to cover the probe and the lubricating gel should be sterile.
3. Gently place the probe in the anterior vaginal fornix to ensure a sagittal view of the cervix is obtained
4. Identify the internal os, external os, cervical canal and endocervical mucosa. The endocervical mucosa should be used to define the level of the internal os. Care should be taken to distinguish between cervical canal and a thickened lower uterine segment coming together in the midline, which can give the false impression of a longer canal.
5. Do not exert undue pressure on the cervix with the probe because this will falsely elongate the cervix.
6. Magnify the picture so that the cervix occupies at least 75% of the image
7. Measure the distance between the internal and external os. Take 3 measurements (and pictures) over a period of about 3 minutes and record the best shortest measurement of the cervical length.
8. Note the possible presence of funnelling at the internal os. The endocervical mucosa will give an accurate definition of the amount of funnelling. Occasionally a thickened lower uterine segment can mimic a funnel and this can be identified by the absence of mucosa extending along the walls of the funnel
9. Note the possible presence of dynamic changes in the cervix, defined by the appearance and disappearance of funnelling during the scan

Tabla 15. Traducción de las recomendaciones de la FMF para una cervicometría correcta.

1. La paciente debería presentar vaciado vesical. Deberá mantener las extremidades inferiores en abducción para permitir los movimientos del explorador.
2. Se utilizará una sonda transvaginal de 5MHz. Una funda deberá cubrir la sonda, y gel estéril debería ser utilizado.
3. La sonda se debe introducir con suavidad en fórnix vaginal anterior para obtener un corte sagital cervical.
4. Identificar ambos orificios cervicales, canal endocervical y mucosa endocervical. La mucosa endocervical debería ser utilizada para definir el nivel del OCI. Se deberá distinguir entre el canal cervical y el segmento uterino inferior, que podría falsear la imagen obteniéndose un canal cervical mas alargado.
5. No realizar presión excesiva sobre el cérvix uterino, que elongaría éste.
6. Magnificación de la imagen, de tal forma que el cérvix ocupe al menos un 75% de la imagen.
7. Medida de la distancia entre ambos orificios cervicales. Obtener tres medidas (e imágenes) en un periodo de tres minutos y seleccionar la medida más corta de longitud cervical.
8. Determinar la presencia de embudización cervical. La mucosa endocervical nos proporcionará una definición ajustada del grado de embudización. Ocasionalmente un engrosamiento del segmento uterino inferior puede simular embudización y este puede ser identificado por la ausencia de mucosa a través de las paredes de la embudización.
9. Determinar la presencia de cambios dinámicos en el cérvix, definidos por la aparición y desaparición de la embudización durante la exploración.

La ecografía permite valorar varios parámetros como: la longitud del canal cervical, la región del OCI (presencia o no de embudización) y la medición del volumen cervical (ecografía tridimensional). A nivel práctico las determinaciones más útiles son la longitud cervical efectiva y la presencia de embudización¹²²

La longitud cervical total sería la medición de la distancia existente entre ambos orificios cervicales. Cuando el canal cervical presenta una forma “curvilínea” puede medirse en línea recta o siguiendo la curva del canal (sumando ambas líneas rectas). La embudización o funnelling es la presencia de una dilatación del OCI con vértice en el canal cervical. La longitud cervical efectiva es la distancia entre OCE y OCI o entre el OCE y el vértice de la embudización

Las *Figuras 12-14* muestran como realizar la cervicometría. Las *Figuras 15 y 16* muestran como se debe utilizar la sonda transvaginal para la medición.

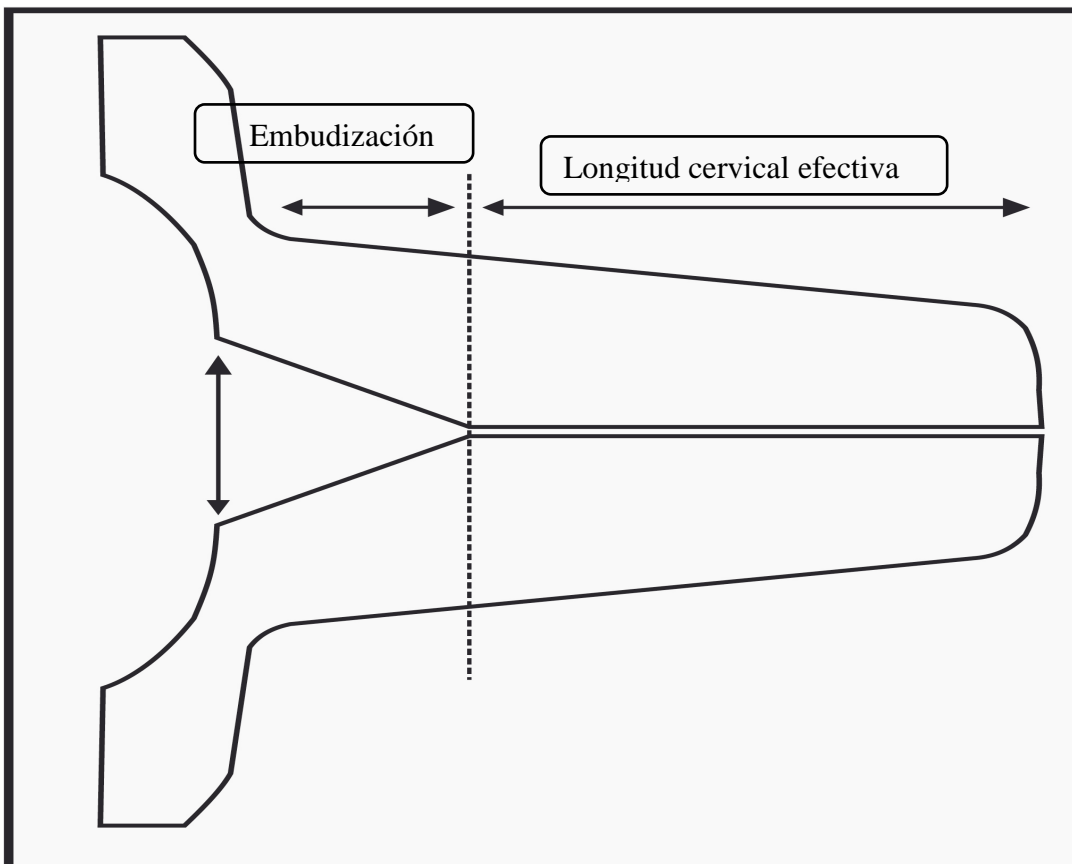
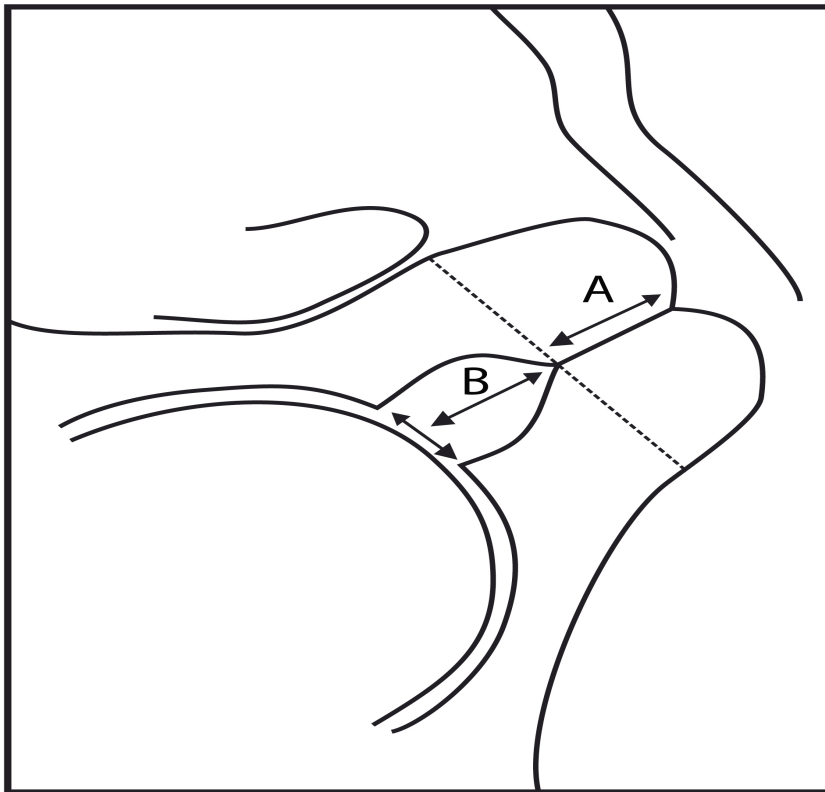


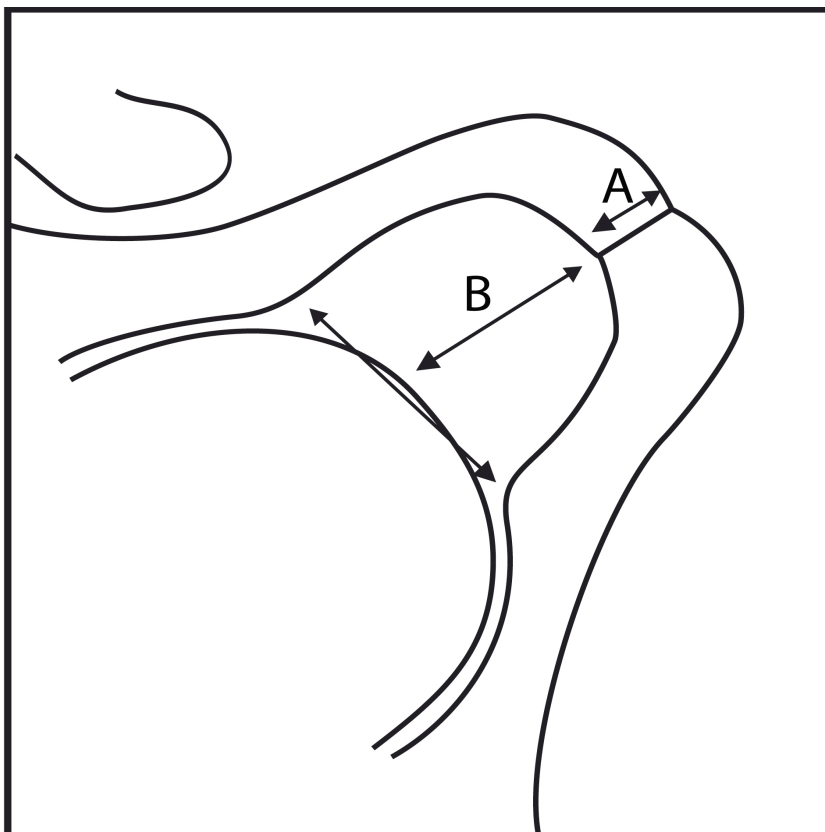
Figura 12. Esquema de parámetros cervicales que pueden valorarse por ecografía transvaginal



A=zona correcta de medida

B=zona que no se debe incluir en la medida de longitud cervical

Figura 13. Esquema de medición de longitud cervical



A=medida real del cérvix

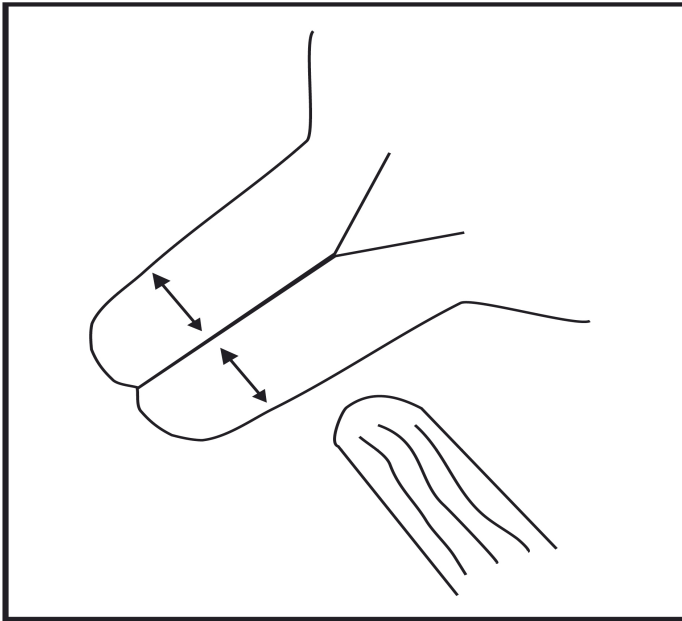
B=embudización del canal cervical

Figura 14. Esquema de medida de embudización cervical.

Los errores más frecuentes a la hora de realizar la medición son:

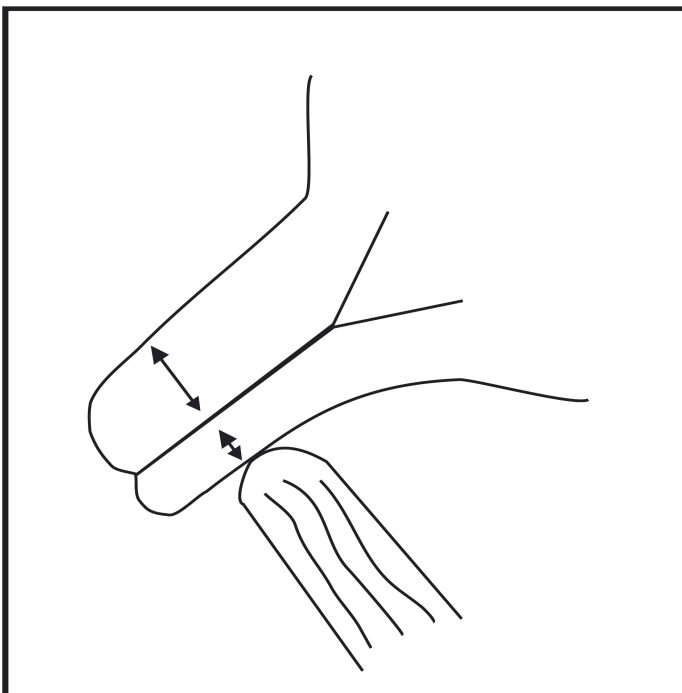
- realizar una presión excesiva sobre el cuello uterino,
- realizar la medición con la vejiga llena

Ambos errores pueden modificar sensiblemente la medida de longitud cervical, produciéndose una medición inadecuada de la misma



Aplicación correcta de la sonda

Figura 15. Medición correcta cervical



Error de medición

Presión excesiva con el transductor

Figura 16. Medición incorrecta cervical

1.7.4.3 PAPEL DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL EN LA PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

El papel de la ecografía tridimensional para la medición del cérvix uterino aun no ha sido establecido. Esta técnica fue descrita en los años 80 y que medida que ha ido pasando el tiempo ha mejorado la calidad de las imágenes. Esto ha hecho que la ecografía tridimensional adquiera un papel cada vez más importante en la exploración obstétrica actual, pudiendo tener una aplicación futura para predecir la prematuridad.

Existen varios estudios con resultados favorables al respecto como el de Bega y col.¹²³ y el de Yo Jo y col.¹²⁴. No obstante, ambos estudios se realizaron con un número escaso de gestantes. Otros estudios relacionados con este tema no solo no aclaran el papel de esta prueba complementaria, sino que ponen en duda su utilidad^{125,126}.

Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar el valor de esta técnica. La ecografía tridimensional podría tener un papel futuro importante en la predicción de la amenaza de parto pretérmino, asociada a la ecografía bidimensional.

1.7.4.4 SLUDGE AMNIÓTICO

Recientemente se han publicado algunos artículos sobre la identificación del “*Sludge amniótico*”, donde su presencia asociado al acortamiento cervical podría tener algún tipo de implicación pronóstica en la identificación del parto pretérmino¹²⁷⁻¹²⁸. El *Sludge* en el líquido amniótico corresponde a la imagen detectada por ecografía transvaginal de material hiperecogénico, que se encuentra “flotando libre” en el líquido amniótico cercano al cérvix uterino.

Romero y col.¹³⁰ sugieren que podría tratarse de un signo de respuesta inflamatoria a una invasión microbiana de la cavidad amniótica. En otro artículo Kusanovic y col.¹³¹ describen que el *Sludge* de líquido amniótico, aparece en pacientes asintomáticas en riesgo de parto pretérmino, de rotura prematura de membranas y de corioamnionitis. Estos mismos autores advierten de la posibilidad de que cuanto más corto es el cérvix mayor es el *Sludge*. Esto sería debido a que se trata de un marcador de inflamación-infección intramniótica y a que podría estar relacionado con el proceso de acortamiento cervical.

1.7.4.5 UTILIDAD DE LA CERVICOMETRÍA DETERMINADA POR ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

Muchos autores han evaluado la utilidad de la medición de la longitud cervical como predictora de parto pretérmino. La mayor parte de gestantes, presenta una disminución progresiva de la longitud cervical a medida que progresa la gestación, aunque una minoría mantiene una longitud cervical estable. La longitud media del canal cervical en el tercer trimestre es de 3,5cm (Percentil 95: 4,5cm y Percentil 1: <1cm).

Existen numerosas publicaciones¹³²⁻¹³⁵ que demuestran una relación inversa entre longitud cervical y riesgo de parto pretérmino tanto en la gestación única como múltiple.

Según Iams y col.¹³² el valor predictivo es menor en la población general y aumenta en la población de riesgo. El valor predictivo positivo de la valoración ecográfica aumenta conforme disminuye la longitud cervical, pero también disminuye la sensibilidad.

La **Tabla 16** muestra la comparación realizada por Iams¹³² del test de Bishop con la evaluación ecográfica del cérvix en las semanas de 22^a a 24^a para predecir el parto prematuro de menos de 35 semanas. Puede apreciarse como la valoración ecográfica del cérvix aumenta ligeramente la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la valoración clínica.

Tabla 16. Comparación del test de Bishop con examen ecográfico de longitud cervical¹³²

Medida	Bishop	Long. cervical	Long. cervical	Long. cervical	Long. cervical
Valor	= 4	=20mm	=25mm	=30mm	Embudización
Sensibilidad (%)	28	23	37	54	25
Especificidad (%)	91	97	92	76	95
VPP (%)	12	26	18	9	17
VPN (%)	97	96	97	97	97

Guzmán y Vintzileos¹³³ realizaron un estudio de cohortes con 469 gestantes de alto riesgo. El análisis de la curva ROC mostró que la sensibilidad de la prueba aumentaba si se disminuía el punto de corte de la longitud cervical de < 25mm a <15mm. El valor predictivo negativo de la exploración fue del 99% en <28 semanas, 99% en <30semanas, 98% en < 32 semanas y 96% en < 34 semanas. **La Tabla 17** muestra los resultados de este estudio.

Tabla 17. Sensibilidad de la cervicometría. (Guzmán y Vintzileos)¹³³

EG al parto	Sensibilidad (%) Longitud cervical <25mm	Sensibilidad (%) Longitud cervical <15mm
< 28 semanas	94	100
<30 semanas	91	100
<32 semanas	83	92
<34 semanas	76	81

Tsoi y col.¹³⁴ examinaron a 216 pacientes con gestaciones únicas y presencia de contracciones regulares y dolorosas entre la 24^a y 36^a semana de gestación. El análisis de regresión logística demostró que la medida <15mm del canal cervical fue el único factor predictor, con significación estadística, para el parto en los siguientes 7 días desde la medición. OR=101 (IC 95%:12-800, p<0,0001). El estudio concluyó que en gestantes con amenaza de parto pretérmino, la medición de la longitud cervical puede ayudar a diferenciar el verdadero del falso trabajo de parto.

Estos datos son concordantes con los hallados por Fuchs¹³⁵ en un trabajo similar realizado en 253 gestantes con dinámica uterina entre las 24 y 35 semanas de gestación.

Otras investigaciones publicadas de forma más reciente que apoyan el papel de la medición ecográfica del cérvix en gestantes con síntomas de parto pretérmino son los realizados por Berghella¹³⁶ y por Botsis¹³⁷.

1.7.4.6 PUNTO DE CORTE EN LA MEDIDA DEL CANAL CERVICAL

Un tema controvertido es la decisión de cuál es el punto de corte más apropiado, a partir del cual se considere a la gestante con riesgo de presentar un parto pretérmino. Si tenemos en cuenta que la longitud cervical normal disminuye durante el embarazo, puede ser más apropiado disponer de un punto de corte variable en función de las semanas de gestación en las que se presentan los síntomas más que disponer de un valor de longitud cervical fijo.

Son múltiples las investigaciones que sugieren que el punto de corte óptimo a utilizar para discriminar las pacientes de bajo riesgo varía entre 18 y 30mm^{121,134,135,138,139}.

Estudios recientes, utilizando análisis univariante y multivariante, señalan que 15mm podría ser el punto de corte óptimo para predecir el parto en los siguientes 7 días al ingreso y que 30mm podría ser el punto más útil para excluir el parto pretérmino antes de las 34 o 37 semanas^{134,135}.

También es importante el valor del punto de corte a utilizar para tomar decisiones clínicas como la hospitalización y el uso de fármacos tocolíticos y/o corticoides.

En gestaciones tempranas, considerar un punto de corte $<$ a 15mm es muy poco sensible para ser empleado en la práctica clínica. Un punto de corte de 25mm, podría ser más apropiado para discriminar aquellas gestantes que precisen ingresadas con edad gestacional inferior a 32 semanas, por tener una buena sensibilidad y un porcentaje bajo de falsos positivos, ya que lo más importante en estos casos es evitar el riesgo de prematuridad extrema.

En gestantes con edad gestacional al ingreso mayor o igual a 32 semanas, será más relevante para la práctica clínica un punto de corte más específico y con un alto valor predictivo negativo. En estos casos 15mm, podría ser un valor de corte adecuado.

1.7.4.7 IMPACTO DE LA LONGITUD CERVICAL EN LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y EL MANEJO CLÍNICO DEL PARTO PRETÉRMINO

En un estudio realizado por el Hospital Clínic de Barcelona en colaboración con el Hospital Vall d'Hebron¹⁴⁰, se estableció como objetivo evaluar el impacto de la medición de la longitud cervical en la duración de la estancia hospitalaria en gestantes ingresadas por amenaza de parto pretérmino. Para ello se elaboró un estudio prospectivo comparativo, con dos fases: una observacional y otra intervencionista.

Se consideró como criterio de amenaza de parto pretérmino la presencia de dinámica uterina dolorosa que persistía tras una hora de reposo. Los criterios de inclusión fueron: gestaciones simples de 24 a 35 semanas de gestación con presencia de amenaza de parto pretérmino espontánea (sin rotura prematura de membranas) y con un índice de Bishop ≤ 5 . Se excluyeron aquellas gestantes con sospecha de corioamnionitis, portadoras de cerclaje o con antecedente de conización cervical y/o con presencia de hemorragia vaginal.

En la fase intervencionista del estudio se crearon 3 grupos: el grupo A, en el que el resultado de la longitud cervical era ciego para el clínico y el alta venía determinada por parámetros clínicos como la valoración del índice de Bishop y la monitorización de la dinámica uterina durante el ingreso hospitalario; en los grupos B y C, el clínico conocía el valor de la longitud cervical y se daba el alta a aquellas gestantes en las que la longitud cervical a las 24 horas del ingreso era superior o igual a 25mm (grupo B), o si en la ecografía transvaginal a las 24-48 horas existía $<20\%$ de cambio en la longitud cervical o un cérvix $>$ a 15mm (grupo C) independientemente de los parámetros clínicos clásicos.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que la utilización de la medición ecográfica de la longitud cervical puede asociarse a una reducción de la estancia media hospitalaria en gestantes de bajo riesgo, de forma estadísticamente significativa, sin cambios respecto a los porcentajes de prematuridad o reingreso debido a síntomas recurrentes.

1.7.4.8 UTILIDAD CLÍNICA DE LA CERVICOMETRÍA EN LAS GESTANTES ASINTOMÁTICAS

En una revisión sistemática realizada por Crane¹⁴¹, se revisaron un total de 322 artículos publicados entre 1980 y 2006 para valorar la capacidad de predecir parto pretérmino antes de la semana 35 mediante la realización de un cribado antes de las 20 semanas de gestación y un punto de corte de la longitud cervical de 25mm.

En este tipo de cribado, el likelihood ratio (razón de verosimilitud) para test positivo fue del 4,31 (IC 95%: 3,08-6,01). Esto indica que una gestación única sin clínica de dinámica uterina tiene una probabilidad de parto prematuro antes de las 35 semanas baja, pero que si realizamos una ecografía cervical transvaginal antes de las 20 semanas y medimos un cérvix menor a 25mm aumenta bastante el riesgo.

El autor concluyó que la cervicometría vía transvaginal en gestantes asintomáticas de alto riesgo es capaz de predecir el parto pretérmino de menos de 35 semanas.

Serán precisas investigaciones futuras que evalúen el uso de la ecografía transvaginal tras la semana 24 de gestación en gestantes con una historia de parto pretérmino espontáneo y en gestantes con anomalías uterinas.

La medida de la longitud cervical y la valoración de la existencia o no de embudización, juntos o separados, parecen útiles para la predicción de parto prematuro en gestaciones únicas asintomáticas. Cuanto mayor es la embudización, mejor se predice el parto pretérmino.

Hasta hace poco la ecografía transvaginal no se recomendaba como test de cribado de parto prematuro en la población general¹⁴². No hay evidencia científica de que el reposo, los fármacos tocolíticos, los antibióticos o el cerclaje cervical sean útiles para la prevención del parto prematuro. Además la ecografía es incapaz de identificar a la totalidad de las pacientes que presentarán un parto prematuro, ya que al menos una tercera parte de estas gestantes tienen un cérvix normal en el segundo trimestre. No obstante se aceptaba que el cribado podría tener un especial interés en las pacientes con gestaciones de alto riesgo de prematuridad.

En los últimos años se ha demostrado la capacidad predictiva de la cervicometría en gestantes asintomáticas, esta asociación se pone de manifiesto los estudios publicados por Nicolaides del 2008 a 2011^{143,144}.

También en este año 2012, varios trabajos han sido publicados en revistas de muy alto impacto, como el del profesor Romero, demostrando que el uso de progesterona en gestantes asintomáticas con cérvix acortado disminuye de manera efectiva el parto pretérmino y la morbilidad perinatal¹⁴⁵ y que el uso del pesario cervical es capaz también de reducir el parto prematuro¹⁴⁶.

Estos hallazgos pueden suponer un cambio en el manejo de todas las gestantes, donde podría comenzar a realizarse una ecografía transvaginal entre las semanas 20 y 22, coincidiendo con la ecografía morfológica, definiendo las gestaciones “de riesgo” cuando el cérvix sea menor de 25mm.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

Hasta el año 2006, momento en que se empezó a plantear esta tesis doctoral, en nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), el diagnóstico de la amenaza del parto pretérmino se basaba en métodos clásicos como la presencia de contracciones uterinas regulares, detectadas mediante el registro cardiotocográfico externo y la valoración del índice de Bishop. Como se ha expuesto con anterioridad, ambos métodos presentan una gran variabilidad interobservador y un bajo valor predictivo de parto pretérmino.

El manejo clínico de las gestantes que presentan una amenaza de parto pretérmino generalmente implica la hospitalización, siendo una de las indicaciones más frecuentes de ingreso por causa obstétrica en nuestro medio. La evidencia científica indica que la estancia media hospitalaria por este motivo en la mayoría de los países desarrollados varía de 5 a 8 días. No obstante, a pesar de la existencia de numerosos ingresos por sospecha de amenaza de parto pretérmino, la prevalencia real de éste oscila únicamente entre el 10 y el 30 % de los casos. Si nos basamos sólo en los métodos diagnósticos clásicos como el registro cardiotocográfico y la exploración manual del cérvix, ambos con un valor predictivo bajo, la estancia hospitalaria puede alargarse de forma innecesaria en gestantes con bajo riesgo de parto prematuro¹⁴⁷.

Ante la necesidad de métodos de diagnóstico temprano y adecuado de la amenaza de parto pretérmino, parecía oportuno implantar un protocolo asistencial en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con la finalidad de identificar el parto pretérmino en etapas iniciales, para poder comenzar a aplicar un tratamiento adecuado (disminuir la actividad uterina, prolongar la gestación el máximo posible y aplicar medidas para favorecer la maduración pulmonar fetal). Este protocolo también permitiría evitar ingresos hospitalarios y tratamientos innecesarios a aquellas gestantes con bajo riesgo de presentar un parto pretérmino.

Idealmente, los métodos diagnósticos a utilizar debían ser de una aplicación sencilla y con unos costes económicos razonables. El objetivo principal de estos métodos sería mejorar la precisión diagnóstica de la amenaza de parto pretérmino sin incrementar los porcentajes de prematuridad o reingreso debido a síntomas recurrentes.

Por ello tras revisar la bibliografía disponible sobre el tema, comenzamos a elaborar un protocolo asistencial basado en la medición ecográfica de la longitud cervical y la determinación de la fibronectina fetal en la secreción cervico-vaginal.

Diversos investigadores han demostrado que la combinación de ambas pruebas, es decir, la medición ecográfica de la longitud cervical y el test de fibronectina, aumentaría la capacidad para predecir el parto pretérmino con mayor sensibilidad y un valor predictivo negativo superior al logrado utilizando estas técnicas por separado¹⁴⁸.

La existencia de un cérvix largo y una prueba de fibronectina negativa, haría innecesaria la intervención tocolítica, pudiendo así disminuir el número de tratamientos frente a la amenaza de parto prematuro, actuando sólo en los casos en que la intervención médica estuviera realmente indicada¹⁴⁹.

El precio económico de la prueba de detección de la fibronectina la haría accesible para su uso rutinario y los costes generados por su adquisición se verían posiblemente compensados con el ahorro económico del hospital, al permitir el manejo oportuno y racional de las gestantes con riesgo de amenaza de parto pretérmino. En cuanto a la medición ecográfica de la longitud cervical, es una técnica que no precisa de un gran entrenamiento, rápida de realizar y fiable. Además la obtención de un valor numérico haría más fácil realizar comparaciones.

Por todo lo anteriormente expuesto, desde principios del año 2006, se comenzó a realizar en Urgencias de Maternidad de nuestro centro (HUMS) la prueba de fibronectina y cervicometría mediante ecografía transvaginal a las gestantes que acudían por amenaza de parto pretérmino. Estas actuaciones se recogieron en una línea de mejora de calidad: “Mejora y diagnóstico de la amenaza del parto pretérmino mediante el uso combinado de la fibronectina y la cervicometría uterina”, aprobado en la Resolución del 27 de Enero del 2009 por la Dirección de la Gerencia del Servicio aragonés de Salud y todo ello nos permitió finalmente la elaboración del protocolo Hospitalario Z2-097-10: “Actuación ante la clínica de amenaza de parto pretérmino”, aprobado en el 2010. La última revisión y actualización del mismo se ha realizado en 2012.

Desde entonces el ingreso hospitalario en nuestro centro, depende fundamentalmente de los valores del test de fibronectina y el valor de la longitud cervical medida por ecografía transvaginal determinados en cada gestante.

Esta tesis se diseñó con la finalidad de valorar y conocer la utilidad real en el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino de la prueba de fibronectina y la cervicometría por ecografía transvaginal, así como determinar el impacto en nuestro medio hospitalario de la aplicación del protocolo asistencial en su primer año.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la utilidad para el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino de la medición ecográfica de la longitud cervical, la prueba de la fibronectina, la exploración mediante tacto vaginal y la monitorización de la dinámica uterina, calculando la asociación, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, tasa de falsos positivos y negativos, razón de probabilidad y curvas ROC de cada una de ellas por separado y combinando la prueba de fibronectina con la cervicometría.

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el impacto tanto económico como asistencial del parto pretérmino, tomando como base la capacidad discriminadora de la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal y de la fibronectina fetal determinada en la secreción cervico-vaginal.
- Valorar la utilidad de la aplicación de un protocolo asistencial en nuestro medio.
- Comparar las nuevas técnicas diagnósticas con los métodos clásicos como el índice de Bishop y la valoración de la dinámica uterina mediante el registro cardiotocográfico externo.

- Valorar la posibilidad de establecer un punto de corte en la longitud cervical, medida por ultrasonografía, predictiva de parto pretérmino.
- Evaluar los tratamientos aplicados en los casos de amenaza de parto pretérmino ingresados en nuestro centro durante el periodo de estudio.
- Realizar un estudio descriptivo de los resultados perinatales de los nacidos pretérmino durante el periodo de estudio.
- Analizar factores de riesgo maternos y las complicaciones obstétricas asociadas a la amenaza de parto pretérmino y al parto prematuro.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1 HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Este estudio busca conocer la utilidad para el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino de la medida ecográfica de la longitud cervical, la prueba de la fibronectina, la exploración mediante tacto vaginal y la monitorización de la dinámica uterina.

A través de una muestra representativa pretendemos conocer la capacidad predictiva de cada una de estas pruebas diagnósticas.

También queremos saber si las técnicas diagnósticas más recientes, es decir, la prueba de la fibronectina oncofetal y la cervicometría, son superiores a las exploraciones clásicas como el tacto vaginal y el registro cardiotocográfico.

3.2 HIPÓTESIS OPERATIVA

Existen numerosas publicaciones que ponen de manifiesto la utilidad de la cervicometría ultrasonográfica y la prueba de fibronectina oncofetal como predictores de parto pretérmino en gestantes sintomáticas. Para conocer la capacidad diagnóstica de estas pruebas en comparación con los parámetros clínicos tradicionales se consideraron dos hipótesis:

- La **Hipótesis nula (H_0)** establece que no existen diferencias estadísticamente significativas ó si existen, estas pueden ser atribuidas al azar ó a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos, entre las pruebas de diagnóstico clásicas (tacto vaginal y registro cardiotocográfico) y las pruebas de diagnóstico más recientes (prueba de fibronectina oncofetal y cervicometría) con respecto a la capacidad predictiva de parto pretérmino en gestantes sintomáticas.

- La **Hipótesis alternativa (H_1)** establece que sí existen diferencias estadísticamente significativas, que no pueden ser atribuidas al azar ó a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos, entre las pruebas de diagnóstico clásicas (tacto vaginal y registro cardiotocográfico) y las pruebas de diagnóstico más recientes (prueba de fibronectina oncofetal y cervicometría) con respecto a la capacidad predictiva de parto pretérmino en gestantes sintomáticas.

Estas dos hipótesis son mutuamente excluyentes. Sólo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula (H_0), aceptando la hipótesis alternativa (H_1); o bien no rechazar la hipótesis nula (H_0) y sí rehusar la hipótesis alternativa (H_1).

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta tesis se basa en la realización de un estudio analítico observacional prospectivo. Para ello se seleccionaron todos los casos de gestantes que fueron diagnosticadas de amenaza de parto pretérmino en Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet y que precisaron ingreso hospitalario en este centro desde el 1 de enero del 2010 hasta el 1 de enero del 2011, constituyendo un grupo de estudio formado por 97 gestantes.

Para que existieran unos criterios uniformes de ingreso por amenaza de parto pretérmino, en 2009 se diseñó un protocolo asistencial que comenzó a aplicarse en enero del 2010.

Se realizaron múltiples reuniones y sesiones clínicas con para unificar las pautas de actuación todos los facultativos especialistas de área que atendieron a las gestantes en Urgencias de Maternidad en el periodo de estudio.

Se supervisó continuamente a los Médicos Internos Residentes en rotación por Urgencias de Maternidad o en las guardias para que se ciñeran al protocolo establecido y realizaran los procedimientos descritos de una forma adecuada.

Para efectuar esta investigación se excluyeron los embarazos múltiples y las gestaciones cuya finalización no se realizó en nuestro centro, ya que para el estudio era fundamental conocer la edad gestacional al nacimiento, entre otros parámetros.

Se realizó una revisión prospectiva de las historias clínicas de todas las gestantes incluidas en el estudio, con la finalidad de descubrir la presencia de factores de riesgo obstétrico así como estudiar el curso y finalización de la gestación.

También se realizó un seguimiento de los recién nacidos para conocer su evolución tras el parto y detectar la presencia de complicaciones durante el periodo neonatal asociadas a la prematuridad.

4.2 AMBITO DE ESTUDIO

El Hospital Miguel Servet está situado en la ciudad de Zaragoza, quinta en población del país y primera de Aragón. La población total de Aragón es de 1.277.471, lo que supone el 2.85% del total de la población española y tiene una densidad de población de 26,77 hab/km².

La población total de la provincia de Zaragoza es de 917.288 habitantes (71.8% de los habitantes de Aragón) de los cuales 654.390 se hallan empadronados en la capital de la provincia^{150,151}.

Nuestro centro es un hospital terciario, cuya Maternidad asiste a las Áreas de Salud 2 y 5 del mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón, correspondiente a los Sectores Zaragoza I y II de la provincia y atiende a una población de 530.510 personas. Además es hospital de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria.

Existen tres Centros Médicos de Especialidades (CME) adscritos al hospital: CME San José, CME Grande Covian y CME Ramón y Cajal. En todos ellos existen consultas de Tocología, donde se realiza control y seguimiento del embarazo. Además, existe una consulta de alto riesgo obstétrico en el propio hospital, donde se controla a las gestantes que cumplen criterios de remisión a dicha consulta.

4.3 GRUPO DE ESTUDIO

En el estudio se evaluó a las gestantes con datos clínicos de parto pretérmino que acudieron al Servicio de Urgencias de Maternidad del HUMS y precisaron ingreso por este motivo, en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 1 de enero del 2011.

Los criterios de ingreso se fundamentaron en el protocolo asistencial creado por nuestro grupo de trabajo en 2009 y aprobado en 2010. Por ello el grupo de estudio seleccionado comprendió a las gestantes ingresadas por amenaza de parto pretérmino durante el año siguiente a la implantación del protocolo.

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Presentar sintomatología clínica de amenaza de parto pretérmino.
- Acudir al Servicio de urgencias de maternidad en el periodo de tiempo establecido y precisar ingreso por este motivo.
- Mujeres con gestación única.
- Feto vivo.
- Gestación comprendida entre las 24 y las 34 semanas.
- Finalización de la gestación en el HUMS de Zaragoza.

El cálculo de la edad gestacional se realizó en base al último periodo menstrual, este será corregido cuando exista una discordancia superior a 10 días con respecto a la edad gestacional obtenida en el primer examen ecográfico.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Dilatación cervical ≥ 3 cm (por considerarse el parto inminente).
- Gestantes portadoras de cerclaje cervical.
- Rotura prematura de membranas concomitante.
- Gestación múltiple.
- Finalización de gestación en otros centros hospitalarios.
- Ausencia de datos sobre la finalización de la gestación.

4.4 DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS Y PROTOCOLOS

4.4.1 PROTOCOLO ASISTENCIAL DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Ante la necesidad de métodos de diagnóstico temprano y adecuado de la amenaza de parto pretérmino, en el año 2009 siguiendo las recomendaciones de la SEGO y la Sociedad Española de Perinatología, se decidió elaborar un protocolo asistencial en la Sección de Urgencias de Maternidad del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Este protocolo comenzó a aplicarse en nuestro centro el 1 de enero del 2010 y sigue vigente en la actualidad. La última revisión del protocolo se realizó en febrero del 2012.

El protocolo asistencial que se detalla en la **Figura 17**, está basado en la medición ecográfica de la longitud cervical y la determinación de la fibronectina fetal en la secreción cervico-vaginal.

PROTOCOLO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO.

A TODA GESTANTE CON CLÍNICA DE APP SE LE REALIZARÁ:

1. TEST DE FIBRONECTINA.
2. EXPLORACIÓN: TACTO VAGINAL.
3. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL: MEDICIÓN DE LA LONGITUD CERVICAL.
4. TNE/ CONTROL DE DINÁMICA.

ACTUACIÓN:

1. **GESTANTES CON CERVIX MENOR DE 25mm Y FIBRONECTINA POSITIVA:**
 - SERÁN INGRESADAS EN PLANTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO.
2. **GESTANTES CON CÉRVIX MAYOR A 25mm Y FIBRONECTINA NEGATIVA:**
 - SERÁN DADAS DE ALTA.
(A MENOS QUE EXISTAN OTROS HALLAZGOS QUE HAGAN NECESARIO EL INGRESO, COMO LA MODIFICACIÓN CERVICAL PROGRESIVA O LA PERSISTENCIA DE DINÁMICA UTERINA REGULAR).
3. **GESTANTES CON CERVIX MENOR A 25mm Y FIBRONECTINA NEGATIVA:**
 - NO DINÁMICA UTERINA REGULAR: DOMICILIO.
 - DINÁMICA UTERINA REGULAR: OBSERVACIÓN HOSPITALARIA.
4. **GESTANTES CON CÉRVIX MAYOR A 25mm Y FIBRONECTINA POSITIVA:**
 - NO DINÁMICA UTERINA REGULAR: DOMICILIO.
 - DINÁMICA UTERINA REGULAR: OBSERVACIÓN HOSPITALARIA

Figura 17. Protocolo de la APP en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

A las gestantes que presentaron ambas pruebas positivas (prueba de fibronectina y longitud cervical $<$ a 25mm), se las hospitalizó y se realizó historia clínica completa, exploración vaginal y valoración de la existencia o no de modificaciones cervicales. Por último se tomó una muestra para exámenes microbiológicos (urocultivo, secreción vaginal), para posteriormente iniciar un tratamiento con fármacos tocolíticos, esteroides y antibióticos en los casos oportunos. Se indicaba el alta hospitalaria cuando desaparecían los síntomas o bien, según los hallazgos, permanecían hospitalizadas hasta la finalización del embarazo.

A las gestantes con ambas pruebas negativas se les dio el alta, a menos que existieran otros hallazgos que hicieran necesario el ingreso, como la modificación cervical progresiva o la persistencia de dinámica uterina regular.

En los casos en que se determinó una longitud cervical menor a 25mm y una prueba de fibronectina negativa, en ausencia de dinámica uterina regular, la gestante fue dada de alta. Por el contrario, si se evidenció dinámica uterina, la gestante permaneció en observación. También permanecieron en observación las gestantes con longitud cervical superior a 25mm y prueba de fibronectina positiva, si existió dinámica uterina regular.

4.4.2 PRUEBA DE LA FIBRONECTINA

Para la realización de la prueba de fibronectina en nuestro centro se utiliza el Quik Check fFN de Adeza Biomedical[®]. Esta prueba está diseñada para la detección cualitativa de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

QuikCheck fFN es un ensayo inmuno-oro de fase sólida. Las muestras obtenidas del fondo de saco vaginal posterior se sumergen en un tampón de extracción. A continuación se añade al tampón de extracción una tira reactiva con un conjugado anticuerpo-oro de antifibronectina policlonal de cabra, fibronectina humana y anticuerpo de fibronectina antifetal monoclonal de ratón inmovilizado.

El tampón de extracción migra subiendo por la tira reactiva debido a un efecto de mecha. El conjugado de oro coloidal-anticuerpo policlonal se resuspende y migra junto con el tampón de extracción.

Si la fibronectina fetal está presente en la muestra, se unirá al conjugado de oro coloidal de fibronectina antihumana. Este complejo migra por acción capilar a través de una membrana que contiene un anticuerpo monoclonal inmovilizado específico para la fibronectina fetal. A continuación, el complejo fibronectina fetal-antifibronectina-oro se une al anticuerpo de fibronectina antifetal inmovilizado, produciendo una línea visible.

Si la fibronectina fetal no se encuentra en la muestra, no tiene lugar la unión con el anticuerpo de fibronectina antifetal inmovilizado. El anticuerpo-oro policlonal de fibronectina antihumana residual sin unir migra más lejos a través de la membrana y se une a la fibronectina de plasma inmovilizada, proporcionando un control de ensayo.

Una muestra positiva producirá dos líneas visibles, mientras que una muestra negativa sólo producirá una línea visible.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Todos los componentes son estables entre 2 y 25°C y pueden ser utilizados hasta la fecha de caducidad impresa en las etiquetas. No congelar.

REACTIVOS Y MATERIALES PROPORCIONADOS

- 1. Aplicador estéril:** un aplicador estéril con punta de poliéster en una varilla de plástico.
- 2. Tira reactiva:** membranas con un conjugado anticuerpo-oro de antifibronectina policlonal de cabra, fibronectina humana y anticuerpo de fibronectina antifetal monoclonal de ratón inmovilizado.
- 3. Tubo con tampón de extracción:** un tubo de polipropileno con 1 ml de tampón de extracción.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Las recomendaciones para la realización de la prueba usando el kit comercial se especifican en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Precauciones y advertencias para el uso del kit comercial.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	
1.	Para uso diagnóstico <i>in vitro</i> .
2.	Seguir cuidadosamente las instrucciones. La modificación del protocolo descrito en el folleto puede producir resultados erróneos.
3.	No mezclar materiales de diferentes lotes.
4.	No utilizarlo si no se está seguro del buen estado del paquete del aplicador. No utilizarlo si el tubo del tampón de extracción ha desprendido líquido.
5.	No utilizar materiales después de su fecha de caducidad.
6.	Tomar las precauciones adecuadas en la recogida, manipulación, almacenamiento y desecho de la muestra y el contenido del kit utilizado. Desechar los materiales utilizados en un contenedor de desechos biológicos adecuado.
7.	El tampón de extracción contiene 0.02% acida sódica, que puede reaccionar con tuberías de plomo o cobre para formar acidas de metal potencialmente explosivas. Al desechar este reactivo, deje correr gran cantidad de agua por el desagüe para evitar la concentración de acida.
8.	La prueba debe ejecutarse en los 15 minutos siguientes a la toma de la muestra. Las muestras no se pueden conservar para pruebas posteriores.
9.	Poner especial cuidado en no contaminar el fluido cérvico-vaginal con agentes tópicos como lubricantes, jabones, desinfectantes o cremas. Estas sustancias pueden interferir con el proceso de recogida de muestras o con la reacción antígeno-anticuerpo de la prueba.
10.	El tubo del tampón de extracción debe mantenerse en posición vertical durante el procedimiento de ensayo.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Para que los resultados obtenidos sean válidos, la recogida y manipulación de las muestras debe realizarse cumpliendo las normas detalladas en el prospecto del kit comercial. La **Tabla 19**, muestra cómo debe efectuarse la toma de las muestras.

Tabla 19. Consejos para la recogida y manipulación de las muestras.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS
<p>1. Cada paquete contiene un aplicador estéril con punta de poliéster para la recogida de muestras. <i>Este es el único aplicador aceptable para su uso con este ensayo.</i></p>
<p>2. Las secreciones cérvico-vaginales se obtienen del fondo de saco vaginal posterior. El proceso de recogida debe ser suave. No es necesaria una recogida vigorosa.</p>
<p>3. Exploración con espéculo antes de cualquier exploración o manipulación del cuello uterino o el tracto vaginal. Girar ligeramente la punta del aplicador por el fondo de saco vaginal posterior durante aproximadamente 10 segundos para absorber las secreciones cérvico-vaginales.</p>
<p>4. Extraiga el aplicador y realice inmediatamente la prueba como se describe a continuación. Las muestras no se pueden conservar para pruebas posteriores.</p>

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

1. Antes de recoger la muestra de la paciente, ha de extraerse el tubo que contiene el tampón de extracción del paquete y quitar el tapón con cuidado.
2. Recoger la muestra con el aplicador estéril con punta de poliéster. Extraer el aplicador e insertar la punta del tubo que contiene el tampón de extracción y mezclarlo enérgicamente entre 10 y 15 segundos.
3. Extraer todo el líquido que pueda del aplicador. Eliminar el aplicador usado de acuerdo con los procedimientos de manipulación de materiales con posible riesgo biológico.
4. Extraer la tira reactiva, asegurándose de tocar sólo la parte de la tira marcada con una etiqueta. Introducir el extremo inferior de la tira (la zona de impregnación indicada mediante flechas) en el tubo que contiene el tampón de extracción. No sumergir la tira más allá de la zona de impregnación. No colocar el tapón del tubo durante la incubación de la tira reactiva.

5. Dejar la tira reactiva en el tampón de extracción durante 10 minutos. Sacar la tira y leer el resultado.
6. Desechar la tira reactiva, el tubo del tampón de extracción y el tampón de extracción usados de acuerdo con los procedimientos de manipulación de materiales con posible peligro biológico.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

QuickCheck fFN es una prueba cualitativa. Un resultado negativo, indicando la ausencia de fibronectina fetal, aparecerá como una línea. Un resultado positivo, indicando la presencia de fibronectina fetal, aparecerá como dos líneas. Las líneas pueden variar en apariencia desde muy tenues hasta muy intensas. Si no aparece ninguna línea o no aparece línea de control, se debe repetir la prueba. La **Figura 18** muestra como realizar la lectura de los resultados de la prueba de Fibronectina.

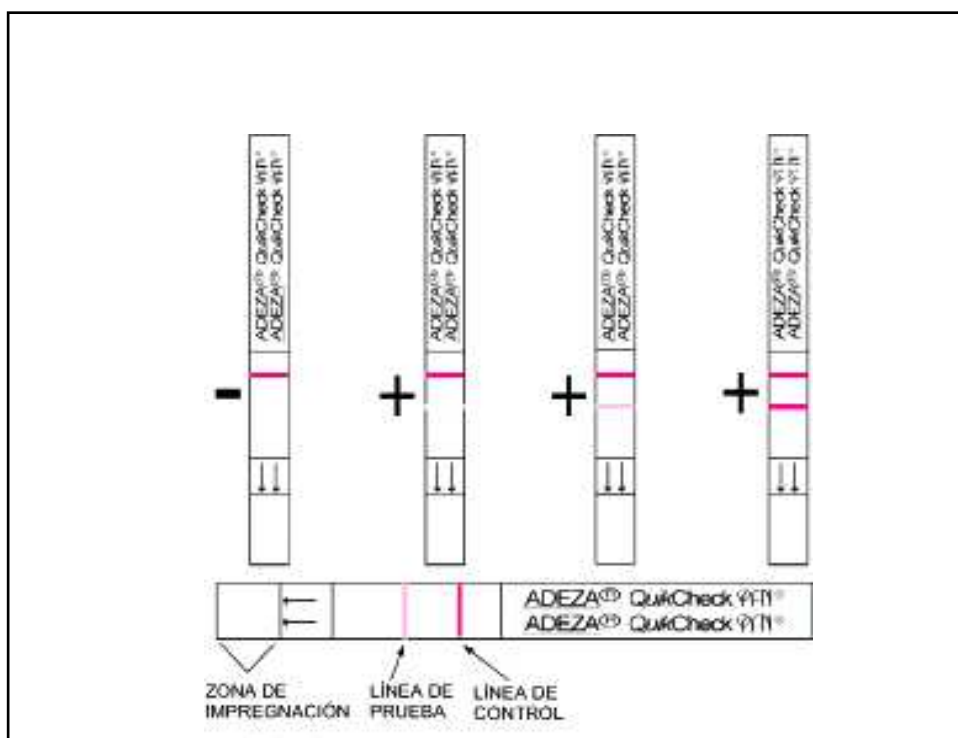


Fig. 18. Interpretación de resultados de la prueba de fibronectina oncofetal

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

1. Este ensayo sólo se puede utilizar para la detección cualitativa de fibronectina fetal en secreciones cérvicovaginales.
2. Los resultados de la prueba se deben utilizar siempre junto con otros datos clínicos y de laboratorio para el tratamiento de la paciente.
3. Las muestras se deben obtener antes de realizar una exploración cervical digital o de manipular el cuello uterino. Las manipulaciones del cuello uterino pueden provocar resultados falsos positivos.
4. No se deben recoger muestras si la gestante ha tenido relaciones coitales en las 24 horas anteriores para evitar resultados falsos positivos.
5. No se debe realizar la prueba a gestantes que hayan sufrido o podrían sufrir desprendimiento placentario, placenta previa o sangrado vaginal moderado o abundante.

VALORES ESPERADOS

Entre gestantes sintomáticas, los niveles elevados ($\geq 0,050 \mu\text{g/ml}$) de fFN (1×10^{-7} mmol/l) entre las 24 semanas y 0 días y las 34 semanas y 6 días indican un aumento del riesgo de parto en un plazo de ≤ 7 o ≤ 14 desde la recogida de la muestra.

Entre gestantes asintomáticas, los niveles elevados de fFN entre las 22 semanas y 0 días y las 30 semanas y 6 días indican un aumento del riesgo de parto en la semana antes de la semana 34 y 6 días de gestación.

4.4.3 EXPLORACIÓN: TACTO VAGINAL

La valoración del estado cervical, realizado mediante tacto vaginal, puede presentar una gran variabilidad entre los distintos facultativos que realicen dicha exploración.

Para obtener un valor numérico que nos facilitara el estudio de esta variable, decidimos utilizar el test de Bishop que puntúa la posición cervical, su consistencia, la longitud o el borramiento del mismo, la dilatación y el plano de Hodge en el que se encuentra la presentación fetal. La **Tabla 20** muestra como se obtiene la puntuación numérica mediante la valoración de los parámetros anteriormente citados:

Tabla 20. Puntuación en el test de Bishop

Puntuación	0	1	2	3
Posición cervix	Posterior	Media	Centrado	
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Longitud	3cm	2cm	1cm	Borrado
Borramiento	30%	40-50%	60-70%	>70%
Dilatación	0cm	1-2cm	3-4cm	>4cm
Plano de Hodge	Libre	I-II	III	IV

4.4.4 MEDICIÓN DE LONGITUD CERVICAL

Para intentar reducir al mínimo la variabilidad interobservador, se establecieron unas instrucciones para medir la longitud cervical que se detallan a continuación:

- La gestante debe tener la vejiga vacía y permanecer con las piernas abducidas para permitir movilidad mientras se realiza la ecografía.
- Se debe introducir la sonda transvaginal hacia fornix vaginal anterior para asegurar la obtención de una vista sagital del cérvix.
- Se debe identificar el OCI, OCE, el canal cervical y la mucosa endocervical. Esta última será utilizada para definir el nivel del OCI.
- No realizar presión sobre el cérvix, para evitar distorsionar la medición.
- Magnificar la imagen para que el cérvix ocupe por lo menos el 75%.
- Medir la distancia entre OCI y OCE. Realizar 3 mediciones en un periodo de 3 minutos y grabar la medida mejor y más corta de la longitud cervical.

- Notar la presencia de funneling a nivel del OCI.
- Valorar la presencia de cambios dinámicos durante la exploración del cérvix, definidos como la aparición/desaparición de funneling durante la ecografía.
- Se utilizó en todos los casos un transductor transvaginal de 5Mhz. La marca del ecógrafo utilizado fue un Aloka® 1700 Mhz.

4.4.5 REGISTRO TOCOGRÁFICO

A todas las gestantes con clínica de amenaza de parto prematuro se les realizó un registro en urgencias previo a su ingreso o a su remisión a domicilio. Esta prueba tiene la finalidad de detectar la presencia o no de contracciones, así como la frecuencia e intensidad de las mismas entre otros parámetros.

Los parámetros básicos de la contracción son:

- Tono basal: presión mínima existente entre contracciones o presión intrauterina cuando no existe contracción.
- Intensidad: presión máxima alcanzada por la contracción menos el tono basal previo.
- Intervalo: tiempo transcurrido entre los ápices de dos contracciones sucesivas.
- Frecuencia: es el número de contracciones que existe en diez minutos.
- Coordinación: es la mayor o menor regularidad de los intervalos.

En nuestras gestantes, en todos los casos se realizó un registro tocográfico externo, basado en la captación a través de la pared abdominal de la madre, de los cambios de la forma y la consistencia del útero durante la contracción. Para ello se utiliza un transductor situado sobre el útero materno, fijado mediante una correa de sujeción. La zona ideal de aplicación del transductor es el tercio superior de la cara anterior uterina. Es importante que la correa de sujeción del transductor esté lo suficientemente tensa para impedir que esté “flote sobre el abdomen materno”.

Las ventajas de este sistema son la inocuidad y la fácil instalación. Entre sus inconvenientes cabe destacar el hecho de que no proporciona información sobre todos los parámetros de la dinámica uterina y la dificultad de obtener un buen registro en casos de mujeres obesas o agitadas.

4.5 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.5.1 TAMAÑO MUESTRAL

Realizamos un muestreo consecutivo no aleatorizado. La muestra de gestantes seleccionadas para el estudio ha sido constituida a partir de todas las pacientes con clínica de amenaza de parto pretérmino, que precisaron ingreso hospitalario en nuestro centro desde el 1 de enero del 2010 hasta el 1 de enero del 2011, tras aplicar los criterios de selección, la población de estudio estuvo constituida por 97 gestantes.

4.5.2 FUENTES DE DATOS UTILIZADAS

Se identificó a las gestantes ingresadas por amenaza de parto pretérmino en nuestro centro en el periodo de estudio establecido mediante la consulta del libro de registro de las pacientes atendidas en la Sección de Urgencias de Maternidad de nuestro centro. Esta información se confirmó con el libro de registro de gestantes ingresadas en la planta 6º del Hospital Materno Infantil (Sección de Alto riesgo Obstétrico del HUMS).

Se efectuó una revisión individualizada de cada una de las historias clínicas de las gestantes incluidas en el estudio, previa solicitud por escrito de las mismas en el Servicio de Archivos Clínicos del HUMS. En todos los casos se revisaron las historias durante el ingreso y se volvieron a revisar una vez terminada la gestación, con la finalidad de conocer la evolución de la gestación, la fecha del parto, las características del mismo y los resultados perinatales.

Se investigó la evolución postnatal de los recién nacidos mediante el estudio de los documentos de “Registro de Partos” de la unidad de Neonatos, donde se recoge: nombre materno, edad gestacional, peso al nacer, puntuación del Test de Apgar, tipo de reanimación neonatal y destino del neonato.

En aquellos neonatos que precisaron ser ingresados por su prematuridad, se investigaron a través de los informes de alta elaborados en esta unidad pediátrica los diagnósticos y los tratamientos efectuados.

También se revisó la base de datos informatizada de Mortalidad Perinatal (formato Access) elaborada por la Sección de Urgencias y Paritorio del HUMS.

Calculamos el coste de la visita de Urgencias y de la hospitalización en planta en función de las tarifas proporcionadas por nuestro centro, en vigor desde el 1 de enero del 2009, basadas en la resolución realizada por la Dirección Gerencia del Servicio Aragonés de Salud¹⁵², sobre revisión de las tarifas a aplicar por la prestación de servicios sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria de la Seguridad Social en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Según estas tarifas el coste la visita de Urgencias tiene un importe de 99,78€ y la hospitalización en planta 380,67€ diarios. En la actualidad (año 2012) estas tarifas son superiores.

El coste de los tratamientos se calculó a partir del precio de venta incluido en el envase de los diferentes medicamentos: las 2 dosis de Celestone cronodose[®], corticoide utilizado para la maduración pulmonar fetal, tienen un precio de 7,84€. Algunas gestantes precisaron también tratamiento antibiótico con Fosfomicina, esta tiene dos presentaciones comerciales, el Monurol[®] 2 sobres de 3 gramos, con un precio de 11,18€, y la Fosfocina[®] de 500mg, envase con 12 comprimidos, con un precio de 6,20€.

Otro fármaco administrado en ocasiones fue el Clorazepato dipotásico, de nombre comercial Tranxilium[®] y con una dosis de 5mg, este fármaco tiene un precio de 2,28€ el envase con 30 comprimidos.

Los tratamientos tocolíticos utilizados tienen los siguientes precios: el Atosiban (una ciclo completo): 709,58€, el Nifedipino de 10 mg cuesta 3,12€ (envase de 50 comprimidos), el Ritodrine (nombre comercial Pre Par[®]), puede administrarse vía oral, mediante comprimidos de 10 mg, que tiene un precio de 5,31€, el envase con 30 comprimidos y en solución intravenosa con un precio de 4,20€.

Para la realización de la prueba de fibronectina en nuestro centro se utiliza el Quik Check fFN de Adeza Biomedical, el precio de este quit comercial es de 26,14€.

La **Tabla 21** muestra los precios de los fármacos empleados en las pacientes.

Tabla 21. Precios de los diferentes fármacos administrados a las pacientes.

Celestone cornodose [®] (2 dosis)	7,48 €
Monurol [®] (2 sobres, 3 gr.)	11,18 €
Fosfocina [®] 500mg (env.12)	6,20 €
Tranxilium [®] (env.20)	2,28 €
Tractocile [®] (1 ciclo)	709,58 €
Adalat [®] 10 mg (env. 50)	3,12 €
Pre Par [®] 10 mg (env. 30)	5,31 €
Pre Par [®] (Sol. iv)	4,20 €

4.5.3 ALMACEN Y SOPORTE DE LA INFORMACIÓN

Para esta investigación se diseñó una hoja de recogida de datos donde fueron transcritos todos los datos de las gestantes en relación con las variables del estudio. Tras completar la recogida de datos se excluyeron aquellas pacientes de la muestra que no cumplieron los criterios de inclusión.

Toda la información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación Statistic Process Social Sciences (SPSS) 15.0 para Windows (Copyright© SPSS Inc., 2006. Licencia Universidad de Zaragoza), que permitió su posterior análisis estadístico.

4.5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS GENERALES

Parte de las variables analizadas en nuestro estudio hacían referencia a características epidemiológicas de la población incluida, la mayoría tenía como finalidad la identificación de posibles factores de riesgo para un parto prematuro.

Recogimos las siguientes variables:

- Edad materna (variable cuantitativa discreta)
- Tipo de gestación: espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Número de gestación actual (variable cuantitativa discreta)
- Número de partos previos (variable cuantitativa discreta)
- Número de abortos previos (variable cuantitativa discreta)
- Número de cesáreas anteriores (variable cuantitativa discreta)
- Tabaquismo: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Consumo de alcohol: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Consumo de droga: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Número de cigarrillos consumidos al día (variable cuantitativa discreta)
- Antecedentes personales: no antecedentes de interés, HTA, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, enfermedad neurológica, endocrinopatía, enfermedad infecciosa (variable cualitativa nominal policotómica)
- Antecedentes reproductivos: cesárea anterior, cirugía uterina previa, feto malformado previo, antecedente de parto pretérmino previo (variable cualitativa nominal policotómica)
- Malformaciones uterinas: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Parto pretérmino previo: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Número de partos pretérmino previos (variable cuantitativa discreta)

CURSO GESTACIONAL

Las variables relacionadas con la evolución de la gestación se obtuvieron a través del estudio de la historia clínica de cada una de las pacientes incluidas en la investigación. Las principales variables incluidas fueron:

- Aumento de peso (kg). (variable cuantitativa continua)
- Diabetes gestacional: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Enfermedad hipertensiva del embarazo: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Alteraciones placentarias: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)

- Hemorragia anteparto: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Rotura prematura de membranas: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- CIR: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Procesos infecciosos durante la gestación: no presencia de infección, ITU, vulvo-vaginitis, infección ORL, absceso Glándula de Bartholino, otras (variable cualitativa nominal policotómica)
- Cultivo vaginal del 3º trimestre: no realizado, normal, patológico (variable cualitativa nominal policotómica)
- Corioamnionitis: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Malformaciones fetales: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Incompetencia cervical: sí/no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Alteración del líquido amniótico: no alteración, polhidramnios, oligoamnios (variable cualitativa nominal policotómica)
- Edad gestacional en el momento del parto (variable cuantitativa discreta)
- Modo de inicio del parto: espontáneo, inducción del parto, cesárea electiva, cesárea urgente (variable cualitativa nominal policotómica)
- Tipo del parto: eutócico, ventosa, fórceps, cesárea (variable cualitativa nominal policotómica)
- Tiempo entre toma de fibronectina y parto (días), (variable cuantitativa discreta)
- Tiempo entre medición de longitud cervical y el parto (días), (variable cuantitativa discreta)
- Fecha ingreso (variable cuantitativa discreta)
- Fecha de parto (variable cuantitativa discreta)
- Fecha del alta(variable cuantitativa discreta)
- Peso del recién nacido (gramos), (variable cuantitativa continua)
- Test de Apgar al minuto de vida (variable cuantitativa discreta)
- Test de Apgar a los cinco minutos de vida (variable cuantitativa discreta)
- Complicaciones del recién nacido pretérmino: Síndrome de dificultad respiratoria, sépsis-infección, anemia severa, persistencia del ductus (variable cualitativa nominal policotómica)

ASISTENCIA EN URGENCIAS Y PLANTA DE ALTO RIESGO OBSTETRICO

En cuanto a la exploración realizada en urgencias y la asistencia a la gestante ingresada por amenaza de parto pretérmino destacamos las siguientes variables:

- Edad gestacional al ingreso (variable cuantitativa discreta)
- Sintomatología al acudir a urgencias: dinámica uterina, sangrado genital, dolor abdominal inespecífico (variable cualitativa nominal policotómica)
- Test de fibronectina: +/- (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Longitud cervical por ecografía (variable cuantitativa discreta)
- Puntuación Test de Bishop (variable cuantitativa discreta)
- Registro tocográfico: negativo/positivo (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Tratamiento tocolítico: no administrado, nifedipino oral, ritodrina iv, atosiban iv (variable cualitativa nominal policotómica)
- Dosis de corticoide administrado (variable cuantitativa discreta)
- Estudios de laboratorio solicitados: hemograma y coagulación, sedimento de orina, cultivo vagino-rectal, urocultivo (variable cualitativa nominal policotómica)

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

A continuación se definen las principales complicaciones materno-fetales que aparecieron en algunas de las gestantes estudiadas. (Definiciones basadas en las propuestas por el grupo de trabajo sobre asistencia a la patología obstétrica de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO)¹⁵³:

- Oligoamnios: Existencia de un volumen de líquido amniótico inferior a 250ml. Definida por un Índice de Phelan menor a cinco en el examen ecográfico.
- Polhidramnios: Existencia de un volumen de líquido amniótico superior a 2000ml. Definida por un Índice de Phelan mayor a veintidós en el examen ecográfico.

- CIR: Aquel que favorece el desarrollo de fetos con tamaño y/o parámetros biométricos ecográficos por debajo del percentil 5 (o un percentil 10 con un doppler patológico), de los esperados para su edad gestacional.
- Diabetes gestacional: Aquella detectada durante el embarazo por una prueba positiva de sobrecarga oral de glucosa, precedida ó no por un test de O'Sullivan patológico.
- EHE: incluye la preeclampsia (tensión arterial mayor o igual a 140/90 ó incrementos de 30mm Hg de la sistólica ó 15mm Hg de la diastólica ó 20mmHg de la tensión arterial media que se acompaña de proteinuria y/o edemas, después de la 20 semana de gestación); y la eclampsia (cuando se asocia a convulsiones, no atribuibles a otras causas).
- RPM: Rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del parto.
- Aborto: Expulsión de un feto o embrión con peso inferior a 500 gramos, ó menos de 22 semanas completas de gestación.
- Muerte fetal intraútero: Aquella que acontece en fetos a partir de 500 gramos de peso ó mayores de 22 semanas de edad gestacional, antes de la expulsión completa de su madre de un producto de la concepción.
- Muerte perinatal (tipo II): Aquella que acontece en fetos con peso superior a 500 gramos ó edad gestacional mayor a 22 semanas, y alcanza hasta el final de las cuatro primeras semanas de vida postnatal.
- Malformación: defecto estructural de un órgano, parte de un órgano ó de una región del organismo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal.
- Test de Apgar a los 5 minutos de vida menor a 7.
- Ingreso del recién nacido en la Unidad de Neonatología.

4.5.5 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Con el fin de conocer las características de la población a estudio, se realiza un análisis descriptivo de la misma, calculando las frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables cualitativas y, medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables cuantitativas.

4.5.6 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Con la finalidad de encontrar las asociaciones estadísticas necesarias para demostrar la capacidad de las variables, valor de la cervicometría y prueba de fibronectina para predecir unos determinados acontecimientos, se ha procedido a la realización de un análisis mediante el uso de diferentes pruebas estadísticas.

Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para mostrar dependencia o independencia entre dos variables cualitativas, y el test exacto de Fisher en su defecto. En algunos casos se procedió al cálculo de las medidas de asociación oportunas, así como su intervalo de confianza (del 95%).

Para comparar dos medias observadas en grupos independientes la prueba de primera elección era la t de Student-Fisher. Las condiciones de aplicación de la prueba consisten en que la distribución muestral de la diferencia entre las dos medias siga la ley Normal. Sin embargo, en aquellas ocasiones en que a través del estadístico de Kolmogorov-Smirnov se comprobó el no cumplimiento del supuesto de normalidad, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para modelar la probabilidad de un evento ocurriendo como función de otros factores se realizaron modelos de regresión logística binaria.

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 licencia de la Universidad de Zaragoza.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de p menor de 0,05. Debido al bajo número de efectivos en algunos grupos, los resultados deben ser interpretados con cautela.

4.5.7 CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para conocer la eficacia de los métodos diagnósticos empleados en nuestra investigación para la correcta detección de la presencia ó ausencia de “la enfermedad” que se estudia utilizamos los siguientes índices matemáticos: sensibilidad y especificidad (como parámetros de validez) y valor predictivo positivo, negativo y razón de probabilidad positiva (como parámetros de seguridad). Los resultados obtenidos se expresan de la siguiente manera (*Tabla 22*):

Tabla 22. Resultados de la prueba diagnóstica a evaluar

RESULTADO DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA QUE EVALUAMOS		ENFERMO	SANO	
	POSITIVO	VP	FP	Total positivos
NEGATIVO	FN	VN	Total negativos	
	Total enfermos	Total sanos		

*VP: Verdaderos positivos. VN: verdaderos negativos. FP: Falsos positivos. FN: Falsos negativos

- Sensibilidad (S): Es la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un test positivo. Indica la proporción total de enfermos que el test es capaz de detectar.

$$\text{SENSIBILIDAD} = \text{VP}/\text{VP}+\text{FN}$$

- Especificidad (E): Es la probabilidad de que un individuo sano tenga un test negativo. Refleja la proporción de individuos sanos que el test es capaz de detectar.

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \text{VN}/\text{VN}+\text{FP}$$

- Valor predictivo positivo (VPP): Es la proporción de verdaderos positivos entre aquellos que han sido identificados como positivos en la prueba.

$$\text{VALOR PREDICTIVO POSITIVO} = \text{VP}/\text{VP}+\text{FP}$$

- Valor predictivo negativo (VPN): Se trata de la proporción de verdaderos negativos entre aquellos que han sido identificados como negativos en la prueba.

$$\text{VALOR PREDICTIVO NEGATIVO} = \text{VN}/\text{VN}+\text{FN}$$

- Razón de probabilidad positivo (Likelihood ratio): Este parámetro compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado positivo comparado con la probabilidad de que el resultado positivo se presente en un individuo sano. Si el resultado es igual a 1, significa que la prueba no aporta nada, si es mayor que uno aumenta la probabilidad de detectar la enfermedad

$$\text{RAZÓN DE PROBABILIDAD POSITIVO} = \text{S}/1-\text{E}$$

Los valores predictivos del test son variables y dependen de la prevalencia de enfermedad en la población. Así cuando la prevalencia aumenta, se incrementa el VPP y disminuye el VPN: la sensibilidad y la especificidad son sin embargo características del test, y no se modifican con los cambios de la prevalencia.

Se utiliza la curva ROC, representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad), con el objetivo de conocer la capacidad diagnóstica global de las pruebas analizadas a lo largo de todo su espectro de valores, así como facilitar la elección de puntos de corte en los criterios diagnósticos de una prueba.

Se estima el área bajo la curva (AUC), que representa los diagnósticos correctos, y su intervalo de confianza. El AUC puede tomar valores entre 0 y 1, donde 1 indica una perfecta predicción y 0,5 poca capacidad discriminativa. Es el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, en base al cual podemos establecer comparaciones entre las diferentes pruebas diagnósticas.

RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

En el periodo de estudio, comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 1 de enero del 2011, 250 gestantes precisaron ingreso en nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por amenaza de parto pretérmino. Tras excluir las gestaciones múltiples, las roturas prematuras de membranas, las gestantes portadoras de cerclaje y las que presentaban una dilatación cervical ≥ 3 cm, (por considerarse el parto inminente), obtuvimos una muestra de 97 pacientes.

A todas ellas se les realizó en el examen practicado en urgencias de maternidad una prueba de fibronectina oncofetal, una medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal, un test basal y una exploración mediante tacto vaginal, asignando a cada paciente una puntuación en el test de Bishop.

De las 97 gestantes incluidas en el análisis estadístico final, 8 (8,2%) fueron remitidas a nuestro centro desde otros hospitales, por no disponer de UCI neonatal y las 89 gestantes restantes (91,8%), acudieron directamente a nuestro servicio de urgencias de maternidad.

La mayor parte de las gestantes incluidas en el estudio eran nulíparas (60,8%) y 8 gestantes (8,2%) refirieron el antecedente de un parto pretérmino previo.

El 97,9% fueron gestaciones espontáneas; sólo 2 casos fueron gestaciones tras técnicas de reproducción asistida (2,1%). El 20,6% de las gestantes fumaban de forma habitual y 2 gestantes reconocieron ser consumidoras de drogas (2,1%).

La edad gestacional media al ingreso fue de $30,10 \pm 2,72$ semanas, y la edad gestacional media al parto de $37,07 \pm 3,14$ semanas. De las 97 gestantes ingresadas, únicamente en 32 casos (33%) se produjo un parto pretérmino. Fueron 12 las gestantes que dieron a luz en un intervalo inferior a 7 días desde su ingreso en planta por amenaza de parto pretérmino (12,4%).

Con respecto a las características al ingreso de las gestantes, 76 (78,4%) presentaron una longitud cervical de menos de 25mm. La longitud cervical media al ingreso fue de $18,82 \pm 6,69$ mm. En la prueba de la fibronectina oncofetal, 33 de las 97 gestantes (34%), arrojaron un resultado positivo.

El test de Bishop fue ≥ 3 al ingreso en 33 gestantes (34%) y en el registro cardiotocográfico realizado en urgencias 52(53,6%) presentaron dinámica regular, de intensidad elevada. Las características generales de las gestantes se resumen en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Características generales de las gestantes incluidas en el estudio

CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES	N=97
Edad materna en años, media \pm DT	30,04 \pm 4,79
Nulíparas, n (%)	59 (60,8%)
Primíparas, n (%)	39 (40,2%)
Gestaciones espontáneas, n (%)	95 (97,9%)
Gestaciones tras Técnicas de Reproducción, n (%)	2 (2,1%)
Antecedente de parto pretérmino previo, n (%)	8 (8,2%)
Edad gestacional al ingreso en semanas, media \pm DT	30,10 \pm 2,73
Edad gestacional al parto en semanas, media \pm DT	37,07 \pm 3,14
Parto en < 7 días desde el ingreso, n (%)	12(12,4%)
Parto en < 37 semanas desde el ingreso, n (%)	32(33%)
Días desde el ingreso hasta el parto, media \pm DT	49,23 \pm 29,19
Longitud cervical al ingreso, media \pm DT	27,82 \pm 6,69
Longitud cervical al ingreso < 25mm, n (%)	30 (30,9%)
Prueba de fibronectina positiva, n (%)	33 (34%)
Bishop ≥ 3 al ingreso, n (%)	33(34%)
Dinámica regular al ingreso, n (%)	52(53,6%)
Presencia de malformaciones uterinas, n (%)	1 (1%)
Fumadoras, n (%)	20 (20,6%)

5.2 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO

5.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Con el fin de comprobar si existían diferencias en las características maternas según el momento del parto, se dividió a las 97 gestantes del estudio en 2 grupos: las que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso en planta (12 gestantes) y las que parieron a partir de 7 días desde el ingreso (85 gestantes).

No existieron diferencias significativas en los dos grupos en cuanto a edad materna, semanas de gestación al ingreso, porcentaje de nuliparidad, tipo de gestación, hábito tabáquico y consumo de alcohol o drogas (*Tabla 24*).

Tabla 24. Características generales de las gestantes en relación al momento del parto

CARACTERÍSTICAS	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p
Nulíparas, n (%)	7 (58,3%)	52(61,2%)	NS (0,543)*
Primigestas, n (%)	6 (50,0%)	33 (38,8%)	NS (0,536)*
Gestaciones tras TRA, n (%)	0 (0%)	2 (2,4%)	NS (0,767)*
Fumadoras, n (%)	1(8,3%)	19(22,4%)	NS (0,450)*
Alcohol, n (%)	0(0%)	1(1,2%)	NS (0,876)*
Drogas, n (%)	1(8,3%)	1(1,2%)	NS (0,233)*
Edad materna, media +DT	31,08±4,40	29,89±4,85	NS (0,451)**
Gestaciones previas, media +DT	1,92±1,24	1,98±1,07	NS (0,658)**
Partos previos, media +DT	0,75±1,22	0,59±0,71	NS (0,927)**
Semanas al ingreso, media +DT	31,42±2,19	29,92±2,75	NS (0,072)**

TRA: Técnicas de reproducción asistida

*Test exacto de Fisher**Test de U de Mann-Whitney

5.2.2 ANTECEDENTES MÉDICOS DE LAS GESTANTES

La mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio, no presentaban antecedentes médicos de interés (*Tabla 25*). No observamos una relación significativa entre la presencia de antecedentes médicos de interés y la existencia de un parto en menos de 7 días y 7 o más días desde el ingreso.

Tabla 25. Antecedentes médicos de las gestantes en relación al momento del parto

ANTECEDENTES MÉDICOS	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No antecedentes, n (%)	9 (75,0%)	65 (76,5%)	NS (0,579)

**Test exacto de Fisher*

5.2.3 ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS DE LAS GESTANTES

En cuanto a la existencia de antecedentes reproductivos, incluyendo la existencia de cesárea anterior, cirugía uterina previa, malformaciones uterinas o antecedente de parto prematuro, no se apreciaron diferencias significativas entre tener antecedentes reproductivos y presentar un parto en menos de 7 días desde el ingreso con respecto a un parto en 7 o más días desde el ingreso.

Analizamos la existencia del antecedente de hijos con alguna malformación anterior a la gestación actual sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes.

5 pacientes presentaron dos antecedentes reproductivos de interés (antecedente de parto pretérmino previo y algún otro como: 3 cesáreas anteriores, 1 malformación uterina y 1 cirugía uterina previa (*Tabla 26*).

Tabla 26. Antecedentes reproductivos de las gestantes en relación al momento del parto

CARACTERÍSTICAS	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No antecedentes, n (%)	9 (75,0%)	72 (84,7%)	NS(0,412)
Cesárea anterior, n (%)	1(8,3%)	8(9,4%)	
Cirugía uterina previa, n (%)	0 (0%)	1 (1,2%)	
Malformaciones uterinas, n (%)	1(8,3%)	0 (0%)	
Feto malformado previo, n (%)	0(0%)	2 (2,3%)	
Antecedente de PP previo, n (%)	3(25,0%)	5(5,9%)	

PP: Parto pretérmino

**Test exacto de Fisher*

5.2.4 COMPLICACIONES DURANTE LA GESTACIÓN

Analizamos las complicaciones médicas y obstétricas que aparecieron durante la gestación en las pacientes del estudio. Valoramos si existían diferencias entre las gestantes con un parto en menos de 7 días desde su ingreso y las que presentaban un parto en 7 o más días (un mismo feto puede tener más de un diagnóstico o complicación).

No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de complicaciones ($p=0,119$), calculado mediante el Test exacto de Fisher.

Las alteraciones placentarias descritas en las gestantes fueron las siguientes: en una paciente perteneciente al grupo con un parto en menos de 7 días desde el ingreso, existió un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta parcial y dos pacientes pertenecientes al grupo con un parto en 7 o más días desde el ingreso presentaron una placenta previa (*Tabla 27*).

Tabla 27. Complicaciones médicas y obstétricas en relación al momento del parto

CARACTERÍSTICAS	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85
Enfermedad hipertensiva, n (%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Oligoamnios, n (%)	1 (8,3%)	1 (1,2%)
Polhidramnios, n (%) Alteraciones placentarias, n (%)	0 (0%)	3 (3,5%)
Sangrado genital, n (%)	1 (8,3%)	2 (2,4%)
Diabetes gestacional, n (%)	4 (33,3%)	9 (10,6%)
	2 (16,7%)	1 (1,2%)

5.2.5 ANTECEDENTE DE INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Estudiamos la presencia de infecciones en las gestantes, previos al proceso de amenaza de parto pretérmino que motivó el ingreso y la mayoría no refería antecedentes de interés. No se observó relación entre la presencia de antecedentes infecciosos y el parto pretérmino. La **Tabla 28** muestra las diferentes patologías infecciosas que presentaron las gestantes, desglosado por el momento en que se produjo el parto tras el ingreso.

Tabla 28. Antecedentes de infección en relación al momento del parto

ANTECEDENTES INFECCIOSOS	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No infección, n (%)	10 (83,3%)	77 (90,6%)	NS(0,607)
ITU, n (%)	2 (16,7%)	1 (1,2%)	
Vulvo-vaginitis, n (%)	0 (0%)	3 (3,5%)	
ORL, n (%)	0 (0%)	2 (2,4%)	
Absceso de Bartholino, n (%)	0 (0%)	1 (1,2%)	
Otras, n (%)	0 (0%)	1 (1,2%)	

*Test exacto de Fisher

5.2.6 MOTIVO DE ASISTENCIA A URGENCIAS

Los motivos que llevaron a las gestantes a acudir a urgencias de maternidad de nuestro centro fueron los siguientes: 82 casos (85%) la presencia de dinámica uterina regular, 4 (4,1%) el motivo fue la aparición de un sangrado genital anómalo en los días previos y 11 (11,3%) refirieron un dolor abdominal inespecífico.

La **Figura 19**, muestran la sintomatología que motivó la asistencia a urgencias en función del momento del parto. No existieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,065$) entre los 2 grupos de estudio (*Test de Chi-cuadrado*).

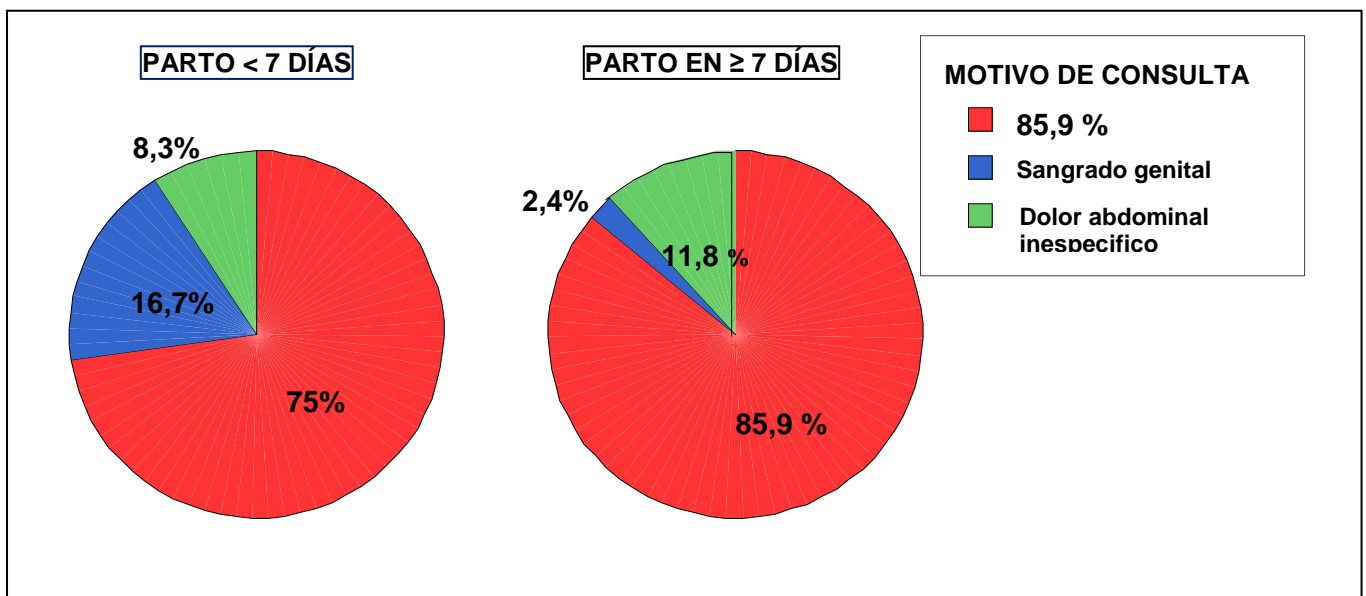


Figura 19. Motivo de asistencia a urgencias en relación al momento del parto

5.2.7 ORIGEN DE LAS PACIENTES

Analizamos la procedencia de las gestantes del estudio, 5 de las 12 gestantes (41,7%) que presentaron un parto en menos de 7 días desde su ingreso fueron remitidas desde otros centros hospitalarios por la no disponibilidad de UCI neonatal ni medios adecuados para la asistencia inmediata al nacimiento de un recién nacido pretérmino con bajo peso. Sólo 3 de las 85 gestantes (3,5%), con un parto en 7 o más días desde su ingreso fueron derivadas desde otros centros hospitalarios, el resto acudió de forma espontánea a urgencias, sin ser derivadas desde ningún hospital. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, con una $p = 0,001$.

5. 3 PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS

5.3.1 PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN AL INGRESO

Diversos agentes infecciosos han sido relacionados con la prematuridad. Para descartar la posibilidad de un proceso infeccioso, como desencadenante de la amenaza de parto pretérmino de las gestantes incluidas en el estudio, a la mayoría (91 gestantes) se les realizó un sedimento de orina al ingreso.

El resultado fue normal en 70 gestantes (76,9%) y patológico en 21 (23,1%) En algunas gestantes el estudio se completo con un urocultivo y el cultivo del exudado vaginal. Los resultados de estas pruebas diagnósticas no muestran una asociación estadísticamente significativa con el momento del parto. *Tablas 29 - 31.*

Tabla 29. Resultado del sedimento de orina en relación al momento del parto

SEDIMENTO ORINA	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No realizado, n (%)	3 (25,0%)	3 (3,5%)	
Normal, n (%)	6 (50,0%)	64 (75,3%)	NS(0,426)
Patológico, n (%)	3 (25,0%)	18 (21,2%)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 30. Resultado del urocultivo en relación al momento del parto

UROCULTIVO	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No realizado, n (%)	9 (75,0%)	58 (68,2%)	
Normal, n (%)	3 (25,0%)	26 (30,6%)	NS(0,900)
Patológico, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 31. Resultado del cultivo del exudado vaginal en relación al momento del parto

CULTIVO VAGINAL	PARTO EN < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No realizado, n (%)	9 (75,0%)	55 (64,7%)	
Normal, n (%)	2 (16,7%)	25 (29,4%)	NS(0,464)
Patológico, n (%)	1 (8,3%)	5 (5,9%)	

*Test exacto de Fisher

5.3.2 ESTUDIO PREOPERATORIO AL INGRESO

A todas las gestantes incluidas en el protocolo de estudio se les realizó un hemograma y una analítica preoperatoria con estudio de coagulación, antes de su ingreso en planta. Estos exámenes de laboratorio se realizaron para asegurar la posibilidad de una analgesia adecuada en los casos en los que fuera preciso. También la presencia de leucocitosis marcada en el hemograma podía ser orientativa de un proceso infeccioso como desencadenante de la amenaza de parto pretérmino

5.4 TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

5.4.1 TOCÓLISIS ADMINISTRADA AL INGRESO

La mayor parte de las gestantes recibieron algún tipo de tratamiento tocolítico tras su ingreso en planta. Sólo en 4 casos no se administró tocólisis (4,1%).

En la mayor parte de las gestantes del estudio, 60 casos (61,9%), se utilizó un agente tocolítico oral. El fármaco administrado fue el Nifedipino (Adalat[®]), haciendo un uso compasivo, que fue aceptado por las pacientes. El segundo fármaco más utilizado fue el Atosiban iv (Tractocile[®]), en 31 pacientes (32%) y otro agente empleado en menor medida fue la Ritodrina iv (Pre par[®]), únicamente utilizado en 2 casos, (2,1%).

Si analizamos el tratamiento tocolítico administrado en relación con el momento en el que se produjo el parto, se observan diferencias estadísticamente significativas.

La mayor parte de las gestantes que presentaron un parto en menos de 7 días desde su ingreso fueron tratadas con tocólisis intravenosa (66,6%), mientras que la mayor parte de gestantes en las que el parto se produjo en 7 o más días desde su ingreso fueron tratadas con tocólisis oral (65,9%), utilizando únicamente tocólisis intravenosa en un 30,3% de los casos. La **Tabla 32** muestra los diferentes agentes tocolíticos empleados en relación con el momento en que se produjo el parto.

Tabla 32. Agentes tocolíticos administrados en relación con el momento del parto

TOCOLÍTICOS	GLOBAL	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
No administrados, n (%)	4(4,1%)	0 (0%)	4 (4,7%)	0,047
Nifedipino oral, n (%)	60(61,9%)	4 (33,3%)	56 (65,9%)	
Ritodrina iv, n (%)	2(2,1%)	1 (8,3%)	1 (1,2%)	
Atosiban iv, n (%)	31(32%)	7 (58,3%)	24 (28,2%)	

*Test de Chi-cuadrado

Si evaluamos los fármacos tocolíticos administrados en relación a la medida de la longitud cervical, el 56 % de las gestantes con una cervicometría al ingreso menor a 25mm recibieron un tratamiento tocolítico intravenoso mientras que únicamente el 22,4% de las gestantes con cérvix al ingreso superior a 25mm recibieron este tipo de tratamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Es decir, en las gestantes con longitudes cervicales < a 25mm, se planteó un tratamiento más agresivo de entrada, por el mayor riesgo de desarrollar un parto pretérmino en este subgrupo de pacientes. La **Tabla 33** muestra los fármacos tocolíticos administrados en función de la medida de la longitud cervical al ingreso.

Tabla 33. Agentes tocolíticos administrados en relación con la medida de la longitud cervical

TOCOLÍTICOS	GLOBAL	CERVIX ≥25MM n=67	CÉRVIX < 25MM n=30	p*
No administrados, n (%)	4(4,1%)	4 (6,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Nifedipino oral, n (%)	60(61,9%)	48 (71,6%)	12 (40,0%)	
Ritodrina iv, n (%)	2(2,1%)	0 (0%)	2 (2,7%)	
Atosiban iv, n (%)	31(32%)	15(22,4%)	16(53,3%)	

*Test de Chi-cuadrado

5.4.2 CAMBIO DE AGENTE TOCOLÍTICO DURANTE EL INGRESO

Se realizó una revisión con la finalidad de detectar los casos en los que fue preciso un cambio de agente tocolítico durante el ingreso.

La mayor parte de las gestantes (91,8%) no precisaron un cambio de fármaco tocolítico, únicamente en 8 casos (8,2%) fue preciso el cambio de la tocólisis oral administrada inicialmente a agentes tocolíticos intravenosos.

En los 8 casos en los que se realizó un cambio de tocólisis, el cérvix al ingreso tenía una medida igual superior a 25mm. En 6 de los 8 casos en los que se realizó un cambio de fármaco, el parto se produjo en 7 o más días desde el ingreso.

La **Tabla 34** muestra los cambios de agente tocolítico realizados de forma global, en relación con la medida del cérvix al ingreso y con el momento del parto. No existieron diferencias significativas en el momento del parto (menos de 7 días frente a 7 o más días) ni en cuanto a la longitud cervical menor a 25mm o ≥ 25 mm.

Tabla 34. Cambio de agente tocolítico

TOCOLÍTICOS	GLOBAL n=97	CERVIX ≥25MM n=67	CÉRVIX < 25MM n=30	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥7 DÍAS n=85
No cambio, n (%)	89(91,8%)	59 (88,1%)	30(100%)	10(83,3%)	79 (92,9%)
Cambio a iv, n (%)	8(8,2%)	8(11,9%)	0(0%)	2(16,7%)	6 (7,1%)
p*		0.055		0.257	

5.4.3 CICLOS DE TOCOLÍTICO INTRAVENOSO

Analizamos las tandas de tratamiento tocolítico intravenoso con Atosiban que precisaron las pacientes. Como máximo se administraron 3 tandas.

Del total de las gestantes incluidas en el estudio, 39 (40,20%) precisaron tocólisis intravenosa con Atosiban:

- 31 gestantes se les administró como fármaco de entrada.
- 8 precisaron Atosiban intravenoso, tras el fracaso del tocolítico vía oral que se administró inicialmente.

31 gestantes (31,9%) precisaron un único ciclo de este fármaco, 2 gestantes (2,1%) precisaron 2 ciclos y en 6 gestantes se administraron hasta 3 ciclos (6,2%).

La **Tabla 35** muestra los ciclos administradas de Atosiban, en relación a la cervicometría al ingreso de las pacientes y con el momento en que se produjo el parto. Mediante el Test exacto de Fisher se determinaron diferencias significativas ($p=0.025$), entre administrar Atosiban o no y la prolongación de la gestación hasta el momento del parto.

Tabla 35. Tandas de Atosiban administradas a las gestantes

ATOSIBAN	GLOBAL n=97	CERVIX ≥25MM n=67	CÉRVIX < 25MM n=30	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥7 DÍAS n=85
No preciso, n (%)	57 (58,8%)	43 (64,2%)	14(46,7%)	3(25,0%)	54 (63,5%)
Preciso, n (%)	40 (41,2%)	24 (35,8%)	16 (53,3%)	9(75%)	31 (36,5%)
p*			0.122		0.025
1 tanda, n (%)	32(33,0%)	17(25,4%)	15(50%)	8(66,7%)	24 (28,2%)
2 tandas, n (%)	2(2,1%)	2(3,0%)	0(0%)	0(0%)	2(2,4%)
3 tandas, n (%)	6(6,2%)	5(7,5%)	1(3,3%)	1(8,3%)	5(5,9%)

*Test exacto de Fisher

5.4.4 FÁRMACOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO Tocolítico

En algunas gestantes se evidenció la utilización de fármacos asociados al tratamiento tocolítico pautado. La mayor parte de ellos fueron agentes antibióticos.

Analizando el uso de los antibióticos en las 97 gestantes ingresadas:

- 77 casos (79,4%) no fue precisa su administración.
- 20 gestantes (20,6%) precisaron de estos fármacos.

En el 100% de los casos en los que se prescribió algún antibiótico, el motivo de la indicación fue el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, fundamentalmente infecciones de vías bajas.

Los fármacos administrados con más frecuencia fueron la Fosfomicina o la Amoxicilina asociada a Clavulámico. La **Tabla 36** muestra la relación entre el uso de antibióticos, la longitud cervical y el parto.

Tabla 36. Asociación entre uso de antibióticos, cervicometría al ingreso y el parto.

ANTIBIÓTICO	GLOBAL n=97	CERVIX ≥25MM n=67	CÉRVIX < 25MM n=30	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥7 DÍAS n=85
No preciso, n (%)	77 (79,4%)	53 (79,1%)	24(80,0%)	9(75,0%)	68 (80,0%)
Fosfomicina 3g, n (%)	14(14,4%)	9(13,4%)	5(16,7%)	2(16,7%)	12(14,1%)
Fosfomicina 500mg, n (%)	4(4,1%)	3(4,5%)	1(3,3%)	1 (8,3%)	3(3,5%)
Otros, n (%)	2(2,1%)	2(3,0%)	0(0%)	0(0%)	2(2,4%)

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre precisar antibiótico o no precisarlo y los días transcurridos hasta el momento del parto ($p=0,708$). Tampoco hallamos diferencias en relación a la longitud cervical medida por ecografía al ingreso y la necesidad de antibioterapia ($p=0,920$), calculado ambas diferencias mediante el Test exacto de Fisher.

5.5 REINGRESOS TRAS EL ALTA

Analizamos los casos de reingreso tras el alta hospitalaria de las gestantes incluidas en el estudio.

En el grupo de gestantes con un parto en menos de siete días desde el ingreso, todas se encontraban en planta de hospitalización en el momento del inicio del parto y a ninguna se le había dado de alta desde el ingreso inicial.

De las 85 gestantes con un parto en siete o más días desde el ingreso, se produjeron 10 reingresos tras el alta hospitalaria inicial (11,8%).

Hay que destacar que ninguna de las pacientes a las que se les dio el alta y precisó un reingreso en planta, presentó un parto en menos de siete días desde la fecha de ingreso inicial.

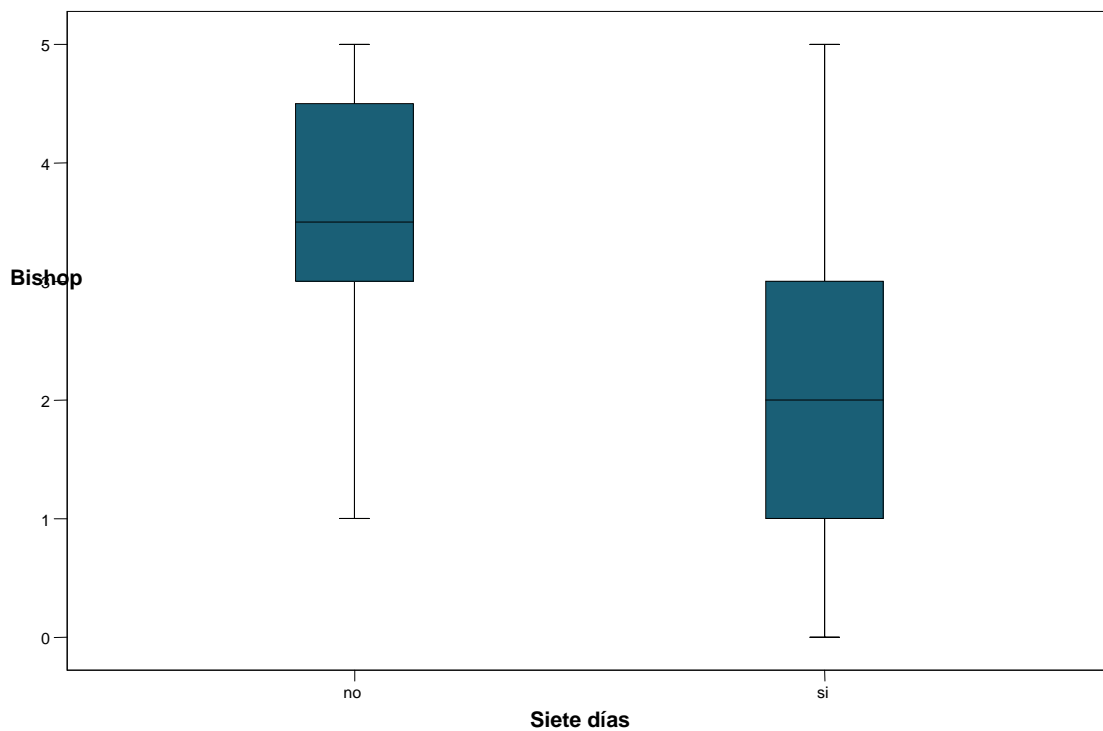
5.6 PUNTUACIÓN EN EL TEST DE BISHOP AL INGRESO

La puntuación media en el test de Bishop de las pacientes de estudio al ingreso fue de $1,99 \pm 1,24$.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación en el test de Bishop entre las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso y las que parieron en 7 o más días desde el ingreso. La **Figura 20** muestra la puntuación del Test de Bishop en función del momento del parto.

- La puntuación en el primer grupo fue más alta, con un valor medio de $3,50 \pm 1,24$.
- En el segundo grupo (gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso) las puntuaciones medias fueron de $1,78 \pm 1,08$, con una $p < 0,001$. (*Test de U de Mann-Whitney*).

Figura 20. Puntuación del test de Bishop en función del parto



5.7 CERVICOMETRÍA AL INGRESO

5.7.1 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA LA DETECCIÓN DEL PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS DESDE EL INGRESO

Analizando la longitud cervical como una variable continua, determinamos que la media para el total de las pacientes incluidas en el estudio fue de 27,82mm (IC 95%: 26,48-29,17).

Si lo desglosamos en función del momento en que se produjo el parto, vemos que las pacientes que presentaron un parto en menos de 7 días desde la medición al ingreso presentaron una longitud cervical media de 20,83mm (IC 95%: 16,20-25,47) y las que presentaron un parto en 7 o más días de 28,81mm (IC 95%: 27,51-30,11), siendo estas diferencias calculadas mediante el Test T de Student, estadísticamente significativas ($p=0,000$).

La **Figura 21**, muestra el diagrama de cajas donde se pueden apreciar las diferencias observadas en la distribución de entre las longitudes cervicales. La **Figura 22** muestra la curva ROC para la variable longitud cervical.

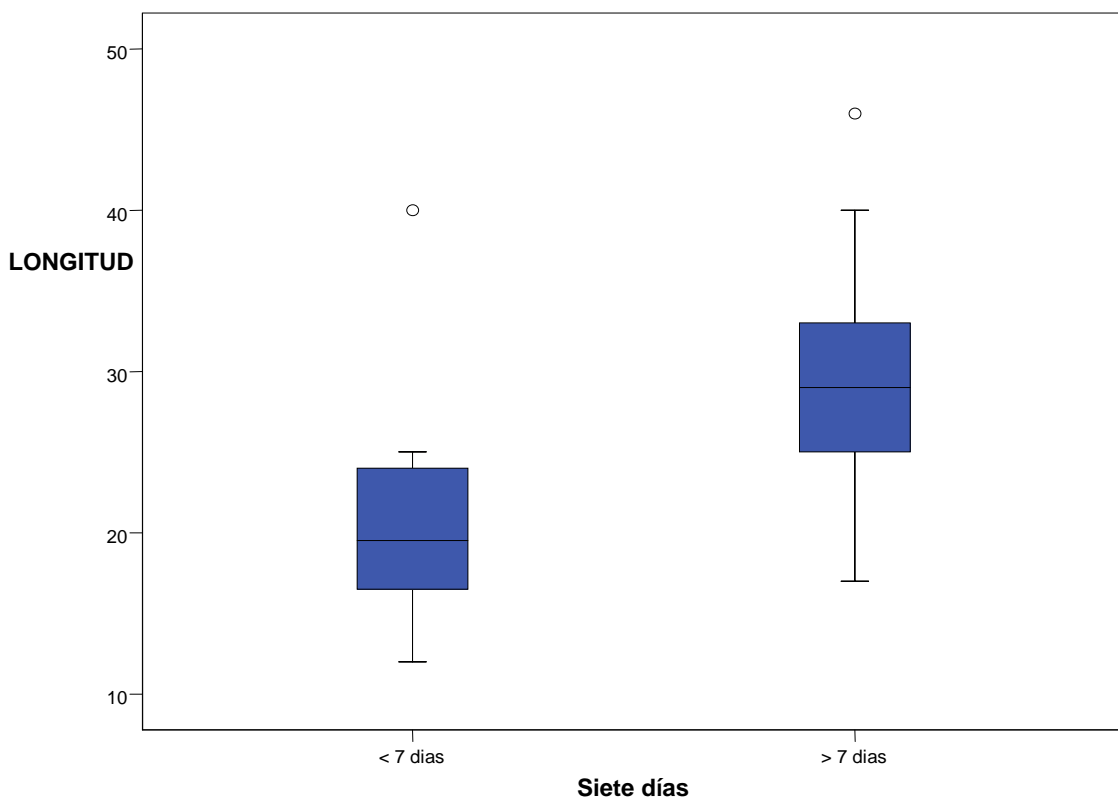


Figura 21. Medida del cérvix en función del momento del parto

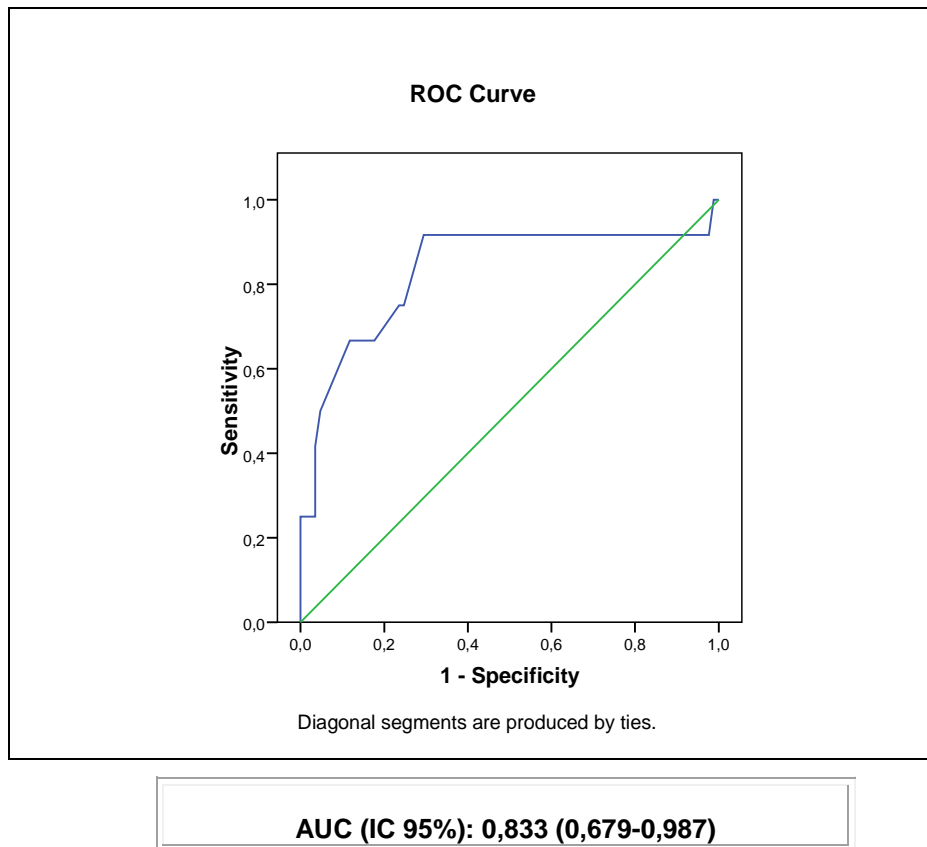


Figura 22. Curva ROC de longitud cervical.

Para estudiar lo que suponía el incremento de la medida del cérvix realizamos un modelo de regresión logística simple, según el cual por cada milímetro más de longitud cervical, determinado por ecografía transvaginal, el riesgo de tener un parto en menos de 7 días se reduce en un 21,2%. (OR=0.788 IC95%=0.686-0.904).

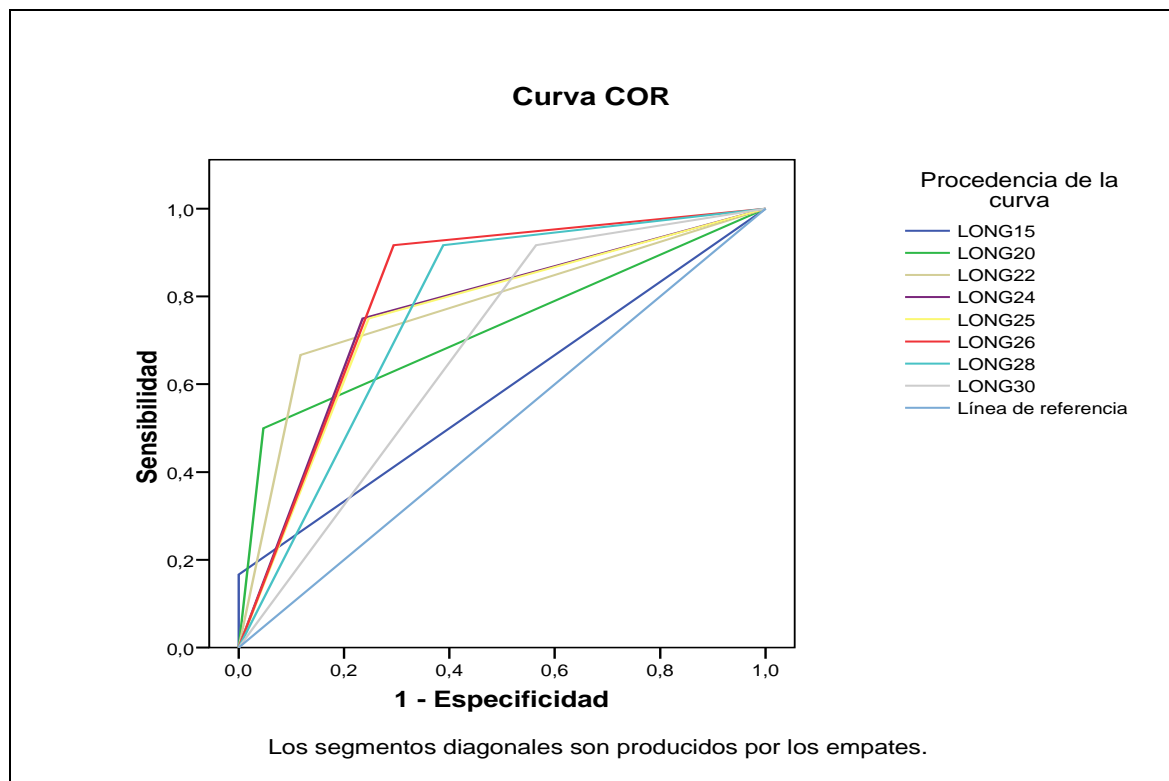
La **Tabla 37** nos muestra la especificidad, sensibilidad y área bajo la curva con intervalo de confianza al 95% para diferentes puntos de longitud cervical, obtenidas por ecografía transvaginal, desde un valor de 15mm a 30mm. Valora la capacidad predictiva para la detección de un parto en menos de 7 días desde su medida.

Del rango de valores de 25 a 30mm, el punto de corte de 25mm es el que presenta una mejor relación sensibilidad-especificidad.

La **Figura 23** muestra la curva ROC tomando diferentes puntos de corte de la cervicometría para compararlas.

Tabla 37. Comparación entre diferentes valores de cervicometría.

LONGITUD	AUC	IC 95%	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
15	0,583	0,393	0,774	16,67%
16	0,625	0,432	0,818	25,00%
17	0,625	0,432	0,818	25,00%
18	0,607	0,417	0,798	25,00%
19	0,691	0,501	0,880	41,67%
20	0,726	0,542	0,910	50,00%
21	0,750	0,575	0,926	58,33%
22	0,775	0,610	0,939	66,67%
23	0,745	0,581	0,909	66,67%
24	0,757	0,606	0,909	75,00%
25	0,751	0,600	0,903	75,00%
26	0,811	0,698	0,925	91,67%
27	0,776	0,657	0,895	91,67%
28	0,764	0,643	0,886	91,67%
29	0,711	0,580	0,843	91,67%
30	0,676	0,537	0,814	91,67%

**Figura 23.** Curvas ROC de diferentes puntos de cervicometría

5.7.2 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA DETECCIÓN DEL PARTO EN MENOS DE 37 SEMANAS

Analizamos también las medias de cervicometría en las gestantes con un parto con menos de 37 semanas y con un parto a término.

La cervicometría media al ingreso en las gestantes con un parto pretérmino fue de 24,84mm (IC al 95%: 22,22-27,47) y de 29,29mm en las gestantes con un parto a término (IC al 95%: 27,83-30,75).

Las diferencias encontradas, calculadas mediante el Test T de Student, fueron estadísticamente significativas ($p=0,002$). Es decir la longitud media fue significativamente mayor en las pacientes con un parto a término. La **Figura 24** muestra el diagrama de caja en la que pueden apreciarse las diferencias de la distribución.

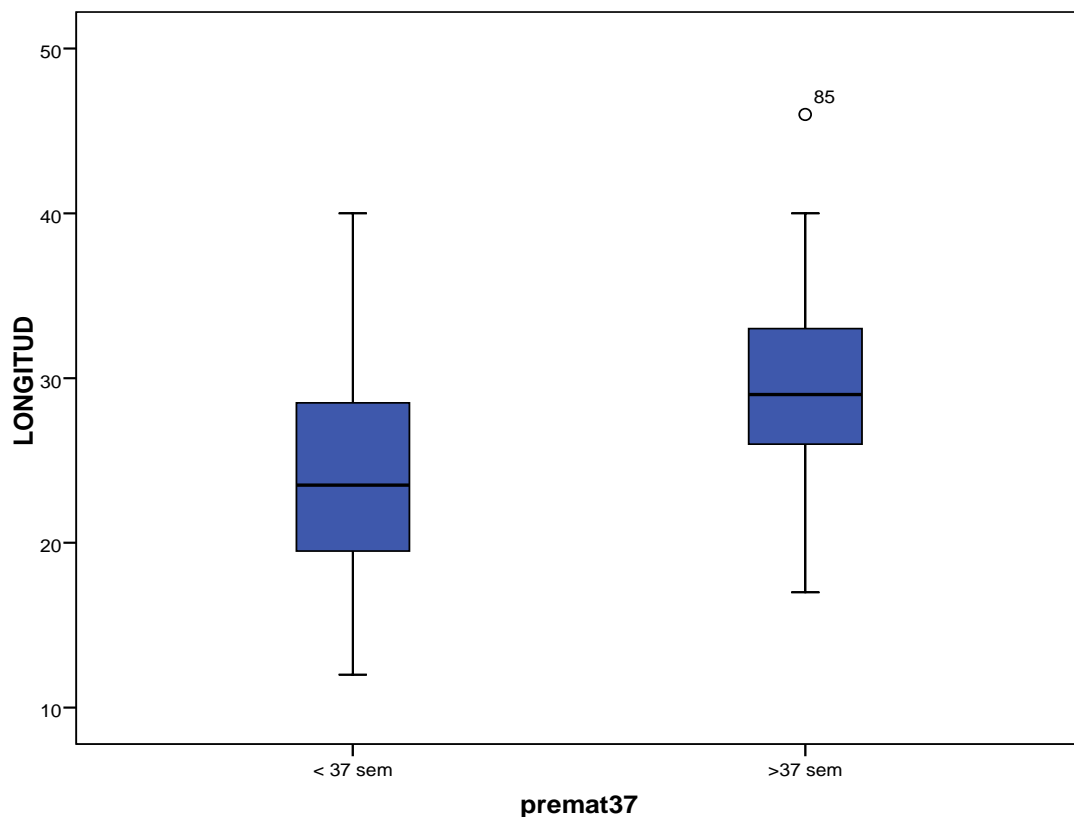


Figura 24. Medida del cérvix en función del momento del parto

Para estudiar lo que suponía el incremento de la medida del cérvix realizamos un modelo de regresión logística simple, según el cual por cada milímetro más de longitud cervical, determinado por ecografía transvaginal, el riesgo de tener un parto con menos de 37 semanas se reduce en un 10,5% (OR=0.895 IC95%=0.832-0.963).

La **Tabla 38** nos muestra la especificidad, sensibilidad y área bajo la curva con intervalo de confianza al 95% para diferentes puntos de longitud cervical, obtenidas por ecografía transvaginal, desde un valor de 15mm a 30mm. Se valora la capacidad predictiva de parto pretérmino o de menos de 37 semanas.

Tabla 38. Comparación entre diferentes valores de cervicometría.

LONGITUD	AUC	IC 95%		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
15	0,531	0,406	0,656	6,25%	100,00%
16	0,547	0,421	0,673	9,38%	100,00%
17	0,547	0,421	0,673	9,38%	100,00%
18	0,570	0,444	0,697	15,63%	98,46%
19	0,602	0,475	0,728	21,88%	98,46%
20	0,610	0,483	0,736	25,00%	96,92%
21	0,602	0,477	0,728	28,13%	92,31%
22	0,595	0,470	0,720	31,25%	87,69%
23	0,626	0,503	0,750	40,63%	84,62%
24	0,650	0,529	0,771	50,00%	80,00%
25	0,666	0,546	0,785	53,13%	80,00%
26	0,689	0,574	0,805	62,50%	75,38%
27	0,667	0,550	0,783	65,63%	67,69%
28	0,651	0,534	0,768	65,63%	64,62%
29	0,652	0,538	0,766	75,00%	55,38%
30	0,629	0,514	0,744	78,13%	47,69%

La **Figura 25** nos muestra la curva ROC calculada para diferentes puntos de corte de la medida de la longitud cervical, para poder realizar una comparación visual entre ellas.

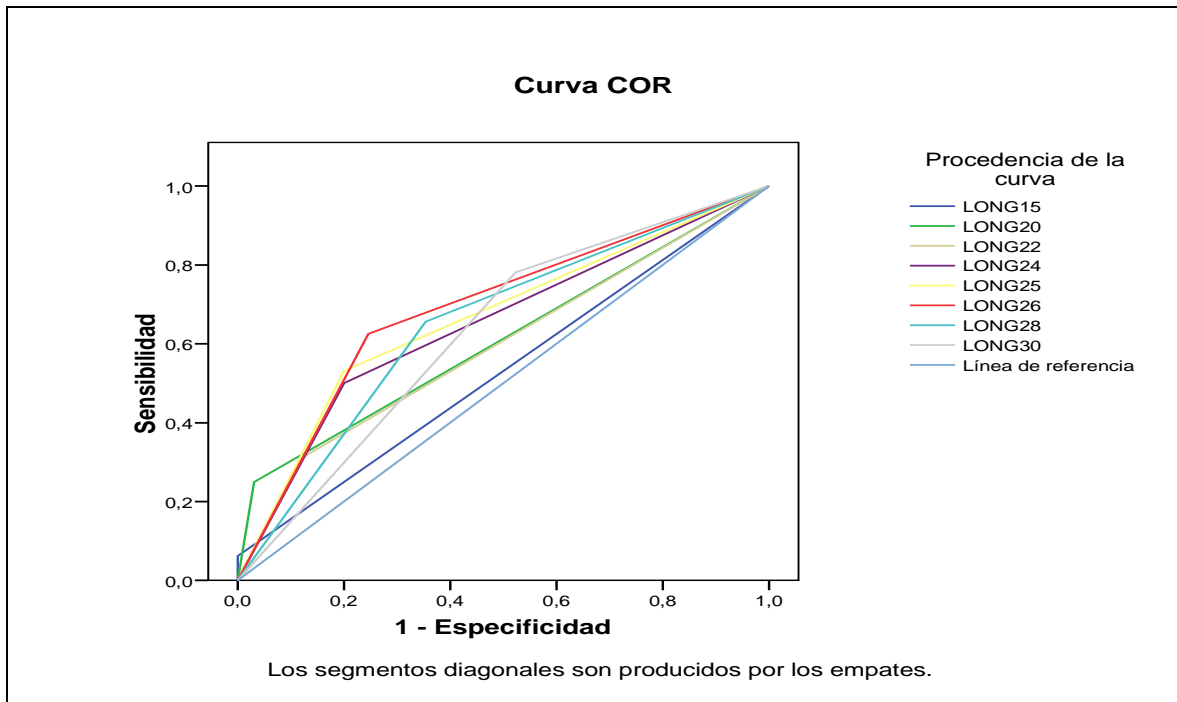


Figura 25. Curvas ROC de diferentes puntos de cervicometría

5.7.3 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA DETECCIÓN DEL PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS DESDE EL INGRESO DE DIFERENTES INTERVALOS CALCULADOS DE CERVICOMETRÍA

Para ver que sucedía estratificando la cervicometría en distintos valores se dividió a las gestantes en tres grupo: el primero con cérvix <15mm, el segundo con cervicometría entre 15 y 30mm y el tercero con cérvix superior a los 30mm.

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre parto en menos de 7 días desde la medición y parto en 7 o más días y las categorías de longitud de cérvix. ($p=0,002$).

El 100% de las gestantes con longitud < 15mm presentaron un parto prematuro en menos de 7 días, el 14,5% de las que su longitud estuvo comprendida entre 15 y 30mm y solo el 3% de las que superaron los 30mm. La **Figura 26** muestra estas diferencias.

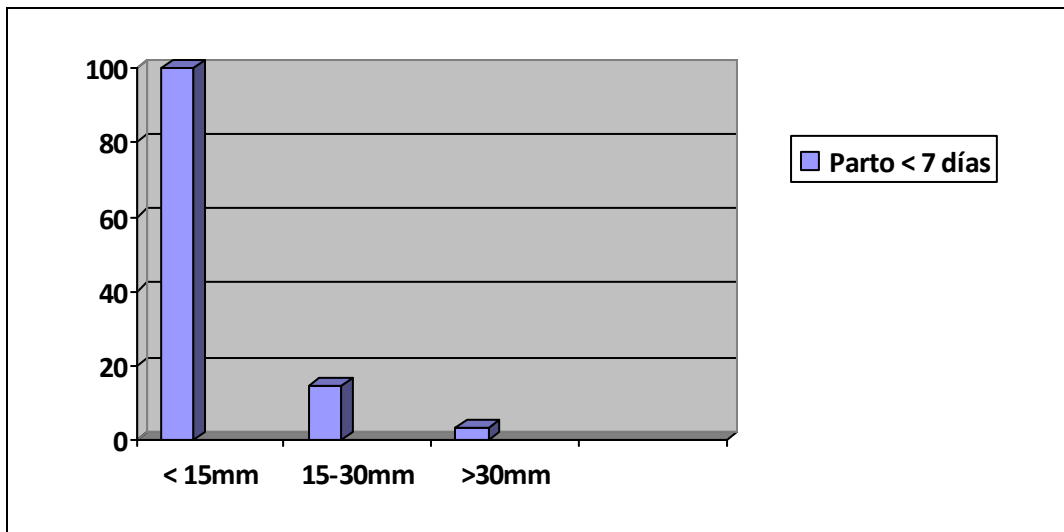


Figura 26. Parto en menos de 7 días desde el ingreso en relación con la cervicometría

5.7.4 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA DETECCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO DE DIFERENTES INTERVALOS CALCULADOS DE CERVICOMETRÍA

También observamos una asociación estadísticamente significativa entre parto prematuro (menos de 37 semanas) y las categorías establecidas de longitud de cérvix ($p=0,028$). El 100% de las gestantes con longitud < 15mm presentaron un parto prematuro, el 37,1% de las que su longitud estuvo comprendida entre 15 y 30mm y el 21,2% de las que superaron los 30mm (*Figura 27*).

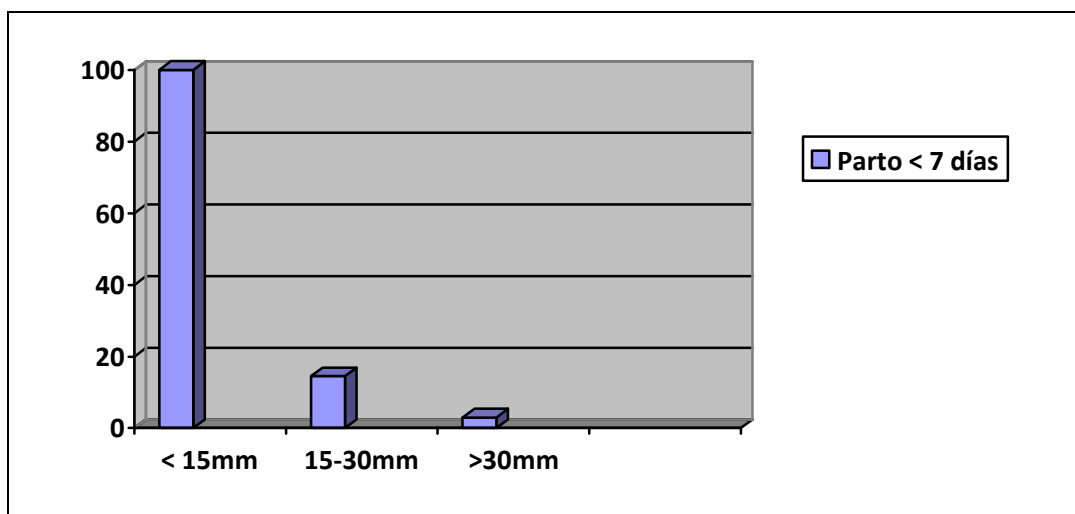


Figura 27. Incidencia de parto pretérmino en función del valor de la cervicometría al ingreso

5.8 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA CERVICOMETRÍA

5.8.1 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA DETECCIÓN DEL PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS DESDE EL INGRESO

Para valorar la capacidad diagnóstica de la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso y la medición cervical y las que parieron a partir de los 7 días del ingreso y la cervicometría. Se asignó a las gestantes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 39*):

- Verdaderos positivos: gestantes con una cervicometría menor a 25mm, que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso.
- Falsos positivos: gestantes con una cervicometría menor a 25mm, que presentaron un parto en 7 o más días desde el ingreso.
- Verdaderos negativos: gestantes con una cervicometría de 25mm o superior y que presentaron un parto en 7 o más días desde el ingreso.
- Falsos negativos: gestantes con una cervicometría de 25mm o superior y que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso.

Tabla 39. Grupos de gestantes según la cervicometría y el momento del parto

	CERVIX < 25MM	CERVIX ≥25MM	TOTAL
PARTO < 7 DÍAS	VP (9)	FN (3)	12
PARTO ≥7 DÍAS	FP (21)	VN(64)	85
TOTAL	30	67	97

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre la obtención de una cervicometría inferior a 25mm y presentar un parto en menos de 7 días desde su medición OR= 9,14 (IC 95% 2,26-36,9).

SENSIBILIDAD

En este estudio, la sensibilidad de la cervicometría menor a 25mm para la detección de aquellas gestantes con amenaza de parto pretérmino que presentaron un parto en menos de 7 días desde su realización fue del 75%. Es decir, el 75% de las gestantes que presentaron un parto en menos de 7 días desde su ingreso tenían una longitud cervical inferior a 25mm.

ESPECIFICIDAD

La tasa de verdaderos negativos, también llamada especificidad, fue del 75,3%. Este valor refleja la proporción de pacientes con valores de longitud cervical ≥ 25 mm, que no presentaron un parto en menos de 7 días desde su medición.

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

La probabilidad que poseía una paciente con un cérvix menor a 25mm de presentar un parto en menos de 7 días desde su realización fue del 30%. Este porcentaje expresa la proporción de gestantes que parieron en menos de 7 días desde el ingreso entre el total de las pacientes con una cervicometría inferior a 25mm.

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

La probabilidad que tenía una gestante de no presentar un parto en menos de 7 días cuando la medida del cérvix al ingreso era mayor a 25mm fue del 95,5%. Este porcentaje expresa la proporción de pacientes que no presentaron un parto en menos de 7 días cuando la longitud cervical al ingreso era superior a 25mm.

FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS

La proporción de gestantes con valores de longitud cervical inferiores a 25mm en relación con el total de gestantes que no presentaron un parto en menos de 7 días fue del 24,7%. El porcentaje de pacientes con longitud cervical igual o superior a 25mm en relación con el total de embarazadas que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso fue del 25%.

RAZÓN DE PROBABILIDAD POSITIVA (LIKEHOOD RATIO)

En el estudio la cervicometría presentó una razón de probabilidad positiva para la detección de un parto pretérmino en menos de siete días desde el ingreso de 3,04.

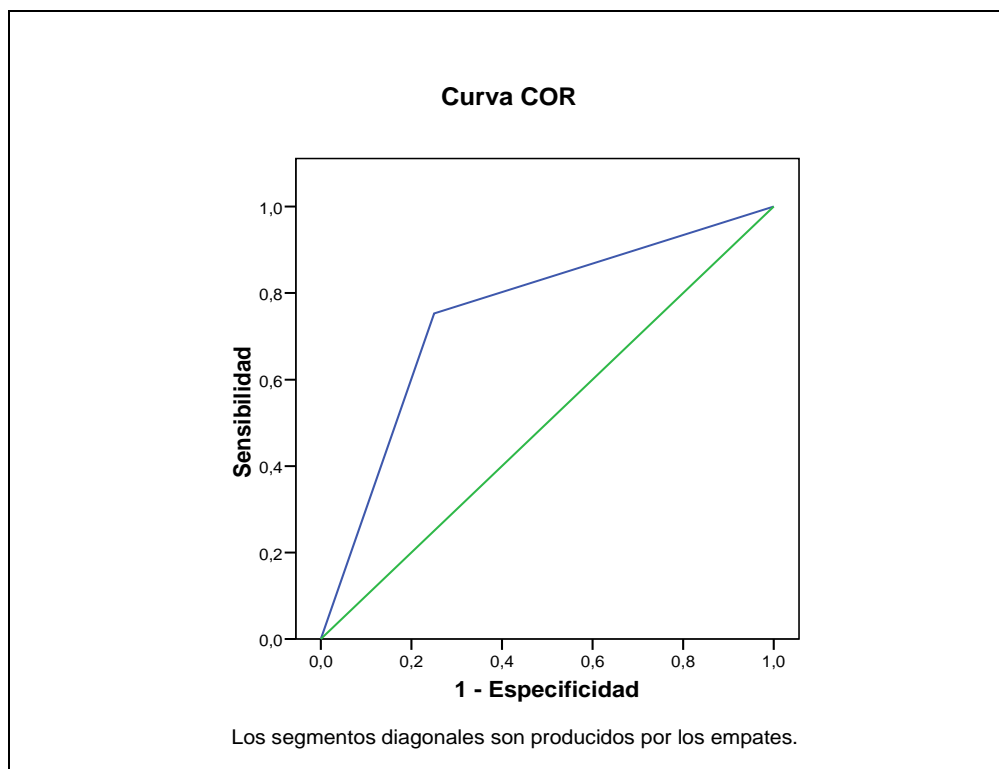
La **Tabla 40** muestra el resumen de la capacidad predictiva de la cervicometría para detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso.

Tabla 40. Capacidad predictiva cervicometría – parto < 7 días

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
75%	75,3%	30%	95,5%	24,7%	25%	3,04

CURVA ROC

La **Figura 28** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para una cervicometría menor a 25mm en el momento del ingreso y la existencia de un parto en menos de 7 días desde el mismo.



AUC (IC 95%): 0,751 (0,600-0,903)

Figura 28. Curva ROC cervicometría < 25mm – parto < 7 días desde el ingreso.

5.8.2 CAPACIDAD PREDICTIVA PARA DETECTAR A LAS PACIENTES QUE PRESENTARON UN PARTO PRETÉRMINO

Para analizar el valor de la medida de la longitud cervical al ingreso a más largo plazo que la semana posterior desde su realización, se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación, siendo estos fetos nacidos pretérmino y las que parieron con 37 o más semanas de gestación. Se asignó a las gestantes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 41*):

- Verdaderos positivos: gestantes con una cervicometría menor a 25mm, al ingreso que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.
- Falsos positivos: gestantes con una cervicometría menor a 25mm al ingreso, que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación.
- Verdaderos negativos: gestantes con una cervicometría de 25mm o superior al ingreso y que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación
- Falsos negativos: gestantes con una cervicometría de 25mm o superior al ingreso y que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.

Tabla 41. Grupos de gestantes con parto prematuro o no en función de la cervicometría

	CERVIX < 25MM	CERVIX ≥25MM	TOTAL
PARTO < 37 SG	VP (17)	FN (15)	32
PARTO ≥37 SG	FP (13)	VN(52)	65
TOTAL	30	67	97

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,002$) entre la obtención de una cervicometría inferior a 25mm y presentar un parto en menos de 37 semanas OR= 4,53 (IC 95% 1,80-11,41).

La **Tabla 42** muestra el resumen de la capacidad predictiva de la cervicometría para detección del parto en menos de 37 semanas.

Tabla 42. Capacidad predictiva cervicometría – parto < 37 semanas

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
53,1%	80%	56,7%	77,6%	20%	46,9%	2,66

CURVA ROC

La **Figura 29** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para una cervicometría menor a 25mm en el momento del ingreso y la existencia de un parto con menos de 37 semanas de gestación.

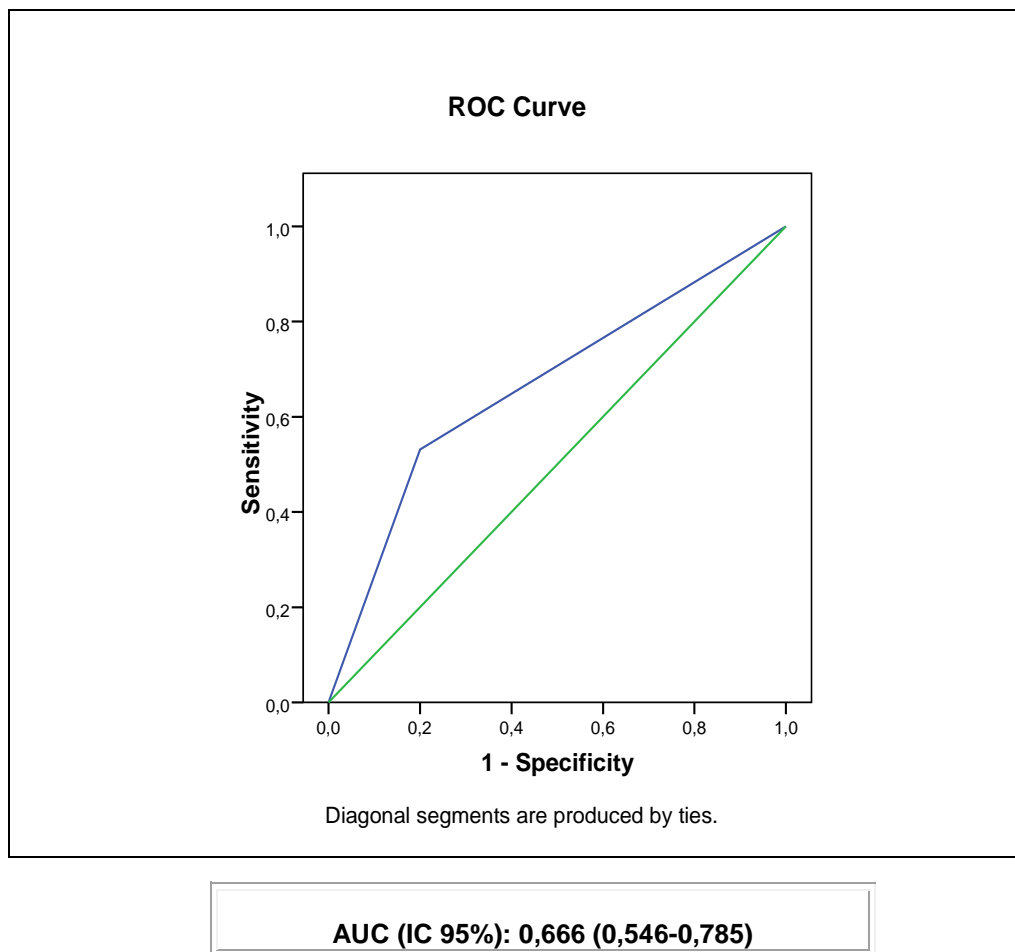


Figura 29. Curva ROC cervicometría <25mm – parto < 37 semanas de gestación.

5.8.3 DIFERENCIA DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA CERVICOMETRÍA PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS Y LAS QUE PRESENTARON UN PARTO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Al intentar aumentar la capacidad predictiva de la medida de la longitud cervical más allá de los siguientes 7 días desde su realización al ingreso, para valorar su capacidad predictiva de parto pretérmino de menos de 37 semanas, vemos que no se modifica la especificidad pero sí disminuyen la sensibilidad y el valor predictivo negativo. También disminuye el valor de la razón de probabilidad positiva.

Esta pérdida de capacidad diagnóstica podría mejorarse posiblemente mediante la realización de cervicometrías durante el ingreso, ya que la longitud cervical no es un parámetro estático y pueden existir variaciones a lo largo del ingreso de las pacientes.

5.9 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA FIBRONECTINA

5.9.1 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA PRUEBA DE FIBRONECTINA PARA DETECTAR UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS

Para valorar la capacidad diagnóstica de la prueba de la fibronectina oncofetal, se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso y las que parieron a partir de los 7 días del ingreso. Se asignó a las gestantes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 43*):

- Verdaderos positivos: gestantes con una prueba de fibronectina positiva al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.
- Falsos positivos: gestantes con una prueba de fibronectina positiva al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Verdaderos negativos: gestantes con una prueba de fibronectina negativa al ingreso y que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Falsos negativos: gestantes con una prueba de fibronectina negativa al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.

Tabla 43. Parto prematuro o no en función de la prueba de la fibronectina

	FIBRONECTINA POSITIVA	FIBRONECTINA NEGATIVA	TOTAL
PARTO < 7 DÍAS	VP (7)	FN (5)	12
PARTO ≥ 7 DÍAS	FP (26)	VN(59)	85
TOTAL	33	64	97

No existe una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,061$) entre un resultado positivo de la prueba de fibronectina y presentar un parto en menos de 7 días desde su realización.

La **Tabla 44** muestra el resumen de la capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina positiva para detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso y su determinación.

Tabla 44. Capacidad predictiva fibronectina + – parto < 7 días

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
58,3%	69,4%	21,2%	92,2%	30,6%	41,7%	1,91

CURVA ROC

La **Figura 30** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para un resultado de la prueba de fibronectina positiva en el momento del ingreso y la existencia de un parto en menos de 7 días desde el mismo.

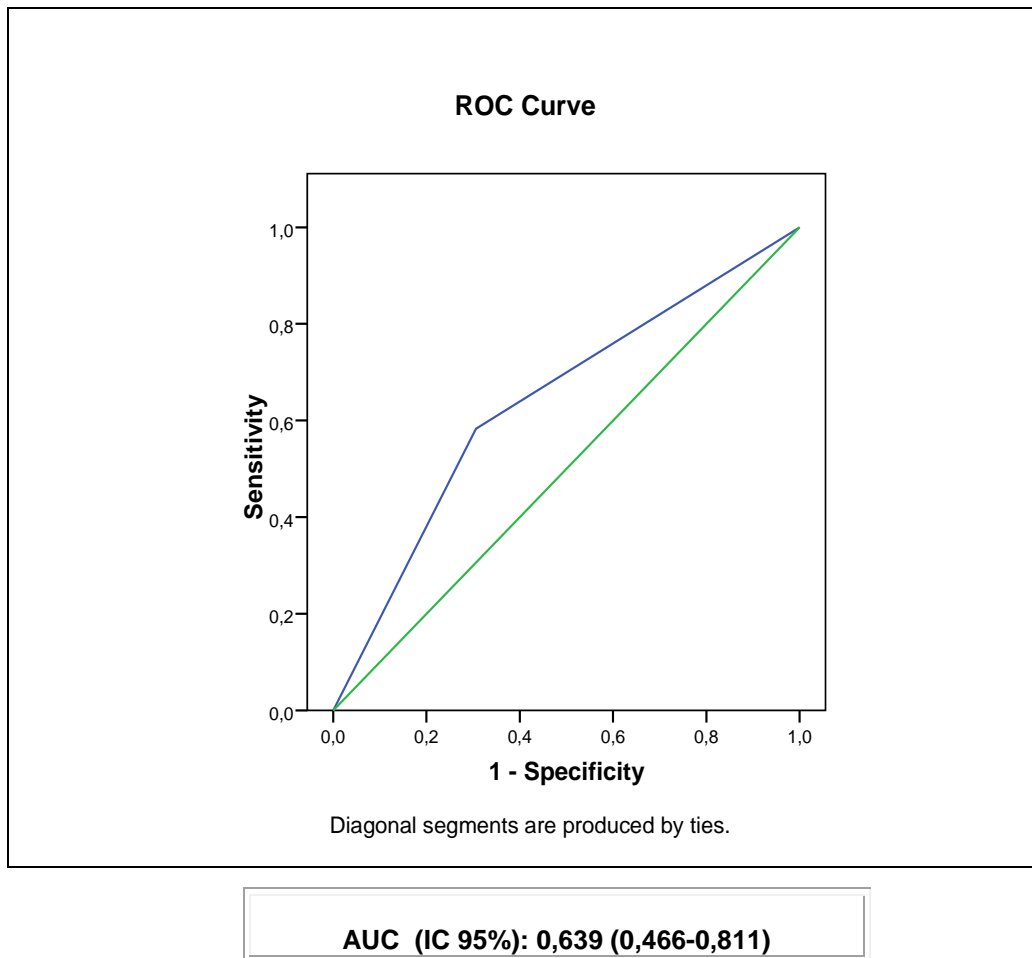


Figura 30. Curva ROC fibronectina + – parto en menos de 7 días.

5.9.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA PRUEBA DE FIBRONECTINA PARA DETECTAR A LAS PACIENTES QUE PRESENTARON UN PARTO PRETÉRMINO

Para analizar el valor de la medida de la longitud cervical al ingreso a más largo plazo, se dividió a las gestantes en dos grupos, las que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación y las que parieron con 37 o más semanas, siendo fetos no prematuros.

Se asignó a las pacientes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 45*):

- Verdaderos positivos: gestantes con una prueba de fibronectina positiva al ingreso, que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.
- Falsos positivos: gestantes con una prueba de fibronectina positiva al ingreso, que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación.
- Verdaderos negativos: gestantes con una prueba de fibronectina negativa al ingreso y que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación
- Falsos negativos: gestantes con una prueba de fibronectina negativa al ingreso y que presentaron un parto con menos de 37 semanas.

Tabla 45. Grupos de gestantes con parto prematuro o no en función de la cervicometría

	FIBRONECTINA POSITIVA	FIBRONECTINA NEGATIVA	TOTAL
PARTO < 37 SG	VP (12)	FN (20)	32
PARTO ≥37 SG	FP (21)	VN(44)	65
TOTAL	33	64	97

Tampoco existe una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,653$) entre un resultado positivo de la prueba de fibronectina y presentar un parto en menos de 37 semanas de gestación.

La *Tabla 46* muestra el resumen de la capacidad predictiva de la prueba de fibronectina positiva para detección del parto en menos de 37 semanas.

Tabla 46. Capacidad predictiva fibronectina + – parto < 37 semanas

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
37,5%	67,7%	36,4%	68,8%	32,3%	62,5%	1,16

CURVA ROC

La **Figura 31** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para un resultado de la prueba de fibronectina positiva en el momento del ingreso y la existencia de un parto con menos de 37 semanas.

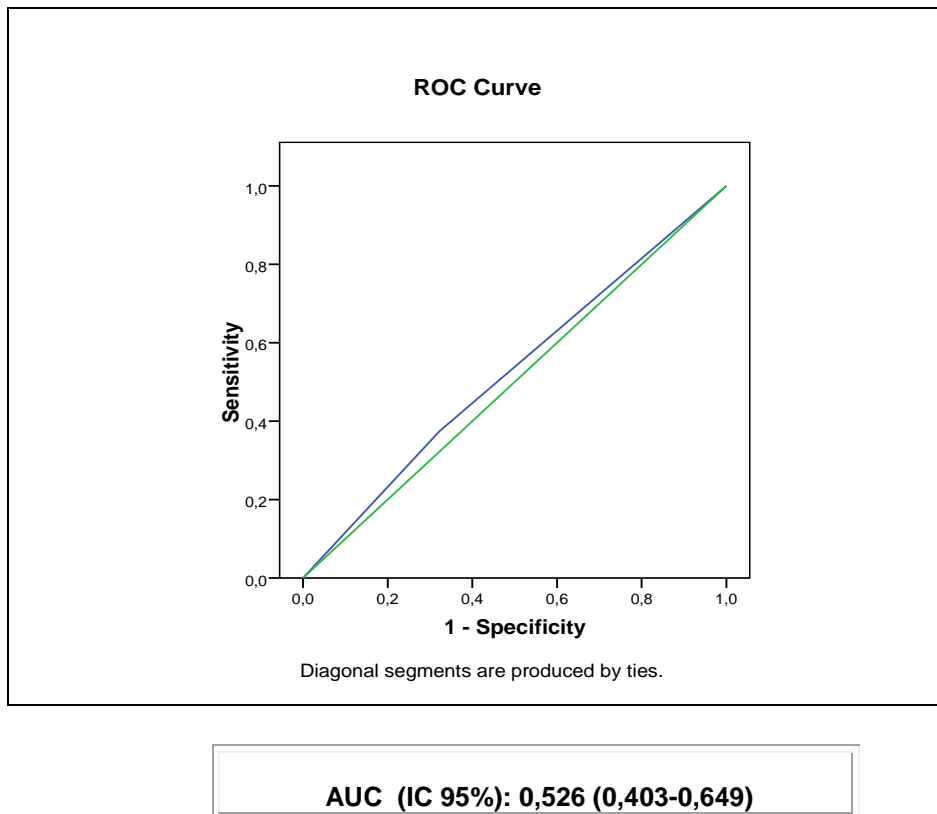


Figura 31. Curva ROC fibronectina + – parto en menos de 37 semanas.

5.9.3 DIFERENCIA DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA FIBRONECTINA: DETECCIÓN DE PACIENTES CON UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS VS LAS QUE PRESENTARON UN PARTO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Si comparamos la capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina oncofetal, para la detección de parto pretérmino en los siguientes siete días desde su realización con respecto a la capacidad de detección de los partos que tendrán lugar con menos de 37 semanas, vemos que al aumentar el tiempo entre la realización de la prueba y el momento del parto disminuye la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de la prueba. La razón de probabilidad positiva disminuye. Esta disminución de la capacidad diagnóstica podría mejorar repitiendo la prueba más allá del momento del ingreso de las gestantes.

5.10 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL REGISTRO CARDIOTOCOGRÁFICO (RCTG).

5.10.1 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL RCTG PARA DETECTAR PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS

Para valorar la capacidad diagnóstica de esta prueba, se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que presentaron un parto en menos de siete días desde el ingreso y las que parieron a partir de los siete días. Se consideraron como registros positivos aquellos en los que se detectaba la presencia de dinámica uterina regular (4 contracciones en 30 minutos u 8 en 60 minutos) de intensidad elevada. Se asignó a las gestantes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 47*):

- Verdaderos positivos: gestantes con un test basal positivo al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.
- Falsos positivos: gestantes con un test basal positivo al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Verdaderos negativos: gestantes con un test basal negativo al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Falsos negativos: gestantes con un test basal negativo al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.

Tabla 47. Grupos de gestantes según el RCTG y el momento del parto

	REGISTRO POSITIVO	REGISTRO NEGATIVO	TOTAL
<i>PARTO < 7 DÍAS</i>	VP (8)	FN (4)	12
<i>PARTO ≥ 7 DÍAS</i>	FP (44)	VN(41)	85
TOTAL	52	45	97

No se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,373$) entre un resultado positivo del RCTG y presentar un parto en menos de 7 días desde su realización.

La **Tabla 48** muestra el resumen de la capacidad predictiva del registro cardiotocográfico positivo para la detección del parto en menos de 7 días desde el ingreso y su realización.

Tabla 48. Capacidad predictiva RCTG + – parto < 7 días

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
66,7%	48,2%	15,4%	91,1%	51,8%	33,3%	1,3

CURVA ROC

La **Figura 32** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para un resultado de un registro cardiotocográfico positivo en el momento del ingreso y la existencia de un parto en menos de 7 días desde su realización.

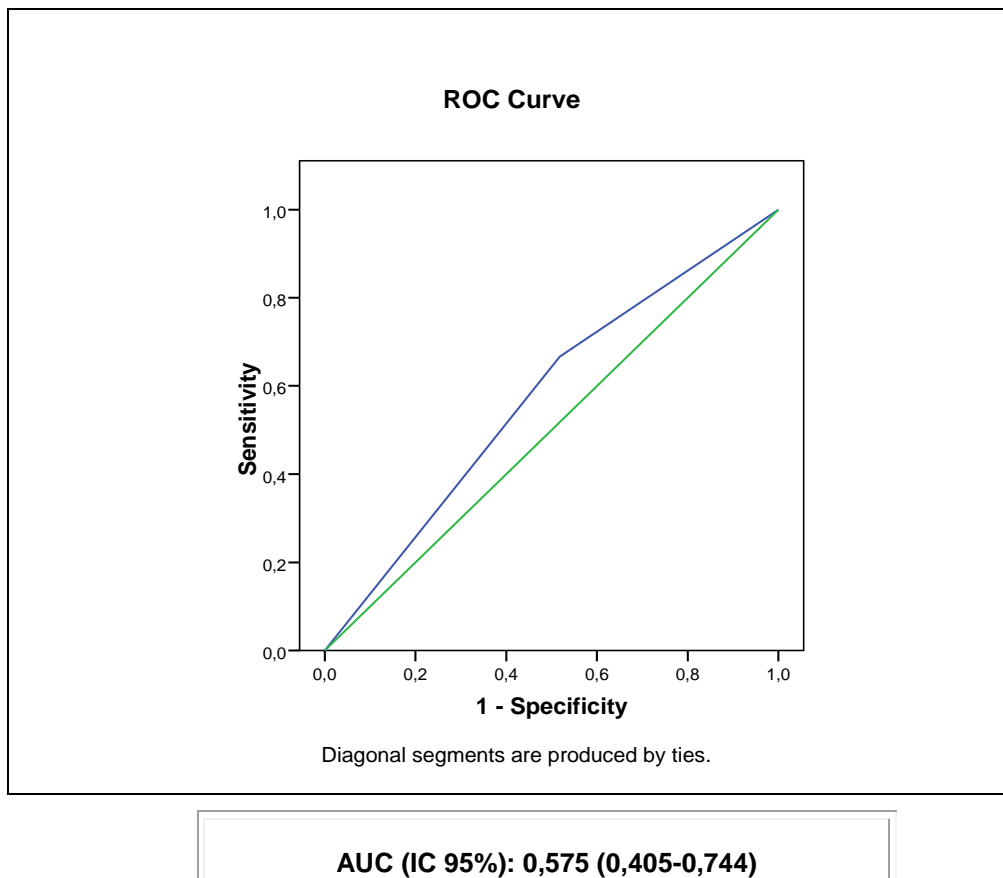


Figura 32. Curva ROC RCTG + – parto en menos de 7 días.

5.10.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL RCTG PARA DETECTAR EL PARTO PRETÉRMINO

Para analizar el valor del RCTG al ingreso a más largo plazo, se dividió a las gestantes en dos grupos, las que presentaron un parto con menos de 37 semanas y las que parieron con 37 o más semanas. Se realizaron subgrupos de pacientes (*Tabla 49*):

- Verdaderos positivos: gestantes con un RCTG positivo al ingreso, que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.
- Falsos positivos: gestantes con un RCTG positivo al ingreso, que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación.
- Verdaderos negativos: gestantes con un RCTG negativo al ingreso que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación
- Falsos negativos: gestantes con un RCTG negativo al ingreso y que presentaron un parto con menos de 37 semanas.

Tabla 49. Grupos de gestantes con parto prematuro o no en función del RCTG

	RCTG POSITIVO	RCTG NEGATIVO	TOTAL
PARTO < 37 SG	VP (16)	FN (16)	32
PARTO ≥37 SG	FP (36)	VN(29)	65
TOTAL	52	45	97

Tampoco se halló asociación estadística ($p= 0,669$) entre un resultado positivo del registro cardiotocográfico y presentar un parto en menos de 37 semanas de gestación.

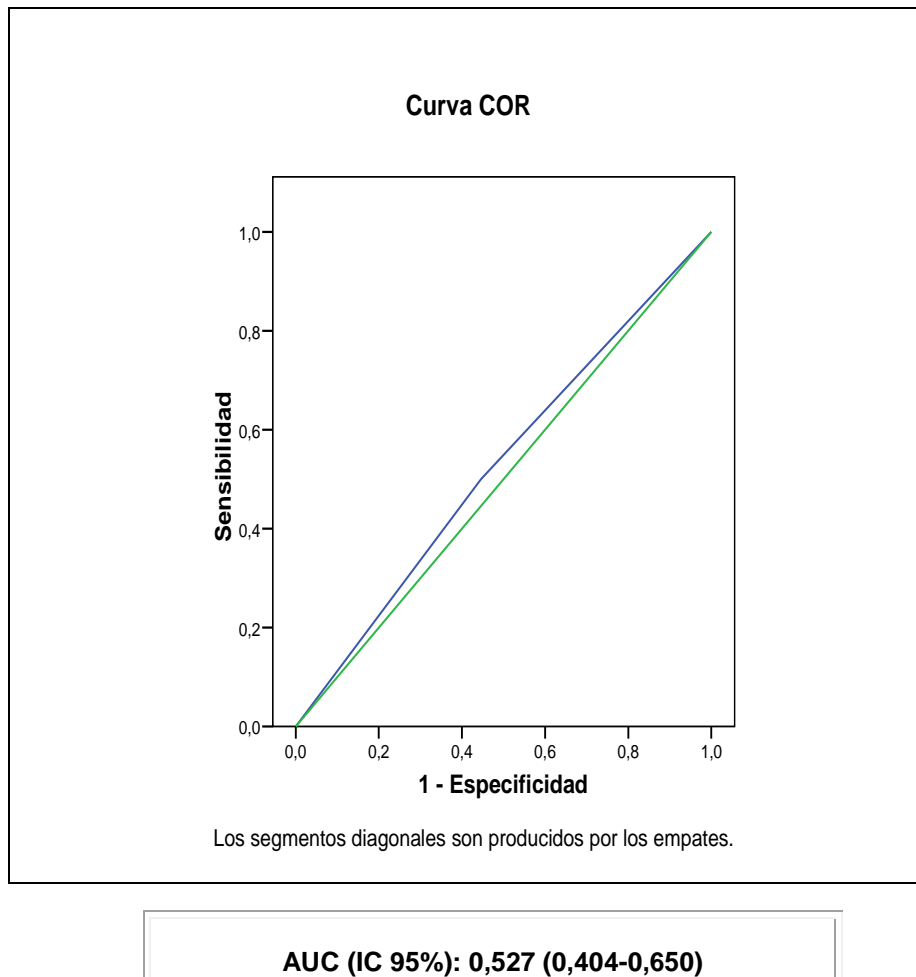
La *Tabla 50* muestra el resumen de la capacidad predictiva del registro cardiotocográfico positivo para la detección del parto en menos de 37 semanas.

Tabla 50. Capacidad predictiva RCTG + – parto < 37 semanas.

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
50%	44,6%	30,8%	64,4%	55,4%	50%	0,9

CURVA ROC

La **Figura 33** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para un resultado de un registro cardiotocográfico positivo en el momento del ingreso y la existencia de un parto con menos de 37 semanas de gestación.

**Figura 33.** Curva ROC RCTG + – parto en menos de 37 semanas.

5.10.3 DIFERENCIA DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL RCTG PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS Y LAS QUE PRESENTARON UN PARTO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Si comparamos la capacidad predictiva del RCTG, para la detección de parto pretérmino en los siguientes siete días desde su realización con respecto a la capacidad de detección de los partos que tendrán lugar con menos de 37 semanas, vemos que al aumentar el tiempo entre la realización de la prueba y el momento del parto disminuye la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de la prueba. La razón de probabilidad positiva también disminuyó, siendo menor a la unidad para la predicción de un parto pretérmino de menos de 37 semanas. En función de este resultado un RCTG positivo no es más probable para el grupo de gestantes con parto pretérmino de menos de 37 semanas.

5.11 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL TEST DE BISHOP

5.11.1 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA PUNTUACIÓN EN EL TEST DE BISHOP PARA DETECTAR UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS

Para valorar la capacidad predictiva de la puntuación del test de Bishop, se dividió a las gestantes en dos grupos, las que tenían una puntuación en el test de Bishop menor a 3 y las que tenían un Bishop mayor o igual a 3 al ingreso.

Se analizó que pacientes presentaron un parto en menos de siete días desde el ingreso y las que parieron a partir de los siete días del ingreso. Se asignó a las pacientes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 51*):

- Verdaderos positivos: gestantes con un test de Bishop ≥ 3 al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.
- Falsos positivos: gestantes con un test de Bishop ≥ 3 al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Verdaderos negativos: gestantes con un test de Bishop < 3 al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Falsos negativos: gestantes con un test de Bishop < 3 al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.

Tabla 51. Grupos de gestantes según el Bishop al ingreso y el momento del parto

	BISHOP \geq 3	BISHOP $<$ 3	TOTAL
PARTO $<$ 7 DÍAS	VP (10)	FN (2)	12
PARTO \geq 7 DÍAS	FP (23)	VN(62)	85
TOTAL	33	64	97

Hallamos una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,000$) entre tener una puntuación en el Test de Bishop menor a 3 y presentar un parto en menos de 7 días desde la realización de la exploración $OR=13,48$ (2,74-66,21).

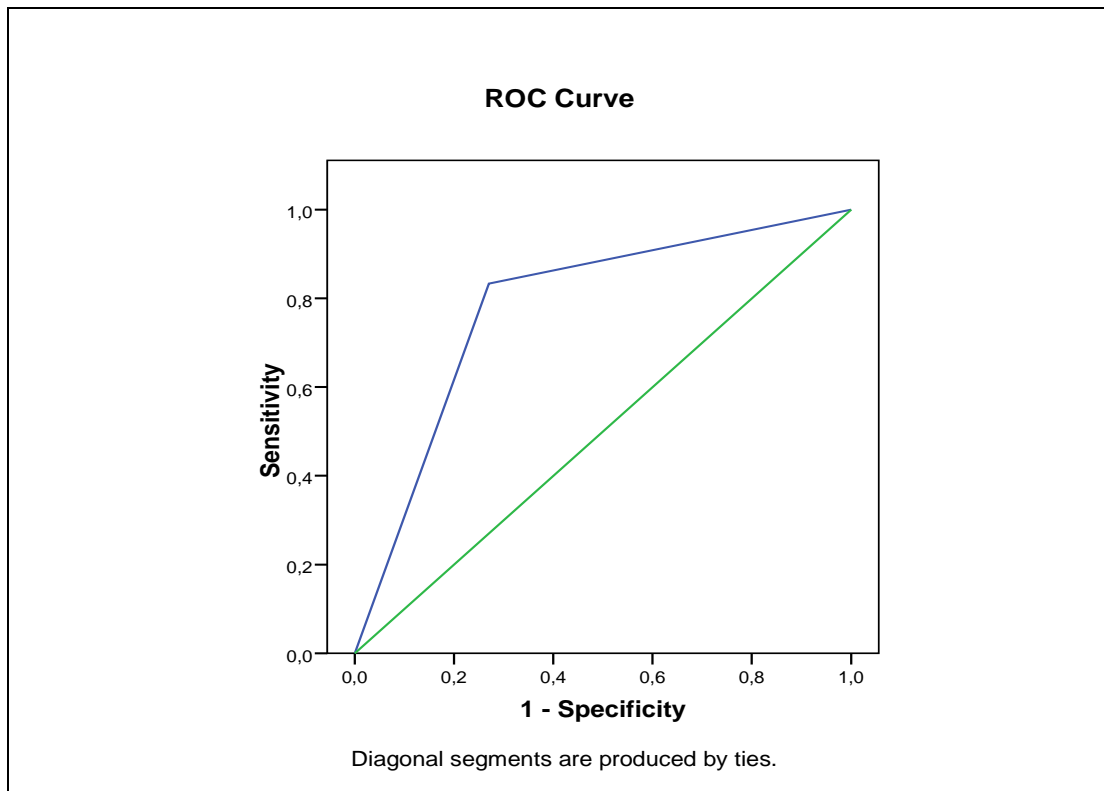
La **Tabla 52** muestra el resumen de la capacidad predictiva del test de Bishop ≥ 3 para la detección del parto en menos de 7 días desde su realización.

Tabla 52. Capacidad predictiva Bishop ≥ 3 – parto $<$ 7 días.

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
83,3%	72,9%	30,3%	96,9%	27,1%	16,7%	3,1

CURVA ROC

La **Figura 34** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para una puntuación en el Test de Bishop menor a tres en el momento del ingreso y la existencia de un parto en menos de 7 días.



AUC (IC 95%): 0,781 (0,646-0,917)

Figura 34. Curva ROC Bishop ≥ 3 – parto en menos de 7 días

5.11.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA Puntuación EN EL TEST DE BISHOP PARA DETECTAR UN PARTO PRETÉRMINO

Para valorar el test de Bishop al ingreso a largo plazo, se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que parieron con $<$ de 37 semanas y ≥ 37 semanas de gestación (*Tabla 53*):

- Verdaderos positivos: gestantes con un Bishop ≥ 3 al ingreso, que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.
- Falsos positivos: gestantes con un Bishop ≥ 3 al ingreso, que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación.
- Verdaderos negativos: gestantes con un Bishop $<$ a 3 al ingreso que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación
- Falsos negativos: gestantes con un Bishop $<$ a 3 al ingreso y que presentaron un parto con menos de 37 semanas.

Tabla 53. Grupos de gestantes con parto prematuro o no en función del Bishop

	BISHOP \geq 3	BISHOP $<$ 3	TOTAL
PARTO $<$ 37 SG	VP (18)	FN (14)	32
PARTO \geq 37 SG	FP (15)	VN(50)	65
TOTAL	33	64	97

También hallamos una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,003$) entre tener una puntuación en el Test de Bishop menor 3 y presentar un parto con menos de 37 semanas de gestación OR=4,29 (1,73-10,60).

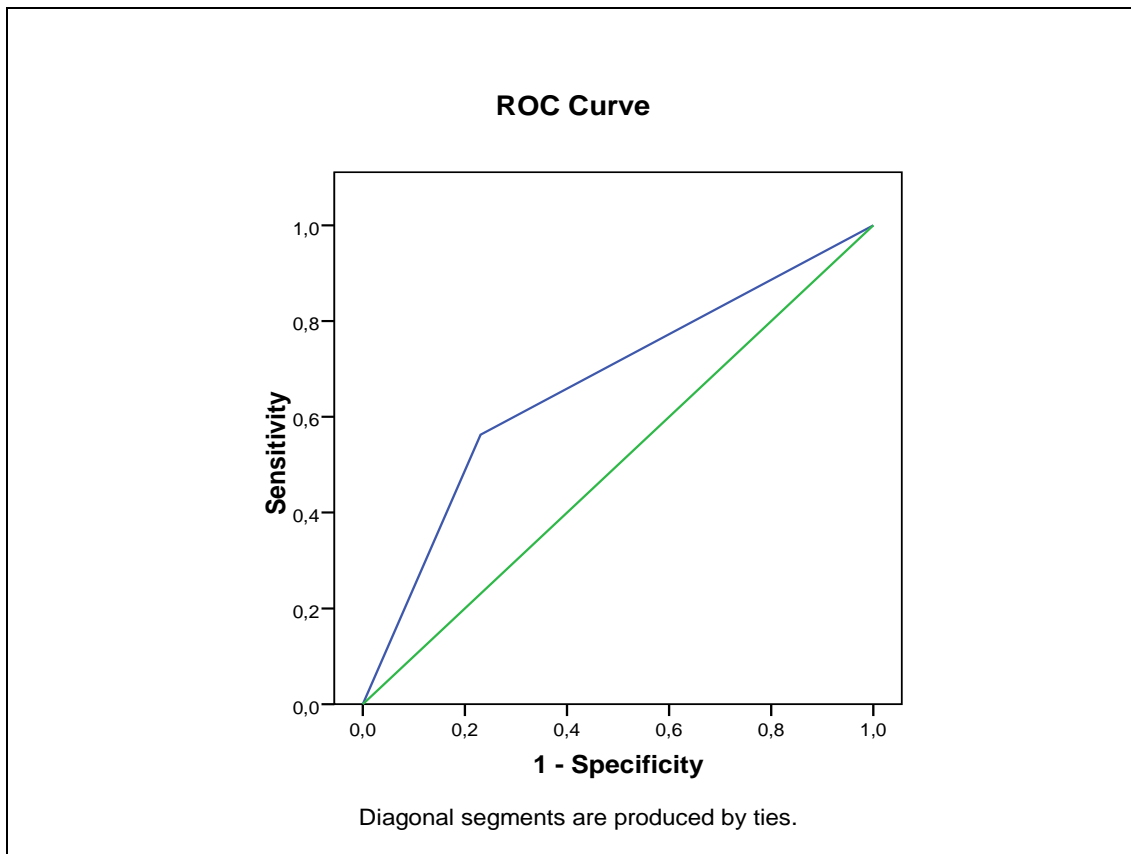
La **Tabla 54** muestra el resumen de la capacidad predictiva del test de Bishop ≥ 3 para la detección del parto con menos de 37 semanas.

Tabla 54. Capacidad predictiva Bishop ≥ 3 – parto $<$ 37 semanas.

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
56,3%	76,9%	54,5%	78,1%	23,1%	43,8%	2,4

CURVA ROC

La **Figura 33** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para una puntuación en el Test de Bishop menor a tres en el momento del ingreso y la existencia de un parto con menos de 37 semanas de gestación.



AUC (IC 95%): 0,666 (0,547-0,785)

Figura 33. Curva ROC Bishop ≥ 3 – parto en menos de 37 semanas.

5.11.3 DIFERENCIA DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL TEST DE BISHOP PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS Y LAS QUE PRESENTARON UN PARTO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Si comparamos la capacidad predictiva del Bishop, para la detección de parto pretérmino en los siguientes siete días desde su realización con respecto a la capacidad de detección de los partos que tendrán lugar con menos de 37 semanas, vemos que al aumentar el tiempo entre la realización de la prueba y el momento del parto disminuye la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo y positivos de la prueba. La razón de probabilidad positiva también disminuyó de forma marcada.

5.12 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA COMBINACIÓN DE UNA PRUEBA DE FIBRONECTINA POSITIVA Y UNA CERVICOMETRÍA INFERIOR A 25MM AL INGRESO

5.12.1 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA COMBINACIÓN DE FIBRONECTINA + Y CERVICOMETRÍA <25MM PARA DETECTAR UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS

Para valorar la capacidad predictiva de la combinación de ambas pruebas positivas se dividió a las gestantes en dos grupos, las que tenían un valor positivo en ambas pruebas al ingreso, es decir test de fibronectina positivo y cervicometría inferior a 25mm y las que tenían alguna de las dos pruebas o ambas negativas (test de fibronectina negativo y cérvix superior o igual a 25mm). Se analizó que gestantes presentaron un parto en menos de siete días desde el ingreso y las que finalizaron la gestación a partir de los siete días del ingreso. Se asignó a las pacientes a uno de los siguientes subgrupos (*Tabla 55*):

- Verdaderos positivos: gestantes con ambas pruebas positivas al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.
- Falsos positivos: gestantes con ambas pruebas positivas al ingreso, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Verdaderos negativos: gestantes con alguna o ambas pruebas negativas, que presentaron un parto en ≥ 7 días.
- Falsos negativos: gestantes con alguna o ambas pruebas negativas al ingreso, que presentaron un parto en menos de 7 días.

Tabla 55. Grupos de gestantes según ambas pruebas + y momento del parto

	FIBRONECTINA + Y CERVIX <25MM	UNA O AMBAS PRUEBAS NEGATIVAS	TOTAL
<i>PARTO < 7 DÍAS</i>	VP (6)	FN (6)	12
PARTO ≥ 7 DÍAS	FP (6)	VN(79)	85
TOTAL	12	85	97

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,001$) entre tener un resultado positivo en ambas pruebas y presentar un parto en menos de 7 días desde la realización de la exploraciones $OR=13,16$ (3,24-53,57).

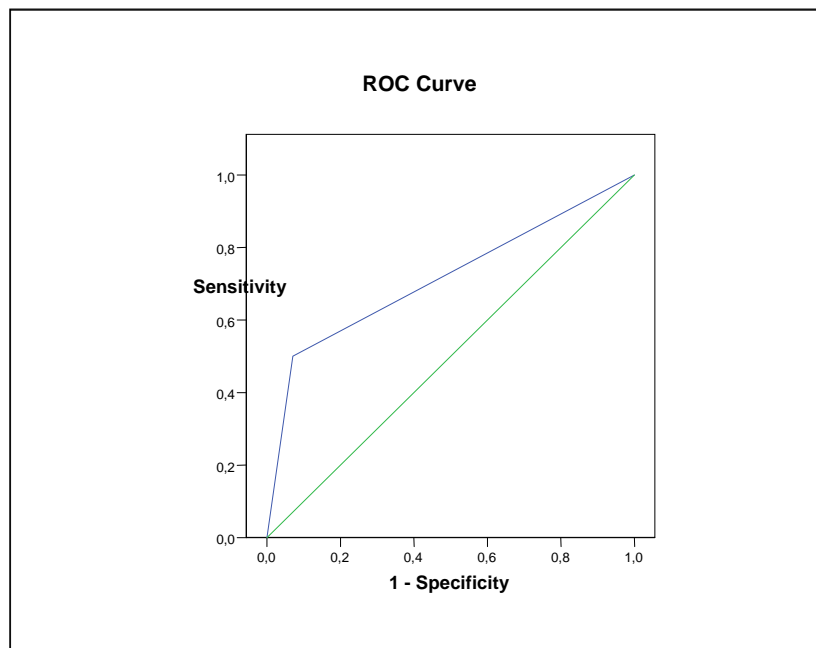
La **Tabla 56** muestra el resumen de la capacidad predictiva de la combinación de una cervicometría inferior a 25mm con una prueba de fibronectina positiva, para la detección del parto en menos de 7 días.

Tabla 56. Capacidad predictiva cervicometría <25mm+fibronectina+ - parto < 7 días

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
50%	92,9%	50%	92,9%	7,06%	50%	7,04

CURVA ROC

La **Figura 34** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para la combinación de prueba de fibronectina positiva y cervicometría inferior a 25mm y la existencia de un parto en menos de 7 días desde su realización.



AUC (IC 95%): 0,715 (0,532-0,898)

Figura 34. Curva ROC ambas pruebas positivas- parto en < 7 días

5.12.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA COMBINACIÓN DE FIBRONECTINA + Y CERVICOMETRÍA <25MM PARA DETECTAR UN PARTO PRETÉRMINO

Para valorar la combinación de ambas pruebas a largo plazo, se dividió a las gestantes en 2 grupos, las que parieron con < de 37 semanas y \geq 37 semanas de gestación (*Tabla 57*):

- Verdaderos positivos: gestantes con ambas pruebas positivas al ingreso, que presentaron un parto con menos de 37 semanas de gestación.
- Falsos positivos: gestantes con ambas pruebas positivas al ingreso, que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación.
- Verdaderos negativos: gestantes con una o ambas pruebas negativas al ingreso que presentaron un parto con 37 o más semanas de gestación
- Falsos negativos: gestantes con una o ambas pruebas negativas al ingreso y que presentaron un parto con menos de 37 semanas

Tabla 57. Grupos de gestantes con parto prematuro o no en función de ambas pruebas

	FIBRONECTINA + Y CERVIX <25MM	UNA O AMBAS PRUEBAS NEGATIVAS	TOTAL
<i>PARTO < 37 SG</i>	VP (9)	FN (23)	32
<i>PARTO \geq 37 SG</i>	FP (3)	VN(62)	65
TOTAL	12	85	97

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,002$) entre tener un resultado positivo en ambas pruebas y presentar un parto con menos de 37 semanas de gestación OR=8,09 (2,01-32,52).

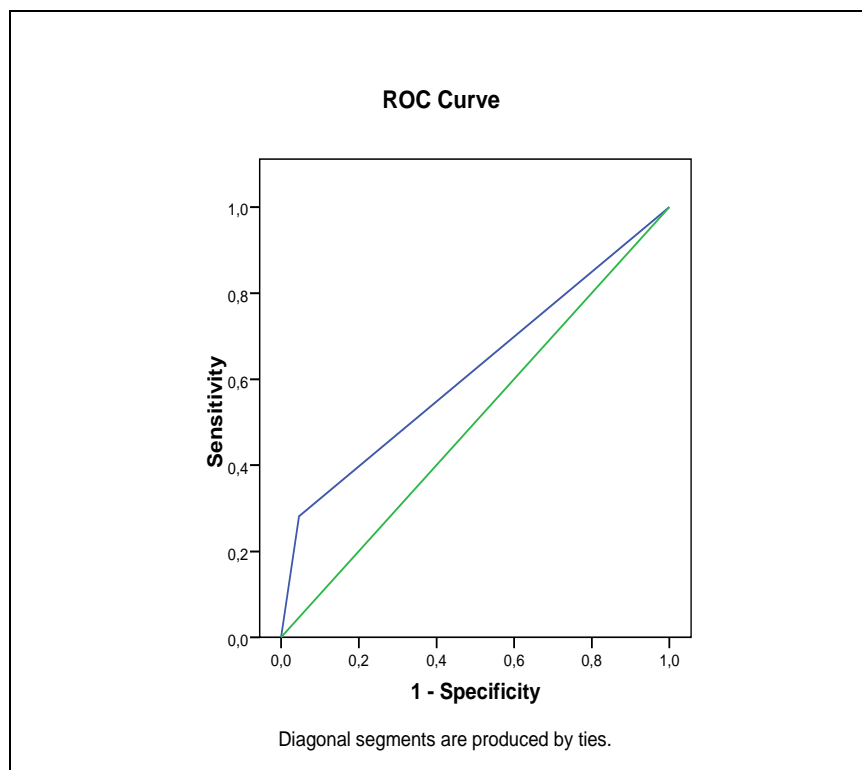
La **Tabla 58** muestra el resumen de la capacidad predictiva de la combinación de una cervicometría inferior a 25mm con una prueba de fibronectina positiva, para la detección del parto en menos de 37 semanas.

Tabla 58. Capacidad predictiva cervicometría <25mm+fibronectina+ - parto < 37 semanas

S	E	VVP	VPN	FP	FN	LR
28,1%	95,4%	75%	72,9%	4,6%	71,9%	6,1

CURVA ROC

La **Figura 35** muestra la curva ROC con el área bajo la curva (AUC) estimada y el intervalo de confianza al 95% para la combinación de prueba de fibronectina positiva y cervicometría inferior a 25mm y la existencia de un parto con menos de 37 semanas de gestación.



AUC (IC 95%): 0,618 (0,492-0,743)

Figura 35. Curva ROC ambas pruebas positivas- parto en < 37 semanas

Los resultados obtenidos nos muestran que cuando asociamos ambas pruebas, test de fibronectina positivo y cervicometría <25mm, se obtiene una mayor especificidad para el pronóstico del parto pretérmino con menos de 37 semanas de gestación, así como una mejoría del VPP.

Las *Tablas 59 y 60* nos muestran un resumen del valor predictivo de todas las pruebas incluidas en el estudio para la detección de un parto en menos de 7 días desde su realización y con menos de 37 semanas de gestación.

Tabla 59. Valor predictivo para parto pretérmino en < 7 días de las diferentes pruebas

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	75	75,3	30	95,5	3,0	0,751
FIBRONECTINA +	58,3	69,4	21,2	92,2	1,9	0,639
CERVIX <25mm y FIBRONECTINA +	50	92,9	50	92,9	7,04	0,715
TEST BASAL +	66,7	48,2	15,4	91,1	1,3	0,575
BISHOP ≥ 3	83,3	72,9	30,3	96,9	3,1	0,781

Tabla 60. Valor predictivo para parto pretérmino < 37 semanas de las diferentes pruebas

PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	53,1	80	56,7	77,6	2,7	0,666
FIBRONECTINA +	37,5	67,7	36,4	68,8	1,2	0,526
CERVIX <25mm y FIBRONECTINA +	28,1	95,4	75	72,9	6,1	0,618
TEST BASAL +	50	44,6	30,8	64,4	0,9	0,527
BISHOP ≥ 3	56,3	76,9	54,5	78,1	2,4	0,666

5.12.3 DIFERENCIA DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA COMBINACIÓN DE FIBRONECTINA POSITIVA Y CÉRVICOMETRIA < 25MM PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON UN PARTO EN MENOS DE 7 DÍAS Y UN PARTO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Comparando la capacidad predictiva de ambas pruebas positivas, para la detección de parto pretérmino en los siguientes siete días desde su realización con respecto a la detección de los partos de menos de 37 semanas, vemos que al aumentar el tiempo entre la realización de la prueba y el momento del parto disminuye la sensibilidad y el valor predictivo negativo. No obstante la especificidad y valor predictivo positivos de la prueba mejoraron. La razón de probabilidad positiva disminuyó de forma discreta (7,04 vs 6,0).

5.13 INICIO DEL PARTO

No siempre el inicio del parto en las pacientes del estudio ingresadas fue espontáneo. En algunos casos existieron circunstancias que hicieron necesaria la finalización de la gestación de forma prematura.

La *Tabla 61* muestra el tipo de inicio de parto en todas las pacientes y en función de si el parto se produjo antes de 7 días desde el ingreso o en 7 o más días desde el mismo. Mediante el Test exacto de Fisher se determinó que no existía asociación estadísticamente significativa entre presentar un parto espontáneo o no, y los días transcurridos hasta el alumbramiento ($p=0,724$).

Tabla 61. Tipo de inicio del parto

INICIO DEL PARTO	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p*
Espontáneo, n (%)	73 (75,3%)	10 (83,3%)	63 (74,1%)	NS
No Espontáneo, n (%)	24 (24,7%)	2(16,7%)	22(25,9%)	
Inducción del parto, n (%)	18 (18,6%)	1 (8,3%)	17 (20,0%)	
Cesárea electiva, n (%)	3 (3,1%)	0 (0,0%)	3 (3,5%)	
Cesárea urgente, n (%)	3 (3,1%)	1 (8,3%)	2 (2,4%)	

*Test exacto de Fisher

Si analizamos las causas que motivaron la inducción del parto (*Tabla 62*), en las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso, sólo existieron dos casos de inducción: una se indicó por la existencia de un feto muerto anteparto y la otra por rotura prematura de membranas.

En el 25,9 % de las gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso se realizó una inducción de parto, siendo los motivos más frecuentes de inducción la rotura prematura de membranas y la existencia de líquido amniótico teñido. No se observaron diferencias significativas entre inducción o no del parto en ambos grupos de estudio ($p=0.729$).

Tabla 62. Causas de inducción del parto

INDUCCIÓN	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85
Hiperdatia, n (%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1(1,2%)
RPM, n (%)	6 (6,2%)	1 (8,3%)	5 (5,9%)
Feto muerto anteparto, n (%)	2 (2,1%)	1 (8,3%)	1 (1,2%)
LA teñido, n (%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	5 (5,9%)
Polhidramnios, n (%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Oligoamnios, n (%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
CIR, n (%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Otras, n (%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	5 (5,9%)

5.14 TIEMPO ENTRE EL INGRESO Y EL PARTO

La media global de días entre el ingreso de las gestantes y el parto fue de 49,23 días \pm 29,19.

En el grupo de gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso la media fue de 2,17 días \pm 2,37 y en el grupo con un parto en 7 o más días desde el ingreso la media fue de 55,87 días \pm 24,74. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas, (T de Student $p < 0,001$) (*Figura 36*).

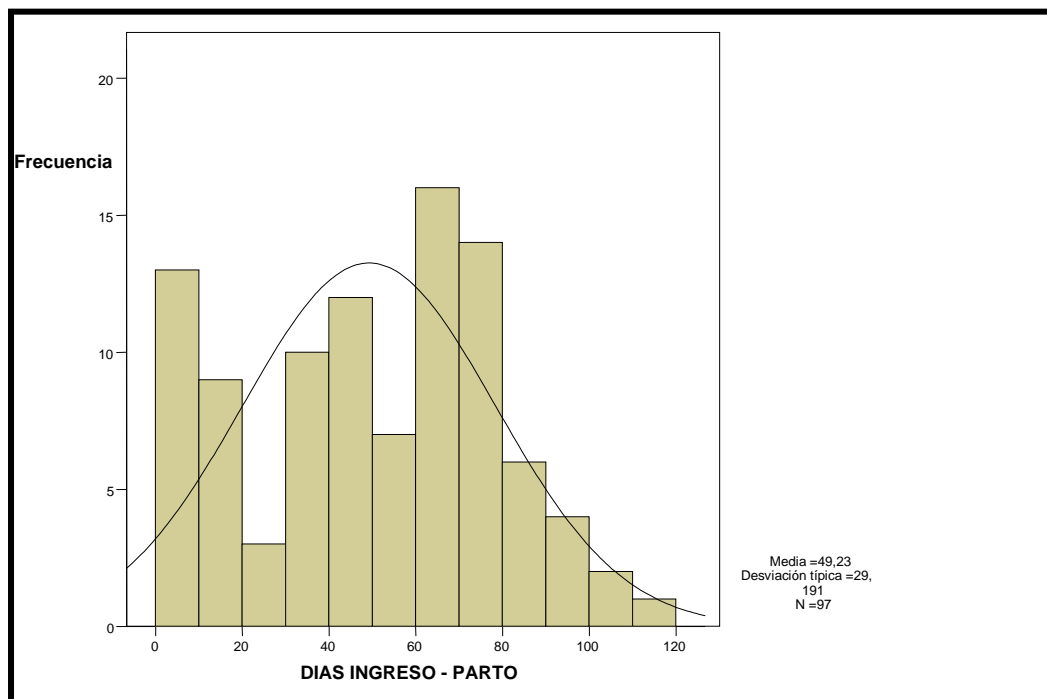


Figura 36. Días desde el ingreso hasta el parto

5.14.1 DIAS DE INGRESO DE LAS GESTANTES

La media de días de ingreso en las gestantes del estudio, teniendo en cuenta el tiempo desde el ingreso hasta el alta por resolución del episodio de parto pretérmino o si se produjo el parto, hasta que la gestante bajó a la sala de dilatación fue de $3,20 \pm 3,31$ días. El rango de estancia osciló desde un mínimo de 1 día de ingreso a un máximo de 24 días.

5.15 EDAD GESTACIONAL

5. 15.1 EDAD GESTACIONAL AL INGRESO

La edad gestacional media al ingreso de las gestantes del estudio fue de $30,10 \pm 2,73$ semanas. El rango de edad de gestación al ingreso osciló de 24 semanas a las 34 semanas.

Si lo analizamos en función del momento del parto, las pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso presentaron una edad gestacional media al ingreso de $31,42 \pm 2,19$ días y las gestantes con un parto a partir de 7 o más días desde el ingreso una media de $29,92 \pm 2,75$ días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas con una $p = 0,072$ (*Figuras 37-38*).

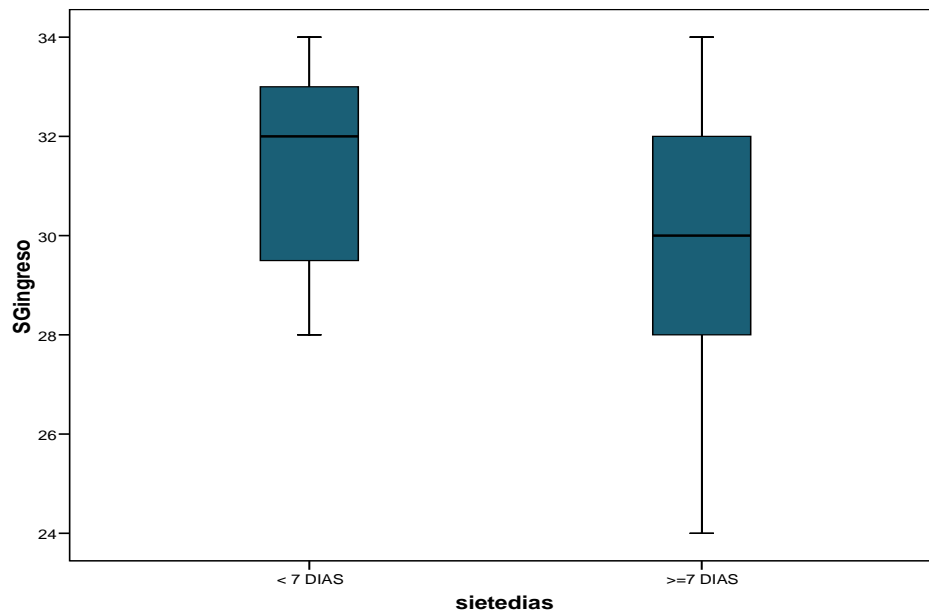


Figura 37. Edad gestacional al ingreso en relación con el tipo de parto

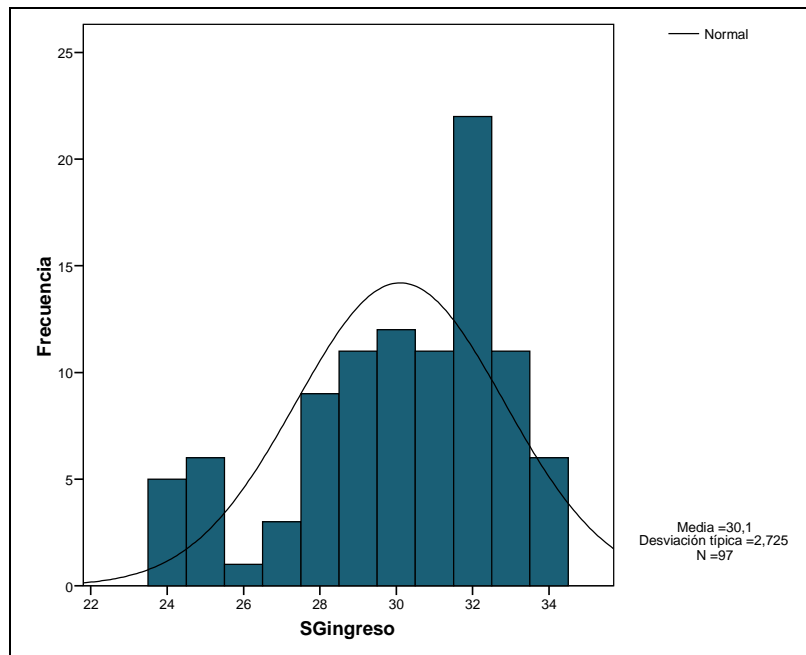


Figura 38. Edad gestacional al ingreso.

5.15.2 EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO

La edad gestacional media en el momento del parto de forma global fue de $37,07 \pm 3,14$ días. En el grupo de gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso la media de edad gestacional al nacimiento fue de $31,75 \pm 2,34$ días y en el grupo con un parto en 7 o más días desde el ingreso de $37,82 \pm 2,44$ días. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p < 0,001$ (*Test de U de Mann-Whitney*) (**Figura 39**).

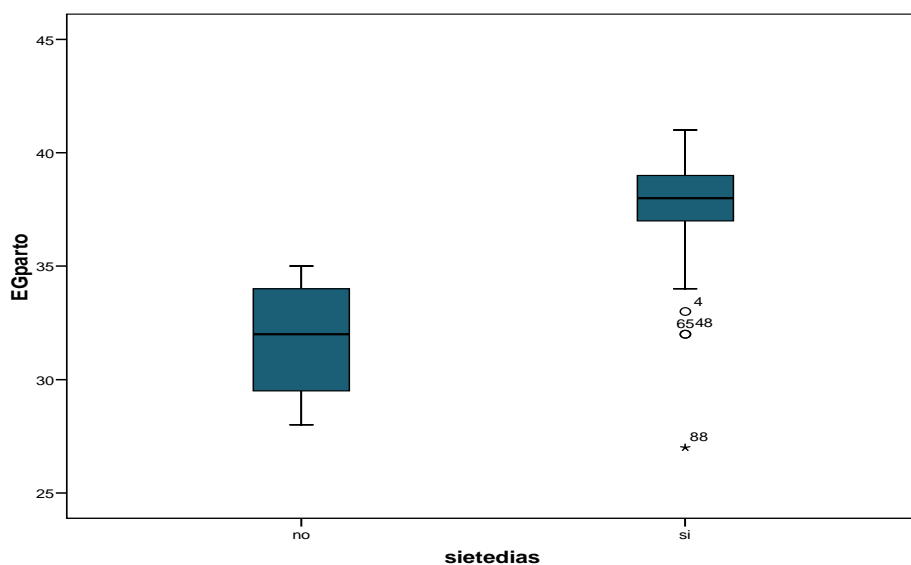


Figura 39. Edad gestacional en el momento del parto

5.16 TIPO DE PARTO

Investigamos la vía de parto en las pacientes del estudio. De forma global, 70 gestantes (72,2%) presentaron un parto eutócico, a 10 se les realizó una ventosa (10,3%), a 6 un fórceps (6,2%) y a 11 pacientes una cesárea (11,3%).

También analizamos el tipo de parto en función del tiempo transcurrido desde el ingreso. La **Tabla 63** muestran las diferencias entre los 2 grupos de gestantes.

Mediante el test de Chi cuadrado no se observaron diferencias significativas en presentar un parto eutócico o no en relación al momento del parto ($p=0,069$).

Tabla 63. Vía y tipo de parto según el tiempo transcurrido desde la hospitalización por APP.

PARTO	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85
Eutócico, n (%)	70 (72,2%)	7 (58,3%)	63 (74,1%)
Ventosa, n (%)	10 (10,3%)	1 (8,3%)	9 (10,6%)
Fórceps, n (%)	6 (6,2%)	0 (0,0%)	6 (7,1%)
Cesárea, n (%)	11 (11,3%)	4 (33,3%)	7 (8,2%)

La principal indicación de cesárea fue la malposición fetal. Esta indicación se dio en 5 de los 11 casos (45,4%), en los que realizamos una cesárea.

La segunda causa de cesárea fue el riesgo de pérdida de bienestar fetal, en 3 de los 11 casos (27,3%). Les siguieron en frecuencia las alteraciones placentarias y las malformaciones fetales entre otras indicaciones. La **Tabla 64** muestra las indicaciones de cesárea.

Tabla 64. Indicaciones de cesárea

INDICACIONES	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85
Malposición fetal, n (%)	5 (45,4%)	2 (50%)	2 (28,6%)
RPBF, n (%)	3 (27,3%)	2 (50%)	2 (28,6%)
Alteraciones placentarias, n (%)	2 (18,2%)	0 (0%)	2 (28,6%)
Malformaciones fetales, n (%)	1 (9,1 %)	0 (0%)	1 (14,2%)

RPBF: riesgo de pérdida del bienestar fetal

El porcentaje de cesáreas en las gestantes que presentaron un parto en menos de 7 días desde su ingreso fue del 33,3% (4 casos en 12 gestantes), mayor que en las pacientes con un parto en 7 o más días desde el ingreso con el 8,2% (7 casos en 85 gestantes). Las diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p=0,028$.

5.17 CARACTERÍSTICAS FETALES AL NACIMIENTO

5.17.1 SEXO FETAL

El sexo fetal en las pacientes del estudio se distribuyó de la siguiente forma: 62 varones (63,9%) y 35 mujeres (36,1%).

En el grupo que presentó un parto en menos de 7 días desde el ingreso, 6 fetos fueron varones (50,0%) y en el grupo con un parto en 7 o más días desde el ingreso fueron varones 56 fetos (65,9%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas con una $p=0,341$ (*Test exacto de Fisher*).

5.17.2 PESO FETAL

El peso fetal global al nacimiento oscilo de 540gramos de peso mínimo a 4.340gramos de máximo, con una media de $2.818 \pm 693,80$ gr.

La media de peso al nacimiento en las gestantes con un parto en menos de 7 días desde su ingreso fue de $1.710 \pm 549,9$ gr. y en las gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso fue de $2.974,42 \pm 557,12$ gr. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$ (*Test T de Student*). La **Figura 40** muestra el peso fetal en función del momento del parto.

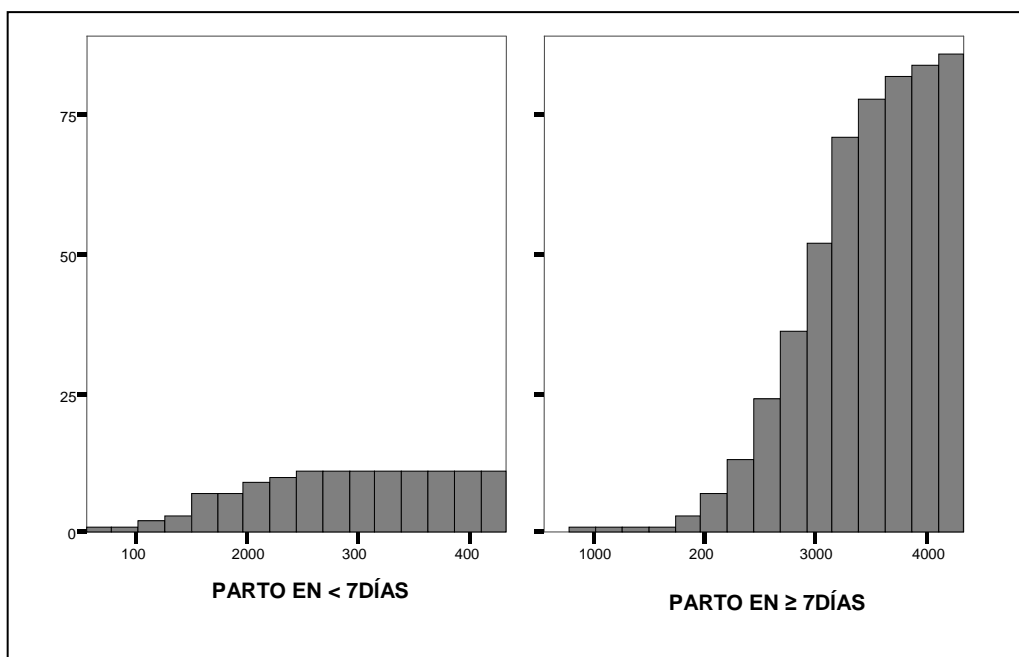


Figura 40. Parto < 37 semanas en relación con cervicometría

5.17.3 PUNTUACIÓN EN EL TEST DE APGAR AL MINUTO

La puntuación global media del test de Apgar, al minuto de vida fue de $8,33 \pm 1,84$. En las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso la media de la puntuación en el test de Apgar fue $7,0 \pm 3,02$, más baja que la media obtenida en los fetos que nacieron en 7 o más días desde el ingreso, con una media de $8,52 \pm 1,55$, estas diferencias no llegaron a presentar significación estadística. ($p=0,067$)

5.17.4 PUNTUACIÓN EN EL TEST DE APGAR A LOS 5 MINUTOS

La puntuación media del test de Apgar, a los 5 minutos de vida fue de $9,49 \pm 1,58$. En las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso la media fue $8,75 \pm 2,80$, más baja que la obtenida en los fetos que nacieron en 7 o más días desde el ingreso, con una media de $9,60 \pm 1,31$, estas diferencias sí fueron estadísticamente significativas, $p=0,019$. (*Test de U de Mann-Whitney*).

5.18 MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Aunque no está demostrada la eficacia de los agentes tocolíticos para la disminución de la tasa de prematuridad, estos fármacos pueden permitir en algunas ocasiones retrasar el parto el tiempo suficiente para que sea posible realizar una maduración pulmonar fetal con corticoides.

En nuestro centro el fármaco administrado en todos los casos para la realización de una maduración pulmonar fetal fue la β -metasona, con una dosis de 24 mg repartidos en 2 administraciones de 12 mg vía intramuscular cada 24 horas.

De las 97 pacientes incluidas en el estudio, se inició maduración pulmonar fetal al ingreso en 94 gestantes (96,9%). Únicamente no se inició este tratamiento en 3 casos, siendo todos ellos fetos con una edad gestacional superior a las 34 semanas, en las que no se consideró indicado según el Protocolo de la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico de nuestro centro.

En todos los casos en los que el parto se produjo en 7 o más días desde el ingreso fue posible realizar una maduración pulmonar completa. En 6 de las 12 gestantes (50,0%) que presentaron un parto en menos de 7 días desde el ingreso, sólo fue posible la administración de 1 dosis de corticoide.

5.19 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD

Tras el nacimiento, algunos fetos presentaron complicaciones como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis o procesos infecciosos, anemia severa que precisó transfusión o persistencia del ductus.

Las complicaciones asociadas a la prematuridad fueron mayores en el grupo de pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso, ($p < 0,001$). Este hallazgo podría estar justificado por la menor edad gestacional al nacimiento en el grupo de pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso, ya que las complicaciones estudiadas guardan una estrecha relación con la prematuridad. La **Tabla 65** muestra las complicaciones fetales, (un mismo feto puede tener más de una complicación).

Tabla 65. Complicaciones tras el nacimiento en los recién nacidos del estudio.

COMPLICACIONES	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85
SDR, n (%)	7 (58,4%)	5 (62,5%)	2 (50%)
Sepsis-infección, n (%)	3 (25%)	2 (25%)	1 (25%)
Anemia severa, n (%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (25%)
Persistencia del ductus, n (%)	1 (8,3%)	1 (12,5%)	0 (0%)

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

5.20 INGRESOS EN UCI NEONATAL

La necesidad de ingreso en UCI neonatal fue también superior en el grupo de nacidos en menos de 7 días desde el ingreso en planta de las gestantes, **Figura 41**.

El 50,0% del grupo de nacidos en menos de 7 días desde el ingreso precisó ingreso en UCI frente el 3,5% de los nacidos en 7 o más días desde el ingreso. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

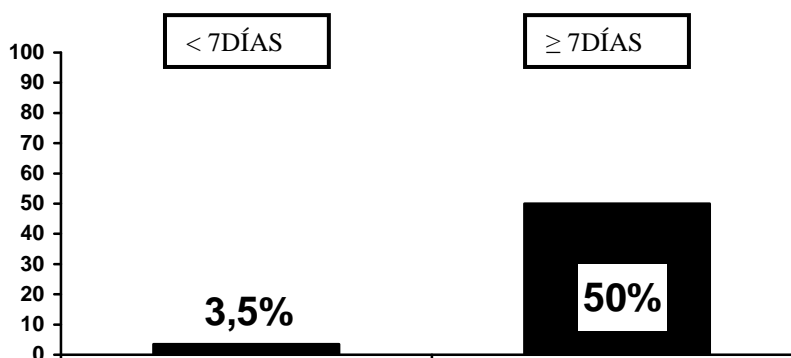


Figura 41. Ingreso en UCI

5.21 MORTALIDAD PERINATAL

Se produjeron 3 casos de muerte perinatal (3,1%) en el grupo con un parto en menos de 7 días desde el ingreso. Sólo existió un caso de muerte fetal (9,1%), que se produjo antes del parto.

En el grupo de gestantes en las que transcurrieron 7 o más días desde el ingreso hasta el parto, existieron 2 casos de mortalidad perinatal (2,3%), uno de ellos antes del parto y otro por dificultad respiratoria severa, en un feto de 33 semanas de gestación.

5.22 COSTES ASOCIADOS AL PROCESO

Para conocer el coste económico de la asistencia global a las gestantes del estudio, calculamos el coste de la asistencia en urgencias, el coste del total de los días de ingreso en planta, el coste del tratamiento que recibió cada gestante y el coste global de todo el proceso.

No cuantificamos algunos gastos como el coste de una ecografía transvaginal para medir el cérvix, o el coste de las pruebas complementarias realizadas como hemograma, estudio preoperatorio o de coagulación, sedimento de orina, urocultivo y cultivo del exudado vaginal.

Calculamos el coste de la visita de Urgencias y de la hospitalización en planta en función de las tarifas proporcionadas por nuestro centro, basadas en la Resolución de 2 de Abril de 2004, de la Dirección Gerencia del Servicio Aragonés de Salud, sobre revisión de las tarifas a aplicar por la prestación de servicios sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria de la Seguridad Social en la Comunidad Autónoma de Aragón. Según estas tarifas el coste de la visita de Urgencias tiene un importe de 99,78€ y la hospitalización en planta 380,67€ diarios.

5.22.1 COSTE DE LA ASISTENCIA EN URGENCIAS

El coste de la asistencia en urgencias, excluyendo las pruebas complementarias analíticas, fue el mismo para todas las gestantes: 123,92 €. Este precio incluye la visita a urgencias, con un precio establecido de 99,78€ y la prueba de la fibronectina con un precio de 23,77 €.

5.22.2 COSTE DEL INGRESO EN PLANTA

El coste global del ingreso en planta de las gestantes fue de 1216,57±1251,3 € de media. El rango de coste por ingreso osciló desde un gasto mínimo de 380,67 € a un gasto máximo por paciente de 9136,08 €. Si lo desglosamos en los dos grupos de estudio, las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso presentaron un gasto medio por el ingreso en planta de 888,23±749,72 € y las gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso de 1262,93±1303,17 €. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.116).

5.22.3 COSTE DEL TRATAMIENTO APLICADO

El coste global medio de la suma de tratamientos administrados a las gestantes fue de 411±686,27 €. El rango de coste por tratamiento osciló desde un mínimo de 0,20 € a un máximo de 4975,06 €.

Realizando el desglose por grupos de estudio, las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso presentaron un gasto medio de 540,15±322,5 € y las gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso de 392,77±722,44 €. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, (p=0,179).

5.22.4 COSTE GLOBAL DEL PROCESO

El coste medio global de la totalidad del proceso, incluyendo la visita a urgencias, el ingreso en planta y el tratamiento aplicado fue de 1753,49±1839,27 €. El rango de costes osciló desde un gasto mínimo de 506,8 € a un máximo de 14.237,06 €.

Diferenciando los costes por grupos de estudio, las gestantes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso presentaron un gasto global medio de 1554,30 ±874,34 € y las gestantes con un parto en 7 o más días desde el ingreso 1781,62±1938,97 €. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, (p= 0,841). No se valoraron los gastos asociados a la necesidad de ingreso en UCI neonatal de los fetos procedentes de las gestantes del estudio. La **Tabla 66** muestra un resumen de los diferentes costes asociados al proceso.

Tabla 66. Costes asociados al proceso

COSTES	GLOBAL n=97	PARTO < 7 DÍAS n=12	PARTO ≥ 7 DÍAS n=85	p
Visita urgencias	123,92€	123,92€	123,92€	
Ingreso*	1216,57±1251	888,23±749,72	1262,93±1303,17	NS (0,116)
Tratamiento*	411±686	540,15±322,5	392,77±722,44	NS (0,179)
Coste global*	1753,49±1839	1554,30 ±874,34	1781,62±1938,97	NS (0,841)

* Media + DT

DISCUSIÓN

6.1 LIMITACIONES Y SEGOS DEL ESTUDIO

La finalidad de los estudios clínico-epidemiológicos es la de poner de manifiesto la existencia de asociaciones entre diferentes variables. Esta asociación puede existir realmente, pero también podría ser producto del azar, la presencia de sesgos ó la existencia de variables de confusión¹⁵⁴.

Una de las aplicaciones de la estadística es hacer inferencias a poblaciones, a partir de muestras. En la realización de este proceso siempre existe el riesgo de error o imprecisión, debidos al azar o a la variabilidad biológica del fenómeno a estudiar. La carencia de error aleatorio debido al azar se conoce como precisión.

Al aumentar el tamaño muestral aumenta la precisión del estudio y por tanto la variabilidad atribuible al azar disminuye. La posibilidad de error, siempre que no existan sesgos ó variables de confusión, se corrige aumentando el tamaño de la muestra, pero ello no siempre es posible. En cualquier caso el papel del azar debe ser siempre contemplado, evaluado y medido, realizando pruebas de hipótesis y construyendo intervalos de confianza para conocer la precisión de nuestra estimación dentro de una seguridad previamente definida.

La significación estadística entre dos variables depende de dos componentes fundamentales:

- El primero es la magnitud de la diferencia a medir; cuanto más grande es la diferencia entre dos variables, más fácil es demostrar que esta diferencia es significativa.
- El segundo componente es el tamaño muestral: cuanto mayor sea, más fácil es detectar las diferencias. Hay que tener en cuenta que cualquier diferencia puede ser estadísticamente significativa si se dispone de suficiente número de pacientes¹⁵⁵.

6.1.1 TAMAÑO MUESTRAL

Uno de los propósitos de esta investigación ha sido la de analizar una muestra representativa de la población controlada en nuestro medio, con dos objetivos fundamentales:

- En primer lugar, para poder extraer inferencias poblacionales válidas de los resultados obtenidos en las muestras del estudio.
- En segundo lugar, para conocer las características epidemiológicas de las gestantes atendidas en nuestro hospital y la incidencia de prematuridad y de resultados adversos obstétricos y perinatales asociados. Esto nos llevó a limitar la selección de pacientes a aquellas que fueron ingresadas vía urgencias de maternidad, por amenaza de parto pretérmino y que finalizaron la gestación en nuestro centro (el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza).

Las muestras hospitalarias aportan gran fiabilidad respecto a los datos que se manejan, pero presentan el inconveniente de que si proceden de un único centro, como en nuestra investigación, el número de casos puede ser más escaso.

Si se utilizan por el contrario datos multicéntricos, es posible que los instrumentos de medida no sean idénticos y la comparación de pacientes resulte difícil.

En la *Tabla 67* se describen los tamaños muestrales de algunos de los trabajos significativos existentes acerca de la capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina oncofetal y la medida de la longitud cervical por ecografía transvaginal como predictores de parto pretérmino.

Somos conscientes de que el tamaño muestral de este estudio es inferior al de otros trabajos, limitando su poder estadístico. En nuestro trabajo hemos buscado una selección más rigurosa de pacientes para intentar controlar mejor los potenciales sesgos y variables de confusión.

Tabla 67. Tamaños muestrales de estudios similares al nuestro

AUTOR	AÑO	ORIGEN MUESTRAL	Nº GESTANTES
Lockwood ¹⁰⁵	1991	Hospitalario- No multicéntrico	117
Inglis ¹¹⁷	1994	Hospitalario-No multicéntrico	38
Iams ¹⁵⁶	1995	Hospitalario-No multicéntrico	192
Bartnicki ¹⁰⁷	1996	Hospitalario-Multicéntrico	112
Peaceman ⁹⁸	1997	Hospitalario-No multicéntrico	763
Romero ¹⁵⁷	2005	Hospitalario-No multicéntrico	215
Audibert ¹⁵⁹	2010	Hospitalario-No multicéntrico	71
Stoniadis ¹⁵⁸	2010	Hospitalario-No multicéntrico	122

La muestra de pacientes seleccionadas para el estudio ha sido constituida a partir de todas las pacientes con clínica de amenaza de parto pretérmino, que precisaron ingreso hospitalario en nuestro centro desde enero del 2010 hasta enero del 2011.

Tras aplicar los criterios de selección, la población de estudio se redujo a 97 gestantes. Se excluyeron aquellas gestantes que presentaron: dilatación cervical ≥ 3 cm, las portadoras de cerclaje cervical, rotura prematura de membranas concomitante, gestaciones múltiples, placenta previa y cuando la finalización de gestación fue en otros centros hospitalarios.

Uno de los objetivos de la aplicación de criterios de exclusión rigurosos fue la de descartar cualquier etiología que pudiera explicar el incremento del riesgo de prematuridad.

Se excluyeron a las gestantes con dinámica regular y una dilatación cervical ≥ 3 cm por considerar en estos casos que el parto era inminente, de hecho todas las gestantes que llegaron con estas condiciones a urgencias de nuestro centro, en el periodo de estudio, presentaron un parto en las siguientes 24 horas.

También eliminamos a las pacientes portadoras de un cerclaje cervical, tanto si este fue electivo por antecedentes obstétricos desfavorables o por un acortamiento de la longitud cervical determinada por ecografía como los cerclajes de emergencia. La probabilidad de presentar un parto pretérmino en estas gestantes es mayor que el de la población general, al tratarse de un factor de riesgo independiente.

Se decidió excluir a las gestantes con una rotura prematura de membranas por presentar un riesgo incrementado de prematuridad, ya que en muchas de estas gestaciones existen factores infecciosos implicados. En los casos en los que no se detecta la presencia de corioamnionitis al ingreso o durante la estancia hospitalaria, en nuestro centro, la gestación se finaliza de forma electiva en la semana 34 de gestación. Muchas veces la existencia de una infección intrauterina a pesar de la profilaxis antibiótica asociada o la presencia de dinámica de parto resistente al tratamiento tocolítico, hacen que el parto se produzca incluso antes de esa fecha.

Las gestaciones múltiples tampoco se incluyeron por guardar una íntima relación con la prematuridad, siendo la incidencia de partos de menos de 32 semanas de 2 a 5 veces superior en las gestaciones bicoriales y de 4 a 9 veces superior en las gestaciones monocoriales, con respecto a las gestaciones únicas.

La presencia de placenta previa se consideró criterio de exclusión, por estar asociado, en muchos casos, a la existencia de episodios de metrorragia del 3º trimestre que pueden condicionar la finalización de la gestación de forma precoz.

El periodo de tiempo considerado para incluir a las gestantes en el estudio fue: todos los casos de amenaza de parto pretérmino que precisaron ingreso hospitalario en nuestro centro desde enero del 2010 hasta enero del 2011.

Se eligió este año, por ser en enero del 2010 cuando se comenzó a aplicar un protocolo en cuanto a la metodología asistencial de las gestantes con clínica de amenaza de parto pretérmino, que acudían para ser valoradas a nuestro servicio de urgencias. Este intervalo de tiempo, (un año), se consideró suficiente para obtener una muestra de un tamaño adecuado que permitiera la realización de comparaciones e inferencias estadísticas.

Se realizó un seguimiento de las pacientes ingresadas durante ese periodo hasta el momento del parto, para conocer las semanas de gestación de los recién nacidos así como la evolución posterior de los mismos. Al ser un periodo de tiempo próximo se garantizaba una mayor accesibilidad a las historias clínicas, evitando la posible pérdida de información y minimizando el porcentaje de archivos extraviados.

Se excluyeron doce gestantes por no presentar un parto en nuestro centro, motivado en unos casos por un traslado de domicilio y en otros casos por el deseo de controlar su embarazo en un centro privado.

Aunque tras aplicar los criterios de selección el número final de pacientes incluidas en el estudio fue ligeramente menor al estimado inicialmente, el tamaño muestral seguía siendo suficiente para realizar la investigación. Los resultados obtenidos y su significación estadística corroboran la validez de la muestra poblacional elegida.

6.1.2 MÉTODOS PARA CONTROLAR LOS POSIBLES SESGOS

Los sesgos se refieren a fuentes de error sistemáticas que pueden afectar los resultados del estudio. Si no se controlan de forma adecuada pueden hacer que el estudio sea imposible de interpretar y que no sea posible extraer inferencias válidas.

SESGO DE SELECCIÓN

En la bibliografía revisada se ha comprobado que en muchos de los estudios se analizan áreas geográficas distintas con protocolos diferentes de control gestacional y métodos no homogéneos de recogida de datos. Esto dificulta la posterior generalización de la información recogida y disminuye la validez externa de los estudios. Además los resultados de un estudio de estas características pueden estar sesgados en cuanto a su origen poblacional por diferentes factores como la raza, nivel socio-económico, etc.

En nuestra investigación hemos seleccionado muestras de población controlada en nuestro centro, el HUMS, para que las características epidemiológicas de estas pacientes fueran representativas de la población gestante atendida en este hospital.

Tras revisar la bibliografía en relación con nuestro estudio, cada autor utiliza unos criterios de selección aleatorios.

Los criterios de inclusión más ampliamente admitidos fueron: gestantes con sintomatología clínica de amenaza de parto pretérmino, comprendidas entre las 24 y 34 semanas de gestación, gestaciones únicas con fetos vivos y por motivos de recogida de información, que finalicen la gestación en un o unos centros determinados, en función de si el estudio es multicéntrico o no^{98, 105,107,117}.

Los criterios de exclusión más utilizados fueron: las gestaciones múltiples, los casos en los que también existía una rotura prematura de membranas, pacientes con una dilatación superior a tres centímetros, pacientes portadoras de cerclaje cervical, placenta previa, abrupcio de placenta, restricción severa del crecimiento intrauterino fetal, preeclampsia y los casos en los que había una indicación médica para finalizar el parto antes de las 34 semanas de gestación¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

En nuestra investigación hemos utilizado criterios de inclusión y exclusión muy similares a los recogidos en la literatura¹⁸⁴, estos criterios han sido estrictos y bien definidos, para evitar posibles factores de confusión y la pérdida de información acerca de los resultados materno-fetales.

SESGO DE INFORMACIÓN

En muchos de los trabajos revisados, los datos en relación a las características epidemiológicas de la población de estudio, el curso gestacional y las complicaciones materno-fetales suelen obtenerse a partir de bases de datos ó mediante encuesta telefónica.

Los medios informáticos hacen posible centralizar la información y utilizar muestras de gran tamaño. Sin embargo, el propósito de las bases de datos informáticas suele ser administrativa y en ocasiones son controladas por personal no médico, pudiendo perder validez debido a los frecuentes errores de información.

En este trabajo se ha realizado un exhaustivo estudio de la historia clínica de cada paciente por un mismo investigador. De esta manera evitamos fuentes externas de error en la interpretación o transcripción de datos y se pudo recabar toda la información deseada de forma detallada.

Elaboramos una hoja de recogida de datos para cada paciente, donde constaban el nombre, número de historia clínica, edad de la paciente, paridad, tipo de gestación, antecedentes de riesgo perinatal (sociodemográficos, médicos y reproductivos), todos los datos acerca del curso de la gestación, así como la presencia o no de procesos infecciosos.

Recogimos los datos de la asistencia en urgencias y los resultados de las pruebas realizadas. También recogimos los datos en relación con el ingreso que consideramos importantes para el estudio. Los datos del parto de cada paciente, así como la evolución neonatal fueron recogidos en un formulario específicamente diseñado con esa finalidad, para disponer de todos los datos necesarios en el momento del análisis estadístico. También se registraron los costes de la asistencia médica materna derivados del proceso.

En este estudio nos enfrentamos al problema de que las exploraciones de las pacientes en urgencias, no siempre las iba a realizar un mismo explorador. Las exploraciones fueron realizadas por un grupo elevado de personas, los adjuntos de urgencias de maternidad, los médicos internos residentes, siempre supervisados por un médico adjunto y los médicos adjuntos de guardia. Esta diversidad de exploradores nos planteó el problema de la posible subjetividad individual.

Para conseguir una interpretación de las diferentes pruebas diagnósticas lo más homogénea posible, se especificó claramente, antes de iniciar el estudio, como se debían realizar las diferentes exploraciones. Se efectuaron reuniones con todo el personal implicado en la aplicación del protocolo para especificar cómo cumplimentar los formularios diseñados para el estudio. También nos reunimos en varias ocasiones para concretar el modo de realizar la cervicometría y la prueba de la fibronectina. La finalidad de las reuniones fue la de instruir al personal de urgencias para una correcta aplicación del protocolo.

Para realizar la prueba de la fibronectina oncofetal, se utilizó el Quik Check fFN de Adeza Biomedical[®], en todos los casos. La técnica se realizó siguiendo los pasos especificados en el apartado de material y métodos, para que todas las muestras se recogieran de una forma homogénea. Los resultados de la prueba se interpretaron en función de lo expuesto también en el apartado de material y métodos, para que no existieran errores o subjetividad a la hora de valorar las tiras reactivas.

Para intentar reducir al mínimo la variabilidad interobservador, se establecieron unas instrucciones para medir la longitud cervical, estas se detallan también en el apartado de material y métodos.

La valoración del estado cervical, realizado mediante tacto vaginal, es más subjetiva y podía presentar una gran variabilidad entre los distintos facultativos que realizaran dicha exploración. Para obtener un valor numérico que nos facilitara el estudio de esta variable, decidimos utilizar el test de Bishop.

En cuanto a la interpretación de la dinámica uterina mediante el registro cardiotocográfico, para disminuir la subjetividad y la posibilidad de interpretación heterogénea se debían registrar una serie de parámetros como la presencia o no de contracciones así como la frecuencia y la intensidad de las mismas. Todos los test basales fueron revisados tras el ingreso por un mismo investigador que se encargó de valorarlos.

SESGO DE CONFUSIÓN

Con el fin de comprobar si existían diferencias en las características maternas, se dividió a las 97 gestantes del estudio en dos grupos: las que presentaron un parto en menos de siete días desde el ingreso en planta y las que parieron a partir de siete días desde el ingreso. Utilizamos este punto de corte al igual que referencian otros autores como Ramirez y col.¹⁸⁴, Romero y col.²⁰⁹ y Di Renzo y col.²¹.

No existieron diferencias significativas en los dos grupos en cuanto a edad materna, semanas de gestación al ingreso, porcentaje de nuliparidad, tipo de gestación, hábito tabáquico y consumo de alcohol o drogas.

En relación con los antecedentes reproductivos de las pacientes no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la existencia de cesárea anterior, cirugía uterina previa, malformaciones uterinas o el antecedente de parto prematuro. Este resultado no concuerda con la revisión bibliográfica realizada acerca de los factores de riesgo de prematuridad, donde la existencia en el historial médico de un parto pretérmino previo, es uno de los factores de riesgo más importantes para presentar un nuevo parto prematuro¹⁶⁰.

6.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

6.2.1 EPIDEMIOLOGÍA - FACTORES DE RIESGO DE PREMATURIDAD

El número de partos, en el año 2010, en el que se realizó el estudio fue de 4.470, con un porcentaje de prematuridad de 9,77%.

A pesar de las mejoras socio-sanitarias y de los avances científicos, no se ha conseguido disminuir de forma significativa el porcentaje de parto pretérmino y en la mayoría de países la tasa continua ascendiendo. En nuestro centro el porcentaje de prematuridad del año 2003 fue del 5,89%, situándose en el 9,12% en el 2011.

En cuanto a las características generales de las pacientes incluidas en el estudio, la edad media de las gestantes se situó en torno a los 30 años y la gran mayoría (97,9%) presentó una gestación espontánea. El 60,8% eran nulíparas y el 40,2% primigestas. En España y más concretamente en nuestra comunidad autónoma, ha existido una importante caída del índice de natalidad y de la tasa de fecundidad en las dos últimas décadas.

FACTORES DE RIESGO DE PREMATURIDAD:

- EDAD MATERNA

La prematuridad se asocia fundamentalmente a las edades extremas, menores de 20 años o mayores de 35^{161,162}. En nuestro estudio la edad media de las gestantes incluidas fue de 30,04±4,79 años y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las edades maternas del grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto de gestantes.

- ENFERMEDADES MATERNAS

Existen algunas patologías médicas que se han asociado con un incremento del riesgo de prematuridad.^{162,163} Tras revisar los datos obtenidos en la historia clínica, la mayor parte de las pacientes incluidas en nuestro estudio no presentaron antecedentes médicos de interés y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto de gestantes.

- ALTERACIONES UTERINAS

Hay estudios que sugieren que la presencia de alteraciones uterinas¹⁶², bien congénitas o secundarias a una cirugía previa podría estar relacionada con una mayor incidencia de prematuridad.

En las pacientes de nuestro estudio, en cuanto a la existencia del antecedente de cesárea anterior, cirugía uterina previa o malformaciones uterinas, no se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con parto en menos de siete días desde el ingreso con respecto a las que presentaron un parto en siete o más días desde el ingreso.

- SEXO FETAL

Algunos trabajos describen la existencia de más varones entre los fetos nacidos de forma prematura. Klein y col.¹⁶⁴, realizaron un estudio para conocer la influencia del sexo fetal en gestaciones gemelares bicoriales espontáneas en el riesgo de prematuridad y hallaron, tras comprobar que las características basales eran similares en todos los grupos, que las mujeres con uno o dos varones presentaron un parto antes de las 34 semanas de forma significativamente superior a las pacientes en las que ambos fetos eran femeninos, 48% (23/48) and 43% (19/44) vs 21% (7/33), $p = 0,04$.

Otros estudios en gestaciones simples como el realizado por Melamed y col.¹⁶⁵, con 66.387 fetos procedentes de partos en un hospital terciario, entre los años 1995 y 2006, también encontró una mayor incidencia de prematuridad entre los fetos varones, fundamentalmente atribuible a la mayor incidencia de un inicio espontáneo de parto y rotura prematura de membranas en este grupo.

En nuestro trabajo el sexo fetal se distribuyó de la siguiente forma: 63,9% varones y 36,08% mujeres. No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al número de varones en el grupo que presentó un parto en menos de siete días desde el ingreso con respecto al grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso.

- ANTECEDENTE DE PARTO PRETÉRMINO PREVIO

Es uno de los factores de riesgo más importantes para presentar un nuevo parto prematuro, con un riesgo relativo cinco veces superior a las mujeres sin estos antecedentes²⁰⁸.

Morgan-Ortiz y col.¹⁶⁶, en un estudio publicado en 2010, hallaron un incremento del riesgo elevado de parto pretérmino en mujeres con estos antecedentes, (OR: 9,33; IC 95%: 2-59,1; p = 0,0006).

Estos hallazgos coinciden con los de Fuchs¹³⁵ y Tsoi¹⁶⁷, sugiriendo que la historia de un parto pretérmino previo puede servir para identificar a un grupo de pacientes con predisposición genética para esta complicación^{168,169}.

En nuestro estudio encontramos diferencias en relación al antecedente de parto prematuro, presente en el 25% de las pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso y en el 5,9% de las pacientes con parto en 7 días o más desde su ingreso, no obstante estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, posiblemente por tener un tamaño muestral pequeño.

- HÁBITOS TÓXICOS

El tabaco es un factor de riesgo reconocido de prematuridad^{160,170}, el riesgo incrementa con el número de cigarrillos consumido. Según Steer¹⁷¹, una de las posibles intervenciones a nivel de salud pública, para intentar disminuir la incidencia de prematuridad podría ser la de intentar disminuir el hábito tabáquico entre las gestantes.

La SEGO en su protocolo de “Consulta preconcepcional” actualizado en 2010, aconseja el abandono del tabaco tanto de la mujer como de su pareja, ofreciendo medidas de apoyo a ambos, con un nivel de evidencia Ib y grado de recomendación A.

En nuestro estudio nos llamó la atención la elevada incidencia de gestantes fumadoras, un 20,6% de las pacientes historiadas, reconoció ser consumidora habitual de tabaco durante la gestación. A pesar de esta incidencia elevada, no existieron diferencias significativas con respecto al consumo de tabaco entre los grupos de gestantes con un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto. Estos hallazgos podrían estar justificados porque la mayoría de gestantes fumadoras consumían un número escaso de cigarrillos al día.

El consumo de tabaco coincidiendo con la gestación, se reconoce en la actualidad como un factor de riesgo para el curso del embarazo, el parto y para el recién nacido. Numerosos estudios epidemiológicos^{211,212} efectuados durante los últimos 40 años, han puesto de manifiesto que el tabaquismo materno afecta al crecimiento fetal, los hijos de madres fumadoras pesan al nacer un promedio de 250gramos menos que aquellos cuyas madres no fuman durante el embarazo.

Está demostrado que el tabaquismo materno origina un aumento de los abortos espontáneos, nacimientos prematuros y mayor número de complicaciones durante el embarazo y el parto²¹³. A través de estas dos últimas complicaciones, el tabaquismo de la gestante fumadora provoca un incremento del riesgo de pérdida del feto, en especial en el caso de embarazo de alto riesgo por otras causas. Los hijos de madres fumadoras, presentan también un mayor riesgo de presentar "muerte súbita del lactante".

Los estudios de prevalencia sobre el consumo de tabaco en mujeres embarazadas llevados a cabo en el extranjero muestran resultados diferentes a nuestro medio²¹¹. En los países nórdicos o en Estados Unidos de América las mujeres al confirmarse su embarazo no superar el 30%, mientras que en España fuman más del 50% al iniciarse su embarazo. Los graves efectos del tabaquismo materno en el feto y recién nacido, hacen de las mujeres en edad fértil uno de los grupos sobre los que deben incidir de forma prioritaria las medidas destinadas a la prevención del tabaquismo.

Las visitas a la consulta del Ginecólogo o a un centro de planificación familiar deben incluir la información y motivación apropiadas para conseguir el abandono.

La motivación es un factor fundamental para dejar de fumar y además el embarazo puede resultar un acontecimiento que refuerce esta intención. Todas las mujeres embarazadas deberían ser informadas sobre los efectos negativos que el tabaco ocasionará en su futuro hijo si permanecen con el hábito durante la gestación y motivarlas para que hagan un intento serio de abandono.

-FACTORES INFECCIOSOS

Existen numerosos estudios, que muestran la posible asociación entre factores infecciosos y la prematuridad^{166,172-74}.

En nuestro estudio analizamos la presencia del antecedente de algún tipo de infección previa al ingreso por amenaza de parto pretérmino y la mayoría de pacientes no refería antecedentes infecciosos de interés. No existieron diferencias significativas entre el grupo que presentó un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto de gestantes.

Para descartar la posibilidad de un proceso infeccioso, como desencadenante de la amenaza de parto pretérmino, de las pacientes incluidas en el estudio, a la mayoría se les realizó un sedimento de orina al ingreso. El resultado fue normal en el 76,9%. En algunas pacientes el estudio se completó con un urocultivo y el cultivo del exudado vaginal. Idealmente estos estudios se deberían haber realizado en todas las gestantes.

No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sedimento de orina, urocultivo o cultivos de exudado vaginal patológicos en el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso con respecto al grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso.

Estos hallazgos pueden deberse a que en los casos en los que se detectó infección se instauró un tratamiento antibiótico o antifúngico, que podrían haber atenuado el riesgo de prematuridad asociada a los agentes infecciosos.

- FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Las situaciones sociales desfavorables, las condiciones laborales extremas, la exposición a agentes contaminantes y la dieta inadecuada, también se han relacionado con una mayor incidencia de la prematuridad²⁰⁷.

En nuestro trabajo no hemos estudiado estos aspectos por considerar difícil la valoración de los mismos ya que la subjetividad a la hora de interpretar los datos podría llevarnos a cometer sesgos que alteraran la validez del estudio.

6.2.2 PRESENCIA DE COMPLICACIONES EN LA GESTACIÓN

En ocasiones la prematuridad se debe a patologías maternas o complicaciones que hacen necesaria la finalización precoz de la gestación. Por ello, analizamos la presencia de complicaciones durante la gestación en las pacientes del estudio y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo ni a las alteraciones por exceso o defecto de líquido amniótico entre el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto de gestantes.

Si existieron diferencias en relación al desarrollo de diabetes gestacional ($p=0,04$), que fue más frecuente en el grupo que presentó un parto en menos de siete días desde el ingreso. Estos resultados concuerdan con bastantes artículos en la bibliografía revisada, en la que existe una asociación entre la diabetes gestacional y el parto pretérmino¹⁷⁵, alteraciones en el peso fetal y perores resultados perinatales en general. Arteaga y col²¹⁵. encontraron una incidencia significativamente mayor ($p<0,0001$) de prematuridad en gestantes diabéticas frente a las no diabéticas (28,5% vs 13%, OR: 3,02).

También fue más frecuente la presencia de sangrado genital en el grupo de parto en menos de 7 días desde el ingreso (33,3%) frente el grupo con parto en 7 o más días (10,6%), aunque sin presentar significación estadística, este hallazgo puede deberse a que en ocasiones las modificaciones cervicales se acompañan de la presencia de sangrado genital y también algunas alteraciones placentarias pueden dar lugar a la presencia de sangrados copiosos, que hagan necesaria la finalización prematura de la gestación.

En los trabajos realizados por Fuchs¹³⁵ y Tsoi¹⁶⁷, en 253 y 510 mujeres con gestaciones simples, la presencia de sangrado genital fue uno de los factores más relacionados con los partos en menos de siete días desde el ingreso, (OR: 19,42; IC 95%: 3,87-97,4) posiblemente porque pequeños grados de despegamiento placentario pueden dar lugar a procesos inflamatorios que desencadenen contracciones^{176,177}.

6.2.3 PROCEDENCIA DE LAS GESTANTES DEL ESTUDIO

Analizamos la procedencia de las gestantes incluidas en el estudio y el 41,7% de las pacientes que presentaron un parto en menos de 7 días desde su ingreso fueron remitidas desde otros centros hospitalarios por la no disponibilidad de UCI neonatal. Únicamente el 3,5% de las pacientes que parieron en 7 o más días desde su ingreso fueron derivadas desde otros centros. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

De estos datos puede extraerse la conclusión de que la mayoría de traslados estaban correctamente indicados y justificados. No obstante, estos resultados podrían estar sesgados por ser más probable que una gestante derivada de otro centro hospitalario o por otro especialista presentara una verdadera amenaza de parto pretérmino que aquellas gestantes que acudieron de forma espontánea a urgencias de maternidad.

Uno de los principales papeles de los agentes tocolíticos, junto con la de permitir la realización de una maduración pulmonar adecuada es la de permitir el traslado de las pacientes a un centro provisto de UCI neonatal de cara al nacimiento¹⁷⁸.

La anticipación al nacimiento pretérmino es importante ya que la supervivencia de estos recién nacidos es mucho mayor si nacen en un centro dotado de UCI neonatal y personal experto en el manejo de estos niños que si nacen en otros centros y posteriormente son trasladados al centro de referencia.

Recordar también que la responsabilidad del traslado es del equipo obstétrico que la indica, por lo que antes de realizar los traslados, es fundamental el contacto con el centro receptor para conocer la disponibilidad de cuna en UCI neonatal.

6.2.4 DESCRIPCIÓN DEL INGRESO DE LAS PACIENTES EN PLANTA

6.2.4.1 TRATAMIENTO TOCOLÍTICO ADMINISTRADO

En las pacientes del estudio los agentes tocolíticos utilizados fueron los siguientes: en el 61,9%, se utilizó nifedipino (Adalat 10 mg ®), haciendo un uso compasivo, que fue aceptado por las pacientes. En el 32% de los casos se utilizó el atosiban iv (Tractocile ®), y el agente empleado en menor medida, en el 2,1% de los casos, fue la ritodrina iv (Pre par iv ®).

La utilización minoritaria de la ritodrina, está claramente justificada por el elevado número de efectos secundarios asociados. Con frecuencia su uso se asocia a la aparición de efectos cardiovasculares como taquicardia materna. Es el tocolítico con peor perfil de seguridad y se considera en la actualidad un fármaco de 2º o 3º línea para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.

El uso mayoritario del nifedipino, estaría justificado por la existencia de evidencias científicas suficientes que demuestran la efectividad del este tratamiento en la amenaza del parto pretérmino. Es una medicación segura con una incidencia escasa de efectos secundarios maternos y fetales. Su coste económico es escaso y se considera una medicación eficiente para este tipo de pacientes.

El inconveniente principal es que en la ficha técnica del medicamento no está incluida su utilización con esta indicación médica. Por este motivo en la actualidad en nuestro centro, se ha dejado de utilizar y únicamente se reserva para casos muy concretos.

El atosiban es el tocolítico con mejor perfil de seguridad y sus efectos secundarios mínimos, por ello es considerado el agente tocolítico de elección en este momento y es el fármaco recomendado por la SEGO. El principal inconveniente de este tratamiento es su alto coste. Un ciclo completo de tratamiento supone un coste aproximado de 709,58 euros, mientras que un envase de 50 comprimidos de nifedipino de 10 mg cuesta 3,12 euros.

Según la revisión realizada por Lamont¹⁷⁹, el atosiban presenta un nivel de eficacia mucho mayor de forma significativa que el placebo y es más seguro que los betabloqueantes. La evidencia de los bloqueadores de los canales del calcio como el nifedipino es mucho menos robusta por no existir ensayos controlados con placebo.

Si analizamos el tratamiento tocolítico administrado en relación con el momento en el que se produjo el parto, el 66,6% de las pacientes que presentaron un parto en menos de siete días desde su ingreso fueron tratadas con tocólisis intravenosa de inicio.

Si observamos los fármacos tocolíticos administrados en relación a la medida de la longitud cervical, el 56% de las pacientes con una cervicometría al ingreso menor a 25mm recibieron un tratamiento tocolítico intravenoso mientras que únicamente el 22,4% de las pacientes con cérvix al ingreso superior a 25mm recibieron este tipo de tratamiento. Es decir, en las gestantes con longitudes cervicales < a 25mm, se planteó un tratamiento más agresivo de entrada, con más probabilidad de éxito, por suponer un mayor riesgo de desarrollar un parto pretérmino en este subgrupo de pacientes.

El 91,8% de las pacientes no precisaron un cambio de fármaco tocolítico durante su ingreso.

En todos los casos en los que se realizó un cambio de tocólisis oral a intravenosa el cérvix medía más de 25mm al ingreso, esta actuación posiblemente está justificada por la decisión de comenzar con una tocólisis oral menos agresiva en los casos con cérvix más largos y que posteriormente, ante la presencia de acortamiento cervical u otras modificaciones, se cambió a una tocólisis iv más potente.

Únicamente en el 2 de los casos en los que se realizó un cambio de tocólisis oral a intravenosa, el parto se produjo en menos siete días desde el ingreso, en los otros 6 casos el parto se produjo en 7 o más días, aunque no podemos precisar si esto se debe a la mayor eficacia del nuevo agente tocolítico intravenoso administrado o si el resultado hubiera sido el mismo, manteniendo la tocólisis instaurada de inicio.

Un posible sesgo presente en nuestro trabajo es la no existencia de un consenso claro entre los facultativos que prescribieron los diferentes tratamientos tocolíticos.

6.2.4.2 FÁRMACOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO Tocolítico

Un 20,6% de las pacientes incluidas en el estudio precisaron la administración de antibióticos asociados al tratamiento tocolítico. En el 100% de los casos el motivo de la indicación fue el tratamiento de infecciones de las vías urinarias.

En función de la longitud cervical al ingreso, un 20% de las gestantes con un cérvix menor a 25mm precisó la administración de antibiótico frente a un 19,9% de las pacientes con un cérvix al ingreso igual o mayor a 25mm, prácticamente un porcentaje igual en ambos grupos.

Es aceptado de forma universal que los procesos inflamatorios agudos son responsables de una fracción sustancial de nacimientos pretérmino¹⁸⁰. Según Goldemberg⁷² y muchos otros autores²⁰⁵, los procesos infecciosos o inflamatorios pueden dar lugar a la aparición de contracciones de forma prematura que pueden dar lugar a modificaciones cervicales e incluso desencadenar un parto pretérmino. En nuestro trabajo no encontramos diferencias al respecto.

6.2.4.3 MADURACIÓN PULMONAR FETAL

La administración de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal forma parte principal de los protocolos de tratamiento en embarazos que se complican con una amenaza de parto pretérmino, ya que estos fármacos tienen un efecto claro en la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatales.

Como expuso el profesor Di Renzo durante el 3º congreso internacional sobre parto pretérmino celebrado en Suiza en 2006¹⁷⁸, una de las principales funciones del tratamiento tocolítico es retrasar el nacimiento al menos hasta poder completar una tanda de maduración pulmonar fetal con glucocorticoides.

Un metaanálisis con 18 estudios randomizados ha demostrado que la administración neonatal de corticosteroides reduce de forma significativa la incidencia de dificultad respiratoria (OR: 0,53, IC 95%: 0,44-0,63) y la mortalidad neonatal (OR: 0,6, IC 95%: 0,48-0,75). También se produjo una disminución significativa de la incidencia de hemorragia intraventricular.

En nuestro estudio se inició la maduración pulmonar fetal al ingreso en el 96,9% de los casos. En los pocos casos en los que no se indicó la realización de maduración pulmonar fetal, fue por tratarse de fetos con más de 34 semanas de gestación, es decir de 34 semanas y días, sin llegar a las 35 semanas.

En nuestro centro está protocolizada la realización de maduración pulmonar fetal en los casos de amenaza de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas, si no existe contraindicación para la misma. No obstante en el protocolo de la SEGO: corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal, actualizado en julio del 2012, recomienda realizar maduración pulmonar entre las 24 y 34⁺⁶ semanas de gestación, con independencia del sexo fetal, la raza o de la posible terapia con surfactante exógeno²¹⁶.

En el 50% de las pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso, sólo fue posible la administración de 1 dosis de corticoide, ya que no fue posible frenar el parto a pesar del tratamiento tocolítico aplicado.

En relación a las dosis de corticoide administradas a las gestantes, realizamos una única tanda de maduración pulmonar fetal, que es lo que recomendaba la mayoría de autores en el momento del estudio.

Guinn¹⁸¹ realizó una publicación donde comparaba la administración de una dosis con múltiples dosis de corticoides en un ensayo clínico prospectivo randomizado y doble ciego, incluyendo 13 hospitales norteamericanos, desde 1996 al 2000. Tenían previsto recoger 1000 pacientes pero el estudio se paró con 502 ya que empezaron a aparecer en la literatura publicaciones que describían complicaciones neurológicas a largo plazo en pacientes que recibieron altas dosis de corticoides prenatalmente. Con 500 pacientes ya había evidencia suficiente y sus resultados no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en morbilidad neonatal (SDR, displasia broncopulmonar, HIV severa, leucomalacia periventricular, sepsis) o mortalidad neonatal. La morbilidad global fue del 22,5% en el grupo de dosis semanal y del 28% en el grupo de una dosis. Según esta experiencia no se aconseja la utilización de dosis de recuerdo semanales de forma rutinaria.

La conferencia de consenso del NIH (National Institute of Health) 2000¹⁸², recoge los estudios con suficiente evidencia científica (MEDLINE) y afirman que la primera dosis de corticoides es beneficiosa para la maduración pulmonar pero que no hay suficientes estudios randomizados sobre los riesgos y beneficios de las dosis de recuerdo semanales, por lo tanto estas no deben administrarse de rutina y deben reservarse para pacientes incluidas en ensayos clínicos.

No obstante en 2011, la base de datos Cochrane presentó una revisión con 10 de estos estudios clínicos (que incluyen 4.730 mujeres y 5.650 recién nacidos), observándose que el uso de dosis repetida/s de corticoides en mujeres que continuaban con riesgo de parto pretérmino reducía significativamente el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria (OR: 0,83; IC del 95%: 0,75-0,9 y del resultado neonatal grave (OR: 0,84; IC 95%: 0,75-0,94). Sus resultados indican que únicamente es necesario tratar 17 gestantes (IC 95% 11-32) para evitar un síndrome de dificultad respiratoria o 30 mujeres (IC 95% 19-79) para evitar un resultado neonatal grave^{217,218}.

Uno de los problemas de seguridad que plantea las dosis repetidas de corticoides es los efectos adversos a nivel cardiovascular y metabólico y sobre el desarrollo antropométrico y neurológico a corto, medio y largo plazo.

No obstante en este momento no existen datos sobre la repercusión a medio y largo plazo Sin embargo, cuatro de los ensayos incluidos en la revisión, han publicado los resultados del seguimiento de los neonatos hasta los 2 años de edad corregida, no observándose diferencias en cuanto a la supervivencia, desarrollo neurosensitivo, comportamiento durante la niñez, ni en la salud en general^{217,218}.

Ante los resultados de esta revisión, la SEGO actualmente sí recomienda que tras un ciclo inicial, se administre corticoides de repetición mientras persista o reaparezca el diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino²¹⁶.

En tratamientos con ciclos múltiples de corticoides, después del primer ciclo, se recomienda utilizar dosis únicas semanales de 12 mg, siempre que persista el riesgo de parto pretérmino. No se recomienda administrar más de 6 dosis.

6.2.4.4 REINGRESOS EN PLANTA TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

Para valorar si existió algún caso entre las pacientes con un parto en menos de siete días desde la fecha del ingreso inicial, que hubiera sido de alta de forma inadecuada, revisamos a este grupo de pacientes. Todas las gestantes se encontraban ingresadas en planta en el momento del inicio del parto y a ninguna se le había dado de alta desde el ingreso inicial.

Con respecto al grupo de pacientes con un parto en siete o más días desde el ingreso, únicamente un 11,8% precisaron un reingreso tras el alta inicial.

6.2.5 DESCRIPCIÓN DEL PARTO DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

6.2.5.1 INICIO DEL PARTO

Al analizar como comenzaron los partos de nuestras pacientes, un total de 75,3% de las gestantes presentó un inicio espontáneo del parto.

Si lo analizamos en función del momento del parto, un 83,3% de los partos en menos de siete días desde el ingreso se desencadenaron de forma espontánea y en un 16,7% de los casos el inicio del parto fue inducido por algún motivo o se indicó la finalización mediante cesárea electiva o urgente.

En el grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso, el 74,1% presentaron un inicio espontáneo del parto y el 25,9% precisaron la finalización electiva de la gestación, estas diferencias no presentaron significación estadística.

Era de esperar que el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso, presentara un mayor número de partos de inicio espontáneo, de hecho en este grupo, únicamente se realizó una inducción de parto por muerte fetal intraútero durante el ingreso y en otro caso se indicó la finalización mediante cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal. El resto de pacientes presentó un inicio espontáneo del parto.

En el grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso se realizaron 17 inducciones del parto, 3 cesáreas electivas y 2 urgentes.

Los principales motivos de inducción fueron: la rotura prematura de membranas, la presencia de líquido amniótico teñido, alteraciones por exceso o defecto de líquido amniótico, retraso del crecimiento intrauterino entre otras.

Hay que tener en cuenta que muchas de las gestantes de este grupo presentaron finalmente un parto a término y por ello es más frecuente en este grupo el número de inducciones, motivados fundamentalmente por alteraciones de la gestación que ponen el riesgo el bienestar fetal.

6.2.5.2 TIPO DE PARTO

La vía de parto en el 72,2% de las gestantes del estudio fue el parto eutócico, el 16,5% precisaron instrumentación y el 11,3% la realización de una cesárea.

La tasa de cesáreas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con un parto en menos de siete días desde el ingreso, 33,3% frente al 8,2% en las pacientes con un parto en siete o más días desde el ingreso.

Estos hallazgos podrían estar justificados por la menor edad gestacional de los fetos del primer grupo, ya que la prematuridad es uno de los factores más relacionados con la existencia de malposición fetal intraútero, que fue la causa que motivó el 50% de las cesáreas realizadas en las pacientes con un parto en menos de siete días desde el ingreso.

Los resultados concuerdan con los de Dutta y col.¹⁹⁹, que en un estudio randomizado controlado, valoraron la eficacia de la prueba de fibronectina al ingreso en pacientes con síntomas de amenaza de parto pretérmino. En este trabajo la incidencia de cesáreas también fue superior en los nacidos antes de las 37 semanas de gestación de una forma significativa.

6.2.6 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS FETALES.

6.2.6.1 EDAD GESTACIONAL AL INGRESO Y EN EL PARTO.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la edad gestacional al ingreso de los fetos entre las pacientes con un parto en menos de siete días desde el ingreso y el resto.

Lógicamente si existieron diferencias con significación estadística en cuanto a la edad gestacional al nacimiento, que fue muy superior en el grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso, $37,82 \pm 2,44$ días con respecto a los $31,75 \pm 2,34$ días de las gestantes con un parto en menos de siete días.

Estos resultados coinciden con los aportados por Crane¹⁴¹, Hincz¹⁴⁸ y Audibert¹⁵⁹.

6.2.6.2 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD

Estudiamos la presencia de complicaciones en los recién nacidos del estudio como el síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, infecciones o persistencia del ductus, fueron mayores de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con un parto en menos de siete días desde el ingreso.

Este hallazgo está justificado por la menor edad gestacional al nacimiento en este grupo de pacientes, ya que estas complicaciones tienen una relación directa con la prematuridad. Las diferencias son especialmente llamativas en el caso del síndrome de dificultad respiratoria, presente en casi la mitad de los recién nacidos en menos de siete días desde el ingreso y únicamente en un 2 de los nacidos en siete o más días desde el ingreso.

La explicación posiblemente resida en que en la mitad de fetos nacidos en menos de siete días desde el ingreso, no fue posible completar la tanda de maduración pulmonar fetal con dos dosis de corticoide. Es ampliamente reconocido que la administración de corticoides materna favorece la producción de surfactante y la maduración pulmonar así como de otros órganos y tejidos fetales, disminuyendo la incidencia de dificultad respiratoria, entre otras complicaciones^{61,216-218}.

6.2.6.3 INGRESOS EN UCI NEONATAL

La necesidad de ingreso en UCI neonatal fue también significativamente superior en el grupo de nacidos en menos de siete días. El 50% de los recién nacidos de este grupo precisó ingreso en UCI y únicamente el 3,5% de los nacidos en siete o más días desde la hospitalización de la gestante precisaron ser ingresados

Estas diferencias son lógicas y debidas a la menor edad gestacional al nacimiento, unas seis semanas de media, y a la mayor presencia de complicaciones asociadas a la prematuridad en el primer grupo.

6.2.6.4 MORTALIDAD PERINATAL

El parto pretérmino es la primera causa de morbi-mortalidad perinatal. Los dos factores más implicados en la mortalidad perinatal son el peso y la edad gestacional al nacimiento. Las tasas más altas de mortalidad se observan en los nacidos de menos de 1000 gramos.

En nuestro estudio la mortalidad perinatal registrada fue baja, únicamente existieron tres casos de muertes fetales en la totalidad de pacientes incluidas en el estudio.

En el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso, sólo existió un caso de muerte fetal, que se produjo anteparto. En el grupo con un parto en siete o más días desde el ingreso, existieron dos casos de mortalidad perinatal, uno de ellos anteparto y otro por dificultad respiratoria severa, en un feto de 33 semanas de gestación. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Este hallazgo puede justificarse por varios motivos. El primero es que la edad gestacional media del grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso fue de $31,75 \pm 2,34$ días con un peso de 1.660 ± 547 gramos y aún siendo mucho menor que en el otro grupo, la existencia de una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales mejor dotada y con personal experto en la materia, han contribuido en gran medida a la disminución de la mortalidad en los nacidos prematuros.

La mortalidad disminuye a expensas del aumento de la morbilidad y la presencia de secuelas en algunos de los recién nacidos supervivientes, fundamentalmente en los nacidos con muy bajo peso. La mortalidad perinatal en los prematuros, se produce principalmente en los nacidos antes de la 32ª semana de gestación y por debajo de los 1.000 gramos.

Otro motivo para no haber logrado significación estadística es posiblemente el tamaño muestral, con un mayor número de gestantes posiblemente hubiéramos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de mortalidad perinatal en ambos grupos.

6.2.6.5 PESO FETAL

Existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de peso al nacimiento en las pacientes con un parto en menos de siete días desde su ingreso, con $1710 \pm 549,9$ gr y las gestantes con un parto en siete o más días desde el ingreso con $2974,42 \pm 557,12$ gr.

Las diferencias halladas son lógicas, si tenemos en cuenta que los fetos que nacieron en menos de siete días desde el ingreso en planta presentaron un edad gestacional significativamente menor que los fetos que nacieron pasado este periodo.

6.2.6.6 PUNTUACIÓN EN EL TEST DE APGAR

La puntuación global media del test de Apgar, realizado por los pediatras al minuto de vida fue aproximadamente 1,5 puntos menor en los recién nacidos en menos de siete días desde el ingreso que en el resto.

Estas diferencias no llegaron a presentar significación estadística con una $p=0,067$, posiblemente debido al tamaño muestral.

A los cinco minutos de vida las diferencias fueron de 0,85 puntos inferiores en el grupo de nacidos en menos de siete días desde el ingreso. En este caso las diferencias sí fueron estadísticamente significativas.

Era esperable obtener puntuaciones en el test de Apgar menores en el primer grupo, ya que este test nos marca la necesidad de reanimación fetal al nacimiento y la respuesta al mismo, y los recién nacidos con menor edad gestacional y menor peso son los que suelen presentar mayores necesidades de reanimación y medidas de soporte vital tras su nacimiento.

6.2.7 DESCRIPCIÓN DEL COSTE DE LOS PROCEDIMIENTOS

El coste de la asistencia en urgencias fue el mismo en todos los casos, ya que a todas las pacientes se les realizó las mismas exploraciones de forma protocolizada.

El coste de la estancia hospitalaria fue aproximadamente 227 euros superior en el grupo que presentó un parto en siete o más días desde el ingreso. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El coste económico del tratamiento aplicado durante el ingreso fue únicamente unos 148 euros superior en el grupo con un parto en menos de siete días desde el ingreso, aunque las diferencias no fueron significativas. Esto es debido a que el coste económico del tratamiento de los fetos con un parto en menos de siete días desde el ingreso es mayor, por el importe más elevado del tratamiento intravenoso que se escogió de forma mayoritaria.

El coste global medio de todo el procedimiento fue de 1753,49±1839,27 euros, siendo aproximadamente superior en 227 euros en las pacientes con un parto en siete o más días desde el ingreso aunque las diferencias tampoco fueron significativas. Este incremento del coste se debió fundamentalmente a expensas de la mayor estancia hospitalaria en el segundo grupo, aunque el coste del tratamiento de forma global fuera inferior.

Otra limitación que presenta nuestro estudio es que no ha sido posible valorar para el análisis de los gastos los costes derivados de la atención al prematuro en la UCI neonatal, así como los derivados de la atención del prematuro (alteración del modo de vida de los padres, necesidades de baja laboral para el cuidado de estos niños, etc...) ni las posibles complicaciones a largo plazo de los niños prematuros. Este cálculo es complejo de realizar ya que existen muchos factores implicados tangibles como no tangibles.

6.3 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS PRUEBAS

6.3.1 INTERPRETACIÓN INTERNA DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

En la mayoría de los trabajos publicados, tanto la prueba de fibronectina como la cervicometría son técnicas seguras y eficaces en la detección de una amenaza de parto pretérmino real en gestantes sintomáticas, sobre todo a expensas de su alto valor predictivo negativo^{129-145, 164}.

También son técnicas eficientes ya que el coste económico asociado es bajo, y pueden ayudar a identificar el parto pretérmino en etapas iniciales, para poder comenzar a aplicar un tratamiento adecuado (disminuir la actividad uterina, prolongar la gestación el máximo posible y aplicar medidas para favorecer la maduración pulmonar fetal...) y evitar tanto ingresos hospitalarios como tratamientos innecesarios a aquellas pacientes que presentan bajo riesgo de manifestar un parto pretérmino^{183-185, 193,198-203,209}. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con estas afirmaciones.

6.3.1.1 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA CERVICOMETRÍA

Según el trabajo publicado por Iams¹³², la longitud del canal cervical medido por ecografía en el segundo y principios del tercer trimestre presenta un intervalo de valores entre 10 y 50mm, considerándolo en percentiles, $P_{10}=25$ mm, $P_{50}=35$ mm y $P_{90}= 45$ mm. El riesgo de parto pretérmino es menor a medida que disminuye la longitud cervical (*Figura 42*).

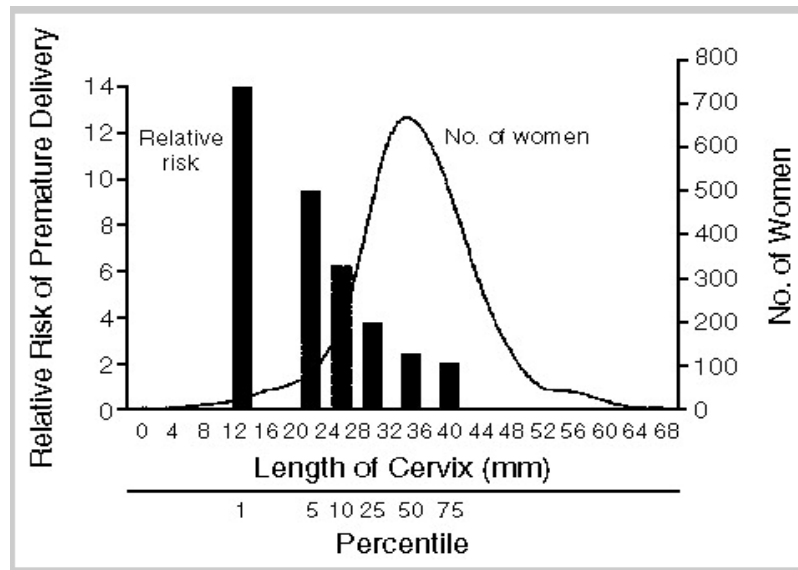


Figura 42. Resultados del estudio de Iams¹³²

Esta afirmación coincide con nuestros resultados donde encontramos una longitud cervical media al ingreso 8mm menor en las pacientes con un parto en menos de 7 días desde el ingreso (20,83mm (IC 95%: 16,20-25,47) vs 28,81mm (IC 95%: 27,51-30,11) en gestantes con parto en 7 o más días, siendo estas diferencias significativas.

En cuanto al punto de corte de elección para la cervicometría sabemos que la confirmación de un diagnóstico debe hacerse a partir de un parámetro numérico, en nuestro estudio el punto de corte elegido fue 25mm, por ser uno de los más empleados en la literatura científica, con una buena relación sensibilidad-especificidad.

La generalización a estas situaciones se consigue mediante la elección de distintos valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido. Tal y como se observa en los resultados, conforme el criterio es más exigente (conforme la longitud cervical es menor), menor es la sensibilidad y mayor es la especificidad. Estos resultados son lógicos, ya que cada vez es más difícil que las pacientes cumplan el criterio, existiendo más falsos negativos, pero es más improbable que un no prematuro los cumpla, disminuyen los falsos positivos.

En el caso que nos ocupa preferimos una prueba sensible antes que específica, puesto que se estamos interesado en que no se escapen muchos nacimientos prematuros, la especificidad será por tanto peor y existirán falsos positivos, es decir mujeres clasificadas como amenaza de parto pretérmino que finalmente no la presentarán.

Como sugieren otros autores, como la Dra. Palacio del Hospital Clínic de Barcelona,¹⁸³ podría valorarse la opción de modificar el punto de corte escogido en función de la edad gestacional, bajando el punto de corte a 15mm en las gestantes de más de 32 semanas, donde la prematuridad es menos extrema y manteniendo 25mm en las gestantes de menos de 32 semanas.

Pensamos que 25mm es un punto de corte más adecuado que los 30mm escogidos en otros trabajos¹⁸⁴ ya que según nuestros resultados, tomando este último valor más conservador, empeora el valor del AUC para la detección de partos en menos de 7 días desde el ingreso y también para los partos de menos de 37 semanas.

Tomando 25 mm como punto de corte obtuvimos resultados similares a los de Audibert y cols.¹⁵⁹ en cuanto a valor predictivo negativo y razón de probabilidad positiva (LH+) como muestra la **Tabla 68**.

Tabla 68. Comparación de resultados obtenidos entre los estudios.

ESTUDIO	PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+
José	CERVIX < 25mm	53,1	80	56,7	77,6	2,7
Audibert ¹⁵⁶	CERVIX < 25mm	74	67	57	81	2,2

También mediante un modelo de regresión logística simple, hallamos que por cada milímetro más de longitud cervical, determinado por ecografía transvaginal, el riesgo de tener un parto en menos de 7 días se reduce en un 21,2%. (OR=0.788 IC95%=0.686-0.904).

Estos datos nos podrían llevar a plantearnos en un futuro un nuevo punto de corte de riesgo en la cervicometría, por ejemplo, si simplemente bajáramos un mm nuestro punto de corte de 25 a 24mm, mejoraría la AUC con una sensibilidad igual y mejor especificidad en la predicción de partos en menos de siete días desde su medición.

En nuestro trabajo encontramos que la cervicometría inferior a 25mm ayuda al diagnóstico de las verdaderas amenazas de parto pretérmino, siendo lo más relevante clínicamente, su valor predictivo negativo y el valor del área bajo la curva (Curva ROC). Estos resultados coinciden con la mayoría de estudios revisados publicados en la literatura acerca de la capacidad predictiva de la cervicometría.

El valor predictivo negativo en nuestra investigación disminuyó desde el 95,5% en los 7 días siguientes al ingreso al 77,6% para detectar aquellos partos se produjeron antes de las 37 semanas, esta disminución del valor predictivo negativo es explicable por el tiempo transcurrido entre la determinación de la medida de la longitud cervical y el momento del parto. Las *Tablas 69 y 70* muestran las variaciones de la capacidad predictiva obtenidas, en relación al momento en el que se produjo el parto.

Tabla 69. Capacidad predictiva para parto pretérmino en < 7 días

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	75	75,3	30	95,5	3,0	0,751

Tabla 70. Capacidad predictiva para parto pretérmino < 37 semanas

PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	53,1	80	56,7	77,6	2,7	0,666

Para mejorar la capacidad predictiva a largo plazo, tal vez sería útil repetir la cervicometría durante la estancia hospitalaria, para ver si existen modificaciones, considerando a las pacientes que presenten un acortamiento cervical durante el ingreso, de mayor riesgo de presentar un verdadero parto pretérmino, a pesar de la tocólisis instaurada.

Existen estudios como el de Sanin-Blair¹⁴⁰, donde la estancia hospitalaria se redujo de forma significativa en aquellas pacientes en las que la longitud cervical a las 24 horas del ingreso era superior o igual a 25mm, o si en la ecografía transvaginal a las 24-48 horas existía <20% de cambio en la longitud cervical o un cérvix > a 15mm independientemente de los parámetros clínicos clásicos. La reducción de la estancia hospitalaria en estas pacientes no se asoció a un incremento en la incidencia de nacimiento a los siete días y antes de las 37 semanas.

No obstante existen otros trabajos como el de Storiadis¹⁸⁵, en el que un cérvix menor a 15mm se asoció a un riesgo elevado de parto pretérmino en la semana siguiente, pero el acortamiento cervical las siguientes 24 horas al ingreso, aún presente en el 50% de las pacientes con un parto en menos de siete días desde el ingreso, no mejoró la capacidad predictiva. Lo mismo sucedió para la capacidad de predicción de parto antes de las 32 y las 35 semanas.

La **Tabla 71** muestra la capacidad predictiva de la cervicometría para la detección de un parto de menos de 37 semanas, encontrada en diferentes estudios publicados con un tamaño muestral que oscila desde 59 pacientes en el estudio de menor tamaño a 2916 pacientes en el de mayor tamaño.

Se aprecia que los mayores valores predictivos negativos se consiguen en aquellos estudios con mayor tamaño muestral, no obstante en los estudios de Iams¹³⁸, estudiando únicamente a 60 gestantes y de Cetin²¹⁹ con 65, se obtienen valores predictivos negativos del 100%.

Tabla 71. Capacidad predictiva de la cervicometría de distintos estudios

Autores	N	EG al parto	Punto de corte cérvix(mm)	S(%)	E(%)	VPP(%)	VPN(%)
Murukawa ²²¹	209	<37	<30	100	71,4	65	100
Gómez ¹⁵⁷	59	<36	≤18	73	78	67	83
Iams ¹³⁸	60	<36	<30	100	44	55	100
Rizzo ¹³⁹	108	<37	≤20	68	78	71	76
Crane ¹⁴¹	136	<37	<30	81	65	46	90
Cetin ²¹⁹	65	<37	<30	100	46	58	100
Goffinet ²²⁰	108	<37	≤26	79	66	40	92
Audibert ¹⁵⁹	62	<37	<25	74	67	57	81
Newman ¹⁹⁴	2916	<35	≤20	32	95	17	98
José	97	<37	<25	53,1	80	56,7	77,6

-DEFICIENCIAS METODOLÓGICAS EN LOS ESTUDIOS ACERCA DE LA CERVICOMETRÍA TRANSVAGINAL

Las investigaciones que intentan valorar la validez de la cervicometría para predecir el parto pretérmino, son escasas y contienen un número limitado de pacientes. Pocos autores han calculado el poder estadístico de sus estudios.

Los rangos de punto de corte cervical oscilan de 18 a 30 mm, además los puntos de corte propuestos por cada autor no son testados en ninguna otra muestra, salvo la inicial.

Algunos trabajos buscan la correlación de la cervicometría con la incidencia de prematuridad, otros comparan la cervicometría con la prueba de la fibronectina oncofetal y otros la cervicometría con el examen digital del cuello. Otras investigaciones incluyen la valoración de la embudización a la hora de valorar el cérvix.

Otro inconveniente es que algunos estudios comparan gestaciones simples con múltiples y otros incluyen ambos tipos de gestaciones en sus resultados. Las poblaciones estudiadas son diferentes y los criterios de selección varían en función del trabajo.

También cabe destacar que en algunos de las investigaciones realizadas, no se tiene en cuenta la presencia de factores de confusión de cara al análisis.

6.3.1.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL TACTO VAGINAL

En Francia el examen cervical digital se considera el mejor procedimiento médico para detectar las modificaciones cervicales²⁰⁶.

Desde el trabajo de Papiernik^{186,187}, los obstetras franceses realizan exploraciones cervicales mensuales comprobando que la presencia de modificaciones del cérvix está unido de forma significativa al riesgo de parto pretérmino, sobre todo si el orificio cervical interno (OCI) está dilatado.

Las modificaciones cervicales pueden ser mejores predictoras del parto pretérmino que el registro de la actividad uterina mediante monitorización¹⁸⁸. El 25% de los partos pretérmino está asociado a alguna de las siguientes modificaciones: dilatación del OCI ≥ 1 cm, canal cervical ≤ 1 cm y dinámica uterina dolorosa¹⁸⁹.

No obstante los estudios franceses no están randomizados e incluyen muchos procedimientos como educación materna y reposo que pueden sesgar los resultados.

El examen digital es una de las principales intervenciones en los programas de cribado franceses y ha contribuido a reducir la incidencia de parto pretérmino en esta población^{186,188,190}. Estos hallazgos no se han producido en otras poblaciones^{191,192}.

Un metaanálisis y un estudio randomizado no encontraron una disminución significativa de la prematuridad en mujeres que habían sido exploradas de forma periódica^{191,193}.

También hay estudios en los que se compara la exploración vaginal mediante el test de Bishop con la realización de una valoración cervical mediante score (medida del cérvix en cm, restándole la dilatación cervical del OCI), para ver cuál de las dos es mejor predictora.

Newmany col.¹⁹⁴ en un estudio multicéntrico de cohortes con 2916 mujeres con gestaciones simples, halló que entre las 26–29 semanas el score cervical menor a 1,5 fue mejor predictor de un parto de menos de 35 semanas que un Bishop ≥ 5 . Los autores lo justifican porque el test de Bishop es más subjetivo y se diseñó para valorar las inducciones y el score cervical está especialmente diseñado para la detección de amenaza de parto pretérmino.

Varios estudios comparan el examen digital con la ecografía transvaginal. Andersen y col.¹⁹⁵ evaluaron la longitud cervical tras las 30 semanas de gestación mediante ecografía y examen vaginal en 164 mujeres con gestaciones simples y sin incompetencia cervical. Una longitud por ecografía transvaginal inferior a 39mm se asoció de forma significativa con el aumento del riesgo de parto pretérmino (25% vs el 6,7%) y detectó el 76% de los partos pretérmino. El examen digital predijo el 71% de los mismos. La mayoría de estudios que comparan la exploración vaginal con la medición ecográfica del cérvix demuestran, que la exploración digital infraestima el tamaño del cuello^{128-130,196}.

Crane y col.¹⁹⁷ utilizando un análisis de regresión múltiple, encontró que la medida de la longitud cervical por ecografía es más adecuada que el examen digital para la predicción de parto pretérmino.

No obstante también existe algún estudio como el de Newman¹⁹⁴, en el que la capacidad predictiva de parto pretérmino que se produce en menos de 35 semanas es muy similar entre la cervicometría ≤ 20 mm, la presencia de embudización y el score cervical menor a 1,5 en gestantes asintomáticas realizando las mediciones entre las 26 y 29 semanas. La **Tabla 72** muestra los resultados del estudio de Newman y cols.

Tabla 72. Resultados del estudio de Newman y cols¹⁹⁴

PARTO < 35 SG	Sensibilidad %	Especificidad%	VPP %	VPN %
CERVIX ≤ 20mm	32	95	17	98
EMBUDIZACIÓN	32	91	11	98
SCORE CERVIX < 1.5	36	95	20	98

En nuestro trabajo la exploración vaginal manual mostró una capacidad predictiva discretamente superior de parto pretérmino, cuando el Bishop fue ≥ 3 que el hallazgo ecográfico de un cérvix menor a 25mm, para la detección de un parto en menos de 7 días desde el ingreso.

El área bajo la curva fue muy similar en ambas pruebas: 0,781 para la exploración cervical manual y 0,751 para la cervicometría.

La especificidad fue mejor en la cervicometría y el valor predictivo negativo discretamente superior en la exploración manual del cérvix. La mayor relevancia clínica de la exploración manual, al igual que sucedió con la cervicometría, fue su valor predictivo negativo.

Con estos resultados y desde nuestro punto de vista, pensamos que aún siendo el área bajo la curva muy ligeramente superior en la exploración manual del cérvix, la subjetividad de esta prueba hace que ante estas pequeñas diferencias en la capacidad predictiva escojamos la cervicometría, ya que se trata de un parámetro más reproducible por diferentes exploradores.

Si comparamos la capacidad predictiva de ambas pruebas para la detección de un parto de menos de 37 semanas, ambas pruebas presentan el mismo área bajo la curva y un valor predictivo muy similar, por lo que opinamos que la cervicometría es más adecuada por su menor subjetividad. La capacidad predictiva de la valoración cervical en nuestro estudio se muestra en la **Tabla 73**.

Tabla 73. Capacidad predictiva de la valoración cervical en nuestro estudio

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	75	75,3	30	95,5	3,0	0,751
BISHOP ≥ 3	83,3	72,9	30,3	96,9	3,1	0,781

PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	53,1	80	56,7	77,6	2,7	0,666
BISHOP ≥ 3	56,3	76,9	54,5	78,1	2,4	0,666

6.3.1.3 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL REGISTRO DE LA DINÁMICA UTERINA MEDIANTE EL REGISTRO CARDIOTOCOGRÁFICO

Tras analizar la presencia de dinámica uterina en las gestantes del estudio, se consideraron como registros cardiotocográficos positivos aquellos en los que se detectaba la presencia de dinámica uterina regular (4 contracciones en 30 minutos u 8 en 60 minutos) de intensidad elevada.

Comparando este parámetro con el resto de los parámetros valorados en el estudio, vemos que el registro cardiotocográfico (RCTG), es el que presenta una capacidad predictiva más limitada, obteniendo el peor valor del área bajo la curva tanto en la predicción de parto en menos de 7 días desde su realización como en partos de menos de 37 semanas. El VPN fue también el más bajo.

Es decir, si nos basáramos exclusivamente en este parámetro podríamos realizar un sobrediagnóstico y como consecuencia un sobretratamiento de las gestantes. La **Tabla 74** muestra la capacidad predictiva del RCTG en nuestro estudio.

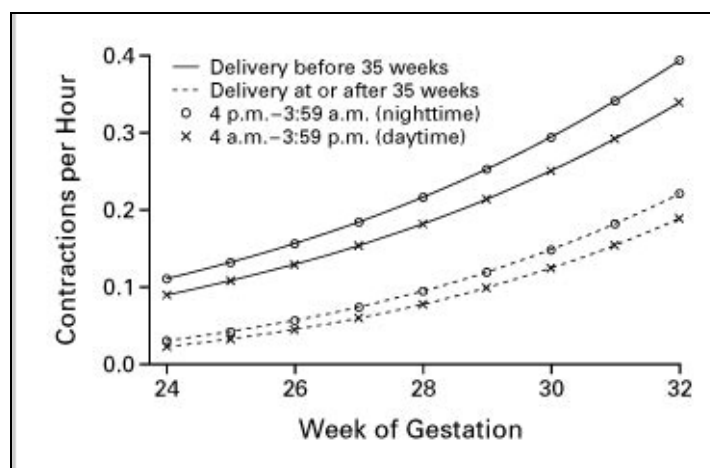
Tabla 74. Capacidad predictiva de la valoración del RCTG en nuestro estudio

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
TEST BASAL +	66,7	48,2	15,4	91,1	1,3	0,575

PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
TEST BASAL +	50	44,6	30,8	64,4	0,9	0,527

Nuestros resultados coinciden en este sentido con los resultados publicados en la literatura^{100,103,113}.

Existen trabajos como el de Iams y colaboradores⁹⁰, en el que tras estudiar la frecuencia de contracciones en mujeres asintomáticas entre las 22 y 24 semanas, en un grupo de 306 gestantes, analizando 34.908 horas de monitorización, encontraron que la razón de probabilidad de parto pretérmino de menos de 35 semanas fue mayor en las mujeres con mayor frecuencia de contracciones uterinas, pero que esto no tiene utilidad en la clínica para predecir el parto pretérmino (*Figura 43*).

**Figura 43.** Relación entre dinámica uterina y momento del parto en el estudio de Iams⁹⁰

No obstante el planteamiento de nuestro trabajo fue distinto al de Iams⁹⁰, ya que nosotros valoramos a gestantes con sintomatología clínica de amenaza de parto pretérmino y no a una población general de gestantes asintomáticas.

6.3.1.4 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA PRUEBA DE LA FIBRONECTINA ONCOFETAL.

Sánchez-Ramos¹⁹⁸ y colaboradores realizaron una revisión con la finalidad de analizar de forma crítica la precisión diagnóstica de la prueba de la fibronectina oncofetal como predictora de parto pretérmino a corto plazo en gestantes sintomáticas.

Para ello se realizaron búsquedas en Medline, Current Contents, Index Medicus, EMBASE, The Cochrane Library, y programas de estudio de las reuniones científicas, y se realizaron búsquedas manuales de referencias de libros de texto. También se contactó con los autores, expertos en este tema, y con el fabricante.

Se seleccionaron estudios de cohortes acerca de la precisión de la fibronectina para la predicción de parto en los siguientes siete días en pacientes sintomáticas de menos de 37 semanas.

El análisis incluyó 32 ensayos con 5355 participantes. Las estimaciones globales combinadas de sensibilidad y especificidad fueron 76.1% (95% (IC del 69,1-81,9) y 81,9% (IC 95%: 78,9-84,5), respectivamente. Los cocientes de probabilidad para una prueba de fibronectina fetal positiva y negativa fueron 4.20 (IC 95% 3,53-4,99) y 0.29 (IC 95% 0,22-0,38), respectivamente. Los autores concluyeron que la prueba de la fibronectina oncofetal tiene una capacidad predictiva limitada para la predicción de parto pretérmino dentro de los siete días desde su realización en mujeres sintomáticas.

En nuestro trabajo la capacidad predictiva de esta prueba, que se muestra en la *Tabla 75*, fue menor que la encontrada en el estudio de Sánchez –Ramos.

Tabla 75. Capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina en nuestro estudio

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LH+	AUC
	%	%	%	%		
FIBRONECTINA +	58,3	69,4	21,2	92,2	1,9	0,639

PARTO < 37 SEMANAS	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LH+	AUC
	%	%	%	%		
FIBRONECTINA +	37,5	67,7	36,4	68,8	1,2	0,526

En nuestra investigación, el valor predictivo negativo de la prueba de la fibronectina para parto en menos de 7 días desde su determinación y para parto de menos de 37 semanas fue menor al de la existencia de un Bishop ≥ 3 y al del hallazgo de un cérvix menor a 25mm. El valor del área bajo la curva fue también peor que el de la cervicometría $< 25\text{mm}$ o una puntuación en el Test de Bishop ≥ 3 .

En función de nuestros resultados, la cervicometría fue mejor prueba predictora de parto en menos de 7 días desde su realización y de parto pretérmino que la prueba de la fibronectina.

Estos resultados concuerdan totalmente con el estudio realizado por Ramírez Pineda y cols¹⁸⁴, en el Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla y parcialmente con los hallados por Audibert y cols¹⁵⁹, donde la fibronectina fue el mejor predictor independiente de parto en 2 semanas desde su realización, comparándolo con una cervicometría de menos de 25mm, siendo superior la cervicometría en la detección de parto de menos de 34 semanas.

Observamos también, en función de nuestros resultados, que el valor predictivo de esta prueba era mejor en los 7 primeros días desde su realización que cuando se utilizó para la predicción de partos de menos de 37 semanas. Es decir, la capacidad predictiva era mejor a corto plazo.

Hay estudios como el de Dutta¹⁹⁹ y colaboradores donde se valoró si la realización de esta prueba podía modificar la tasa de ingresos y la duración de la estancia hospitalaria. Estos autores encontraron que las pacientes con una prueba de fibronectina negativa presentaban unas tasas de ingreso y una estancia hospitalaria significativamente menor sin aumentar el riesgo de prematuridad y síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Esta estrategia también permitió un ahorro económico considerable sin traducirse en un aumento de resultados obstétricos desfavorables.

6.3.1.5 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA COMBINACIÓN DE LA PRUEBA DE FIBRONECTINA Y LA CERVICOMETRÍA INFERIOR A 25MM

En nuestro estudio la combinación de la prueba de fibronectina con la cervicometría inferior a 25mm no logró mejores resultados para el área bajo la curva ni para el valor predictivo negativo que la realización de una cervicometría tanto para partos en menos de 7 días desde su realización como para partos de menos de 37 semanas.

No obstante si mejoró el área bajo la curva y el valor predictivo negativo obtenido para la realización de la prueba de la fibronectina únicamente. La combinación de ambas pruebas mejora la especificidad hallada y la razón de probabilidad positiva (LH+).

La **Tabla 76** muestra nuestros resultados de ambas pruebas por separado y la combinación de ambas para predecir parto n menos de 7 días y menos de 37 semanas.

Tabla 76. Capacidad predictiva cervicometría-fibronectina por separado y combinadas

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	75	75,3	30	95,5	3,0	0,751
FIBRONECTINA +	58,3	69,4	21,2	92,2	1,9	0,639
CERVIX <25mm y FIBRONECTINA +	50	92,9	50	92,9	7,04	0,715

PARTO < 7 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LH+	AUC
CERVIX < 25mm	75	75,3	30	95,5	3,0	0,751
FIBRONECTINA +	58,3	69,4	21,2	92,2	1,9	0,639
CERVIX <25mm y FIBRONECTINA +	50	92,9	50	92,9	7,04	0,715

En otros estudios como el de Deplagne y col.²⁰⁰, se plantearon un estudio secuencial para ver la capacidad predictiva de la fibronectina, realizada únicamente cuando la cervicometría es ≤ 15 mm. Los resultados de este estudio se muestran en la **Tabla 77**.

Tabla 77. Resultados del estudio de Deplagne²⁰⁰.

PARTO < 14 DÍAS	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
FIBRONECTINA +	75	71	17	97

PARTO < 34 SG	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
CERVIX ≤ 20mm	90	23	13	95
SECUENCIAL	90	73	90	98

Los autores concluyeron que una prueba secuencial con el uso selectivo de la prueba de fibronectina fetal en la población seleccionada por la medida ecográfica de la longitud cervical parece ser tan eficaz como la detección de fibronectina fetal o la longitud cervical para predecir el parto prematuro, presentando un excelente valor predictivo negativo, pudiendo evitarse la realización de más de un tercio de pruebas de fibronectina (37%). Estos resultados concuerdan con los aportados por Audibert y cols.¹⁵⁹.

Nuestro hallazgo de la mejora de la especificidad al asociar ambas pruebas concuerda con los resultados de Ramírez Pineda¹⁸⁴, Gomez¹⁵⁷, y Schmitz²⁰¹, que realizan la prueba de fibronectina sólo en casos de longitudes cervicales intermedias para lograr mejorar la especificidad en esos casos más dudosos.

6.4 ESTRATEGIA DE MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

La mayoría de estudios así como los resultados obtenidos en nuestro trabajo confirman, que tanto la medida de la longitud cervical por ecografía transvaginal como la prueba de la fibronectina oncofetal son buenos predictores de parto en la siguiente semana tras su determinación y en la detección de un parto pretérmino de menos de 37 semanas.

Nuestro estudio se centra en las gestantes que acuden a urgencias de maternidad por una amenaza de parto pretérmino y valora cómo estas pruebas son de utilidad para diferenciar la verdadera de la falsa amenaza. Esto nos permite cribar a las gestantes de menor riesgo y no someterlas a un ingreso hospitalario, con los costes asociados y a una medicación que no siempre está exenta de riesgos. Además permite planificar el momento más adecuado para la maduración pulmonar con corticoides.

A diferencia de otros estudios, los clínicos que atendieron a estas gestantes conocían los resultados de las pruebas, ya que el tratamiento y el manejo de las mismas se llevó a cabo en función del valor obtenido en las distintas exploraciones.

Una limitación de este estudio es que se basa en pacientes ingresadas por sospecha de verdaderas amenazas de parto pretérmino y la gran mayoría de ellas recibió tocólisis. En estas circunstancias el valor de los test adicionales para la predicción del parto pretérmino como la fibronectina y la cervicometría podrían tener un papel limitado por estar sesgados y tal vez sería adecuado estudiar la incidencia de prematuridad en aquellas pacientes que se remitieron a su domicilio tras la valoración en urgencias por considerar que se trataba de una falsa amenaza de parto pretérmino y no recibieron ningún tipo de tratamiento adicional.

Otra limitación importante que encontramos fue la de no disponer de un hospital de día o sala de observación en urgencias. Por este motivo ingresamos a algunas gestantes con fibronectina negativa y longitud cervical mayor a 25mm, únicamente por la presencia de dinámica uterina regular, para realizar observación en la planta.

En otros centros en los que se han realizado estudios similares¹⁸⁴, con un hospital de día obstétrico, los clínicos que inicialmente eran reacios a dar el alta a una gestante con contracciones (con cérvix mayor a 25mm y fibronectina negativa), al poder observar unas horas a las pacientes o recitarlas en 24-48 horas para valorar su evolución, estaban más dispuestos a no ingresar a estas gestantes de forma innecesaria, únicamente por precaución. Esta posibilidad de recitar a las pacientes no sólo tranquilizaba a los médicos que pudieran sentirse poco cautos, sino también a las gestantes.

En nuestro estudio decidimos emplear como punto de corte para la valoración cervical los 25mm, a pesar de que otros estudios emplean los 15mm^{135,202}. Tomamos esta medida porque preferimos de entrada tener un mayor valor predictivo negativo, una buena sensibilidad y un porcentaje bajo de falsos positivos. Buscamos un punto de corte más conservador, que fuera válido para todas las edades gestacionales, hasta ir validando poco a poco esta técnica en nuestro centro, para evitar dar el alta a gestantes con longitudes menores y edades gestacionales inferiores a 32 semanas donde lo más importante es evitar el riesgo de prematuridad extrema.

La mayoría de las mujeres que acudieron a urgencias de maternidad presentaron un falso trabajo de parto pretérmino y en muy pocos casos se encontró una longitud cervical inferior a 15mm. Todas las pacientes con un cérvix menor a 15 mm en urgencias presentaron un parto pretérmino en menos de 7 días desde su determinación.

En nuestra investigación la prueba de la fibronectina no mostró superioridad con respecto a la cervicometría para la detección de parto pretérmino en menos de siete días desde su realización.

La combinación de cervicometría inferior a 25mm y fibronectina positiva mejoró la especificidad de ambas pruebas por separado pero no mejoró el valor predictivo negativo y el área bajo la curva de la cervicometría inferior a 25 mm de forma aislada. Dado que la prueba de fibronectina oncofetal tiene un mayor coste asociado, si deseamos mejorar la eficiencia podríamos basar el ingreso en planta únicamente en la longitud cervical mediante ecografía vaginal y reservar la prueba de la fibronectina para casos seleccionados.

Empleando estas pruebas como cribado en urgencias y obteniendo iguales resultados perinatales podríamos reducir en número de ingresos hospitalarios y costes asociados.

Existen estudios que muestran la reducción de costes y estancias hospitalarias^{124,140,203,204}, pero pocos lo hacen desde el manejo inicial de la gestante en la urgencia, que es lo que determina su ingreso y tratamiento.

Estudios de este tipo demuestran que una estrategia correcta del manejo de las gestantes en urgencias, basado en la cervicometría y la prueba de la fibronectina, para el diagnóstico del verdadero trabajo de parto prematuro, permiten seleccionar a aquellas pacientes que precisan ingreso y tratamiento, no estando justificado el tratamiento universal de aquellas gestantes que consultan en urgencias por amenaza de parto pretérmino. Esta estrategia nos podría llevar a un ahorro aproximado de 1.200 euros por gestante¹⁸⁴.

Existe una tendencia en los últimos años a la disminución de la estancia media de las gestantes y la realización de un control ambulatorio, cuando se considera a las pacientes estabilizadas, sin necesidad de tocólisis de mantenimiento. En estos casos la contribución de la medida de la longitud cervical puede tener especial interés ya que nos permite monitorizar el acortamiento cervical y predecir la evolución de estas pacientes. Este hecho también podría ayudarnos a disminuir las estancias medias hospitalarias.

CONCLUSIONES

1. Tanto la medida de la longitud cervical por ecografía transvaginal como la prueba de la fibronectina oncofetal son buenos predictores de parto en la siguiente semana tras su determinación.
 - La capacidad predictiva de la cervicometría inferior a 25mm presentó una sensibilidad del 75%, una especificidad del 75,3%, valor predictivo negativo de 95,5%, razón de probabilidad positiva de 3 y valor del área bajo la curva 0,751.
 - La capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina positiva fue: sensibilidad del 58,3%, una especificidad del 69,4%, valor predictivo negativo de 92,2%, razón de probabilidad positiva de 1,9 y valor del área bajo la curva 0,639.

2. Tanto la medida de la longitud cervical por ecografía transvaginal como la prueba de la fibronectina oncofetal son buenos predictores de parto pretérmino.
 - La capacidad predictiva de la cervicometría inferior a 25mm presentó una sensibilidad de 53,1%, una especificidad del 80%, valor predictivo negativo de 77,6%, razón de probabilidad positiva de 2,7 y valor del área bajo la curva 0,666.
 - La capacidad predictiva de la prueba de la fibronectina positiva fue: sensibilidad del 37,5%, una especificidad del 67,7%, valor predictivo negativo de 68,8%, razón de probabilidad positiva de 1,2 y valor del área bajo la curva 0,526.

3. La capacidad predictiva disminuye con el paso del tiempo desde la realización de las pruebas.
 - El valor del área bajo la curva de la cervicometría inferior a 25mm pasó de 0,751 para la predicción de un parto en menos de 7 días a 0,666 para la predicción de parto pre término.
 - El valor del área bajo la curva de la prueba de fibronectina positiva pasó de 0,639 para la predicción de un parto en menos de 7 días a 0,526 para la predicción de un parto pre término.
4. La cervicometría y la prueba de fibronectina nos permiten cribar a las gestantes de menor riesgo y no someterlas a un ingreso hospitalario, con los costes asociados y a una medicación que no siempre está exenta de riesgos.
5. La asociación de una cervicometría, menor de 25mm y una prueba de fibronectina positiva proporciona una mayor especificidad para el pronóstico del parto pretérmino tanto en los 7 días siguientes a su determinación como para la detección de partos con menos de 37 semanas.
 - La especificidad para la predicción de parto en menos de 7 días de la cervicometría menor de 25mm y la prueba de fibronectina positiva fueron del 75,3% y del 69,4% respectivamente. Combinando ambas pruebas la especificidad ascendió al 92,9%.
 - La especificidad para la predicción de parto pretérmino de la cervicometría menor de 25mm y la prueba de fibronectina positiva fueron del 80% y del 67,7% respectivamente. Combinando ambas pruebas la especificidad ascendió al 95,4%.

6. La cervicometría es la prueba aislada no subjetiva con una mejor capacidad predictiva para la detección de verdaderas amenazas de parto pretérmino, tanto para la detección de partos en los 7 días siguientes a su realización como para partos de menos de 37 semanas. El valor del área bajo la curva para la predicción de un parto en menos de 7 días fue 0,751 y para un parto de menos de 37 semanas 0,666. Valores superiores a los de la prueba de la fibronectina positiva, con un valor del área bajo la curva para parto en menos de 7 días de 0,639 y 0,526 para un parto pretérmino.

7. El punto de corte de 25mm en la cervicometría es adecuado para considerar a una gestante con riesgo más elevado de parto pretérmino.
 - Para la predicción de un parto en menos de 7 semanas presentó un valor del área bajo la curva de 0,751 (IC95%: 0,600-0,903), una sensibilidad del 75% y una especificidad del 75,29%.
 - Para la predicción de un parto pretérmino presentó un valor del área bajo la curva de 0,666 (IC95%: 0,546-0,785), una sensibilidad del 53,13% y una especificidad del 80%.

8. La implementación de un protocolo asistencial en urgencias de maternidad, empleando la cervicometría y la prueba de la fibronectina oncofetal para el diagnóstico de la verdadera amenaza de parto prematuro es una estrategia adecuada que permite identificar el parto pretérmino en etapas iniciales. Esto nos facilita el poder comenzar a aplicar un tratamiento dirigido a disminuir la actividad uterina, prolongar la gestación lo máximo posible y aplicar medidas para favorecer la maduración pulmonar fetal, evitando tanto ingresos hospitalarios como tratamientos innecesarios a aquellas pacientes con bajo riesgo de presentar un parto pretérmino.

9. La no mejora de la sensibilidad, del valor del área bajo la curva ni de el valor predictivo positivo y la mejora única de la especificidad y valor predictivo positivo, junto con el coste económico que supone la prueba de la fibronectina, nos hacen plantear la posibilidad futura de no realizar la combinación de las pruebas en todas las gestantes sino reservar la prueba de la fibronectina únicamente para casos dudosos.
- La capacidad predictiva de la cervicometría inferior a 25mm para un parto en menos de 7 días presentó una sensibilidad del 75%, una especificidad del 75,3%, valor predictivo positivo del 30%, valor predictivo negativo de 95,5% y valor del área bajo la curva 0,751.
 - La capacidad predictiva de la combinación de una cervicometría inferior a 25mm con una prueba de fibronectina positiva para predecir un parto en menos de 7 días aportó una sensibilidad del 50%, una especificidad del 92,9%, valor predictivo positivo del 50%, valor predictivo negativo de 92,9%, y valor del área bajo la curva 0,715.
 - La capacidad predictiva para parto pretérmino de la cervicometría inferior a 25 mm presentó una sensibilidad del 53,1%, una especificidad del 80%, valor predictivo positivo del 56,7%, valor predictivo negativo de 77,6% y valor del área bajo la curva 0,666.
 - La capacidad predictiva para un parto pretérmino de la combinación de la cervicometría inferior a 25mm y una prueba de fibronectina positiva presentó una sensibilidad del 28,1%, una especificidad del 95,4%, valor predictivo positivo del 75%, valor predictivo negativo de 72,9% y valor del área bajo la curva 0,618.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prats Coll R, Albaladejo Cortes M, Bardon Fernández R, Checa Jane M. Análisis de la problemática del parto prematuro. Una visión epidemiológica. En: Parto prematuro. Madrid: Médica Panamericana; 2004. p.1-17.
2. Lack N, Zeitlin J, Krebs L, Kunzel W, Alexander S. Methodological difficulties in the comparison of indicators of perinatal health across Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; S33-S44.
3. González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, et al. Base de datos perinatales nacionales del año 2004. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49(11):645-55
4. EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report. 2008. Disponible en: www.europeristat.com
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.*2008; 371: 75-84.
6. Red de hospitales españoles SEN1500. Web SEN1500. Base de datos central SEN1500. Sociedad Española de Neonatología. Disponible en: www.se-neonatal.es
7. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Merialdi, Jennifer Harris Requejo, et al. Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud.* 2010;88:1-80.
8. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.*2012;206:113-8.
9. Steer J. Epidemiology of preterm labour-why have advances not equated to reduced incidence? *Actas del 3º Congreso Internacional de Parto pretérmino, Montreux, Switzerland 27-29 April 2006.*p 182-4.

10. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003; 110: 3-7.
11. Kramer Ms, Goulet L, Lydon J, Séguin L, Mc Namara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2001;15 Suppl2: S104-123.
12. Mozurkewich EL, Luke B, Anvi M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.*2000; 95: 623-35.
13. Arffin F, Al-Bayaty FH, Hassan J. Environmental tobacco smoke and stress as risk factors for miscarriage and preterm births. *Arch Gynecol Obstet.*2012; 21: 58-73.
14. José Y, Rubio P, Lamarca M, Lapresta M, Garrido P. Prematuridad en gemelares en el año 2006. [Póster] XXIX Congreso Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Granada, 2007.
15. Krymo H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, Bar-David J, Shoham-Vardi I, et al. Risk factors for recurrent preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2004; 113(2):160-3.
16. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG.*2006; 113:135-143.
17. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod* 2002;17:2762-8.
18. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial and behavioural risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1317-24.

19. Blackmore CA, Savitz DA, Edwards LJ, Harlow SD, Bowes WA Jr. Racial differences in the patterns of preterm delivery in central North Carolina, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1995; 9(3):281-95.
20. Zang J, Savitz DA. Preterm birth subtypes among blacks and whites. *Epidemiology.* 1992; 3:433-438.
21. Ortega S, Royo B, Vicente M, José Y, Hernández M, Castan S, Tobajas J. Characteristics of preterm delivery in the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza Spain: descriptive study of preterm deliveries attended in our center in 2009. *The Journal of Maternal-fetal & neonatal medicine* 2012;23 Suppl1: S110.
22. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005;112 Suppl1:S1-3.
23. Golffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG.* 2005;112 Suppl1:S38-47.
24. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14-24.
25. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(8):687-704.
26. Marozienne L, Grazulevicine R. Maternal exposure to low level air pollution and pregnancy outcomes: a population based study. *Environ Health.* 2002;9:1-6.
27. Laurel-Cubizolles MJ, Zertlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Breart G. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J. Epidemiol. Community Health.* 2004;58:395-401.
28. Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Gronback M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J. Epidemiol* 2004;159: 155-161.

29. Definiciones Perinatológicas. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Protocolo actualizado en Julio del 2010. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Disponible en: www.prosego.com
30. E. Cruz, M. Lapresta, Y. José, P. Andrés, A. Villacampa. Mortalidad perinatal. Distribución según la edad gestacional y el peso al nacimiento. Causas más frecuentes. Revisión epidemiológica de 10 años. *Clin Invest Gin Obst* 2004; 31(9): 323-7.
31. Andrés P, José Y, Lapresta M, Cruz E, Campillos JM. Mortalidad perinatal en fetos con bajo peso al nacer. Estudio retrospectivo en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. [Póster] XX Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Las Palmas de Gran Canaria, 2005
32. Cabero L. Introducción. En: Cabero L, editor. Parto prematuro. 1ª edición. Buenos Aires- Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p 9-10.
33. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepúlveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG*. 1997;104:1203-1207.
34. Tur R, Coroleu B, Torelló MJ, Boada M, Veiga A, Barri PN. Prevención del embarazo múltiple en fecundación in Vitro en España. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2005; 22 Suppl5: S315-322.
35. José, Y. Andrés, P. Conte, MP. García Aguirre, S. Ballesteros, ME. Navarro, R. González Hevia, JI. Duque, JA. Transferencia Selectiva de dos embriones. [Comunicación oral] XXVI Congreso de la Sociedad Española de Fertilidad. 3ª Reunión Iberoamericana. Zaragoza, 31 de Mayo- 2 Junio 2006.
36. Evolución de las gestaciones múltiples desde 1993 hasta 2004 en el HUMS. [Póster] II Congreso de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Aragón. 31 Marzo-1 Abril Zaragoza. 2006

37. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Clinical Practice Guidelines nº 53. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, December 1995.
38. Starvos P. The Economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. BJOG. 2005;112 Suppl1:S10-15.
39. Chaikind S, Corman H. The impact of low birthweight on special education costs. J Health Econ. 1991; 10: 291-311.
40. MC. Medina López. Seguimiento a 7 años del Recién nacido de muy bajo peso en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. [Comunicación oral] XX Congreso de Medicina Perinatal, las Palmas de Gran Canaria. Noviembre de de 2005.
41. Hack M, Flannery DJ, Schluchten M, Carter L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. N Eng J Med. 2002; 346:149-157.
42. José Gutiérrez Y, Vicente Iturbe M, Ortega Marcilla S, Royo Arilla B, Hernández Argón, M, Castán Mateo S. Vía de parto en las gestaciones pretérmino asistidas en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en 2009. [Póster]. I Congreso de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Aragón. Zaragoza, 6-8 de Mayo del 2010.
43. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev. 2012;16:6:CD000078.
44. Shaver DC, Bada HS, Korone SB, Anderson GD, Wong SP, Arheart KL. Early and late interventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. Obstet Gynecol. 1992; 80(5): 831-7.
45. Anderson GD, Bada HS, Sibai BM, Harvey C, Korone SB, Magill HL, et al. The relationship between labor an route of delivery in the preterm infant. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158 (6 Pt 1):1382-90.

46. Hansen A, Levinton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):997-1006.
47. Mallory MH, Onsted G, Wright E. The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Obstet Gynecol.* 1991; 77(4): 498-503.
48. N. Lamberto, A. García-Barbarena, C. Larrañaga, A. Pérez, R. Ezcurra. Resultado del Test de Apgar y Ph arterial al nacimiento en recién nacidos menores de 1500gramos en el Hospital Virgen del Camino. [Póster] XX Congreso de Medicina Perinatal, las Palmas de Gran Canaria. Noviembre de de 2005.
49. Anonymus. Management of the woman with treatment bith of infant of extremely low gestational age. Fetus o Newborn Comitee. Canadian Pediatric Society, Maternal-fetal Medicine Comitee. Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada. *Can Med Assoc J.* 1994;151:547-553.
50. Melchor JC, Epidemiología de la presentación podálica. En: Fabre E, editor. Manual de asistencia al parto y puerperio patológicos. Grupo de trabajo sobre asistencia al parto y puerperio patológicos. Zaragoza: INO Reproducciones; 1999.p.155-163.
51. Parto de nalgas. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2001. Disponible en: www.prosego.com
52. Main DM, Main EK, Maurer MM. Cesarean section versus vaginal delivery for the breech fetus weighing less than 1500grams. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146(5): 580-4.

53. Gravenhorst JB, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloovevanhorick SP, Verweij RA, et al. Breech delivery in very preterm and very low birthweight infants in The Netherlands. *Br J Obstet Gynaecol.*1993; 100(5): 411-5
54. Suidan JS, Sayegh RA. Delivery of the low birthweight and the very low birthweight breech: caesarean section or vaginal delivery?. *J Perinat Med.*1989; 17(2): 145-9.
55. Westgren LM, Longster G, Paul RH. Preterm breech delivery: another retrospective study. *Obstet Gynecol.*1985;66(4):481-4.
56. Barrett JM, Boehm FH, Vaughn WK. The effect of type of delivery on neonatal outcome in singleton infants of birth weight of 1000 g or less. *JAMA.*1983; 250: 625-9.
57. García-Alix Pérez A. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr.*2005;63(1):1-4
58. ACOG Committee on Obstetric Practice. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics & Gynecology.*2004;104:903-4.
59. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants with normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol.*1998;179:507-13.
60. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan, F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: The western Australian case-control study. *BMJ.*1998; 317:1549-53.
61. C. González Armengod, M.F. Omaña Alonso. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. *Bol Pediatr.*2006;46 Suppl1: S160-165
62. Antoniuk S, Silva R.V. Hemorragia periventricular e intraventricular de Recién Nacidos Prematuros. *Rev. Neurol.*2000; 31: 238 –43.

63. Holmes P, Oppenheimer LW, Gravelie A, Walker M, Blayney M. The effect of variable heart rate desaccelerations on intraventricular hemorrhage and other perinatal outcomes in preterm infants. *J Matern Fetal Med.* 2001; 10:34-42.
64. Jeffrey M, Perlman MB, Risser R. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.*1996; 98:32-45.
65. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Protocolos asistenciales en Obstetricia. Recomendaciones españolas revisadas 2012. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Disponible en: www.prosego.com
66. Salvador Salcedo Abizanda. Recién nacido y riesgo obstétrico de infección. Protocolos de neonatología. Disponible en: www.aeped.es
67. Béjar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labour: II. Sources of phospholipase. *Obstet Gynecol.*1981; 57:479-483.
68. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet.*1995; 346:171-1279
69. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1979;2:467-73.
70. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.*2001;6:49-61
71. Karen R. McAlmon. Enterocolitis necrotizante. En: John P. Cloherty, Ann R. Stark, editors. *Manual de cuidados neonatales.* Barcelona: MASSON;1999.p: 683-690.
72. Northway WH, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.*1967;276:357-68.

73. O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.*1985;132:694-709
74. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronised ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.*2008 Jan 23;(1):CD000456.
75. Patz A, Hoeh LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. Nursery observations. *AMJ Ophthalmol.*1952;35:1248-53.
76. The STOP-ROP Multi-centre Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for pre-threshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. *Pediatrics.*2000; 105:295-319.
77. Askie L, Henderson-Smark D, Irwig L. The effect of differing oxygen saturation targeting ranges on long-term growth and development of extremely preterm, oxygen dependent infants: The BOOST trial. *Pediatr Res.*2002; 51:387.
78. Tin W, Walker S, Lacamp C. Oxygen monitoring in preterm babies: Too high, too low? *Paed Respir Rev.*2003; 4:9-14.
79. W Lenney. Neumopatía crónica/displasia broncopulmonar en el lactante: ¿cuál es el tratamiento? *An Pediatr.*2004; 60: 113 – 116
80. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol.*1988; 106: 471-9.
81. Moro M, Figueras J, Fernández C, Doménech E, Guzmán J, Jiménez R, et al, y Grupo SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbi-mortalidad del grupo SEN1500. Informes anuales 2002-2005. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/default_principal.asp?idx=&cidoma=2.

82. Pérez Rodríguez J, Peralta Calvo J. Retinopatía de la prematuridad en la primera década del siglo XXI. Dos caras de la misma moneda. *An Pediatr.*2007; 66: 549 – 551
83. López Sastre JB, Coto Collado GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmisión: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J perinat Med.*2000; 28:309-15.
84. López Sastre JB, Coto collado GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002; 30:149-57.
85. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT: Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.*2005; 90:220-224.
86. Mendivil C, Egües J, Polo P, Ollaquindia P, Nuin M, del Real C. Infección nosocomial, vigilancia y control de la infección en Neonatología. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.*2000;23(Supl.2):177-84.
87. Brunton S, Sutherland J. Prevención de la enfermedad y protección de la salud. En: Taylor RB, editor. *Medicina de familia: Principios y Práctica.* Barcelona: Doyma;1991;85-99.
88. King JF, Grant A, Kierse MJNC, Chalmers I. Beta mimetics in preterm labour: an overview of randomized controlled trials. *BJOG.*1988; 95:211-222.
89. Peacemean AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm births in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.*1997;177:13-8
90. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldemberg RL. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.*2002; 24;346(4):250-5.

91. Macones GA, Segel SY, Stamilio DM, Morgan MA. Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical characteristics alone. *Am J Obstet Gynecol.*1999;181:1414-1418.
92. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M. Cervical sonography in women with symptoms of preterm labour. *Obstet Gynecol Clin North Am.*2005;32:383-96.
93. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate.*2005;88:42-5.
94. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am.*2004; 31: 125-39.
95. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, et al. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb;24(2):330-6
96. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectin from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci.* 1985;82:6517-21.
97. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med.* 1991;325:669-74.
98. Morrison JC, ALbert JR, Mc Laughin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:538-42.

99. Bartnicki J, Casal DC, Kreanden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.*1996;174:971-4.
- 100.Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.*1993;169:798-804.
- 101.Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *BJOG.*1996; 103:48-53.
- 102.Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Cooper RL, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:643-8.
- 103.Morrison JC, Naef RW, Botti JJ, Katz M, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol.*1996; 87:649-55.
- 104.Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Marqueurs Biochimiques de la menace d'accouchement prématuré (en dehors de l'infection). *J Gynecol Obstet Biol. Reprod.*2002; 31Suppl 7: S35-S42.
105. Nageotte MP, Casal D, Senyei E. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol.*1994; 170:20-25.
- 106.Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *BJOG.* 1995; 102:207-212.
- 107.Greenhagen JB, Van Wagoner J, Dudley D. Value of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery for a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol.*1996; 175:1054-1056.

108. Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *BJOG*.1997;104:697-701.
109. Inglis SR, Jeremias J, Juno K. Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: Relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol*.1994;171:5-10.
110. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*.2002;325:301.
111. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol*.2005; 105(2):280-4.
112. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlgeschwandtner M, Berghammer P, Husslein R. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*.1999; 180(5):1169-76.
113. Voluménie JL, Guibourdenche J, Doridot V, Sibony O, Oury JF, Blot P, et al. Failure of cervical fibronectin to predict premature delivery in a population of monofetal pregnancies with idiopathic preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2001;97(1):35-9.
114. 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; 182:439-42.
115. Joffe D, Burton B, Bernis-Heys R. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*.1999; 180:581-6.
116. Giles WB. The effect of fetal fibronectin testing on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*.1999;180:581-6.

117. Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.*2004;191:235-40
118. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kamininski M, Reid M and European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet.*1994; 344: 841-844.
119. Sonek J, Iams J, Blumenfeld M. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.*1990;76:172.
120. Dupuis O, Thoulon JM, Mellier G. Value of cervical echography in the prediction of premature delivery: literature review. *Contracept Fertil Sex.* 1999; 2:177.
121. Gómez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves, Treadwell M. 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; 171:956-64.
122. Fleisher AC, Manning FA, Jeanty F, Romero R. Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice. In: Kinzler KW, editors. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.* New York: McGraw-Hill;2001.p.821-41.
123. Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Berghella V, Parker L, Goldberg B, et al. Three-dimensional multiplanar transvaginal ultrasound of the cervix in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2000; 16: 351-358.

- 124.Jo Y, Lee Y, Kim S, Lee G, Shin J, Kim S. Clinical efficacy of XI VOCAL in cervical volume measurement for the prediction of preterm delivery in Korea. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2007;30: 643.
- 125.Kim J, Kim Y, Jeon S, Choi S, Sunwoo J, Bae D. Three-dimensional (3D) volume measurement of the cervix from 8 weeks to 41 weeks' gestation compared to conventional transvaginal cervical length and width. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2007; 30:639-640.
- 126.Kusanovic J, Gonçalves L, Espinoza J, Hassan S, Soto E, Erez O, et al. Volumetric measurements of the cervix by 3D ultrasonography do not improve the prediction of preterm delivery when compared to cervical length measured by 2D ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2006; 28:473-474.
- 127.Espinosa J, Goncalves L, Romero R, Nien J, Suites S, Kim Y et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid “sludge” in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2005;25: 346-352.
- 128.Bujold E, Pasquier J, Simoneau J, Arpin M, Duperron L, Morency A, et al. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can.*2006; 28:198-202.
- 129.Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Chalet N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intramniotic infection. *J Perinat Med.*2006; 34:13-19.
- 130.Romero R, Kusanovic J, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang C, Erez O, et al. What is amniotic fluid 'sludge'?. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2007;30 (5):793-798.

131. Kusanovic J, Espinoza J, Romero R, Gonçalves L, Nien J, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):706-714
132. Iams J, Goldenberg R, Meis P, Mercer B, Moawad A, Das A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996; 334:567-72.
133. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, et al. Cervical length and spontaneous prematurity: laying the foundation for future interventional randomized trials for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):195-199.
134. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21(6):552-5.
135. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):554-7.
136. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M. cervical sonography in women with symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(3):383-96.
137. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate.* 2005;88(1):42-5.
138. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101:402-412.

139. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1146-51.
140. Sanin-Blair J, Palacio M, Delgado J, Figueras F, Coll O, Cabero L, Cararach V, et al. Impact of ultrasound cervical length assessment on duration of hospital stay in the clinical management of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:756-60.
141. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):579-87.
142. Valentin L. Ultrasound examination of the cervix to predict preterm delivery: we still know too little to use it in clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:49-52
143. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:549–554
144. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):84-9.
145. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O, Brien JM, Centingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:124.

146. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. On behalf of the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant woman with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1800-6.
147. M. Sánchez, J. Sanin, T. Cobo, M. Palacio, E. Carreras, F. Crispi, et al. Utilización de la longitud cervical para la reducción de la estancia hospitalaria en pacientes ingresadas por amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48 (7):327-32
148. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:58-63.
149. Perales A, Borrás D, Llanos A, Maiques V, Miringuez J. Controversias en el diagnóstico y tratamiento tocolítico. *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48 Suppl1:S81-90.
150. Datos del INE, correspondientes al 1 de Enero de 2006. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Demograf%C3%ADa_de_Arag%C3%B3n
151. Datos del IAEST, correspondientes al 1 de Enero de 2007. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Demograf%C3%ADa_de_Arag%C3%B3n
152. Resolución de 2 de Abril de 2004 de la Dirección Gerencia del Servicio Aragonés de Salud sobre revisión de las tarifas a aplicar por la prestación de servicios sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria de la Seguridad Social en la Comunidad Autónoma de Aragón. Disponible en: BOA Nº 29. 12-2-2010. Departamento de Salud y Consumo de Aragón.
153. García JA, Fabre E. Identificación del embarazo de alto riesgo. En: Fabre E, editor. Manual de asistencia al embarazo normal. Zaragoza: INO Reproducciones; 2001. p.171-95.

- 154.Home PD. Técnicas para asegurarse que su próximo trabajo nunca se llegue a publicar. *Bol of Saint Panam.*1992;113:150-6.
- 155.Herranz G. Material y método: cosas básicas dichas en letra pequeña. *Med Clin.*1987; 88:241-2.
- 156.Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.*1995; 173:141-5.
157. Gómez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):308-9.
- 158.Storiadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan; 35(1):54-64.
- 159.Audibert F, Fortin S, Delvin E, Djemli A, Brunet S, Dubé J. Contingent use of fetal fibronectin Testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can.*2010; 32(49):307-312.
- 160.Savitz DA, Murnane P. Behavioral influences on preterm birth: a review. *Epidemiology.* 2010; 21(3):291-9.
- 161.Lisonkova S, Janssen PA, Sheps SB, Lee SK, Dahlgren L. The effect of maternal age on adverse birth outcomes: does parity matter? *J Obstet Gynaecol Can.*2010; 32(6):541-8.
- 162.Yuan W, Duffner AM, Chen L, Hunt LP, Sellers SM, Bernal AL. Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey. *BMC Res Notes.*2010;28(3):119.

- 163.Graves CR. Pneumonia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol.2010;53(2):329-36.
- 164.Klein K. Worda C, Stammier-safar M, Hussein P, Glaicher N. Does fetal sex influence the risk of preterm delivery in dichorionic twin pregnancies after spontaneous conception?. Twin Res Hum Genet.2010; 13(5):495-500.
- 165.Melamed N, Yogev Y, Glezeman M. Fetal gender and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(4):338-44.
- 166.Morgan-Ortiz F, Cinco-Sánchez A, Douriel-Martin FA, Baez-Barraza J, Muñoz- Acosta J. Sociodemographic and obstetric factors associated with preterm birth. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(2):103-9.
- 167.Tsoi E. Fuchs IB, Rane S, Geers L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. Ultrasound Obstet Gynecol.2005;25(4)353-6.
- 168.Adamns MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA.2000; 283:1591-96.
- 169.Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol.2001;98.379-385.
- 170.Salmasi G, Grady R, Jones J, Mc Donald SD. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89(4):423-41.
- 171.Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence?. 2006;113 Suppl3:S1-3.
- 172.Goldember R, Hauth JC, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med.2000;342:1500-1507.
- 173.Sadowsky DW. Repeated intra-amniotic infusion of IL-6 or IL-8 does not induce preterm labor in a non-human primate model. J Gynecol Invest.2005; 213:100-150.

174. Ekelund CK, Vogel I, Skogstrand K, Thorsen P, Hougaard DM, Langhoff-Roos J, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 in maternal serum and spontaneous preterm delivery. *J Reprod Immunol.*2008;77:179-85.
175. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.*2008;12(5):1015-22.
176. Leung TK, Chang LW, Tam WH, Leung TL, Lau TK. Risk and prediction of preterm delivery in pregnancies complicated by antepartum hemorrhage of unknown origin before 34 weeks. *Gynecol Obstet Invest.*2001;2:227-231.
177. Clark SL. Placenta previa and abruptio placentae. En: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia: WB. Saunders;1999.p:616-31.
178. Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G. Use of tocolytics- what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus?. *BJOG.* 2006; 113 Suppl3: S72-7.
179. Lamont RF. A quality assessment tool to evaluate tocolytic studies. *BJOG.* 2008;115(5):674-5.
180. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is independently associated with adverse pregnancy outcome?. *J. Matern fetal Neonatal Med.*2009;22(2):124-8.
181. Guinn, A. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA.*2002;266(3):1581-7.
182. Quesada E, Marimon E, Cabre S, Borrás M. Maduración pulmonar fetal. Tratamiento prenatal con corticoides. Pauta y dosis. *Ginecología y Obstetricia Clínica.*2002;3(4):182-186.

183. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2007; 29(4):421-6.
184. Ramirez Pineda M, Dueñas Díez JL, Sala Turrens J, Polo Padillo J, Bedoya Bergua C. Análisis de dos estrategias para el manejo de la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol.*2010; 53 (7):261-266.
185. Sotiriadis A, Kavvadias A, Papatheodorou S, Paraskevaidis E, Makrydimas G. The value of serial cervical length measurements for the prediction of threatened preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2010;148(1):17-20.
186. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdorffer G, Guegen S, Lecomte M, Lazar P. Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics.*1985;76:154-8.
187. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winidoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol.*1986;67:238-42.
188. Cantalano Pm, Ashikaga T, Mann LI. Cervical change and uterine activity as predictors of preterm delivery. *Am J Perinatology.*1989;6:185-90.
189. Bouyer J, Papiernik E, Dreyfus J, Collin D, Winisdoerffer B, Gueguen S. Maturation signs of the cervix and prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1986; 68:434-5.
190. Sox HC, Berwick DM, Berg AO, Frame PS, Fryback DG, Grimes DA, et al. US Preventive Task Force. Home uterine activity monitoring for preterm labor. *JAMA.*1993; 270(3):369-370.
191. Collaborative group on preterm birth prevention. Multicenter randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. *Am J Obstet Gynecol.*1993;169:352-66.

192. Main DM, Richardson DK, Hadley CB, Gabbe SG. Controlled trial of preterm labor detection program: efficacy and costs. *Obstet Gynecol.* 1989;74:873-7.
193. Reiter E, Nielsen KA, Fedder J. Digital examination and transvaginal scan - competing or complementary for predicting preterm birth?. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(4):428-38.
194. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, et al. Preterm Prediction Study: Comparison of the Cervical Score and Bishop Score for Prediction of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(3):508-515
195. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonography measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:859-67.
196. Blade MD, Stolz W, Unteregger B, Bastert G. L'échographie transvaginale. Un apport dans le diagnostic de la béance du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1988;17:629-33.
197. Crane JM, Van Den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol.* 1997;74:7-11.
198. Sánchez-Ramos, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):631-40.
199. Dutta D, Norman JE. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(3):559-65.

200. Deplagne C, Maurice-Tison S, Coatleven F, Vandebossche F, Horovitz J. Sequential use of cervical length measurement before fetal fibronectin detection to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010;39(7):575–583.
201. Schmitz T, Maillard F, Bessard-Baccquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, et al. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measure to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:138-43
202. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffrey B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:368-72.
203. Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9:183-7.
204. Mozurkewich EL, Naglie G, Krahn MD, Hayashi RH. Predicting preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1589-98.
205. Philstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 366:1809-1820.
206. Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français, Société Française de Médecine Périnatale, Fédération Nationale des associations de Sages-Femmes, Fédération Nationale des Groupes d'Etudes en Neonatologie et Urgences Pédiatriques et avec la participation de L'Agence nationale pour la Développement de l'évaluation. *Médicale Guide de Surveillance de la Grossesse.* En Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale édition. Paris;1996.
207. Wadhwa PD, Entringer S, Buss C, Lu MC. The Contribution of Maternal Stress to Preterm Birth: Issues and Considerations. *Clin Perinatol.* 2011;38(3): 351–384.

- 208.Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, Pennell CE. Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2012;25:587-594.
- 209.Conde Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2010;23(12):1365-76
- 210.Di Renzo GC, Cabero L, Facchinetti F. European association of perinatal medicine-study group on ‘preterm birth’. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine.*2011; 24(5): 659–667
- 211.Crane JM, Keough M, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2011;118(7):865-71
- 212.Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(5):F351-61
- 213.Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol.*2012;27(4):297-304.
- 214.Becoña Iglesias E, Vázquez González F. Las mujeres y el tabaco: características ligadas al género. *Rerv Esp Salud Pública.*2000; 74: 13-23
- 215.Arteaga J, Luna L, Mutchinick OM. Diabetes, pregnancy and birth defects. *Rev Invest Clin.*2008;60(2):107-14.

216. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. Protocolos asistenciales en Obstetricia. Recomendaciones españolas revisadas 2012. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Disponible en: www.prosego.com
217. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD003935.
218. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):187-94.
219. Cetin M, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74(1):7-11.
220. Goffinet F, Kayem G. Diagnosis and prognosis of preterm labor: physical examination and ultrasonography. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31 Suppl7:S22-34
221. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):829-32.

ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría.

ACOG: American Collage of Obstetricians and Ginecolgist.

AUC: Área bajo la curva ROC.

CDC: Center for Disease Control of Prevention.

CME: Centro médico de especialidades.

DAP: Ductus arterioso persistente.

E: Especificidad.

EGB: Estreptococo betahemolítico grupo B.

EHE: Enfermedad hipertensiva del embarazo.

ECN: Enterocolitis necrotizante.

E.E.U.U: Estados Unidos de América.

FIV: Fecundación in vitro.

FMF: Fetal Medicine Fundation.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

IC: Intervalo de confianza.

ICSI: Inyección intracitoplasmática.

IMC: Índice de masa corporal.

LH: Likelihood ratio (razón de verosimilitud).

MN: Mortalidad neonatal.

MNBPEx: Mortalidad neonatal bajo peso extremo.

MNMBP: Mortalidad neonatal muy bajo peso.

MNT: Mortalidad neonatal total.

MP: Mortalidad perinatal.

OCE: Orificio cervical externo.

OCI: Orificio cervical interno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PGE₂: Prostaglandina E₂.

PP: Parto pretérmino.

RCTG: Registro cardiotocográfico.

RPM: Rotura prematura de membranas.

RR: Riesgo relativo.

S: Sensibilidad.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

SEN: Sociedad Española de Neonatología.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TMP: Tasa de mortalidad perinatal.

TRA: Técnicas de reproducción asistida.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VRS: Virus respiratorio sincitial.