

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 6
Number

Noviembre-Diciembre 2004
November-December 2004

Artículo:

Valor predictivo de la fibronectina fetal
en amenaza de parto pretérmino

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino

Dr. Enrique Gómez-Bravo Topete, * Dra. Claudia Castillo-Lechuga, **

Dr. Álvaro Villegas-Su, *** Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño ††

Resumen

Introducción: el parto pretérmino continúa teniendo una alta morbilidad, sobre todo por secuelas neurológicas; el diagnóstico temprano es de vital importancia para iniciar el tratamiento oportuno. El objetivo de esta investigación fue determinar el valor predictivo de la fibronectina fetal en el diagnóstico de parto pretérmino.

Material y métodos: se diseñó un trabajo de serie de casos, tipo observacional, transversal y descriptivo, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia, Instituto Materno-Infantil del Estado de México, y en el Hospital "Nicolás San Juan", Instituto de Salud del Estado de México. Fueron incluidas 74 pacientes, seleccionadas en forma aleatoria, con diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino y que reunieron los criterios pre establecidos. La prueba consistió en tomar fluido cervicovaginal, que se diluyó en una solución buffer y posteriormente se introdujo tira reactiva. La tira fue interpretada a los 10 segundos. Ante un resultado negativo, la paciente permaneció en observación y posteriormente fue dada de alta con cita a la consulta externa. Cuando el resultado fue positivo, se manejó la amenaza de parto pretérmino de acuerdo con el protocolo hospitalario. Finalmente se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de momios.

Resultados: sensibilidad de 70%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 64%, valor predictivo negativo de 78% y razón de momios de 22. Destacaron algunas variables aleatorias: 50% de las pacientes fueron primigestas, con promedio de edad de 22 años y 34 semanas de gestación.

Conclusiones: con base en nuestros resultados proponemos la prueba de fibronectina fetal como herramienta confiable, fácil y barata, para el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.

Palabras clave: fibronectina fetal, amenaza de parto pretérmino.

Summary

Objective: We evaluated fetal fibronectin levels for the diagnosis of preterm labor.

Material and methods: We included 74 randomized patients who were admitted with the diagnosis of preterm labor. Cervical and vaginal fluid samples were washed in buffer solution prior to the introduction of a reactive strip. Results were interpreted after 10 sec. Patients with negative tests were admitted and followed up. Patients who tested positive were treated according to the protocols of each hospital. Finally, the specificity, sensitivity, predictive value, and odds ratio were determined.

Results: Results showed specificity, 90%; sensitivity, 70%; positive predictive value, 64%; negative predictive value, 78%; and odds ratio, 22; 50% were first pregnancies with gestational ages between 22 and 34 weeks.

Conclusions: We consider that a positive fibronectin test is a useful, low-cost, and reliable tool for diagnosing preterm labor.

Key words: Fetal fibronectin, Preterm labor.

Introducción

El nacimiento prematuro —entre las 21 y 37 semanas de la gestación— constituye una de las complicaciones obstétricas de mayor trascendencia debido al profundo impacto desfavorable en la salud perinatal: representa 70 a 85% de la mortalidad perinatal y 50% como morbilidad neurológica a largo plazo. Su incidencia oscila entre 5 y 10% de todos los nacimientos. De 1989 a 1993, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se registró 5.6 a 6.4% de productos con peso menor a 2,500 g, y en 1998 se informó una tasa de mortalidad neonatal temprana por complicaciones asociadas a prematuridad de 358.4 por 100 mil nacidos vivos⁽¹⁾.

* Secretario de Salud, Estado de México.

** Médico residente de Ginecoobstetricia, Hospital "Nicolás San Juan" de ISEM.

*** Residente de Ginecoobstetricia, Hospital Materno-Infantil, IMIEM.

†† Director de Enseñanza en Investigación, Instituto Materno-Infantil del Estado de México.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño,
Instituto Materno-Infantil del Estado de México,
Unidad de Investigación,
Paseo Colón, esquina "General Felipe Ángeles",
Col. Prohogar, 50170 Toluca, Estado de México.
Tel.: (01 72) 2280 9212. E-mail: drcarlosbriones@hotmail.com

Recibido para publicación: 11-03-2004

Aceptado para publicación: 26-08-2004

Diversos marcadores clínicos como los cambios en el cervix, las contracciones uterinas, los cambios de conducta del feto, la expulsión de sangre por la vagina y algunos sistemas de puntuación de riesgo (parto pretérmino previo, estatura menor a 1.52 m, edad menor a 21 años o mayor a 36 o nivel socioeconómico bajo), han sido utilizados para predecir la inminencia del parto pretérmino, sin embargo, ninguno de ellos tiene una sensibilidad mayor a 50%, lo cual evidencia la necesidad de buscar indicadores que permitan un diagnóstico oportuno y establecer un criterio de decisión para el correcto tratamiento.

Se ha demostrado que las infecciones y otros procesos inflamatorios tienen efectos aceleradores del parto pretérmino, mediado por citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral, considerados marcadores bioquímicos en estos casos⁽²⁾.

En la última década se han desarrollado varios sistemas para identificar a las pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar parto pretérmino, con una sensibilidad que oscila entre 40 y 60%⁽³⁻⁶⁾.

Clínicamente, la detección de actividad uterina y los cambios cervicales son característicos del inicio del trabajo de parto; 25% de las pacientes con 1 cm de dilatación antes de la semana 34 desarrollan trabajo de parto pretérmino y las multíparas que lo presentan antes de la semana 32 tienen el mismo riesgo⁽⁷⁾.

La búsqueda de fibronectina fetal es una prueba no invasiva y simple desarrollada desde principios de 1990 y que fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos en 1995 para la detección de pacientes en riesgo de desencadenar trabajo de parto pretérmino⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La fibronectina es una glucoproteína multifuncional identificada en el plasma y en la matriz extracelular de varios tejidos normales y cancerosos^(11,12). La fibronectina oncofetal también se encuentra en algunos tumores malignos, además de tejido fetal, placenta y fluido amniótico. Dicha proteína está presente en el tejido fetal durante todo el embarazo y se encuentra localizada en la matriz extracelular, vellosidades coriales y en la decidua basal. En las membranas fetales está distribuida de forma difusa, pero la mayor concentración se observa en la interfase entre la decidua y el corion, cuya función es mantener unidas las membranas fetales con la decidua durante el embarazo⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Bajo ciertas condiciones es normal encontrar fibronectina oncofetal en cervix y tercio superior de la vagina: antes de la semana 22 de gestación y después de la semana 37⁽³⁾. Por lo tanto, la presencia de esta glucoproteína en cervix o vagina entre la semana 24 y 37 se asocia con aumento en el riesgo de amenaza de parto pretérmino⁽¹⁴⁾.

En un estudio realizado a 588 pacientes con embarazo normoevolutivo sin complicaciones, se encontró que antes de las 22 semanas de gestación, 24% de las muestras cervicales (70 de 290) y 17% de las muestras vaginales (50 de

291) fueron positivas para fibronectina. En las muestras tomadas a las pacientes con embarazos de más de 37 semanas de gestación se encontró que 32% de las muestras cervicales (10 de 31) y 17% de las muestras vaginales (5 de 30) contenían fibronectina. Entre las semanas 21 y 37 de gestación sólo 4% de las muestras cervicales (11 de 267) eran positivas y 3% de las muestras vaginales (9 de 267) contenían fibronectina fetal. La concentración sérica de fibronectina fetal en el primer trimestre es de $1.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, en el segundo trimestre es de $2.0 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ y en el tercer trimestre es de $3.5 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ ⁽³⁾.

Material y métodos

El diseño correspondió a una serie de casos. Se realizó la prueba a 75 pacientes seleccionadas aleatoriamente, que ingresaron al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno-Infantil del Estado de México y al Hospital "Nicolás San Juan" del Instituto de Salud del Estado de México, entre octubre de 2001 y julio de 2002, por amenaza de parto pretérmino de acuerdo con los criterios de inclusión. El kit de la prueba de fibronectina fetal consta de un empaque que contiene un hisopo estéril de dacrón, tubo con buffer de extracción y una tira reactiva.

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento médico, la paciente fue llevada a la sala de exploración, donde fue colocada en posición ginecológica y con ayuda de un espejo estéril se procedió a realizar la toma de una muestra del fluido cervicovaginal del fondo del saco posterior. El hisopo fue girado ligeramente durante 10 segundos aproximadamente para absorber la secreción y posteriormente se colocó en el tubo que contenía el buffer. El hisopo fue extraído del tubo previo movimiento rotatorio durante 45 a 60 segundos; después se introdujo la tira reactiva y el resultado se interpretó a los 10 segundos de la siguiente forma:

- La aparición de una banda indicó que no había fibronectina fetal.
- Dos bandas indicaron presencia de fibronectina, con un punto de corte que correspondió a 50 ng/ml.

En los casos positivos se inició tratamiento médico individualizado. Ante resultado negativo la paciente se mantuvo en observación por 24 horas y posteriormente fue dada de alta del servicio. Se mantuvo seguimiento de las pacientes cada siete días hasta la resolución del embarazo.

Los resultados se expresan mediante medidas de tendencia central con media, desviación estándar y porcentaje; las medidas de asociación fueron calculadas con tabla de 2 x 2 utilizando fórmulas convencionales para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de momios.

Resultados

Del grupo conformado por 75 pacientes se eliminó a una por no regresar a control; las 74 restantes eran mujeres jóvenes con edad promedio de 22 años; la edad gestacional fue de 34.1 semanas, el número de gestaciones de 2.4, el peso de los recién nacidos fue de 2,192 g y la mitad de las mujeres eran primigestas (Cuadro I).

En 28 mujeres la prueba de fibronectina fue positiva, de ellas 24 (86%) desarrollaron trabajo de parto; de las 46 pacientes con prueba negativa, 36 (78%) no desarrollaron actividad uterina (Figura 1).

En el análisis estadístico se encontró una razón de momios de 22, con una confiabilidad consistente en sensibilidad de 70%, valor predictivo positivo de 64%, especificidad de 90% y valor predictivo negativo de 78% (Cuadro II).

Cuadro I. Características generales de 74 mujeres con amenaza de parto pretérmino

Edad (años)	22.3 ± 6.1
Semanas de gestación	34.1 ± 1.9
Número de gestas	2.4 ± 2.5
Peso recién nacido (g)	2,192 ± 392
Primigestas (%)	50

Positivas		Negativas		34
Sí	24	10	b	
No	c	d	40	40
	4	36		
	28	46	74	

Figura 1. Tabla de 2x2, cálculos realizados para las medidas de asociación

Cuadro II. Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino

Sensibilidad	a/a+b	70%
Especificidad	d/c+d	90%
Valor predictivo positivo	a/a+c	64%
Valor predictivo negativo	d/b+d	78%
Razón de momios	$\frac{axd}{bxc}$	22

Discusión

Existen dos teorías para explicar la presencia de esta proteína en cervix y vagina antes de la semana 37 de gestación. La primera refiere que las fuerzas mecánicas ejercidas por el útero durante las contracciones pueden disrupir la interfase entre las membranas fetales y la superficie uterina, aun cuando la paciente no percibe actividad uterina. La segunda teoría menciona que las infecciones ascendentes del tracto genitourinario desencadenan una respuesta inflamatoria, provocando la liberación de proteasas, lo que trae consigo la ruptura de la interfase chorio-deciduval.

Dentro de los factores de riesgo identificados para desencadenar amenaza de parto pretérmino se encuentran el antecedente de parto pretérmino en mujeres multíparas, malformaciones uterinas e historia de incompetencia cervical. En una investigación se obtuvieron muestras de fibronectina fetal entre las semanas 24 y 34 de gestación de pacientes consideradas de alto riesgo; 31% de las pacientes desencadenaron amenaza de parto pretérmino, a su vez 93% de las que tuvieron parto antes de la semana 37, tenía por lo menos una prueba positiva para fibronectina fetal⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Si la paciente además de presentar actividad uterina importante (frecuencia de cuatro o más contracciones en una hora o una dilatación cervical de 2 cm o más) tiene una prueba positiva de fibronectina fetal, posee alta posibilidad para parto pretérmino.

Uno de los grandes dilemas en la prevención del parto pretérmino es hacer el diagnóstico a tiempo; la inespecificidad de los síntomas y la ausencia de cambios cervicales dificultan la toma de decisión y propician el tratamiento con fármacos inhibidores de la actividad uterina que son innecesarios⁽¹⁷⁾. La correlación de fibronectina fetal sumada a los métodos clásicos de diagnóstico como medición de longitud cervical, dilatación y contracciones uterinas, puede orientar la toma de decisiones terapéuticas correctas⁽¹⁹⁾.

La literatura médica indica que la prueba arroja 15 a 30% de resultados falsos positivos, sin embargo, es importante señalar que 99% de las pacientes con prueba negativa no desarrollarán amenaza de parto pretérmino en los siguientes siete días; y después de catorce días, 96 a 98% de las pacientes no desencadenarán amenaza de parto pretérmino. Lo anterior podría evitar hospitalizaciones innecesarias, así como el uso racional de fármacos inhibidores de la actividad uterina. Basados en nuestros resultados recomendamos que:

- Si la prueba resulta positiva:
 - Considerar hospitalización.
 - Valorar uso de fármacos corticosteroides, antibióticos y útero-inhibidores.
 - Mayor observación de la paciente.
 - Repetir nuevamente la prueba de fibronectina fetal a la semana.

b) Si la prueba es negativa:

- Diferir la hospitalización.
- Informar a la paciente sobre los síntomas de amenaza de parto pretérmino.
- Continuar con el control prenatal.
- Realizar nuevamente la prueba 28 días después.

Podemos concluir que de acuerdo con la literatura internacional se ha demostrado que una prueba de fibronectina fetal negativa disminuye la hospitalización y la prescripción innecesaria de fármacos^(7,19-21).

Conclusión

La prueba de fibronectina fetal es un parámetro confiable para determinar el riesgo de trabajo de parto pretérmino, por lo que proponemos se instrumente como criterio de decisión en el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.

Referencias

1. Velasco MV. Prevención y tratamiento del parto pretérmino: lo nuevo acerca del viejo problema. *Rev Med IMSS* 2001;39(5):417-427.
2. Mancilla RJ. Ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. *Gac Med Mex* 1998;134(4):423-424.
3. Faron G, Boulvain M. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(1):153-158.
4. Goldenberg RL, Iams JD. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88(2):223-238.
5. Garite TJ. Case examples for fetal fibronectin in symptomatic patients and asymptomatic high risk patients. Department of Gynecology and Obstetrics, University of California-Irvine Medical Center, Irvine, CA.
6. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery: the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:7-18.
7. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patient with symptoms: multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13-18.
8. Jakson GM, Edwin SS, Varner MV, Casal D, Mitchell MD. Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:85-88.
9. Eriksen NL, Parisini VM, Daouts S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992;80:451-454.
10. Morrison JC, Albert JR, Mc Laughlin BN, Whithworth NS, Roberts WB, Martin RW. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-542.
11. Ascarelli MH, Morrison JC. Use of fetal fibronectin in clinical practice. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:S1-S12.
12. Benattar C, Taieb J, Fernandez H, Lindendaum A, Frydman R, Ville Y. Rapid fetal fibronectin swab-test in preterm labor patients treated with betamimetics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:131-135.
13. Lukes AS, Thorp JM Jr, Eucker B, Pahel-Short L. Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;104:697-701.
14. Faron G, Boulvain M, Lescrainer JP, Vokaer A. A single cervical fetal fibronectin screening test in population at low risk for preterm delivery: an improvement in clinical indicators. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:697-701.
15. Bisits A, Madsen G, McLean M, O'Callaghan S, Smith R, Giles W. Corticotropin-releasing hormone: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:862-866.
16. Chien PF, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:436-444.
17. Lopez R, Francis J, Garite T, Dubyak J. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:123-130.
18. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Betamimetics in preterm labour: an overview of randomized clinical trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:211-222.
19. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Salin E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:97197.
20. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lovensohn R, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-145.
21. Burus D, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin 6, and C reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-1262.