



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

**ALFA MICROGLOBULINA PLACENTARIA- 1 (PAMG – 1) COMO
PREDICTOR DE RIESGO DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES
ASINTOMÁTICAS ENTRE 18.0 a 22.6 SEMANAS DE GESTACIÓN QUE USAN
PESARIO CERVICAL**

Peter Torres Capcha

Directora: Dra. María Goya Canino

Tutor: Prof. Lluís Cabero i Roura

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva
Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2019**

La **Dra. MARÍA GOYA CANINO**, ginecologa del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Vall d'Hebron

CERTIFICA:

Que la tesis titulada: **“ALFA MICROGLOBULINA PLACENTARIA- 1 (PAMG – 1) COMO PREDICTOR DE RIESGO DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ASINTOMÁTICAS ENTRE 18.0 a 22.6 SEMANAS DE GESTACIÓN QUE USAN PESARIO CERVICAL”** y dirigida por los abajo firmantes es apta para ser defendida delante del Tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Dra. María Goya Canino
Barcelona, 23 de Septiembre de 2019

Directora de la tesis:

Dra. María Goya Canino
Departament de Ginecologia i Obstetrícia
Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

Tutor de la tesis:

Dr. Lluís Cabero i Roura
Departament de Ginecologia i Obstetrícia
Hospital Quirón de Barcelona

A mis padres,

Por todo el esfuerzo que realizaron para brindarme siempre lo mejor y por ese gran espíritu de superación que siempre me muestran día a día. Estoy infinitamente agradecido. Dios los bendiga siempre.

Presentación

La presente Tesis Doctoral se ha estructurado siguiendo la Normativa Interna de la Universidad Autónoma de Barcelona para la presentación de tesis doctorales, aprobada por la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina el **dia 25 de Septiembre del 2019**.

El trabajo forma parte de la memoria del proyecto de tesis doctoral que se encuentra enmarcada en el estudio de la proteína Alfa Microglobulina Placentaria – 1 (PAMG – 1) en la predicción del parto prematuro en gemelares asintomáticas entre las 18.0 a 22.6 de gestación que se encuentran en uso del pesario cervical, en particular, evaluando la utilidad de la proteína como indicador de éxito o falla en la respuesta terapéutica a la intervención con pesario cervical como tratamiento preventivo del parto prematuro. Los resultados de este trabajo han aportado información relevante e innovadora en este campo y se ha recogido 1 artículo original que se publicará en una revista de primer cuartil.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a Dios y a cada una de las personas que han colaborado en el transcurso de la elaboración de la tesis doctoral. Desde el inicio del proyecto, el trabajo de campo, la evaluación de los datos, el trabajo final para la presentación y depósito de la tesis, sin duda alguna y de manera muy especial a todas las gestantes que participaron de una u otra forma con este trabajo de investigación, ya que sin su valiosa colaboración no hubiese sido posible la realización de este proyecto.

También deseo brindar mi agradecimiento a la directora y tutor de la tesis. Me he sentido honrado que profesionales de tan alto nivel y prestigio dirigiesen la presente tesis doctoral. En primer lugar, a mi directora de Tesis la Dra. María Goya Canino, médico especialista en Obstetricia y Ginecología con una amplia experiencia en el campo de la investigación en Medicina Perinatal, y que actualmente trabaja en el Hospital Vall D'hebron de Barcelona desarrollando su actividad perinatal desde el año 2006 en este hospital, donde ha participado en varias unidades como son la unidad de diabetes y embarazo, la unidad de cardiopatías congénitas y gestación, la unidad de prevención de prematuridad. En este último, junto a otros profesionales de la Ginecología y Obstetricia han estudiado el pesario cervical en ensayos clínicos que demuestran su utilidad para la reducción del parto prematuro. Por otro lado, el Dr. Lluís Cabero i Roura, gran maestro de maestros de la SEGO. No olvidaré que sin conocerme aceptó mi propuesta para realizar el proyecto de tesis doctoral hace cuatro años. Es curioso como la vida hace que el autor del libro de Obstetricia y Ginecología, que más leía en la biblioteca del Hospital María Auxiliadora (Perú) donde realicé mi internado para licenciarme como Obstetra, se convertiría en mi tutor de tesis para el doctorado en Catalunya – Barcelona. No puedo acabar sin brindar mi afecto y respeto a la Dra. María Goya Canino y al Dr. Lluís Cabero i Roura.

Así mismo quiero brindar mi agradecimiento a todos los profesionales del Hospital Vall D'hebron y Quirón de Barcelona, por haber colaborado en el desarrollo de este trabajo de investigación. Con toda la sinceridad y desde lo más profundo de mi corazón les agradezco por haberme brindado su valioso tiempo, apoyo, colaboración, ánimo, y amistad.

Igualmente, deseo agradecer el apoyo incondicional de mi familia, mis padres Alejandro Juan Torres Cardenas y Adalila Elsa Capcha Vargas, mis hermanos Ricardo, Alex y Marío, a mis cuñadas y sobrinos; así como de mis abuelos y aunque están a más de 10 000 Km de distancia siempre tienen palabras de afecto para mí. Y por supuesto no puedo olvidar a mi familia aquí en Barcelona en tierras catalanas, a mi compañera Carme, a su madre Pepi, a sus hijas Ainhoa y Miriam que me han abierto las puertas de su hogar de manera incondicional y me han apoyado durante todo este tiempo, y que me han visto crecer día a día, sin duda las llevo en mi corazón. No, tengo palabras de agradecimiento para tanto cariño mostrado a mi persona.

“Los derechos humanos son sus derechos.

Tómenlos. Defiéndanlos. Promuévanlos.

Entiéndanlos e insistan en ellos.

Nútranlos y enriquezcanlos...

Son lo mejor de nosotros. Denles Vida”

Kofi Annan

ÍNDICE

Lista de abreviaturas utilizadas	16
1. INTRODUCCIÓN. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	17
1.1. PARTO PRETÉRMINO: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA	19
1.2. PARTO PRETÉRMINO: CLASIFICACIÓN	23
1.3. CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO	25
<i>1.3.1. ESTILO DE VIDA</i>	
1.3.1.1. Tabaquismo	26
1.3.1.2. Consumo de alcohol	26
1.3.1.3. Índice de masa corporal	27
<i>1.3.2. FACTORES BIOLÓGICOS:</i>	
1.3.2.1. Nivel socioeconómico	27
1.3.2.2. Etnia	28
1.3.2.3. Edad	29
<i>1.3.3. PROCESOS PATOGENICOS QUE DESENCADENAN UN PARTO PRETÉRMINO</i>	
1.3.3.1. Eje hipotálamo-hipofisario-Suprarenal (HHS)	31
1.3.3.2. Infección e Inflamación	34
1.3.3.3. Isquemia uteroplacentaria	39
1.3.3.4. Hemorragia	40

1.3.3.5. Sobredistensión uterina y alteraciones del cuello uterino	42
1.3.3.6. Ruptura prematura de membranas	44
1.4. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO	45
1.4.1. LONGITUD CERVICAL	46
1.4.2. FIBRONECTINA FETAL (FNF)	50
1.4.3. ALFA MICROGROBULINA PLACENTARIA – 1	51
1.5. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO	53
1.5.1. Progesterona	54
1.5.2. Cerclaje cervical	56
1.5.3. Pesario cervical	58
1.6. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	61
2. HIPÓTESIS	63
3. OBJETIVOS	66
4. MÉTODOS Y RESULTADOS	69
4.1. Diseño del estudio	71
4.2. Población del estudio	71
4.3. Criterios de inclusión	71
4.4. Muestra y potencia estadística	71
4.5. Variables y operacionalización de variables	72
4.1.5.1. <i>Variables dependientes</i>	72
4.1.5.2. <i>Variables independientes</i>	75

4.1.6. Procedimientos	77
4.1.7. Plan y estrategia de análisis	78
4.1.8. Consideraciones éticas	79
5. RESULTADOS	80
6. DISCUSIÓN	91
7. CONCLUSIONES	98
8. BIBLIOGRAFÍA	101
9. ANEXOS	119

ABREVIATURAS

APP	Amenaza de Parto Prematuro
CC	Cerclaje cervical
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DBP	Displasia broncopulmonar
EC	Enterocolitis necrotizante
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
FnF	Fibronectina Fetal
HHS	Hipotálamo hipofisario Suprarrenal
HIV	Insuficiencia cervical
IC	Hemorragia intraventricular
IMC	Indice de Masa Corporal
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LC	Longitud cervical
LPV	Leucomalacia periventricular
17-OHPC	Caproato de hidroxiprogesterona 17-alfa
OR	Odds Ratio
PAMG-1	Proteína alfa microglobulina placentaria - 1
PERISTAT	Informe europeo de salud perinatal
phIGFBP-1	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina fosforilada
PP	Parto pretérmino
PREBIC	Colaboración internacional del nacimiento prematuro
RPM	Ruptura prematura de membranas
SEGO	Sociedad española de ginecología y obstetricia
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UTV	Ultrasonido transvaginal
VB	Vaginosis bacteriana

**1. INTRODUCCIÓN, PLANTEAMIENTO
GENERAL
Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA DE LA TESIS**

1.1. PARTO PRETÉRMINO: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La organización mundial de la salud (OMS) ha definido el parto pretérmino (PP) o prematuro como aquel que se produce antes de las 37 semanas o 259 días de gestación, llegando a ser normalmente el tiempo de gestación de 40 semanas (*Howson CP, 2012*).

La OMS ha estimado que nacen 15 millones de niños prematuros cada año y que esta cifra va en aumento. Asimismo, las complicaciones derivadas por esta patología son la principal causa de muerte en niños menores de cinco años y provocaron cerca de un millón de muertes hasta el año 2015 (*Howson CP, 2012*).

El PP constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, ya que afecta a países en vías de desarrollo y también a países industrializados. Actualmente la gran mayoría de prematuros sobreviven y representan el 75% de las muertes perinatales y más de 50% de la morbilidad perinatal a largo plazo (*Goldenberg R, 2008*).

En los últimos años, a pesar del importante progreso tecnológico, social y en recursos sanitarios para la atención materno-infantil, se puede observar un incremento a nivel mundial de 12,9 millones de nacimientos prematuros en el año 2005 (*Beck S, 2010*), lo que representa una prevalencia de 9.6% pasando a 15 millones en el año 2012, representando una prevalencia de 11.1%. Destacando que continúan en aumento, y que más de 1 millón de niños mueren cada año como resultado de complicaciones relativas a la prematuridad (*Blencowe H et al., 2012*).

Según Beck, en una revisión sistemática para la OMS de incidencia mundial de parto prematuro (Fig. 1), la mayor incidencia de prematuridad a nivel mundial se produce en

países en vías de desarrollo, alrededor del 60% de los partos prematuros ocurren en Asia meridional y África, de los cuales el 52% ocurren solo en el África, debido probablemente a que el uso de tecnología sanitaria en el ámbito materno-infantil no está ampliamente disponible en estos países, así como la implementación de políticas de promoción y prevención de la salud que ayuden a disminuir los factores de riesgo para la prematuridad en las mujeres embarazadas (Beck S, 2010).

Figure 2.5: Estimated numbers of preterm births in 2010

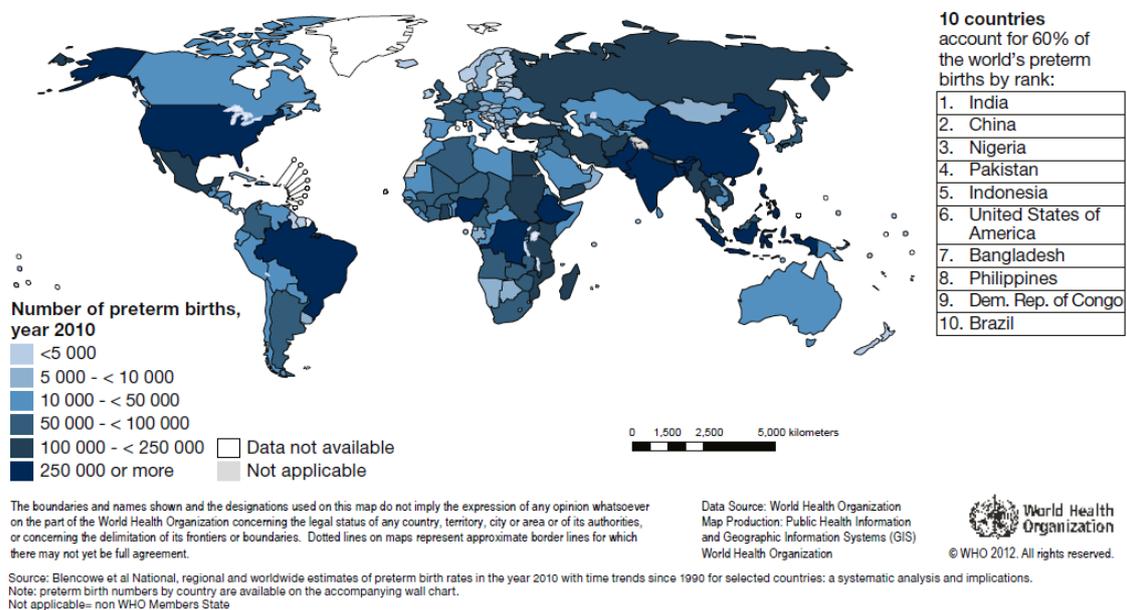


Figura 1: Born too soon: the global action report on preterm birth. WHO 2012.

No obstante, cabe destacar que se ha observado un incremento del 19.4% en la prevalencia de partos prematuros en los países industrializados, pasando del 7.2% al 8.6% en el periodo de 1990 al 2010. Aunque en estos últimos años se ha observado en promedio una estabilización de estos nacimientos (Chang HH et al., 2013).

La prematuridad sigue siendo y debe ser considerado un tema prioritario en la salud Materno-infantil y así poder actuar en su prevención. En un estudio de 39 países de muy

alto índice de desarrollo humano realizado a nivel mundial, destaca que dentro de los 10 primeros se sitúa Estados Unidos y Alemania con una tasa de nacimientos prematuros de 12% y 9.2%, respectivamente, que posiblemente es atribuido a cambios en la práctica obstétrica, como el aumento de la inducción del parto, el parto por cesárea, las técnicas de reproducción asistida y no solo por cambios demográficos (*Chang HH et al., 2013*).

En España, según el informe de evolución de indicadores materno perinatal para el año 2014, la prevalencia de prematuridad se ubica en el 7.7%, observando una estabilidad en los últimos años (*Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, 2014*).

La tasa de prematuridad en Cataluña se ha situado en un 7.1% en el año 2017 (Fig.2), aunque en los últimos años se ha mantenido estable, y respecto al 2010 podemos observar una reducción relativa del 0.2%. Podemos observar, en el grupo de prematuros de 22 a 31 semanas, la tasa de prematuridad se ha situado en un 11.9%, observándose un incremento en los últimos años, mientras que en el grupo de prematuros de 32 a 36 semanas se ha situado en un 88.1% (*Checa MJ, 2013*).

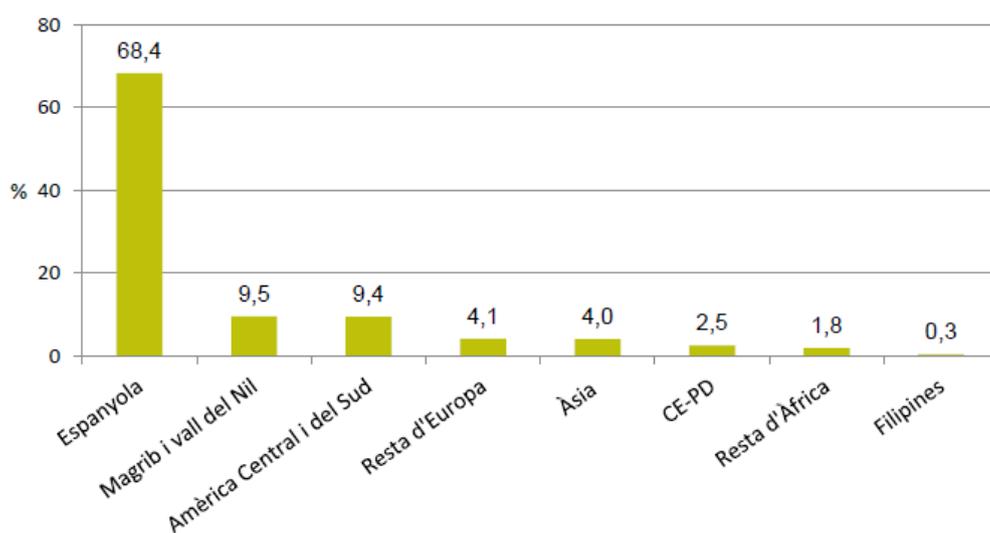


Figura 2: Indicadores de Salud perinatal de Cataluña. Año 2017.

En España como en Cataluña los embarazos múltiples, así como los nacimientos de madres mayores de 35 años son factores que han incidido en el incremento de población de recién nacidos prematuros. El año 2011 en el 31.8% de las madres tenían más de 35 años y el porcentaje de embarazos múltiples se situaba en un 4.8%, aumentando en el año 2017 a un 39.3% de madres con más de 35 años, mientras que un 5% resultaron siendo embarazos múltiples. El parto por cesárea es otro factor de riesgo de prematuridad y observamos que del total de nacimientos ocurridos en Catalunya el año 2011, el 28.5% fueron a través de esta vía, además destacamos un descenso de un 2.2% en los últimos 6 años, situándose en 26.3% en el año 2017 (*Checa MJ, 2013*).

Por último, se observa la siguiente distribución de todos los nacimientos prematuros con registro de nacionalidad en Cataluña, en el año 2017 el 4.3% eran de madres asiáticas y Filipinas, el 6.6% de madres procedentes del resto de Europa, el 11.3% correspondieron a nacimientos de madres africanas, mientras que el 68.4% eran nacimientos de madres autóctonas, y finalmente el 9.4% de nacionalidad de América Central y del Sur (*Checa MJ, 2013*).

1.2. PARTO PRETÉRMINO: CLASIFICACIÓN

Existe una definición muy diversa sobre los diferentes tipos de parto prematuro, y según la clasificación del nacimiento prematuro en la que se considera tanto los nacidos vivos como muertos, sugerida por Goldenberg R. (*Goldenberg R, 2008*), respecto a la edad gestacional, podemos distinguir entre nacimientos prematuros extremos (menores de 28 de gestación) siendo alrededor del 5%; nacimientos prematuros severos (28 a 31 semanas de gestación), del 15%; nacimientos prematuros moderados (32 a 33 semanas de gestación) del 20% y finalmente nacimientos cerca a término (34 a 36 semanas de gestación) del 60-70% (*Goldenberg R, 2008*).

El 84% del total de los nacimientos prematuros incluyen el grupo de nacimientos prematuros moderados y cerca a término, los cuáles sobreviven sin atención de apoyo adicional. El grupo de los prematuros severos requieren de atención de apoyo adicional, la gran mayoría sobrevive, mientras que el 90% de los prematuros extremos sobrevivirán, en los países desarrollados, aunque pueden sufrir discapacidades físicas, neurológicas y de aprendizaje. Mientras que este grupo en países de bajos ingresos, solo el 10% sobrevive (*Howson CP, 2012*).

Otra clasificación utilizada establece la evolución clínica de la embarazada, en el momento del inicio del parto clasificándolo así en: Parto prematuro espontáneo o idiopático (con membranas íntegras), y se producen alrededor del 40-45%; parto prematuro por indicaciones maternas o fetales ya sea inducido o por cesárea, alrededor del 30-35%; y parto prematuro por ruptura prematura de membranas (independiente si es parto vaginal o cesárea), del 25-30% (*Goldenberg R, 2008*).

Recientemente en un artículo publicado en la revista *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, elaborado por la Alianza Global para la Prevención del Parto Prematuro y Muerte Fetal, se ha propuesto un sistema de clasificación del parto prematuro en función del fenotipo clínico basado en 5 componentes: (1) Uno o más factores de la madre, (2) las condiciones patológicas de la placenta (3) las condiciones del feto antes del parto, (4) Presencia o ausencia de trabajo de parto, (5) Vía del parto (espontáneo o indicación médica). Además, propone reconsiderar los nacimientos menores de 20 semanas de gestación y aquellos entre la semana 37 y 38, que podrían incrementar la tasa de parto prematuro hasta un 28%, más del doble de lo que actualmente se ha publicado (12%) (*Villar J et al., 2012*).

1.3. CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO

El parto prematuro es el resultado de diversos factores, entre las principales tenemos aquellas por indicaciones maternas o fetales, y aquí encontramos la preeclampsia, la eclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, embarazo monocorionico complicado, el retraso del crecimiento intrauterino, el sufrimiento fetal, así como algunas enfermedades maternas (diabetes, nefropatías, etc.) (*Gravett M, 2010*).

Los mecanismos o procesos biológicos que culminan en un nacimiento prematuro espontáneo o por ruptura prematura de membranas (RPM) son considerados según la evidencia científica como: Un “Síndrome” multi-causal, o un conjunto de signos y síntomas que forman un cuadro clínico, provocando contracciones uterinas, dilatación cervical, rotura de membranas y en última instancia parto prematuro (*Gravett M, 2010*).

Estos serían:

- Activación del eje hipotálamo-hipofisario-Suprarrenal (HHS).
- La infección e inflamación.
- La isquemia uteroplacentaria.
- La hemorragia.
- La sobre distensión uterina y las alteraciones del cuello uterino.
- La ruptura prematura de membranas, y que describiremos posteriormente.

Estos mecanismos son producidos por distintos factores de riesgo relacionados entre sí, algunos modificables desde la perspectiva de salud pública como los estilos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, IMC), aunque otras como factores biológicos, genéticos, socioeconómicos, no son modificables (raza, edad) (*Gravett M, 2010*).

1.3.1. ESTILO DE VIDA

1.3.1.1. Tabaquismo

Durante más de 50 años **el tabaquismo** y la exposición al tabaco durante el embarazo se han relacionado al hecho de parir prematuramente. En efecto la prevalencia del tabaquismo en mujeres jóvenes ha descendido en los últimos 50 años sobretodo en países desarrollados, pero ha aumentado en los países en vías de desarrollo (*Ion R, 2015*). Cnattingius S, en su estudio de la epidemiología de fumar durante el embarazo encontró que en europa se habían presentado grandes variaciones. Mientras que en el noroeste de europa el tabaquismo en mujeres jóvenes disminuyó entre 1980 y el año 2000 (*Cnattingius S, 2004*). Por el contrario, las tasas de tabaquismo entre jóvenes de España aumentaron durante los años 80s y 90s. Cabe destacar que actualmente entre el 11% y el 13% de las mujeres en países en vías de desarrollo, fuman durante todo el embarazo (Datos de Dinamarca, Suecia, Canadá y Estados Unidos) (*Been JV, 2014*).

1.3.1.2. Consumo de alcohol

Con respecto al **Consumo de alcohol y PP**, la literatura es diversa y se llegan a describir los resultados adversos a largo plazo para el recién nacido si el consumo de esta sustancia se da durante el embarazo. Algunos estudios hablan de un aumento del riesgo global de prematuridad con un consumo de alcohol de hasta 3 veces al día (*Torchin H, 2016*).

1.3.1.3. Índice de masa corporal

En relación con el **Índice de Masa Corporal (IMC)**, algunos autores aún no se han puesto de acuerdo respecto de si pudiera estar asociado con un aumento de la prematuridad. En efecto, un metaanálisis de 38 cohortes realizado el año 2010 no llegó a encontrar diferencias significativas en el riesgo general de prematuridad entre mujeres con sobrepeso y obesidad en comparación con mujeres con un IMC pre-concepcional normal (OR no ajustado = 1.1; IC del 95%: 0.9-1.3). Sin embargo, obtuvieron diferentes resultados según el tipo de prematuridad. El riesgo de prematuridad espontánea fue menor en aquellas mujeres que tenían sobrepeso y no fue diferente en aquellas mujeres que presentaban obesidad en comparación con las mujeres que tenían un IMC normal. En cambio, el sobrepeso y la obesidad se asociaron con un mayor riesgo de prematuridad inducida (*McDonald SD, 2010*).

Según H. Torchin, un IMC superior no aumentaría el riesgo de prematuridad general o espontánea, pero aumentaría el riesgo de prematuridad inducida. En su estudio epidemiología y factores de riesgo de prematuridad encontró que el IMC < 18.5 podría estar asociado con un mayor riesgo de prematuridad general y espontánea, aunque resalta que aún faltarían estudios para poder establecer una asociación (*Torchin H, 2016*).

1.3.2. FACTORES BIOLÓGICOS

1.3.2.1. Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico presenta un concepto complejo y multifactorial, ya que abarca diferentes aspectos como el nivel de educación, el nivel de ingresos, el nivel de vida y la

situación profesional. La literatura científica al referirse a las desigualdades sociales establece una relación con las desigualdades en salud llegando a proponer un gradiente de salud para varios indicadores, dentro de ellos la salud perinatal (*Haut Conseil de la santé publique, 2013*).

Por un lado, encontramos estudios que refuerzan la relación entre el nivel socioeconómico y el parir prematuramente. Un metaanálisis que se realizó en las cohortes de 12 países europeos, donde se observaron más de 75.000 nacimientos ocurridos entre 1983 y el año 2006, observaron una relación mayor de prematuridad en aquellas mujeres con una educación menor o igual que la educación secundaria (Índice Relativo de Desigualdad 1.5, IC 95% [1.3-1.7]), de acuerdo con la clasificación CINE de la UNESCO, respecto de aquellas mujeres con un nivel de educación superior o igual a la postsecundaria (*Ruiz M et al., 2015*).

Sin embargo, una revisión sistemática realizada por Izoton de Sadovsky AD (*de Sadovsky ADI, 2018*), en el que se evaluaron un total de 3070 referencias en dos bases de datos en línea, PubMed y Literatura en Ciencias de la Salud en América Latina y el Caribe (LILACS), de una búsqueda de material publicado entre el 1 de enero de 1982 y el 5 de mayo del 2016, llegaron a la conclusión que los ingresos y la educación no fueron factores determinantes para parto prematuro entre otros aspectos.

1.3.2.2. Etnia

Otro aspecto estudiado es la **etnia**, es uno de los factores que más se han relacionado con el parir prematuramente. No obstante, los estudios utilizan clasificaciones diversas

para referirse a este factor de riesgo, esto hace complicado realizar una comparación entre los estudios según refiere H. Torchin, PY Ancel (*Torchin H, 2016*).

Una revisión sistemática que se llevo acabo en los Estados Unidos examinó la asociación entre la etnia de la madre y el hecho de tener un PP, el origen fue autodeclarado y los grupos estuvieron compuestos por mujeres “negras” constituidas por africanas o afroamericanas, mujeres “asiáticas” que incluían las cuencas geográficas de Asia Central, del Sur y del Sudeste, “hispanas”, “blancas” (mujeres caucásicas no hispanas) y “otras”. La mayoría de los estudios que incluían esta revisión encontraron un mayor riesgo de tener un parto prematuro si se pertenecía al grupo de mujeres “negras” respecto de las mujeres “blancas” (OR general = 2.0; IC del 95%: 1.8 a 2.2). Es probable que el hecho de parir antes de las 37 semanas esté relacionado a un componente genético, aunque no está del todo claro (*Frey HA, 2016*).

1.3.2.3. Edad

Por lo que respecta a **la edad** y el hecho de tener un parto prematuramente, los estudios consideran que los extremos de la vida en la edad reproductiva tanto en el embarazo como en el parto serían las posibles causas de patologías perinatales. Diferentes autores han utilizado varios puntos de partida, algunos consideran como factor de riesgo tener menos de 20 años o ser mayor de 34 años (*Frey HA, 2016*).

Según el informe de la Sixty- Fifth World Health Assembly de la World Health Organization denominado Early marriages, adolescent and young pregnancies reportado por la secretaría de la junta ejecutiva en su 130ª reunión con el objetivo de alcanzar los objetivos del desarrollo del milenio relacionados con la salud y en particular el objetivo

5 “Mejorar la salud materna”, ya determinaba que para el año 2008 hubo alrededor de 16 millones de madres de edades comprendidas entre los 15 y 19 años, lo que representaba el 11% de todos los nacimientos en todo el mundo, sobretodo en países de ingresos bajos y medianos (*WHO, 2012*) (*Darroch J, 2016*).

Esta cifra se ha ido incrementando alarmantemente y según la OMS actualmente cada año 21 millones de niñas de entre 15 a 19 años y 2 millones de niñas menores de 15 años quedan embarazadas en regiones en vías de desarrollo, mientras que aproximadamente 16 millones de niñas de 15 a 19 años y 2,5 millones de niñas menores de 16 años paren en regiones en vías de desarrollo (*UNFPA, 2015*) (*Neal S, 2012*).

Un estudio publicado el 2016 (*Waldenström U, 2017*) y realizado en Suecia entre el año 1990 al 2011 que investigó si la edad materna avanzada estaba asociada al parir prematuramente independientemente de la paridad. Utilizando como grupos de estudio a los comprendidos entre los 20 - 24, 25 - 29, 30 - 34, 35 - 39 y 40 años o más, siendo el grupo de referencia el de 25 - 29 años, estimaron el riesgo de tener partos muy prematuros y moderadamente prematuros. Los resultados indicaron que el riesgo de parto muy prematuro (expresado como odds ratio ajustado) aumentó con la edad materna de 30 - 34 años independientemente de la paridad (1er, 2do o 3er nacimiento) y varió de 1.18 a 1.28 a los 30 - 34 años, de 1.59 a 1.70 a los 35 - 39 años, y de 1.97 a 2.40 a las mayores de 40 años.

1.3.3. PROCESOS PATOGENICOS QUE DESENCADENAN UN PARTO PRETÉRMINO

En la Fig. 3, publicada por Romero y cols, se reflejan los diferentes procesos patogénicos del parto pretérmino, entendiendo el parto pretérmino como un síndrome:

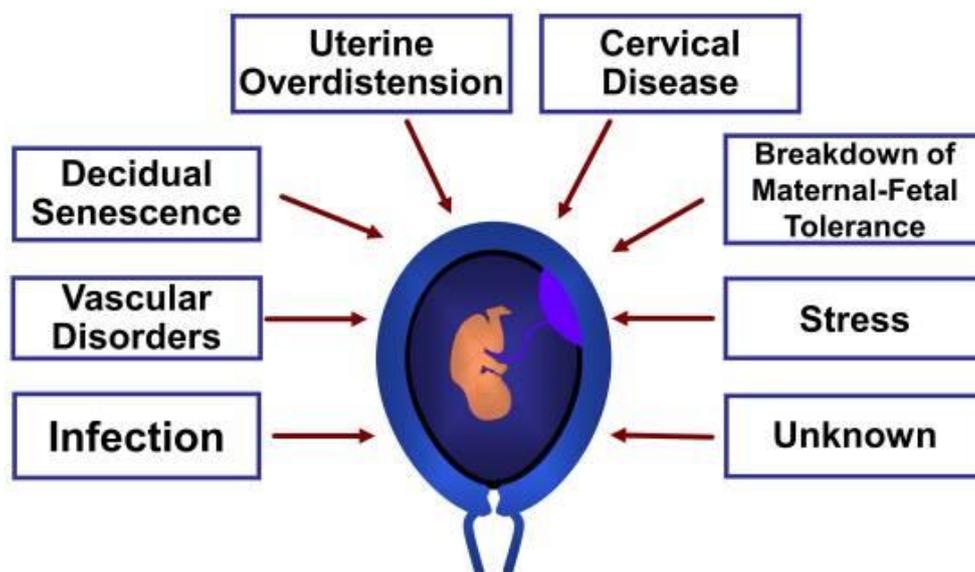


Figura 3: Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes. *Science* 2014; 345(6198):760-5.

1.3.3.1. Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Suprarrenal

Este mecanismo representa un tercio de la totalidad de partos prematuros según un estudio realizado por Lockwood CJ, el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal fetal se estimula a través del estrés psicosocial de la madre o del propio estrés fisiológico del feto, como cuando ocurre en la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario. Asimismo, otros autores señalan que existe un mayor riesgo de parto prematuro en aquellas mujeres que tienen un mayor grado de depresión originándose así un efecto “dosis-dependiente” (Abeshera D, 2012).

Männistö T, en un estudio que observó 12 centros de estados unidos que incluyó 223, 394 embarazos únicos con datos obtenidos de registros electrónicos que evaluaba el efecto de los trastornos psiquiátricos maternos como la depresión, el trastorno de ansiedad, la enfermedad bipolar, la esquizofrenia, el trastorno psiquiátrico no especificado y afecciones comórbidas con las probabilidades de tener un nacimiento antes de las 39 semanas de gestación, encontró que los trastornos psiquiátricos maternos se asociaron a una mayor probabilidad de tener PP, sobretodo las condiciones psiquiátricas comórbidas (*Männistö T, 2016*).

No obstante, otros autores no han encontrado una relación entre el estrés de la madre y la alteración en los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH), así como en el cortisol y el hecho de tener un parto antes de las 37 semanas. Kramer MS (*Kramer MS et al., 2013*), en el año 2013 publicó un estudio donde encontró una fuerte asociación entre el parto prematuro y niveles altos de la CRH sobretodo en el segundo trimestre. Aunque sus hallazgos respecto al cortisol no fueron consistentes, al igual que los que relacionaban las hormonas del estrés con los factores estresantes medios y el malestar de la madre. Por lo anteriormente expuesto, aunque existen opiniones divergentes se recomienda identificar de manera oportuna la exposición al estrés durante en el embarazo con el objetivo de disminuir las tasas del PP.

En síntesis, la hormona liberadora de corticotropina es la que desarrolla y cumple la función de mediador de la prematuridad, esta viene inducida por el estrés y debido a su excesiva producción su concentración en plasma aumenta durante la segunda parte del embarazo y además cobra niveles mayores durante el trabajo de parto, lo que conduce posteriormente al aumento de cortisol adrenal fetal, que luego estimula la síntesis de

prostaglandinas conllevando a la activación del miometrio y contracción uterina por aumento de andrógenos y como resultado final parto prematuro (*Lockwood CJ, 2002*).

La Hormona liberadora de corticotropina (CRH): El factor liberador de corticotropina CRF es un Péptido de 41 aminoácidos que se libera en el hipotálamo por el sistema hipofisiario donde se promueve la secreción de la hormona liberadora de corticotropina o conocida como ACTH, esta hormona es la que ayuda al cuerpo a reaccionar ante situaciones de estrés. También se le conoce como hormona liberadora de corticotropina o CRH. Diversos estudios han planteado que el CRF está presente en niveles elevados en los partos prematuros, mientras que estos niveles se reducen a la mitad del embarazo y que culminan en un parto a término (*Rood KM, 2017*).

Asimismo, la literatura científica (*Jones SA, 1990*) indica que se han encontrado niveles altos de CRH en placenta, cordón umbilical y en el plasma materno, lo que llevaría a pensar que la CRH actuaría como el desencadenante del parto. Aunque existe incertidumbre entre diversos autores, esto se debería también a que la CRH participaría en la activación de un mecanismo más complejo en el que estimularía la síntesis y producción de PGF_{2A} y/o (PG)E₂ en líquido amniótico, en las células coriónicas, deciduales, placentarias, en el miometrio y que la ACTH sería el mediador de los efectos de la CRH.

Es así como en el año 2014 You X (*You X, 2014*), y colaboradores en la creciente evidencia de que la CRH estaría implicada como desencadenante en el proceso inflamatorio que se produce en el parto a término y prematuro, elaboraron un esquema que ilustraba el mecanismo en el que se producía la activación de CRH del útero para el parto. Explicaron como la CRH interactúa directamente con CRHR1 en células de

músculo liso uterino humano embarazadas (USMC) estimulando la producción de quimiocinas y citoquinas, esto a su vez promueve la migración de leucocitos en dirección al miometrio, generando a su vez una inflamación que producirá más quimiocinas, citoquinas y prostaglandinas (PG). La activación del útero en el momento del parto se lleva a cabo gracias a la estimulación de las proteínas de activación uterina (UAP) por parte de las citoquinas proinflamatorias producidas en el útero.

1.3.3.2. Infección e inflamación

La infección intrauterina es uno de los mecanismos más frecuentes e importantes que se han relacionado directamente como causa de parto prematuro. Existe evidencia de una relación causal firme siendo responsable del 25-40% de los nacimientos prematuros, aunque algunos autores indican que la magnitud podría ser mayor y que debido a la limitación de métodos de detección no se podría determinar (*Tita AT, 2010*). Otro aspecto demostrado de la infección es que acorta el embarazo si este se presenta con ruptura prematura de membranas y que incrementa los efectos adversos en el recién nacido. La infección en el PP podría ser causada por ascenso de microorganismos que llegan al feto y la cavidad amniótica desde el tracto genital inferior, por distribución hematológica o procedimientos invasivos (*Pararas MV, 2006*).

Dentro de los organismos infecciones causantes del PP podemos destacar a:

La vaginosis bacteriana (VB), es una infección en la que se reemplazan lactobacilos que forman parte de la flora vaginal normal por bacterias anaeróbicas como la *Gardnerella vaginalis* y el *Mycoplasma hominis*. La VB se ha investigado como factor de riesgo del PP, de ruptura prematura de membranas, infección del corion y el amnios,

corioamnionitis histológica e infección del líquido amniótico. En un estudio realizado por Hillier SL (*Hillier SL et al., 1995*), donde se reclutaron 10.397 mujeres embarazadas de siete centros médicos y que no tenían factores de riesgo médico conocido para PP, entre las 23 a 26 semanas de embarazo, donde se determinó la presencia o ausencia mediante pH vaginal y tinción de Gram de la VB, teniendo como principal variable de resultado el parto antes de las 37 ss y un recién nacido con un peso menor a 2500 g. (Cociente de probabilidad, 1.4; intervalo de confianza del 95%, 1.1 a 1.8), independientemente de otros factores de riesgo. Así, el 16% de las embarazadas presentó VB y tuvo mayor probabilidad de ser soltera, de raza negra, con nivel socioeconómico desfavorecido y con antecedente de recién nacidos con bajo peso al nacer. Independientemente de otros factores de riesgo el PP de recién nacidos con bajo peso al nacer se asoció a la VB.

De igual forma, en un estudio realizado por Donders GG (*Donders GG et al., 2009*) las gestantes que no tuvieron alteraciones en la flora vaginal presentaron un 75% menos riesgo de tener un parto antes de las 35 semanas de embarazo respecto de aquellas que lo presentaron. Mientras que, la presencia de vaginosis bacteriana y la ausencia de lactobacillus aumentó dos veces el riesgo de parir prematuramente. También cabe mencionar que la presencia de cocos gran positivos junto a vaginitis aeróbica aumentó el riesgo del PP hasta tres veces.

Igualmente, **las infecciones de transmisión sexual** han sido relacionadas con el PP, diversos estudios han incluido a la **Trichomonas vaginales, Chlamydia trachomatis, y Neisseria gonorrhoeae** encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre estos agentes patógenos y el PP. Hillier SL (*Hillier SL et al., 1995*), realizó una

revisión de la literatura sobre **T. vaginales** en la que encontró una asociación entre este agente patógeno y un mayor riesgo de tener un nacimiento prematuro de hasta 30% y de un nacimiento prematuro y recién nacido con bajo peso al nacer de hasta un 40% y de casi dos veces el riesgo de tener mortinatos en comparación con embarazadas que no tuvieron colonización de T. vaginales.

La C. trachomatis es la especie principal del grupo Chlamydia, existen diversos serotipos que entre otras enfermedades pueden producir enfermedad ocular endémica que puede llevar a ceguera, infección del tracto genital y linfogranuloma venéreo. Si no se trata puede llegar a tener efectos reproductivos adversos como la enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad tubaria, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Sin embargo, aún no está claro que exista una relación entre este patógeno y el PP, así como con la rotura prematura de membranas, el niño con bajo peso al nacer y la muerte neonatal. Existe controversia entre los autores sobre la asociación de esta patología con el PP y las investigaciones dan conclusiones opuestas. Andrews et al. (*Andrews WW et al., 2000*), realizó un estudio retrospectivo de casos y controles evaluando a 380 mujeres y concluyó que este patógeno proporcionaba un riesgo de dos a cuatro veces mayor para PP en el segundo trimestre. Sin embargo, en el tercer trimestre no se llegó a asociar con un mayor riesgo del PP.

La **Neisseria gonorrhoeae** es un diplococo gram negativo que produce la enfermedad denominada gonorrea, la literatura indica que casi la mitad de los casos de gonorrea no presenta síntomas. Además, puede existir transmisión vertical madre a niño durante el embarazo, aunque la detección y tratamiento oportunos podrían evitar las secuelas a largo plazo tanto para el niño como para la madre. Por lo tanto, el screening en todas las

gestantes que presenten factores que predisponen a tener esta enfermedad se realizan en los primeros controles y en el último trimestre del embarazo mediante cultivo endocervical. Los síntomas que pueden acompañar esta enfermedad son: flujo vaginal mucopurulento, disuria e inflamación de las glándulas de Skene y Bartholino (*Pradenas AM, 2014*).

Un estudio de tipo cohorte retrospectivo realizado por Liu et al.; en el que se incluyeron a 196 mujeres embarazadas que presentaban gonorrea, encontraron que el riesgo de tener parto prematuro espontáneo fue elevado. (aOR: 2.50; IC del 95%: 1.39e4.50) (*Liu B, 2013*).

Y entre otras fuentes de infección que se han relacionado con el PP, se incluye a las **infecciones intrauterinas** (La corioamnionitis, las infecciones inespecíficas de la cavidad amniótica, de los anexos fetales y del feto), la infección del tracto genital inferior e infecciones maternas sistémicas. Además, dentro de algunas infecciones maternas se consideran a la malaria, la pielonefritis, la neumonía y cada vez más se asocia la infección periodontal al PP, aunque con un mecanismo todavía no muy bien establecido (*Espinoza J, 2008*).

La **enfermedad periodontal** o también conocida como periodontitis (Fig. 4) ha sido estudiada durante las últimas dos décadas, aunque con diferentes resultados epidemiológicos e incluso se han observado contradicciones (*Andonova I, 2015*). La literatura indica que probablemente los agentes patógenos que producen esta enfermedad pueden trasladarse hacia la cavidad amniótica y desencadenar en PP. Los gérmenes que se encuentran en la periodontitis como las *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces actinomycetemcomitans* suelen encontrarse en

niveles más altos en mujeres que han tenido PP en relación con mujeres que han tenido un parto a término (Vardan M, 2015). La inmunidad fisiológica de la embarazada se vería afectada produciéndose una respuesta inflamatoria a los agentes patógenos, mientras que los tejidos que han sido infectados actuarían como reservorio de las bacterias para luego trasladarse al feto y la placenta (Zi MY, 2015).

No obstante, con lo mencionado anteriormente, la bibliografía refiere que la enfermedad periodontal ocurrida en el embarazo esta relacionada con el hecho de parir prematuramente, según un estudio realizado por Jeffcoat et al (Jeffcoat M, 2011); el riesgo del PP se reduce cuando existe un tratamiento adecuado para esta patología. Aunque según este autor hasta el año 2017 no existían estudios que analizaran los partos prematuros desde la perspectiva individual, por lo que sería necesario realizar más estudios con muestras de mayor amplitud y así poder obtener conclusiones válidas.

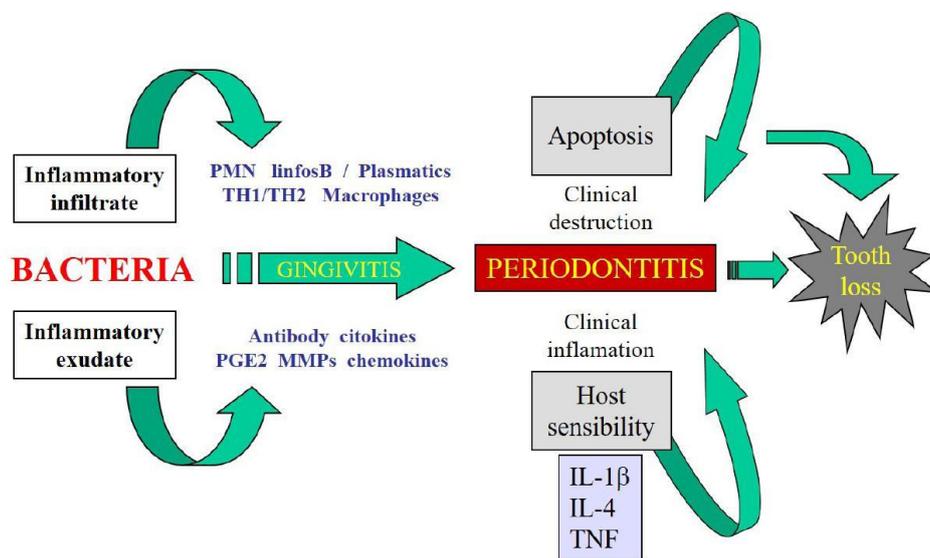


Figura 4: Partos prematuros. Avances en Periodoncia [Internet] 2017 [citado 2019 Mayo 18]; 29(3): 99-102 .

Finalmente, si hablamos de infección como causa del PP debemos referirnos al componente innato del sistema inmune de la embarazada que también proporciona protección inmediata mediante el reconocimiento de la presencia de microorganismos, impidiendo la invasión de tejidos y/o provocando una respuesta del huésped para limitar la proliferación microbiana (inflamación) (Romero R et al., 2006). Al mismo tiempo, el tratamiento con antibióticoterapia para prevenir patologías como la bacteriuria asintomática y las infecciones intrauterinas guardan una relación diferente con la amenaza de parto prematuro, es por eso por lo que el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz reducen el riesgo de padecerla.

1.3.3.3. Isquemia uteroplacentaria

Las lesiones vasculares maternas podrían conducir a parto prematuro, causando isquemia uteroplacentaria, por ejemplo, la preeclampsia, la sobre distensión uterina en el caso del polihidramnios y el embarazo múltiple, inducen el aumento de la contractibilidad del miometrio, produciendo un estrés mecánico que conducen a la ruptura prematura de membranas, una maduración cervical precoz y finalmente a un parto prematuro (Romero R et al., 2006).

También destacan los trastornos del cuello uterino que producen una maduración cervical precoz. El rechazo a la unidad feto placentaria por la producción de antígenos maternos induce a una restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia (Romero R et al., 2006)

Según Carvajal J, en su estudio “Síndrome de parto prematuro y sus repercusiones”, la isquemia utero placentaria se relaciona directamente con el PP y además observa que

existe una alta frecuencia de niños con restricción del crecimiento intrauterino nacidos por PP, producido por la isquemia que se presenta tanto en el RCIU como el PP (Carvajal J, 2003).

Asimismo, un estudio en donde se determinaba la frecuencia de las diferentes etiologías del PP que incluyó a 165 embarazadas con el diagnóstico de amenaza de parto prematuro y membranas íntegras; 80 de ellas no recibieron tocólisis por contraindicaciones o edad gestacional mayor a 36 semanas, culminando su parto de forma prematura. Mientras que, 41 recibieron la tocólisis y tuvieron su parto antes de las 48 horas siguientes y por último el tratamiento preventivo con tocólisis evitó el PP en 44 de ellas. Se resaltaron los resultados en el grupo de embarazadas que tuvieron PP en la histología placentaria ya que el 25% de ellas presentó isquemia, mientras que el 18% presentó infección. El 80% de los PP y la mitad de los que fueron a término se les realizó un doppler de arteria uterina con resultado alterado, lo que reforzó la hipótesis de la isquemia. Es así como, por un lado, se estableció un criterio anatomoclínico para definir el PP de origen infeccioso como aquel que presentaba cultivo positivo en líquido amniótico o una corioamnionitis y una inflamación histológica de las membranas. Por otro lado, el PP isquémico fue definido como aquel que presentaba una placenta pequeña o un doppler alterado, RCIU o isquemia histológica. Estos datos permitieron concluir que es necesario brindar un enfoque terapéutico más apropiado y desarrollar una capacidad más eficiente de predecir el PP (Carvajal J, 2003).

1.3.3.4. Hemorragia

Según Hossain R, el **sangrado vaginal** es una complicación que ocurre entre el 10% al 25% de los embarazos antes de las 16 semanas de gestación, aunque puede ocurrir en el

segundo y tercer trimestre. Los autores también señalan que la hemorragia se asocia al PP y el sangrado podría advertir una disfunción placentaria latente que llevaría a resultados perinatales adversos, ciertamente aún no se tienen estudios que evalúen las tasas de prevalencia con un poder estadístico adecuado (*Hossain R, 2007*). Cabe resaltar, que tampoco se tienen en cuenta las características específicas de la hemorragia al momento de recoger los datos. Al respecto, un estudio observacional de casos y controles realizado el 2015, donde los casos tuvieron sangrado en el primer trimestre del embarazo y los controles (*Szymusik I, 2015*) no lo presentaron, encontraron que las mujeres con sangrado vaginal fueron más propensas a tener un PP en general (OR = 2.11; IC del 95%: 1.43-3.10). Mientras que el riesgo de parto prematuro < a 28 semanas fue casi cuatro veces mayor (OR = 3.76; IC del 95% 0.97-17.06), y el riesgo de parir entre las 28 – 31 semanas fue de más de tres veces (OR = 3.41; IC 95%: 0.86).

Aunado a esto, un estudio realizado el año 2010 en dinamarca por Lykke JA (*Lykke JA, 2010*) y colaboradores de tipo observacional, retrospectivo de casos y controles que evaluó a 536 419 embarazadas que presentaron sangrado vaginal en las 12 primeras semanas de gestación. Encontró una relación estadísticamente significativa entre el sangrado vaginal durante el primer trimestre del embarazo como factor de riesgo para sufrir parto prematuro, parto prematuro moderado y muy prematuro, así como parto prematuro extremo.

Igualmente; Hackney DN (*Hackney DN, 2011*); en una revisión sistemática realizada el año 2011 donde se evaluaron estudios publicados sobre el sangrado vaginal y el riesgo de tener PP. Encontró que existía 1.98 veces más probabilidad de tener un PP, IC 95% (1.73-1.25) si se tenía una hemorragia, en el caso de parto prematuro tardío existía 1.53

veces más probabilidad de tener PP, IC 95% (1.27-1.84) y para parto prematuro moderado existía 3.62 , IC 95% (2.68-4.9) veces más probabilidad de tener parto prematuro si se tenía una hemorragia.

Para concluir, la literatura describe que la metrorragia del embarazo puede ser debida al desprendimiento placentario y ser uno de los factores que producen PP, algunos autores (*Lockwood CJ, 2002*) señalan que en más del 60% de los PP existe evidencia de hemorragia en la decidua del útero y que podría ser reconocida clínicamente de forma recurrente a través de la hemorragia vaginal, pero sólo en una quinta parte de los casos. Según Elovitz MA (*Elovitz MA, 2000*), esto proporcionaría una explicación mecánica al aumento de contracciones ante la presencia del factor tisular presente en la primera fase de la hemostasia, y que unido a la membrana de las células de la decidua luego formarían un complejo con factor VII activado a factor X activado, produciendo trombina. Esta trombina se uniría a los receptores ubicados en el miometrio, produciendo contracciones uterinas, aumentando la frecuencia, intensidad y el tono.

1.3.3.5. Sobredistensión uterina y alteraciones del cuello uterino

La sobre distensión uterina se ha asociado al PP, el tamaño del útero puede aumentar debido a una distensión mecánica en el miometrio, que excedería la propia capacidad del útero para neutralizarlo (*Lockwood CJ, 2002*). Esto podría ocurrir en situaciones como cuando aumenta el líquido amniótico, (Polihidramnios), o en el embarazo múltiple. El proceso se iniciaría por una señal que llega a través de la distensión uterina, activándose receptores de oxitocina y promoviendo la síntesis de prostaglandinas (*Lockwood CJ, 1999*).

Según Gustavo Rencoret P (*Gustavo Rencoret P, 2014*), el embarazo gemelar se presenta en 1 de cada 100 embarazos y su frecuencia ha aumentado como resultado de técnicas de fertilización asistida, debido a que cada vez, en países en vías de desarrollo, las madres retrasan el momento de quedar embarazadas.

Por un lado, un estudio realizado por Fuchs F (*Fuchs F, 2016*), sobre embarazos múltiples y PP resaltaron que existía un mayor riesgo de prematuridad si se había tenido un parto gemelar en comparación con un parto simple. Por otro lado, Pharoah P (*Pharoah PO, 2005*), en su estudio sobre riesgo de parálisis cerebral en los embarazos múltiples, indica que los recién nacidos provenientes de un embarazo múltiple presentan un riesgo de entre 5 y 10 veces mayor de mortalidad intrauterina y morbilidad respecto de los embarazos únicos.

En Europa, el informe europeo de salud perinatal (PERISTAT) (*Blondel B, 2006*) indica que las tasas de nacimientos múltiples varían entre todos los países y las regiones de Europa (De 42.2% en República de Irlanda a 68.4% en Austria), esto sobreviene principalmente por el porcentaje de mujeres que tienen su parto a una edad avanzada, así como por las técnicas de estimulación ovárica y concepción asistida. Cabe resaltar que, en la mitad de los países, más del 20% de todos los nacimientos prematuros fueron atribuibles a nacimientos múltiples y se encontró una correlación significativa entre la proporción de nacimientos prematuros en embarazos múltiples y prematuros en embarazos únicos (coeficiente de correlación $r=0.77$, $p=0.003$).

1.3.3.6. Ruptura prematura de membranas

La **ruptura prematura de membranas (RPM)** es una de las patologías que más se relaciona con el PP, suele esta acompañada por patologías de origen infeccioso, esta se da inicio con la ruptura de las membranas ovulares antes del comienzo del trabajo de parto. Los autores la dividen en RPM pretermino cuando ocurre antes de las 37 semanas de gestación y RPM a término si ocurre después de las 36,9 semanas de gestación, desencadenando el parto de manera espontanea en las siguientes 24 a 48 horas, lo que representaría entre el 60% al 95% de los embarazos (*ACOG Practice Bulletin N° 160, 2018*) (*ACOG Practice Bulletin N° 188, 2018*).

Entre otros aspectos que se relacionan con la RPM y que la literatura describe, se destaca el antecedente en gestaciones previas (*MacVicar J, 1970*). El cual incrementaría hasta en veinte veces el riesgo de padecerlo nuevamente en un embarazo posterior y de cuatro veces el riesgo de tener PP (*Ferguson SE, 2002*). Igualmente, como factores asociados a la RPM, tenemos la presencia de anemia (hemoglobina baja) y el nivel socioeconómico desfavorable que están asociados a una mayor frecuencia de RPM (*Getahun D et al., 2010*).

Por último, trastornos en la bio-disponibilidad, la producción, cambios en los receptores de progesterona, así como, rechazo por inducción de mecanismos alérgicos. También aquellas mujeres con síntomas que pueden variar desde una pesada carga en el trabajo a la ansiedad son un mecanismo para considerar en el desencadenamiento del PP (*Straub H, 2012*).

1.4. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

El parto prematuro representa una importante carga de morbilidad a largo término y mortalidad, ser capaz de predecir que mujeres son propensas a tener un parto prematuro evitaría el uso de intervenciones innecesarias y a veces costosas (*Conde -Agudelo, 2011*).

Para evaluar el riesgo de parto prematuro debemos tener en cuenta datos epidemiológicos, la historia obstétrica personal de cada paciente, datos clínicos de la gestación actual, así como datos complementarios (pruebas complementarias como la ecografía o biomarcadores). El objetivo es otorgar un riesgo personalizado de PP a cada paciente y cuantos más factores se consideren, mejor será nuestra capacidad predictiva.

Los biomarcadores son definidos como “parámetros, que se pueden medir en una muestra biológica, y que proporcionan información sobre una determinada exposición, o de los efectos reales o potenciales que la exposición tiene en un individuo o en un grupo” (*Benford DJ et al., 20000*).

Desde una perspectiva amplia sobre el conocimiento de los biomarcadores y los factores de riesgo para PP, diversos autores señalan que no hemos sido capaces de disminuir las tasas de prematuridad, por el contrario, continúan aumentando. Respecto a esto, Menon R (*Menon R et al., 2011*). señala que los factores de riesgo y los biomarcadores no se podrían generalizar, por el contrario, sugiere que se debería de evaluar el riesgo en función de los factores asociados en una misma gestante.

Hay que destacar que la literatura es amplia respecto a este tema, y los autores aún no se han puesto de acuerdo sobre cuáles son los mejores biomarcadores para identificar PP.

Tanto es así que la Colaboración Internacional de Nacimiento Prematuro (PREBIC; www.prebic.org) (Poletini J et al., 2017), publicó un informe en el que se identificaron 116 biomarcadores diferentes en 217 estudios publicados en las últimas cuatro décadas.

Por otra parte, en los últimos años se han venido utilizando nuevos métodos como la tecnología Múltiplex que se basa en analizar un amplio abanico de biomarcadores elegidos por el investigador en base a las vías moleculares del PP, siendo más rentable en comparación con la proteómica y proporcionando un avance tecnológico prometedor en la identificación de biomarcadores para la detección del PP (Ellington AA, 2010).

A continuación, se describen los siguientes métodos de predicción con mayor peso en la literatura: la medición de la longitud cervical (CL), las pruebas que utilizan biomarcadores basados en fibronectina fetal (Fnf) o alfa microglobulina placentaria 1 (PAMG - 1) (Melchor JC, 2018).

1.4.1. LONGITUD CERVICAL

El cérvix o cuello uterino tiene una longitud de 3 a 4 cm y unos 2,5 cm de diámetro, es una porción fibromuscular ubicado en la parte inferior del útero y se proyecta en la vagina permitiendo la salida de la sangre durante la menstruación (Bauer M, 2007). Cumple varias funciones importantes durante el embarazo. Primero, mantener el embarazo y llevarlo a término proporcionando resistencia mecánica. Al iniciarse el trabajo de parto este se acorta y se dilata hasta unos 10 cm, momento en el cual permite la expulsión del feto. Segundo, sirve de barrera no permitiendo el paso de la flora bacteriana de la vagina hacia la cavidad uterina, evitando infecciones (Hein M, 2001).

A medida que avanza el trabajo de parto el cérvix uterino se borra hasta hacerlo por completo y volviéndose parte del segmento inferior del útero, las contracciones uterinas juegan un papel importante en el borramiento y dilatación del cérvix, adquiriendo una consistencia blanda, pero recuperándose al cabo de un mes posterior al parto (*Leppert PC, 1995*).

Por lo mencionado, comprender como suceden los cambios cervicales durante el embarazo nos ayudará a conocer las afecciones que se asocian al mal funcionamiento del cuello uterino, patologías como la insuficiencia cervical y el parto pretérmino. Por lo tanto, la detección oportuna de los cambios cervicales, son la clave para evitar el PP (*Mathews TJ, 2004*).

El diagnóstico del PP, antiguamente se realizaba con la presencia de actividad uterina antes de la semana 36 del embarazo, junto a modificaciones cervicales que se verificaban a través de exámenes digitales, aunque con resultados muy diversos y diagnósticos poco exactos (*Bartolucci L, 1984*). Es así como apareció la ecografía, un método que otorgaba datos más objetivos al momento de evaluar la dilatación y el borramiento del cuello uterino. Los primeros estudios que relacionaron la longitud cervical y el hecho de parir prematuramente indicaban que una longitud del cérvix mayor de 30 mm excluía la probabilidad de tener un PP, mientras que una longitud cervical menor a 15 o 20 mm indicaba riesgo de tener PP (*Larma JD, 2012*). En la actualidad una longitud cervical ≥ 25 mm presenta un alto valor predictivo negativo y un buen pronóstico. Crispi F. y colaboradores (*Crispi F et al., 2004*) mencionan que según la curva de normalidad de la longitud cervical ecográfica se pueden utilizar hasta

dos puntos de corte según la edad gestacional: 25 mm hasta la semana 30 y 15 mm a partir de la semana 30 de embarazo.

En tal sentido, algunos estudios encontraron una relación inversa entre la longitud del cuello del útero y la frecuencia de parto prematuro. Iams (*Iams JD et al., 1996*) en un estudio multicéntrico, que utilizó la ecografía vaginal para medir la longitud del cuello uterino y examinó la relación de esta medida para el riesgo de prematuridad, encontrando que el riesgo de parto prematuro espontáneo es mayor en aquellas mujeres que se haya comprobado que tienen un cérvix uterino corto por ecografía vaginal durante el embarazo.

Según un estudio realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en el que se evaluaron a 97 embarazadas con datos clínicos de parto prematuro y precisaron ingreso por este motivo, cabe destacar que dentro de sus conclusiones menciona que la medición del cuello uterino nos permite cribar además a las gestantes de menor riesgo y no someterlas a un ingreso hospitalario y a una medicación que no siempre está exenta de riesgos con los costes asociados que esto conlleva (*Yasmina JG, 2013*).

La medición de la longitud cervical (distancia entre el orificio cervical interno (OCI) y orificio cervical externo (OCE)) mediante ecografía transvaginal ha demostrado ser una herramienta muy útil para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar parto prematuro en el segundo trimestre (19-23 semanas) (*Iams JD et al., 1996*). La longitud cervical disminuye progresivamente durante la gestación, observándose una dispersión creciente de los diferentes valores con el avance del embarazo, especialmente en el tercer trimestre.

En resumen, el acortamiento del cérvix uterino en etapas precoces de la gestación es un factor de riesgo relacionado inversamente con el parto pretérmino, es decir, a menor longitud cervical más riesgo de prematuridad. A medida que avanza la gestación, la longitud del cérvix uterino va disminuyendo ya que en el momento del parto deberá borrarse y dilatarse para permitir el paso del recién nacido. Es por ello que, consideramos que la longitud del cuello uterino es normal en gestaciones únicas cuando es:

- superior a 25 mm antes de las 30 semanas de gestación
- superior a 15 mm entre las 30 y 34 semanas de gestación.

Se ha demostrado que es posible predecir los partos pretérminos en mujeres asintomáticas entre las semanas 14 y 34 de gestación, mediante la medición de la longitud cervical ecográfica y así poder tomar medidas para reducir el riesgo de prematuridad. La prueba de elección para medir la longitud cervical es la exploración ecográfica transvaginal del cérvix, que permite una valoración más completa ya que valora también la porción interna del canal cuando el orificio externo está cerrado. Esta técnica disminuye las variaciones interobservador y aumenta la sensibilidad del diagnóstico respecto al tacto vaginal, además de ser documentable y objetiva.

En las gestantes portadoras de pesario cervical, se ha descrito una nueva técnica ecográfica para examinar, medir y monitorizar la longitud del cuello en mujeres con un pesario cervical concluyendo que proveen de una mejor visualización del cuello del útero en comparación con la técnica clásica vaginal, publicado en el año 2011 en el que se evaluaron un total de 258 mediciones obtenidas de 43 mujeres (*Goya M et al., 2011*).

1.4.2. FIBRONECTINA FETAL (Fnf)

La Fibronectina Fetal es una glicoproteína extracelular, que al parecer actúa como una sustancia adhesiva “Pegamento” entre las membranas de la placenta y la pared uterina (*Althabe F et al., 1999*). Se encuentra presente en el líquido amniótico, la placenta, la membrana decidual y se puede liberar en el flujo cervical o vaginal a causa de algún daño mecánico como la inflamación de las membranas de la placenta (*Goldenberg RL et al., 1996*). Lockwood et al. Observaron que del total de embarazadas sintomáticas (amenaza de parto prematuro) con prueba de FnF positiva, alrededor del 82% culminó en un parto prematuro, mientras que solo el 18% en un parto a término (*Lockwood CJ et al., 1991*).

Esta glicoproteína tiene un peso molecular de 450000 dalton y más de 20 isoformas, dentro de las cuales destacan la fetal, la endotelial y la hepática. Es sintetizada durante las primeras semanas de gestación en el trofoblasto y luego pasa al líquido amniótico y la vagina, pero a partir de la semana 22 suele encontrarse en concentraciones muy bajas (*Ortiz MI, 2012*).

Cabe resaltar que al finalizar el embarazo la molécula sufre glicosilación disminuyendo sus propiedades, por consiguiente, no es capaz de producir el efecto deseado comportándose como un lubricante y favoreciendo el desprendimiento prematuro de placenta. Asimismo, se le encuentra finalizando la gestación en el momento de la ruptura de membranas o en casos de infección ascendente, isquemia, y contracción mecánica (*Perego MC, 1995*).

La FnF es un marcador de riesgo para detectar el parto prematuro en gestantes sintomáticas (con amenaza de parto prematuro) y este se puede producir por infecciones como la vaginosis, la corioamnionitis y la sepsis neonatal, no siendo causa en sí misma del PP. Goldenberg (*Goldenberg RL et al., 1996*) mostró que existía una fuerte relación entre la infección del tracto genital superior y la FnF, y que están estrechamente vinculados.

1.4.3. ALFA MICROGLOBULINA PLACENTARIA – 1 (PAMG-1)

En las últimas décadas se han propuesto y evaluado diferentes pruebas para determinar biomarcadores en mujeres embarazadas con el objetivo de identificar el riesgo de parir antes de término, dentro de este grupo la que se viene perfilando como un buen predictor del riesgo del PP es la proteína alfa microglobulina placentaria – 1, también conocida como PAMG-1. La primera vez que se aisló fue en mujeres entre las 16 y 25 semanas de gestación, el año 1977 en un estudio realizado por Petrunin DD (*Petrunin DD, 1997*), “Immunological Identification of Organ Specific alpha-1 Globulin of Human Placenta and Its Content in the Amniotic Fluid”.

Es probablemente un biomarcador determinante en el diagnóstico preciso de ruptura prematura de membranas (RPM) y aproximadamente el 10% de los embarazos a término presenta RPM, de manera espontánea. Cuando el parto ocurre antes de las 37 semanas de gestación la RPM puede complicar alrededor del 2-4% de los embarazos simples, y al 20.7% de los embarazos gemelares (*Mercer BM, 2003*).

Cabe resaltar que la PAMG-1 en comparación con otros fluidos fisiológicos se encuentra en altas concentraciones en líquido amniótico. Asimismo, en menor cantidad

en secreción vaginal y suero fisiológico en pacientes con RPM y amenaza de parto prematuro. Actualmente se puede utilizar incluso en ausencia de ruptura prematura de membranas (*Heverhagen A, 2015*).

La primera vez que se informó el peso molecular fue de 32 kDa, en un estudio histoquímico y clínico- diagnóstico de la PAMG-1 con anticuerpos monoclonales en el año 1991, realizado por Boltovskaya (*Boltovskaya MN et al., 1991*). No obstante, en general en otros estudios se acepta un peso de 34 kDa, según Pollet-Villard M (*Pollet-Villard M, 2011*) y otros.

Las diferentes pruebas que se utilizan para determinar la presencia o ausencia de la proteína en líquido amniótico, suero materno y secreción vaginal, suelen tener un umbral predefinido de 4 ng/ml. Una de las pruebas que analiza PAMG-1 es la prueba PartoSure que en la actualidad se usa para detectar esta proteína en secreción vaginal.

Según diversos autores la determinación de la proteína acompañada de una adecuada evaluación clínica y una correcta medición de la longitud del cérvix aumentan la posibilidad de diagnosticar el PP en gestantes sintomáticas (*Nikolova T, 2014*), con amenaza de parto prematuro. El test PartoSure no es invasivo, dentro de sus características incluye un alto poder predictivo positivo (PPP) y destacan su alto poder predictivo negativo (PPN), los resultados se obtienen en 5 minutos y se puede aplicar a un amplio rango de edad gestacional.

Diversos estudios han comparado pruebas de marcadores bioquímicos como el de fibronectina fetal (fFN; QuikCheck / Rapid fFN™, Hologic, EE. UU) (*Iams JD et al., 1995*), la prueba de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina

fosforilada (phIGFBP-1; Actim Partus TM, Oy Medix Biochemica Ab, Finlandia) (Nuutila M, 1999) y la alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1; PartoSure TM, Parsagen Diagnostics, EEUU) (Nikolova T, 2014). La fFN (Riboni F, 2011) y phIGFBP-1 (Hadzi-Lega M, 2017) han sido comparadas en diversos estudios, la literatura indica que la prueba para PAMG-1 es significativamente más precisa que la fFN, perfilándose como una de las mejores pruebas para determinar PP. La mayoría de estos estudios se han realizado en gestantes sintomáticas, con amenaza de parto pretérmino. No hay evidencia en la actualidad acerca de un marcador bioquímico para las pacientes asintomáticas con riesgo de parto prematuro, identificadas por historia clínica o por longitud cervical ecográfica.

1.5. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

Para la reducción de la tasa de parto pretérmino es necesario actuar en los tres niveles de prevención:

- Prevención primaria: referente a mejorar la salud de toda la población gestante. Como la gran parte de los factores epidemiológicos no son modificables (edad, IMC, raza, antecedentes...), la prevención primaria tiene un impacto reducido en la reducción del parto pretérmino.
- Prevención secundaria: se basa en el diagnóstico de pacientes aún asintomáticas, pero con factores de riesgo de parto prematuro. El uso de ciertos parámetros, como la longitud cervical o marcadores bioquímicos pueden ser útiles para detectar a pacientes que tienen alto riesgo de tener un PP, o en cierto modo, las pacientes que han empezado con el síndrome, pero no manifiestan ningún criterio clínico. Una vez detectadas estas pacientes se podría hacer uso de

diferentes métodos preventivos, como serían el cerclaje cervical o la progesterona. Esta es la prevención en la que se centran actualmente todos los profesionales, para detectar a las pacientes asintomáticas, antes de que aparezcan las contracciones y se conviertan en pacientes sintomáticas.

- Prevención terciaria: se produce cuando ya han aparecido los síntomas de la enfermedad, en este caso, cuando ya han aparecido las contracciones y las gestantes son diagnosticadas de amenaza de parto prematuro con modificaciones cervicales. Se centra en mejorar la supervivencia y complicaciones neonatales.

1.5.1. Progesterona

Los progestágenos se producen por el propio organismo “progesterona natural” o pueden ser elaborados en un laboratorio “hormona sintética” o progestina. La función principal de la progesterona es mantener el embarazo, promueve la relación del útero y posee actividad antiinflamatoria (*Jhon M Eisenberg, 2013*). Por lo descrito anteriormente su uso podría ayudar a prevenir el parto antes de término. Se pueden administrar en gel (cápsulas o supositorios) que se aplican en la vagina, inyección o pastillas, esta última es menos usual (*Manuck TA, 2017*).

El año 1956 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos “FDA” aprobó el caproato de hidroxiprogesterona 17-alfa (17-OHPC) bajo el nombre comercial de Delalutin, inicialmente siendo utilizada para tratar los desórdenes menstruales, el cáncer uterino y el aborto espontáneo (*Manuck TA, 2017*). Solo hasta el año 1960 se realizaron investigaciones sobre la prevención del parto y no fue hasta que la red de unidades de medicina materno fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en EE. UU., realizó un gran ensayo controlado

aleatorizado multicéntrico en el que Meis (*Meis et al., 2003*), asignaron de forma aleatoria a 463 mujeres con antecedentes del PP y que recibieron 250 mg de 17- OHPC semanal “IM” vs placebo, obteniendo una reducción del 55% en el grupo placebo y 36% en el grupo de 17- OHPC (RR $\frac{1}{4}$ 0.66; IC del 95%: 0.54-0.81), estos resultados fueron de tal importancia que llevaron a las recomendaciones del uso del 17- OHPC, hoy en día.

El uso de progesterona se ha asociado con la profilaxis del parto prematuro en mujeres que se consideran de mayor riesgo ya sea debido a un parto prematuro previo. Aunque, González-Quintero (*Gonzalez-Quintero VH et al., 2011*) encontraron que mujeres tratadas con 17- OHPC tuvieron tasas má altas de tener parto antes de las 37 semanas si tenían antecedente del PP (29.7% vs. 22.9%, $p = 0.004$) o 35 semanas (14.0% vs. 9.1%, $p = 0.004$), y 32 semanas (5.9% vs. 3.3%, $p = 0.024$).

Asimismo, la progesterona se asocia a la prevención del parto prematuro cuando por ecografía se identifica un cuello uterino corto (*Dodd JM, 2006*). Un estudio realizado por Fonseca en el año 2001, donde se combina la detección de gestantes de riesgo con la longitud del cérvix por ecografía, se obtuvo un total de 413 gestantes con cérvix corto (≤ 15 mm) de las cuales 250 decidieron participar en el estudio y fueron aleatorizadas para recibir progesterona vaginal y placebo. Mostrándose que la reducción de parto prematuro en gestantes con < 34 semanas fue del 19% para el grupo de progesterona vs el 34% para el grupo que utilizó placebo (RR: 0.56; IC 95%, 0.36 a 0.86) (*Fonseca EB et al., 2007*). En otro estudio similar, Hassan en un estudio mostró una reducción en la tasa de parto prematuro en gestantes con cérvix corto y gestación única, además de una

reducción en la morbilidad neonatal cuando usaron la progesteron vaginal en gel (90 mg) a partir de la semana 23 a la 37 (*Hassan SS et al., 2011*).

1.5.2. Cerclaje cervical

El cérvix uterino se mantiene cerrado durante todo el embarazo y su apertura puede conducir a un aborto espontáneo o al PP, pudiendo repetirse en los embarazos posteriores debido probablemente a la insuficiencia del cérvix para mantener el embarazo (*Cunningham FG, 1997*). La insuficiencia cervical (IC) se describe por Cole y Culpepper en 1658 como la dilatación del cérvix de forma indolora entre el segundo y el tercer trimestre del embarazo con membranas que protruyen hacia el conducto vaginal y posteriormente se rompen para finalmente expulsar el producto aún no maduro. Esta patología puede diagnosticarse fuera del embarazo a través de técnicas como la histeroscopia, histerosalpingografía o la prueba con dilatador de Hegar nº 8. No obstante, los resultados normales de estas pruebas no acaban por descartar una IC (*Brunner S, 1966*).

Así mismo, la literatura describe dos tipos de IC: Por un lado, **la IC anatómica** que se subdivide en dos tipos: En primer lugar, **la traumática** que ocurre en el 5% de primíparas y que han tenido antecedente de dilatación cervical. Relacionadas con trauma obstétrico como desgarros del cérvix e istmos y conizaciones con bisturí frío o con asa. En segundo lugar, **la de origen congénito** que representa el 2% de todas las IC, asociadas principalmente a pacientes primíparas y relacionadas con malformaciones del útero posiblemente causadas a tratamientos con dietilestilbestrol. Por otro lado, **la IC funcional** que se manifiesta en gestantes con antecedentes de amenaza del PP sin

traumatismo del cérvix o malformación del útero (*Fuchs F, 2017*) (*McDonald IA, 1957*).

Jaime AA (*Alfaro Alfaro J, 2001*), en un trabajo de investigación en el que describe una experiencia en el uso de cerclaje cervical (CC) propone cuatro situaciones para realizarlo: la primera es colocarlo de forma **electiva** entre las 11 y 15 ss de gestación a pacientes con antecedentes de IC, la segunda la denomina **ecográfica** y se realiza en pacientes con diagnóstico por ultrasonido o con factores de riesgo como conización, la tercera se realiza en aquellas pacientes que tienen dilatación cervical avanzada, borramiento importante y membranas rotas, denominándola de **emergencia**; por último la **transabdominal** que se realiza preferiblemente en mujeres no gestantes cuando no es posible abordarlo por vía vaginal y/o no ha tenido éxito en un embarazo anterior el CC vaginal.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (*Progresos de Obstetricia y Ginecología, 2013*) propone una clasificación en base a la indicación: El CC **indicado por historia obstétrica**, realizado en gestantes con antecedentes obstétricos, a veces realizada antes del embarazo, en segundo término, el CC **indicado por exploración ecográfica** entre las 14 y 24 semanas del embarazo y que presenta modificaciones del cérvix, en el que las membranas no protruyen por el conducto vaginal. Por último, el CC **indicado por exploración física**, realizado de forma urgente en gestantes con modificaciones cervicales y membranas que protruyen por el conducto vaginal.

Dentro de las técnicas recomendadas por la **SEGO** tenemos las siguientes:

- a) El **cerclaje transvaginal**, realizada por una sutura alrededor del cérvix con cinta de material que no es absorbible, las técnicas utilizadas son las de **Shirodkar** descrita en el año 1955 y la técnica de **Mc donald** descrita en 1957. Según la literatura no existen diferencias significativas en el uso de una u otra prueba, aunque aún existen limitaciones en los estudios y haría falta continuar investigando (*Odibo AO, 2007*).
- b) El **cerclaje transabdominal**, utilizado en gestantes donde el cerclaje transvaginal no ha sido efectivo o que la sutura por vía vaginal es complicada. La sutura se realiza en la unión cervico-itsmica (*Shirodkar VN, 1955*).
- c) La tercera denominada **cerclaje oclusivo** consiste en cerrar el orificio cervical externo mediante una sutura continua no reabsorbible reteniendo el moco cervical y evitando infecciones o ruptura de membranas (*McDonald IA, 1957*).
- d) El **cerclaje de urgencia** con membranas que protruyen en la vagina o también denominado en “**reloj de arena**”, introduciendo las membranas a la cavidad uterina. El riesgo de rutura en este procedimiento es altamente elevado (*Progresos de Obstetricia y Ginecología, 2013*).

1.5.3. Pesario Cervical

En el año 1959 Cross R (*Cross RG, 1959*), público por primera vez sobre el pesario cervical como una alternativa simple al tratamiento preventivo del PP con CC. Utilizando un pequeño anillo de baquelita (Primera sustancia plástica totalmente sintética, creada en 1907) alrededor del cérvix del útero, con el objetivo de controlar la IC. El anillo se mantuvo hasta una semana antes del término del embarazo. Además del

anillo las pacientes fueron tratadas de rutina para el aborto, sus resultados fueron alentadores, de los 13 casos tratados con pesario. Obtuvo dos fracasos, 8 embarazos que llegaron a término y 3 continuaron bien la gestación.

El pesario es un anillo de silicona flexible y que presenta una curvatura hacia arriba, es utilizado en la prevención del parto prematuro, su efecto recae en su capacidad para apoyar el cuello del útero. De este modo, alarga el cérvix y cambia el ángulo útero cervical dirigiéndolo hacia su lado más posterior, cerrándolo y brindándole rigidez, además disminuye el contacto de las membranas con la vagina, preservando su integridad. La inserción es sencilla y se facilita aplicando cremas que no dañen la flora natural. Arabin B (*Arabin B, 2003*), en el año 2003 observó una disminución en la tasa de partos prematuros en embarazos únicos y múltiples. Concluyó que el pesario puede ser un tratamiento preventivo de bajo costo en pacientes con riesgo de parto prematuro espontáneo.

El mecanismo preciso es desconocido, pero el mecanismo físico podría asociarse a la creación de una barrera inmunológica entre los espacios corioamniótico-extraovular y la flora microbiana vaginal (*Cross RG, 1959*).

Una revisión Cochrane indicó que el pesario cervical es una estrategia adecuada en la prevención del PP en pacientes de riesgo, estableciendo que aún se necesita una mayor cantidad de estudios prospectivos y aleatorizados para evaluar su utilidad (*Abdel-Aleem H, 2010*).

El primer ensayo clínico prospectivo y aleatorizado para evaluar la utilidad del pesario fue el “Pesario Cervical para la prevención del Parto Prematuro (PECEP)”, donde 385

mujeres con cérvix corto aceptaron participar en el estudio, a quienes se les asignó el pesario de manera aleatoria en torno a la semana 23 de gestación hasta la semana 37, observando que la tasa de parto prematuro espontáneo antes de la semana 34 de gestación, fue significativamente más alto en el grupo de manejo expectante 27% vs. el grupo pesario 6%, concluyendo que es un método barato, seguro y eficaz para la prevención del PP en poblaciones adecuadamente seleccionadas de riesgo (*Goya M et al., 2012*). Otros estudios posteriores han confirmado estos resultados (*Alfirevic Z, 2013* y *Saccone G, 2017*).

Sin embargo, otros estudios finalizados antes de completar el tamaño muestral necesario para observar diferencias en la tasa de PP, no han encontrado beneficios para el pesario. no han confirmado estos resultados (*Hui S, 2013* y *Dugoff L, 2018*). Asimismo, otro estudio con el tamaño muestral completo no encontró diferencias en el PP entre el grupo pesario y el control (*Nicolaidis K, 2016*).

Factores como la diferente tasa de retirada de pesario, el tipo de seguimiento de las pacientes incluyendo la monitorización de la longitud cervical en las pacientes portadoras de pesario, el uso concomitante de progesterona en estas pacientes, así como otros factores pronósticos por determinar aún, explicarían la diferencia en los resultados de estos estudios.

Es por ello que se plantea la posibilidad de utilizar un biomarcador como factor pronóstico del uso del pesario en gestantes asintomáticas. Se plantea utilizar la alfa microglobulina placentaria – 1, que destaca por su alto valor predictivo positivo, sensibilidad, pero sobretodo su alto valor predictivo negativo.

1.6. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El PP es la principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad neurológica a corto y largo plazo manifestándose en discapacidades relacionadas con el aprendizaje, problemas visuales y auditivos. Se conoce que es de causa multifactorial, aunque a menudo no es identificable, por lo que es importante comprender cuales son los mecanismos que lo producen y elaborar soluciones adecuadas que permitan prevenirlo.

Asimismo, la prevención primaria es muy limitada, y la prevención terciaria del PP es actuar de manera tardía ante el problema. Es por ello que la prevención del PP se centra en la actualidad en la prevención secundaria, mediante la identificación de población de gestantes con factores de riesgo (acortamiento de longitud cervical, por ejemplo) para presentar un PP. Una vez identificado un grupo de riesgo, existe evidencia de que ciertas intervenciones como el uso de la progesterona, el cerclaje cervical y el pesario cervical, pueden reducir las tasas de PP de manera significativa. Sin embargo, en pacientes asintomáticas no se ha descrito ningún biomarcador que pueda predecir el éxito de estas intervenciones, en concreto, del pesario cervical.

En la actualidad, el estudio de biomarcadores se ha vuelto cada vez más relevante en lo que respecta a la predicción del PP y se fundamenta en la detección de esta sustancia en secreciones cervico-vaginales. Dado que aún no hay evidencia acerca de algún biomarcador preciso que brinde resultados como indicador de éxito o falla en el tratamiento preventivo con pesario cervical, se plantea el presente estudio. Tiene especial importancia en el seguimiento de esta patología y en la determinación del porcentaje de embarazadas que responde al tratamiento preventivo y que porcentaje no responde al tratamiento preventivo con pesario.

Nuestro estudio es el primero basado en el biomarcador “PAMG-1” población gestante asintomática entre la semana 18 y 22 de riesgo (acortamiento de longitud cervical), y puede aportar datos sobre la utilidad de esta proteína en relación con uno de los aspectos menos explorados en la mayoría de los estudios sobre biomarcadores, así como la posible utilidad como indicador de éxito o falla de la respuesta terapéutica con pesario cervical en la prevención del parto prematuro.

En resumen, a través de este trabajo de investigación se pretende conocer la eficacia de la proteína PAMG-1 como predictor de riesgo de PP en gestantes asintomáticas que utilizan el pesario cervical (cervix corto) entre las 18.0 a 22.6 semanas de gestación.

2. HIPÓTESIS

2.1. El test de la Alfa microglobulina Placentaria 1 (PAMG-1) (PartoSure) es un buen predictor de riesgo de parto espontáneo pretérmino en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto.

2.2. El pesario cervical no reduce la tasa del PP espontáneo en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto con un test PartoSure positivo.

2.3. El pesario cervical no reduce la tasa de morbilidad neonatal severa en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto con un test PartoSure positivo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal ha sido determinar la utilidad de la proteína Alfa Microglobulina Placentaria – 1 (PAMG-1) como predictor de riesgo de parto prematuro en gestantes asintomáticas entre las 18.0 a 22.6 semanas de gestación que usan pesario cervical.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.2.1. Analizar los resultados del test de PAMG-1 antes y después de la inserción del pesario cervical: pre-pesario, 1 semana post-inserción del pesario, y posteriormente cada 2 semanas hasta el parto o hasta la semana 37 de gestación.

3.2.2. Evaluar los resultados perinatales en gestantes con pesario cervical según los valores de PAMG-1.

3.2.3. Comparar la tasa de morbilidad severa entre gestantes positivas y negativas para PAMG-1.

4. MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Estudio Observacional Prospectivo de factibilidad para evaluar una prueba diagnóstica en una población de riesgo de PP.

4.2. Población de estudio

La población corresponde a embarazadas asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas con una longitud de cérvix menor a 25 mm portadoras del pesario cervical, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona durante el periodo Septiembre de 2016 a Septiembre de 2018.

4.3. Criterios de exclusión

Pacientes que presentan ruptura prematura de membranas fetales, sospecha de placenta previa, cerclaje cervical, menores de 18 años, malformación fetal, patología materna severa, embarazo gemelar.

4.4. Tamaño muestral

Se plantea un estudio de factibilidad ya que se desconoce el número de test positivos que se obtendrán en esta población, ya que no hay datos en la literatura sobre el test PartoSure en esta población en concreto. Se ha estimado evaluar el número de casos incluidos por dos años en el centro, de manera que se puedan comparar los casos con resultado positivo frente a los casos negativos.

4.5. Variables y operacionalización de variables

4.5.1. Variables dependientes o de resultado

a) Variables dependientes o de resultado primaria:

Resultado del test PAMG-1 antes de la inserción del pesario cervical.

Resultado del test PAMG-1 después de la inserción del pesario cervical: 1 semana post-inserción, y luego quincenal hasta el parto o hasta la semana 37 de gestación.

Edad gestacional al nacimiento: la edad gestacional al nacimiento va desde el primer día del último ciclo menstrual hasta la fecha actual. Será expresada en semanas completas.

b) Variables de resultado secundarias:

Variables de resultado neonatales:

- **Puntaje de Apgar:** es la primera valoración que se realiza al recién nacido y sirve para saber el estado físico, así como para determinar cualquier necesidad inmediata del recién nacido. Se anotará el Apgar a los 5 minutos y será expresada en números.
- **Peso al nacer:** Peso del recién nacido inmediatamente después de su nacimiento expresada en gramos (gr.).
- **Talla al nacer:** Talla del recién nacido inmediatamente después de su nacimiento expresada en centímetros (cm.)
- **Restricción del crecimiento fetal:** término que describe el retraso del crecimiento del feto por debajo del percentil 10 esperado para la respectiva edad gestacional.

- **Estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales:** a menudo, los recién nacidos que necesitan cuidados médicos intensivos ingresan en un área especial del hospital denominada Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). En caso de admisión a la UCI neonatal se anotará la fecha de alta de la unidad bien sea acompañado con la madre o a una unidad intermedia.
- **Morbilidad neonatal severa:** son las patologías propias del recién nacido prematuro, esta es una variable cualitativa nominal y entre ellas tenemos a:
 - **Enterecolitis necrotizante (ECN):** Es una enfermedad que produce inflamación del intestino (tejido del cólon, en el intestino grueso) de los recién nacidos, es de carácter grave ya que daña el tejido del cólon y en ocasiones de manera irreversible (*Obladen M, 2009*). Suele acompañarse con síntomas como distensión abdominal, vómitos biliares y heces con sangre pudiendo llegar hasta el shock séptico, coagulación intravascular diseminada, peritonitis y perforación intestinal. Es de causa desconocida y afecta principalmente a recién nacidos prematuros, sobretodo aquellos que pesan menos de 1,500 gr (*QUAISER K, 1953*).
 - **Hemorragia intreventricular (HIV):** Es la forma más frecuente de hemorragia intracraneal del recién nacido y puede causar la muerte en lactantes de bajo peso al nacer. Su estudio cobra importancia debido a su alta incidencia, gravedad del cuadro que presenta, y por las complicaciones y secuelas (*Armstrong D, 1974*). Según algunos autores existe una tendencia a la disminución debido probablemente a los esfuerzos que se realizan para disminuir las tasas de

prematuridad. Esta patología se origina en la matriz germinal, situada en los ventrículos laterales, causando una lesión que sangra y que luego produce una ruptura en el ventrículo lateral (*Volpe JJ, 1989*).

- **Displasia broncopulmonar (DBP):** La definición del consenso del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) la presenta como la necesidad de O₂ suplementario en el recién nacido pretérmino al menos de 28 días, y se clasifica en leve, moderada o grave según las necesidades de O₂ o de soporte ventilatorio en una evaluación posterior. Tanto la ventilación mecánica como el oxígeno podrían interferir con el desarrollo normal de los alveolos (*jobe AH, 2001*) (*Pérez Tarazona S et al., 2016*).
- **Leucomalacia periventricular (LPV):** La LPV es una lesión producida por un proceso hipóxico-isquémico, relacionada con el gran prematuro, el diagnóstico se realiza a través de neuroimagen inicialmente con ecografía transfontanelar y la resonancia magnética y posteriormente para valorar la afectación con resonancia magnética y TC craneal (*Campistol Plana J, 1996*). Existen otras patologías que favorecen la hipoxia y por consiguiente la LPV como por ejemplo la toxemia del embarazo, membrana hialina, conducto arterioso persistente. La ausencia de autorregulación del flujo sanguíneo del cerebro y una intensa actividad metabólica, son factores que también favorecen la aparición de LPV (*Murgo S et al, 1999*).

4.5.2. Variables independientes

a) Variables sociodemográficas:

- **Edad materna:** La edad será expresada agregando la fecha completa del nacimiento (dd/mm/aaaa).
- **Etnia:** Se seleccionará la etnia de acuerdo con la declaración de la etnicidad del paciente (por definición y de acuerdo con la declaración de herencia étnica de la UNESCO, la mayoría de las etnias deben encajar en alguna de estas categorías).
 - 1=Caucásico Indo-Ario (blanco).
 - 2=Africano Afro-Americano, Afro-Europeo, Caribeño.
 - 3=Hispano (latino).
 - 4=Amerindio.
 - 5=Oriental.
 - 6=Semítico, Arabe.
 - 7=Polinesio, Islas del pacífico.
 - 8=Indio, Pakistani.
 - 9=Otros.
- **Tabaquismo:** Se refiere al consumo de tabaco, operacionalizado categóricamente.

Estratificado en:

- Ninguno.
- <10 cig./día.
- >10 cig./día.

- **Antecedentes obstétricos:**

- **Peso previo al embarazo:** Peso al ingreso expresado en kilogramos (kg).
- **Gravidez:** Número de gestaciones (incluyendo la actual). Sin importar la forma de terminación, expresada en números.
- **Paridad:** Número de partos (sin incluir el actual), expresada en números.
- **Partos a término:** Partos a término producidos antes del embarazo actual expresado en números.
- **Pretérmino:** Partos pretérmino producidos antes del embarazo actual expresado en números.
- **Aborto espontáneo:** Cantidad de abortos espontáneos producidos antes del embarazo actual expresado en números.
- **ILE:** Interrupción legal del embarazo expresada en números.
- **Infección materna:** Se refiere a las infecciones bacterianas o infecciones localizadas que se han adquirido durante el embarazo.
 - Infecciones urogenitales.
 - Corioamnionitis.
 - Enfermedad periodontal.

b) Variable relativa al test PartoSure: Se refiere al resultado positivo (presencia) o negativo (ausencia) de la proteína PAMG-1 por encima del umbral basal a través de un test de inmunoensayo que emplea anticuerpos monoclonales conocido como “PartoSure®Test”.

c) Variables relativas a la longitud del cérvix: la variable longitud cervical es una variable continua y se refiere a la medición de la longitud del cérvix a través del ultrasonido transvaginal, en donde un cérvix ≤ 2.5 cm se definió como cérvix corto y un cérvix no corto aquel con una longitud mayor a 2.5 cm.

4.6. Procedimientos

4.6.1. Consentimiento Informado

- A las mujeres a las que se les ofrece colocar el pesario cervical se les entregó un folleto informativo y consentimiento informado acerca de la determinación de partosure en secreción vaginal. (*Apéndice 1*).

4.6.2. Pacientes con cérvix acortado

- Las pacientes con longitudes cervicales ≤ 25 mm fueron citadas en la Clínica de Parto Prematuro (CPP) en la semana 22 de su gestación.
- En esa visita se realizó nuevamente una ecografía transvaginal, y los casos en los que el cervix es mayor de 25 mm fueron excluidos del estudio. Si el cervix era ≤ 25 mm se le facilitaba a la paciente información complementaria sobre el estudio (*Apéndice 2*) y, si estaba de acuerdo en participar, se le pedía que firmara el consentimiento informado para participar en el estudio. (*Apéndice 3*).
- Posteriormente se les realizaban cultivos microbiológicos vaginales y endocervicales, y, si había evidencia visual de infección vaginal se le prescribía el tratamiento apropiado. Si la paciente presentaba infección

vaginal en las visitas sucesivas, el pesario no se retiraba, únicamente se prescribía el tratamiento correspondiente.

- Determinación de partosure previa a la colocación del pesario cervical.
- Determinación de partosure a la semana de la colocación del pesario cervical.

4.6.3. Seguimiento:

Se realizó el seguimiento en la Clínica de Parto Prematuro (CPP): visita mensual (*Apéndice 4*) hasta el parto o hasta las 37 semanas de gestación, cuando se retira el pesario. Se realizaban las siguientes observaciones:

- Ecografía abdominal para valorar biometrías fetales y visita rutinaria de control prenatal.
- Determinación mensual de partosure hasta la semana 37, o antes si parto.

4.7. Plan y estrategia de análisis

Las variables continuas con distribución normal se han comparado cuantitativamente y la significancia (P valor) se ha obtenido utilizando la T de Student, y para las variables cualitativas se ha utilizado el χ^2 .

Se ha realizado un análisis univariante del que se han obtenido las Odds brutas con intervalos de confianza al 95%. De las variables significativas se ha realizado un análisis multivariante de regresión logística de las cuales se han obtenido Odds Ratios ajustadas con intervalos de confianza al 95%.

4.8. Consideraciones éticas

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética para Ensayos Clínicos del Hospital Vall d'Hebron el 8 de Marzo de 2015. Toda la información ha sido protegida de acuerdo con los procedimientos de almacenamiento de datos. Por ello, durante el estudio se han seguido las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y la normativa legal sobre confidencialidad de los datos (Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal [LOPD]).

Faltan parámetros necesarios o son incorrectos.

5. RESULTADOS

La población del estudio incluye 144 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. A cada paciente se le realizó el test PartoSure previo a la inserción del pesario cervical, el riesgo del PP se comprobó a través de la clínica y ultrasonografía transvaginal.

Para el control de las gestantes fueron citadas a los 7 días y luego cada 2 semanas hasta la semana 37 de gestación o el momento del parto. Tras la aplicación del test PartoSure, se obtuvo un grupo de 15 pacientes con el resultado positivo y otro grupo de 129 pacientes con el resultado negativo. Durante el estudio se cumplieron los datos sociodemográficos, de recogida de información de la muestra, así como de antecedentes médicos e información del parto.

5.1. Características demográficas

Tabla 1: Variables sociodemográficas según la presencia o ausencia de PAMG-1.

	Partosure Negativo (n=129)	Partosure Positivo (n=15)	P
Etnia			0.565
Caucásica	109 (84.5%)	12 (80.0%)	
Latina	13 (10.1%)	3 (20.0%)	
Negra	3 (2.3%)	0	
SE asiático	4 (3.1%)	0	
Fumadora	29 (22.5%)	3 (20.0%)	1.000
Parto prematuro previo	6 (4.7%)	0	1.000
Nulípara	46 (35.7%)	8 (53.3%)	0.181
Edad	31 (18-45)	32 (25-41)	0.194
IMC	24.5 (21.0-35.2)	24.3 (21.8-31.9)	0.231
Longitud cervical	18.3 (6.5-25)	13.4 (8.7-17.0)	0.001
Edad gestacional	20.0 (18-22)	20 (19-21)	0.476

*variables cuantitativas (expresado en mediana y rango); ** variables cualitativas (expresado en número de pacientes y porcentaje) ***IMC calculo de $\text{Peso}/(\text{Talla})^2$

La **tabla 1** refleja las características sociodemográficas de las pacientes con PartoSure negativo vs. PartoSure positivo. En lo que respecta a la etnia, se puede ver que el porcentaje de embarazadas de raza caucásica fue alto para ambos grupos PartoSure positivo y negativo de 80% (n=12), 84.5% (n=109) respectivamente. Mientras que, la media de la edad en el momento de la inclusión al estudio fue para el grupo positivo y negativo de 31 (18 – 45) y 32 (25 – 41) años respectivamente. Tampoco se observaron diferencias significativas respecto al hábito de fumar, el 20% de embarazadas con PartoSure positivo fumaba >10 cig./día. y el 22.5% de embarazadas con PartoSure negativo también era fumadora.

En cuanto a los antecedentes obstétricos: El parto prematuro previo se presentó en el 4.7% (n=6) de embarazadas con PartoSure negativo siendo mayor que el grupo con resultado positivo (n=0), el cual no presentó el antecedente obstétrico, este resultado no fue estadísticamente significativo. El índice de masa corporal (IMC) tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Cabe resaltar que la medición de la longitud del cérvix (UTV) realizada a la totalidad de las embarazadas, fue significativamente superior para el grupo PartoSure negativo, mostrando una mediana de 18.3 mm respecto del grupo PartoSure positivo que fue de 13.4 mm.

Respecto a la edad gestacional no se mostraron diferencias al momento de ingresar al estudio, obteniendo una mediana de 20 semanas en ambos grupos.

5.2. Resultados Obstétricos y neonatales inmediatos

Respecto a la **tabla 2**, compara los resultados entre las variables obstétricas y la ausencia o presencia de PAMG-1.

Tabla 2: Variables de resultado obstétricas y neonatales según la presencia o ausencia de PAMG-1.

	Partosure Negativo (n=129)	Partosure Positivo (n=15)	P
APP	48 (37.2%)	15 (100%)	<0.001
Días de Ingreso por APP	5.5 (3.3–10.0)	12.0 (5.0–27.0)	0.049
RPM	9 (7.0%)	3 (20%)	0.119
EG de RPM	30 (29.3–30.9)	28.7 (28.7-28.7)	0.010
CELESTONE	63 (48.8%)	15 (100%)	<0.001
NEUROPROTECCION > 4H	15 (11.6%)	9 (60%)	<0.001
CORIOAMNIONITIS	3 (2.3%)	9 (60%)	<0.001
Parto a las 34s	21 (16.3%)	12 (80%)	<0.001
Parto espontáneo 34esp	18 (14%)	12 (80%)	<0.001
Parto a las 37s	39 (30.2%)	15 (100%)	<0.001
Parto espontáneo 37esp	30 (23.3%)	15 (100%)	<0.001
EG Parto	37.2 (36.6-39.0)	30.6 (29.4–33.1)	<0.001
Tipo de Parto			0.498
Eutócico	84 (65.1%)	9 (60%)	
Instrumentado	6 (4.7%)	0 (0%)	
Cesárea	36 (28%)	6 (40%)	
Peso al nacer	2780 (2245-3260)	1360 (1130-1750)	<0.001
pH arterial	7.22 (7,17-7.31)	7.33 (7,22-7.38)	0.008
pH venoso	7.34 (7,29-7.36)	7.31 (7,26-7.35)	0.368
Apgar 1 min	9 (8-9)	7 (3-7)	<0.001
Apgar 5 min	10 (9-10)	8 (6-9)	<0.001
Apgar 10 min	10 (10-10)	9 (8-10)	0.001

La amenaza de parto prematuro (APP) se presentó en el 37.2% de las embarazadas con resultado negativo respecto del grupo con el test positivo presentándose en el 100% de los casos, esta diferencia fue estadísticamente significativas ($p=0.001$). Del mismo modo, el número de días de ingreso mostró diferencias significativas observando que el

grupo con test negativo presentó una media de 5.5 días y el grupo con test positivo tuvo una media de 12 días, siendo superior para este último. Se observó también una diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional en la que se produjo la RPM entre ambos grupos: la edad gestacional fue inferior (28 semanas) en el grupo PartoSure positivo frente al grupo PartoSure Negativo (30 semanas).

En cuanto al uso de corticoides se describe para ambos grupos y se observa que el 48.8% de las embarazadas con PartoSure negativo recibió tratamiento para maduración pulmonar respecto del 100% de embarazadas con PartoSure positivo, este resultado fue estadísticamente significativo.

Del mismo modo, el uso de la neuroprotección >4H, fue menor y estadísticamente significativo en el grupo de embarazadas con test PartoSure negativo respecto del grupo positivo (11.6% vs. 60%).

La corioamnionitis también nos mostró que fue estadísticamente significativa y menor para el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (2.3% vs. 60%).

Como se puede observar en la tabla, el parto ocurrido <34 semanas fue significativamente superior en el grupo PartoSure positivo respecto del grupo PartoSure negativo (80% vs. 16.3%), manteniéndose esta correlación en el parto espontáneo <34 ss (80% vs. 14%). Asimismo, el parto ocurrido <37 semanas se mostró significativamente superior en el grupo PartoSure positivo respecto del grupo PartoSure negativo (100% vs. 30.2%), la misma correlación se encontró para el parto espontáneo <37 ss en el grupo PartoSure positivo respecto del negativo (100% vs. 23.3%). Se describió el tipo de parto en ambos grupos, encontrando que la prevalencia de parto eutócico fue superior respecto del parto instrumentado y cesárea, sin diferencias entre ambos grupos. El parto eutócico para el grupo PartoSure negativo y positivo fue del

65.1%, 60% respectivamente. La cesárea fue el segundo tipo de parto que más se presentó en el grupo negativo y positivo del 28%, 40% respectivamente. Casi el 5% de pacientes del grupo PartoSure negativo tuvieron un parto instrumentado, no presentándose en el grupo PartoSure positivo.

En cuanto a los resultados neonatales, se observa una diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacer entre los grupos: para el grupo PartoSure negativo fue una mediana de 2780 gr. “considerado como normopeso” (OMS) con respecto al grupo PartoSure positivo que presentó una mediana de 1360 gr. “considerado como muy bajo peso” (OMS). En cuanto al estado al nacer, el pH arterial no mostró una diferencia significativa en la mediana para el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (7.22 vs. 7.33). El test de Apgar fue observado al primer minuto, a los 5 m y a los 10 m siendo ligeramente mayor y estadísticamente significativo para el grupo PartoSure negativo (9, 10, 10) respecto del grupo PartoSure positivo (7, 8, 9), todos se encontraron dentro de los rangos clasificados como normales (Asociación Española de Pediatría).

5.3. Morbilidad neonatal

En la **tabla 3** se ilustran las complicaciones neonatales: La hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (ECN) fueron significativamente inferiores en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo. Como se puede observar la enfermedad de membrana hialina (HMD) fue significativamente inferior en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (9.3% vs. 40%). No se encontraron diferencias en la taquipnea transitoria entre ambos grupos, pero si se encontraron diferencias significativas en el síndrome de distrés respiratorio (SDR)

(2.3% vs. 20%) y la displasia broncopulmonar (DBP) (2.3% vs. 20%) para el grupo PartoSure negativo y positivo respectivamente. Con relación a la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) se observó una diferencia significativamente inferior en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (0% vs. 50%) respectivamente.

Tabla 3: Variables de morbilidad según la presencia o ausencia de PAMG-1.

	Partosure Negativo (n=129)	Partosure Positivo (n=15)	P
HIV	0 (0%)	3 (20%)	0.001
NEC	9 (7%)	15 (100%)	0.001
TAQUIPNEA TRANSITORIA	9 (7%)	3 (20%)	0.125
MEMBRANA HIALINA	12 (9.3%)	6 (40%)	0.005
RDS	3 (2.3%)	3 (20%)	0.017
DBP	3 (2.3%)	3 (20%)	0.017
SURFACTANTE	6 (4.7%)	3 (20%)	0.059
ECMO	0 (0%)	3 (50%)	0.002
IOT	3 (2.3%)	3 (50%)	0.036
CPAP	21 (16.2%)	12 (80%)	0.001
O2	21 (16.2%)	9 (60%)	0.001
RETINOPATIA	3 (2.3%)	3 (20%)	0.017
Sepsis	0 (0%)	3 (20%)	0.001
IOT HORAS	30 (30-30)	120 (120-120)	0.025
CPAP HORAS	48 (24-120)	96 (33-785)	0.173
O2 HORAS	96 (72-576)	336 (312-1080)	0.024
DIAS UCI	0 (0.0-6.0)	30 (21-34)	<0.001
DIAS INGRESO	2 (2.0-75.5)	30 (21-34)	<0.001

La intubación orotraqueal (IOT) presentó una diferencia significativa y se realizó en el 50% (n=3) de los pacientes pediátricos del grupo PartoSure positivo, mientras que el 2.3% (n=3) de pacientes con madres del grupo PartoSure negativo, necesitó ser intubado. Del mismo modo, el 80% (n=12) de pacientes pediátricos que pertenecían al

grupo PartoSure positivo hicieron uso del Cpap (Continuis Positive Airway Pressure) y el 16.2% (n=21) de pacientes pediátricos que pertenecían al grupo PartoSure negativo necesitó el Cpap, esta diferencia fue estadísticamente significativa. Asimismo, el uso de oxígeno fue superior y estadísticamente significativo en el grupo PartoSure positivo respecto del grupo PartoSure negativo (60% vs. 16.2%). La retinopatía mostró ser inferior, estadísticamente significativa, en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (2.3% vs. 20%). La sepsis neonatal se presentó en el 20% de pacientes pediátricos de madres con un test positivo respecto del grupo con test negativo que no presentó ningún caso, este resultado fue estadísticamente significativo. Asimismo, los recién nacidos de madres del grupo PartoSure positivo permanecieron una media de 30 días en la unidad de cuidados intensivos (UCI) respecto del grupo de recién nacidos de madres con test negativo que no fueron internados en la UCI, este resultado fue estadísticamente significativo. Por último, el grupo de recién nacidos de madres del grupo PartoSure positivo presentó una media superior de días ingresados respecto del grupo de recién nacidos de madres del grupo PartoSure negativo (30 vs. 2), este resultado fue estadísticamente significativo.

5.4. Resultados de PartoSure y predicción

Se incluyeron en el análisis el test de Partosure realizado antes y una semana después de la colocación del pesario cervical. No hubo variaciones en el resto de monitorización de PartoSure, pero si hubo un descenso progresivo del número de casos de partosure positivo (por parto pretérmino) que imposibilita el análisis adecuado. Es por ello que se incluyen estos dos puntos: partosure antes y 1 semana después de la colocación del pesario.

Tabla 4: Valores predictivos antes de la inserción del pesario cervical para el parto <34 ss, <37 ss y parto espontáneo <34 ss, <37 ss.

	N	TD	TFP	VPP	VPN
Parto < 37s	54	27.8%	0%	100%	69%
Parto < 34s	33	36.4%	2.8	80%	83.3%
Parto < 37s espontáneo	45	33.3%	0%	100%	76.2%
Parto < 34s espontáneo	30	40.0%	2.7%	80%	85.7%

Tabla 5: Valores predictivos después de la inserción del pesario cervical para el parto <34 ss, <37 ss y parto espontáneo <34 ss, <37 ss.

	N	TD	TFP	VPP	VPN
Parto < 37s	36	25%	0%	100%	74.3%
Parto < 34s	15	60.0%	0%	100%	94.3%
Parto < 37s espontáneo	30	30%	0%	100%	80%
Parto < 34s espontáneo	15	60.0%	0%	100%	94.3%

Fueron evaluadas un total de 144 gestantes con la prueba rápida PartoSure con el fin de detectar la presencia o ausencia de la PAMG-1 en mujeres portadoras de Pesario cervical, antes y una semana después de la inserción del tratamiento preventivo. Aquí se muestran la tasa de detección (TD), la tasa de falsos positivos (TFP), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) para el parto <34 semanas y <37 semanas, así como para el parto espontáneo <34 semanas y <37 semanas de gestación.

La presencia de PAMG-1 < 34 semanas previo a la inserción del pesario cervical mostró un VPP, VPN de 80%, 83.3% respectivamente; después de la inserción se observó un aumento del VPP, VPN de 100%, 94.3% respectivamente. Asimismo, el parto espontáneo <34 semanas mostró un VPP de 80.0% y un VPN de 85.7%, después de la

inserción del pesario cervical mostró un incremento en el VPP mostrando un valor de 100% y un VPN de 94.3%, respectivamente.

En relación con el parto <37 semanas previo a la inserción del pesario se mostró un VPP, VPN de 100%, 69% respectivamente; después de la inserción se observó que el VPP se mantuvo igual y el VPN aumentó a 74.3%. En cuanto al parto espontáneo <37 semanas previo a la inserción del pesario se observó un VPP, VPN de 100%, 76.2% respectivamente. No obstante, posterior a la inserción del pesario el VPP no tuvo variación y el VPN aumentó mostrando un valor del 80%.

En el análisis multivariante, el resultado del PartoSure se mantuvo como factor de riesgo independiente de la longitud cervical al inicio.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio, que era comprobar si el PartoSure puede predecir el riesgo de PP en las gestantes asintomáticas de 18-22 semanas portadoras de pesario cervical, se ha confirmado. Todas las pacientes con PartoSure, tuvieron un parto pretérmino espontáneo antes de las 37 semanas; y el 80% de las gestantes con PartoSure positivo tuvieron un parto espontáneo antes de las 34 semanas. Así el test PartoSure antes de la inserción del pesario presentaba un VPP de 80%, y VPN 83.3%; para el parto espontáneo <34 semanas se obtuvo un VPP de 100%, y VPN 69%; para el parto espontáneo <37 semanas un VPP de 100%, y VPN 76.2%. No hubo variación en el PartoSure tras 1 semana de colocación del pesario. Por otro lado, para el PartoSure 2 un VPP, VPN de 100%, 94.3% respectivamente; para el parto <34 ss y se obtuvieron los mismos resultados para el parto espontáneo <34 ss. Un VPP, VPN de 100%, 74.3% respectivamente; para el parto <37 ss y un VPP, VPN de 100%, 80% respectivamente; para parto espontáneo <37 ss.

En cuanto a las características demográficas, cabe destacar que no hubo diferencias en las características del grupo, excepto en la longitud cervical, que fue significativamente más corta en el grupo PartoSure positivo. Sin embargo, en el análisis de regresión multivariante, el test de PartoSure positivo se mantuvo como factor de riesgo independiente de la longitud cervical, lo que permitiría integrar este biomarcador en el pronóstico de este grupo de pacientes.

En cuanto a los resultados obstétricos, las pacientes con PartoSure positivo tuvieron peores resultados incluyendo la amenaza de parto prematuro (APP), que mostró diferencias significativas entre los grupos. En el grupo PartoSure negativo la APP

estuvo presente en el 37.2% frente al 100% de las embarazadas del grupo PartoSure positivo. La estancia media de ingreso por APP también fue superior en el grupo PartoSure positivo, de 12 días respecto del grupo con test negativo que presentó una estancia media de 5.5 días, asociación estadísticamente significativa ($p=0.049$). Así ocurre con el resto de las complicaciones obstétricas, como es la edad gestacional de RPM, la corioamnionitis, que se han detallado en los resultados.

Como consecuencia de estas complicaciones gestacionales en el grupo de PartoSure positivo, se produce en mayor medida la necesidad de administrar corticoides y neuroprotección. Las dificultades respiratorias propias del recién nacido prematuro se manifiestan por ausencia de surfactante, por un desarrollo pulmonar incompleto y un inadecuado intercambio gaseoso. En nuestro estudio se observó una diferencia significativa entre grupos, el uso de celestone fue menor en el grupo de embarazadas con PartoSure negativo respecto del grupo con PartoSure positivo (48.8% vs 100%; $p < 0.001$). Es importante mencionar que los corticoides cumplen una función principal acelerando la maduración pulmonar, reduciendo la mortalidad y morbilidad respiratoria en el nacimiento. Una revisión Cochrane realizada por Roberts D (*Roberts D, 2017*) que incluyó 300 estudios (7774 mujeres y 8158 lactantes) encontró una asociación entre el tratamiento con corticoides prenatales de un solo ciclo y una reducción de los resultados adversos de la prematuridad. Con respecto a la neuroprotección >4 h, debemos recalcar que las secuelas que producen mayor impacto son las de tipo neurológico y la prevalencia oscila entre 2-2.5 casos por cada mil nacidos vivos (*Winter S, 2002*). La literatura indica que la administración de sulfato de magnesio reduce significativamente la probabilidad de desarrollar parálisis cerebral, así como el pinzamiento tardío del cordón umbilical (*Jao AC, 1974; Hofmeyr GJ, 1988*) y la administración antenatal y

postnatal de N-acetilcisteína (*Jenkins D, 2016*). Los resultados de nuestro estudio muestran diferencias entre los grupos, la neuroprotección fue significativamente menor en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (11.6% vs. 60%) ($p < 0.001$).

A pesar del manejo obstétrico y de las medidas de prevención terciaria (tocolisis, neuroprotección, corticoides, ...) debemos destacar que se observaron diferencias significativas entre los grupos, con una media de edad gestacional del parto fue superior en el grupo PartoSure negativo respecto del grupo PartoSure positivo (37.2 ss y 30.6 ss) con una p significativa < 0.001 . Asimismo, un 14% ($n=18$) de pacientes con PartoSure negativo presentaron parto espontáneo < 34 semanas frente al 80% ($n=12$) de pacientes del grupo PartoSure positivo. Del mismo modo, un 30.2% ($n=39$) de pacientes con PartoSure negativo presentaron parto espontáneo < 37 semanas frente al 100% ($n=15$) del grupo PartoSure positivo. Con relación al peso se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en el momento del nacimiento, el promedio de peso para los recién nacidos del grupo PartoSure negativo fue superior respecto del grupo PartoSure positivo (2780 gr. vs. 1360 gr, $p < 0.001$). Asimismo, el apgar al minuto, a los 5 m y 10 m fue superior a 7 (Catalogado como normal) para ambos grupos siendo ligeramente superior en el grupo PartoSure negativo (9, 10, 10 vs. 7, 8, 9). Estos resultados perinatales podrían estar relacionados con el peso al nacer y mostrarían una relación proporcional, a mayor peso mejor apgar, aunque en ambos grupos los resultados obtenidos son catalogados como adecuados.

A pesar de la administración de corticoides y neuroprotección, los resultados neonatales son peores en el grupo PartoSure positivo, debido a la elevada tasa de prematuridad de

este grupo. La morbilidad neonatal severa se vió reflejada por la tasa de hemorragia intraventricular ocurriendo en el 20% de embarazadas con PartoS sure positivo con respecto al grupo PartoS sure negativo en donde no se presentaron casos. La enfermedad de membrana hialina se presentó en el grupo PartoS sure negativo y positivo en el 9.3%, 40% respectivamente, el síndrome de distrés respiratorio presentó una tasa del 20% (n=3) en el grupo PartoS sure positivo y fue superior al 2.3% (n=3) de embarazadas con PartoS sure negativo, con respecto a la displasia broncopulmonar obtuvimos los mismos porcentajes, los datos expresados anteriormente presentaron una asociación estadísticamente significativa. Además, se encontró una diferencia significativa en ambos grupos para los días ingresados en UCI, los pacientes del grupo PartoS sure negativo no necesitaron ser ingresados en UCI frente a un promedio de 30 días para el grupo PartoS sure positivo. Asimismo, el promedio de días que requirieron ser ingresados también mostró diferencias significativas, el grupo PartoS sure positivo presentó una media de 30 días de ingreso mientras que el grupo negativo como promedio presentó 2 días de ingreso, estos resultados fueron estadísticamente significativos.

Estos resultados han reforzado nuestro punto de vista sobre el efecto positivo del pesario cervical en la prevención del PP y del posible uso de PAMG-1 como predictor del éxito en el tratamiento preventivo con pesario cervical. Habría que plantear el uso de otra estrategia o combinarla con el pesario en aquellos casos de partosure positivo, ya que el pesario cervical en este grupo de gestantes no es eficaz en nuestro grupo de pacientes. A pesar de tratarse de un estudio de factibilidad, el hecho de haber contrastado la hipótesis inicial planteada y encontrado una asociación significativa no debida al azar, entre el parto pretérmino espontáneo (antes de las 34 y de las 37

semanas) y el Test de PartoSure positivo, nos plantea que este biomarcador podría considerarse como un biomarcador útil en las pacientes portadoras de pesario, asintomáticas, entre la semana 18 y 22 de gestación.

Nuevos estudios con un cálculo muestral adaptado a los datos que hemos observado deben ser planteados para ampliar el conocimiento y la correlación de este biomarcador con el PP en este y otros grupos de pacientes.

7. CONCLUSIONES

7.1. El test de la Alfa microglobulina Placentaria 1 (PAMG-1) (PartoSure) POSITIVO es un buen predictor de riesgo de parto espontáneo pretérmino ANTES DE LA SEMANA 34 (VPP 80%) Y ANTES DE LA SEMANA 37 (VPP 100%) en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto.

7.2. La predicción del PartoSure se mantiene a pesar de la colocación del pesario cervical (evaluación de PartoSure antes de la inserción del pesario y 1 semana después de la inserción).

7.3. El pesario cervical NO reduce la tasa del PP en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto con un test PartoSure positivo.

7.4. El pesario cervical NO reduce la tasa de morbilidad neonatal severa en gestantes asintomáticas entre las 18.0 y 22.6 semanas de gestación portadoras de pesario cervical por cervix corto con un test PartoSure negativo.

7.5. Son necesarios nuevos estudios para ampliar la evidencia acerca de este biomarcador y su predicción en el éxito/fracaso del pesario en gestantes asintomáticas portadoras de pesario por cervix corto entre la semana 18 y 22.

8. BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Aleem H, Shaaban O, Abdel-Aleem M. Pesario cervical para la prevención del parto prematuro. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.

Abehsera Davó D. Amenaza de parto pretérmino y rotura prematura de membranas pretérmino. Impacto de la amniocentesis diagnóstica en la conducta obstétrica [Tesis doctoral]. Hospital Universitario de La Paz; 2012.

ACOG Practice Bulletin N° 160 Summary: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol 2018 Jan; 131 (1):187-189.

ACOG Practice Bulletin N° 188 Summary: Prelabor Rupture of Membranes. Obstet Gynecol 2018 Jan; 131 (1):187-189.

Alfaro Alfaro J, García-León F. Cerclaje de emergencia. Experiencia en el Hospital ABC. Anales médicos 2001; 46(3):113 – 117.

Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41:146-51.

Althabe F, Carroli G, Lede R, et al. El parto pretérmino: detección de riesgo y tratamientos preventivos. Pan Am J Public Health 1999; 5(6):373-385.

Andonova I, Iliev V, Zivkovic N, Susic E, Bego I, Kotevska V. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? Prilozi 2015; 36(1): 137-43.

Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A et al. The preterm Prediction Study: Association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth: Am J Obstet Gynecol 2000; 183:662-8.

Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? J Perinat Med. 2003; 31(2):122-33.

Armstrong D, Norman MG. Periventricular leucomalacia in neonates. Complications and sequelae. *Arch Dis Child* 1974; 49(5):367–375.

Bartolucci L, Hill WC, Katz M, Gill PJ, Kitzmiller JL. Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984 May 1; 149(1):52-6.

Bascones-Martínez A, Bascones-Ilundain J, Bascones-Ilundain C. Medicina periodontal (I). Partos prematuros. *Avances en Periodoncia* [Internet] 2017 [citado 2019 mayo 18]; 29(3):99-102. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169965852017000300002&lng=es.

Bauer M, Mazza E, Nava A, Zeck W, Eder M, Bajka M, et al. In vivo characterization of the mechanics of human uterine cervixes. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr; 1101: 186–202.

Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran A, Merialdi M, Harris J. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organization* 2010; 88:31-38.

Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014; 383(9928):1549-1560.

Benford DJ, Hanley AB, Bottrill K, Oehlschlager S, Balls M, Branca F, et al. Biomarkers as predictive tools in toxicity testing the report and recommendations of ECVAM Workshop 40. *Altern Lab Anim* 2000; 28:119–31.

Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:663-71.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832):2162-72.

Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. Grupo de estudio PERISTAT. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006 May; 113(5):528-35.

Boltovskaya MN, Zaraiskii EI, Fuks BB, Sukhikh GT, Kalafati TI, Starosvetskaya NA, et al. Histochemical and clinical-diagnostic study of placental alpha 1-microglobulin using monoclonal antibodies. *Biull Eksp Biol Med.* 1991 Oct; 112(10):397-400.

Brunner S, Ulrich J. Roentgenologic changes in uterine isthmus insufficiency. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966 Sep; 98(1):239-43.

birth is low? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(12):1391–5.

Campistol Plana J, Escofet Soteras C, Póo Argüelles P. Leucomalacia periventricular: Diagnóstico retrospectivo en niños con diplejía espástica. *An Esp Pediatr* 1996; 44:553-556.

Carvajal J. Síndrome de parto prematuro y sus repercusiones *Medwave* 2003 Oct; 3(9):e1959 doi: 10.5867/medwave.2003.09.1959.

Cerclaje cervical. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2013; 56(4):218–233. doi: 10.1016/j.pog.2012.12.001.

Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong C, Howson C, Caims S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381:223-34.

Checa MJ, Vidal-Benedé MJ, Bonodo ZT, Cabezas-Peña C. Generalitat de Catalunya-Agencia de Salut Pública de Catalunya. *Indicadores de salud Materno infantil Catalunya.* 2013.

Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6(suppl 2):s125-s140.

Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011 Aug; 118(9):1042-54.

Crispi F, Llurba E, Pedrero C, Carreras E, Higuera T, Hermosilla E, et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47(6):264-71.

Crosby D, JanMiletin., Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length

Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 2:127.

Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hankins G, Clark S. Williams Obstetrics. 20th ed. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange, 1997: 579-605.

measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm

Darroch J, Woog V, Bankole A, Ashford LS. Adding it up: Costs and Benefits of Meeting the contraceptive needs of adolescents. New York: Guttmacher Institut 2016.

de Sadovsky ADI, Mascarello KC, Miranda AE, Silveira MF. The associations that income, education, and ethnicity have with birthweight and prematurity: how close are they? *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Aug 10; 42: e92.

Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 May; 24(5):659-67.

Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD004947.

Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116(10):1315-24.

Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003253.

Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51:573-579.

Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct; 183(4):799-804.

Ellington AA, Kullo IJ, Bailey KR, Klee GG. Antibody-based protein multiplex platforms: technical and operational challenges. *Clin Chem* 2010 Feb; 56(2):186–93.

Espinoza J. Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008; 54:15-21.

Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Preterm premature rupture of membranes: nutritional and socioeconomic factors. *Obstet gynecol* 2002; 100(6):1250-1256.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-469.

Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016 Apr; 21(2):68—73.

Fuchs F, Capmas P, Deffieux X, Senat M-V, Fernandez H. Técnicas quirúrgicas de cerclaje del cuello uterino. *EMC - Ginecología-Obstetricia* 2017; 53(3): 1–12.

Fuchs F, Senat MV. Review Multiple gestations and preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2016 Apr; 21(2):113-120.

Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):570-576.

Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan; 371(9606):75-84.

Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87(5 Pt 1):643-8.

Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Jhonson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study; fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87(5 Pt 1):656-60.

Gonzalez-Quintero VH, Cordova YC, Istwan NB, Tudela F, Rhea DJ, Romary LM. Influence of gestational age and reason for prior preterm birth on rates of recurrent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Sep; 205(3): 275.e1-5.

Goya M, Pratcorona L, Higuera T, Pere-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(2):205-9.

Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 May 12; 379(9828):1800-6.

Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl 1): s2. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S2.

Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol England* 19(2):191-5, 2007.

Gustavo Rencoret P. Twin pregnancy. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25(6) 964-971.

Hackney DN, Glantz JC. Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2011 Jun; 24(6):778–786.

Hadzi-Lega M, Maier JT, Helmer H, Hellmeyer L, Markova AD, Poposka A. Comparison of PAMG-1 and phIGFBP-1 Tests for the Prediction of Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017 Jan; 7(3):358-368.

Harper A. Reducing morbidity and mortality among pregnant obeses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015 Apr; 29(3):427-437.

Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Jul; 38(1):18-31.

Haut Conseil de la santé publique. Indicateurs de suivi des inégalités sociales de santé; 2013; www.hcsp.fr.

Hein M, Helmig RB, Schonheyder HC, Ganz T, Uldbjerg N. An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2001 Sep; 185(3): 586–592.

Heverhagen A, Baumann M, Raio L, Surbek D. 128: Placental alpha-microglobulin-1 in combination with transvaginal ultrasound for prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; 212(1): s81.

Hillier SL , Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS , Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 28; 333(26):1737-42.

Hofmeyr GJ, Bolton KD, Bowen DC, Govan JJ. Periventricular/intraventricular haemorrhage and umbilical cord clampings. Findings and hypothesis. *South African Medical Journal* 1988; 73:104-106.

Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135(2):158 – 163.

Howson CP, Hinney MV, Lawn JE. *Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth*, eds. March of Dimes, PMNCH, Geneva: World Health Organization 2012.6

Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013; 30:283-8.

Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowenshn R, et al. Fetal Fibronectin Improves the Accuracy of Diagnosis of Preterm Labor. *American J Obstet Gynecol* 1995 Jul; 173(1):141-145.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996; 334:567-72.

Iams JD. Preterm birth. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 4th ed. Philadelphia: Churchill and Livingstone 2002; 755-826.

Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci* 2015 Aug; 22(8):918–926.

Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011 Jan; 118(2):250–256.

Jenkins D, Wiest D, Mulvihill D, et al. Fetal and neonatal effects of N-Acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr* 2016; 168:67-76.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun; 163(7):1723-9.

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Progestágenos para prevenir el parto prematuro: Revisión de la investigación sobre el uso de progestágenos en las mujeres con riesgo. 2013 Jan 24. In: Las Guías Sumarias de los Consumidores. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126641/>

Jones SA, Challis JR. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29(3):165–168.

Kramer MS, Lydon J, Goulet L, Kahn S, Dahhou M, Platt RW, et al. Maternal stress/distress, hormonal pathways and spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013 May; 27(3):237-246.

Larma JD, Iams JD. Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(1):324–335.

Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995 Jun; 38(2):267–279.

Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect* 2013 Dec; 89(8):672-678.

Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016 Dec; 388(10063):3027-35.

Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27(1):5-20.

Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991 Sep; 325(10):669-674.

Lockwood CJ. Predicción del parto pretérmino. Una tarea difícil. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2002; 21(3):137-139.

Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010 May; 115(5):935–44.

MacVicar J. Chorioamnionitis. *Clin obstet ginecol* 1970 Jun; 13(2):272-290

Männistö T, Mendola P, Kiely M, O'Loughlin J, Werder E, Chen Z, et al. Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth. *Ann Epidemiol* 2016 Jan; 26(1):14-20.

Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescentes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68(3):144-149.

Manuck TA. 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for preterm birth prevention: Where have we been, how did we get here, and where are we going? *Semin Perinatol* 2017 Dec; 41(8):461–467.

Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problema. *Semin Perinatol* 2017 Dec; 41(8):511-518.

Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017 Jan; 66(1):1.

Mateos-Vílchez Pedro M., Aranda-Regules José Manuel, Díaz-Alonso Gema, Mesa-Cruz Pilar, Gil-Barcenilla Begoña, Ramos-Monserrat María et al. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo y factores asociados en Andalucía 2007-2012 (*). *Rev. Esp. Salud Publica [Internet]* 2014 Jun [citado 2019 Ago 16]; 88(3): 369-381.

Mathews TJ, Menacker F Macdorman MF, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2004 Nov; 53(10): 1–29.

Mayo JA, Shachar BZ, Stevenson DK, Shaw GM. Nulliparous teenagers and preterm birth in California. *J Perinat Med* 2017 Nov; 45(8):959-967.

McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957 Jun; 64(3):346–50.

McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010 Jul; 341:c3428.

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003 Jun; 348(24):2379–2385.

Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and phIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Oct; 52(4):442-451.

Menon R, Bhat G, Saade GR, Spratt H. Multivariate adaptive regression splines análisis to predict biomarkers of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014 Apr; 93(4):382-391.

Menon R, Torloni MR, Voltolini C, Torricelli M, Merialdi M, Betrán AP, et al. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literatura in the last four decades. *Reprod Sci* 2011 Nov; 18(11): 1046-70.

Mercer BM. La ruptura prematura de las membranas. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-193.

Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Murgo S, Avni Ef, David Ph, Muller Mf, Golzarian J, Balériaux D, et al. Leucomalacie periventriculaire du premature. Role pronostique de l'échographie et de l'IRM. *Revista de Radiología* 1999; 80(7):715

Neal S, Matthews Z, Frost M, Fogstad H, Camacho AV, Laski L. Childbearing in adolescents aged 12-15 years in low resource countries: a neglected issue. New estimates from demographic and household surveys in 42 countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Sep; 91(9):1114-8.

Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95:263-269.

Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*. 2016; 374:1044-52.

Nikolova et al. *AJOG* Jan 2017; 216 (1): Supplement S11-S12.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a Novel Placental Alpha Microglobulin-1 (PAMG-1) Test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2014 Jul; 42(4):473-477.

Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999 Aug; 94(2):243-249.

Obladen M. Necrotizing Enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009; 96(4):203–210.

Ochoa A, Pérez J. Amenaza de parto prematuro. Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 (Supl. 1):105-19.

Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaidis KH. Shirodkar versus Mc Donald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol* 2007 Jan; 24(1):55-60.

Ortiz MI, Trejo-Miranda A, García-Corrales JJ, Chavarría-Butista LA. Fetal fibronectin as a predictor of labor in Mexican women. *Medwave* 2012 May; 12(4): e5347.

Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 Sep; 25(9):562-569.

Perego MC, Briozzo G. Fibronectina fetal en secreción vaginal: un nuevo marcador del parto pretérmino. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1995; 14(3):132-135.

Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *Anales de Pediatría* 2016; 84(1):61-69.

Petrinin DD, Griaznova IM, Petrunina IuA, Tatarinov IuS. Immunochemical Identification of organ specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid. *Akush Ginekol (Mosk)* 1997 Jan; (1):62-4.

Pharoah PO. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005 Mar; 32(1):55-67.

Pinheiro da Motta Giordana de Cássia, Echer IC, Lucena Amália de Fátima. Factores asociados al tabaquismo en la gestación. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010 Jul; 18(4):8.

Polettini J, Cobo T, Kacerovsky M, Vinturache AE, Laudanski P, Peelen MJCS, et al. Biomarkers of spontaneous preterm birth: A systematic review of studies using multiplex analysis. *J Perinat Med* 2017; 45(1):71-84.

Pollet-Villard M, Cartier R, Gaucherand P, Doret M. Detection of Placental Alpha Microglobulin-1 versus Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 in Amniotic Fluid at Term: A Comparative Study. *Am J Perinatol* 2011 Jun; 28(6):489-94.

Pradenas AM. Genital infections and pregnancy. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2014; 25(6): 925-935.

QUAISER K. [Therapy of enterocolitis ulcerosa necroticans]. *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge* 1953; 8(3):267-274.

Riboni F, Vitulo A, Dell'avano M, Plebani M, Battagliarin G, Patemoster D. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. *archives of gynecology and obstetrics* 2011; 284(6):1325-1329.

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004454

Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsh F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006 Dec; 113(3):17-42.

Rood KM, Buhimschi CS. Genetics, hormonal influences, and preterm birth. *Semin Perinatol* 2017 Nov; 41(7):401-408.

Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Svancara J, RiittaJärvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69(9):826—33.

Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Nov; 185(5):1098-1105.

Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2317-2324.

Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955; 52:299-300.

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: Translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:376-86. 37.

Straub H, Adams M, Kim JJ, Silver RK. Antenatal depressive symptoms increase the likelihood of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct; 207(4): 329.e1-4.

Szymusik I, Bartnik P, Wypych K, Kolaczowska H, Kosinska-Kaczynska K, Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. *J Perinat Med* 2015 Sep; 43(5):525-529.

Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010 Jun; 37(2):339-354.

Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction* 2016; 45(10), 1213–1230.

Tsur A, Mayo JA, Wong RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB. 'The obesity paradox': a reconsideration of obesity and the risk of preterm birth. *J Perinatol* 2017 Oct; 37(10):1088-1092.

UNFPA. Niñez, no maternidad: previniendo el embarazo adolescente. Nueva York: UNFPA 2015.

Varadan M, Ramamurthy J. Association of periodontal disease and pre-term low birth weight infants. *J Obstet Gynaecol India* 2015 May; 65(3): 167-171.

Varley-Campbell J, Mújica-Mota R, Coelho H, Ocean N, Barnish M, Packman D, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2019 Mar; 23(13):1-226.

Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Feb; 206(2):119-123.

Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989 Jan; 25(1):3-11.

Waldenström U , Cnattingius S , Vixner L , Norman M . Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. BJOG 2017 Jul; 124(8):1235-1244.

Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a populationbased study. Pediatrics 2002; 110:1220-5.

World Health Organization. Early marriages, adolescent and young pregnancies for the Sixty-fifth World Health Assembly 2012.

World Health Organization. Obesity and overweight. WHO Fact Sheet N° 311 (May 2014) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>.

Yao AC, Lind J. Blood Flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. Biology of the Neonate 1974; 25:186-193.

Yasmina JG. 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]. Zaragoza: Prensas de la universidad Zaragoza; 2013.

You X, Liu J, Xu C, Liu W, Zhu X, Li Y. Corticotropin-releasing hormone (CRH) promotes inflammation in human pregnant myometrium: the evidence of CRH initiating parturition? J Clin Endocrinol Metab 2014 Feb; 99(2):199–208.

Zi MY, Longo PL, Bueno-Silva B, Mayer MP. Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. Front Public Health 2015 Jan; 2: 290.

9. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA INFORMATIVA

La mayoría de los niños nacen unas 40 semanas después del primer día del último período menstrual de la madre. Pero alrededor de uno de cada 8 nace antes. Cuando el nacimiento ocurre más de 3 semanas antes de lo previsto, se habla de un niño prematuro.

La prematuridad hace que el niño tenga menos tiempo para desarrollarse y madurar dentro del útero materno. Como resultado, tiene un mayor riesgo de padecer problemas médicos al nacer. Estos riesgos son mayores para los niños muy prematuros (<28 ss de gestación ó <1000 gr., de peso al nacer). Sobretudo, padecerán problemas de salud a largo plazo, incluyendo enfermedades crónicas como problemas de visión y audición, parálisis cerebral y problemas de desarrollo.

Durante el embarazo el cérvix uterino mide normalmente 3 cm, pero cuando se inicia el parto se acorta hasta desaparecer, es por eso que para conocer el riesgo de parto prematuro suele medirse la longitud del cérvix uterino mediante una ultrasonografía transvaginal.

Cuando se detecta un cérvix corto, a la gestante se le suele recomendar reposo absoluto y el uso del pesario cervical, un anillo o arandela de silicona que se coloca y retira a través de la vagina para evitar que se abra el cérvix antes de tiempo.

En este contexto, surgen los biomarcadores que nos proporcionan información de los efectos reales que tiene una exposición o enfermedad en un individuo. La Alfa microglobulina placentaria – 1 o conocida como PAMG-1 es una proteína que se encuentra en el líquido amniótico, se utiliza en el diagnóstico del parto prematuro y

podría ayudarnos a predecir el éxito o el fracaso de ciertos tratamientos preventivos como el pesario cervical.

Nuestro estudio, tiene el objetivo de analizar el uso de la PAMG-1 como predictor de riesgo de parto prematuro en embarazadas que se encuentran en uso del pesario cervical.

Por esta razón, aquellas gestantes con un cérvix menor a 2,5 cm podrán ser incluídas en este proyecto cuando brinden su consentimiento para poder cumplimentar los cuestionarios y registrar toda la información en nuestra base de datos.

Este estudio es altamente confidencial y **ANÓNIMO**, ningún dato de los que se recojan de su historia clínica, así datos de hospitalización, ni datos que sean facilitados durante los cuestionarios llevarán su nombre o dato personal alguno.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimada gestante,

Como sabéis, dentro de las actividades relacionadas con el proyecto alfa microglobulina placentaria – 1 como predictor de riesgo de parto prematuro en embarazadas que usan el tratamiento preventivo con pesario cervical, en el que participa, hay una serie de procedimientos y pruebas sencillas que serán incluidas en nuestra base de datos.

Entre ellas tenemos: La realización del test PartoSure, la medición del cérvix por ultrasonografía transvaginal, la inserción del pesario cervical, registro completo de datos del examen clínico, registro de datos del parto.

La información que recabaremos nos permitirá determinar la utilidad de esta proteína en el diagnóstico oportuno del parto prematuro, en aquellas embarazadas que hacen uso del pesario cervical.

La recolección de la información se realizará dentro de la consulta Gineco-Obstétrica. Por lo descrito anteriormente le solicitamos su consentimiento escrito para obtener información de los resultados de las pruebas y los procedimientos descritos.

Estas pruebas no representarán ningún cambio en el manejo médico que se le dará a su caso y el uso de estos datos se realizará de manera anónima, respetando la legislación en el manejo de datos.

Si usted decide no formar parte de nuestro estudio, no afectará de ninguna manera la atención médica que tenga que recibir.

He leído la hoja de información que se me ha entregado. También pude realizar preguntas sobre el estudio, ventajas y desventajas de formar parte de este estudio y he recibido información suficiente a cerca del mismo.

He sido informada por el Dr.
y he entendido que mi participación en el estudio es voluntaria, que me puedo retractar
en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna y sin repercusiones sobre mi
cuidado médico.

Firma de la gestante,

.....
.....

Firma del médico,

.....
.....

Barcelona, 20.....