

FIBRONECTINA FETAL (fFN) EN SECRECIÓN CERVICAL COMO PREDICTOR DEL PARTO PREMATURO*

Dr. Carlos Grandi, División Neonatología.

Bioq. María Perego, División Laboratorio Central.

Bioq. Graciela Briozzo, División Laboratorio Central.

Dr. Adolfo Cassini, División Obstetricia.

Dra. Ingrid Di Marco, División Obstetricia.

Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá".

Resumen

Objetivos: Determinar el valor del test de fibronectina fetal (fFN) como predictor del parto prematuro o de un período latente menor a 7 días.

Material y métodos: se estudió una cohorte de embarazadas con amenaza del parto prematuro (APP) y membranas íntegras entre las 24 y 36 semanas de gestación (n=26) y otra con más de 36 semanas en trabajo de parto (n=12). Luego de rotar durante 10 segundos una torunda de Dacron en el moco cervical se envió al laboratorio para medir la presencia del anticuerpo monoclonal FDC-6 específico para la fFN por técnica de ELISA (Adeza Biomedical, Sunnyvale, Calif., USA). Valores por encima de 50 ng/ml se consideraron positivos. Todas las embarazadas con APP y EG al ingreso - 34 semanas recibieron tocólisis. Los resultados no fueron comunicados a los obstetras.

Resultados: no se observaron diferencias clínicas ni demográficas entre aquellas embarazadas que finalizaron en *parto prematuro* (< 37 semanas de EG; n=8, 21%) y las que terminaron a las 37 o más semanas (n=30, 79%). La fFN se detectó en el 59% (23/39) de las muestras cervicales.

Como *predictor del parto prematuro* el test tuvo una sensibilidad del 50% (IC 95% 35-65), especificidad del 40% (25-55), valor predictivo positivo y negativo (VPN) del 18% (6,1-30,1) y 75% (62-88) respectivamente.

Sin embargo, aquellas mujeres con fFN negativa nunca finalizaron su embarazo *antes de los 7 días* (VPN 78,5%). En las enroladas después de las 36 semanas de gestación y que finalizaron *postérmino* todas (2/2) tuvieron fFN negativa.

Conclusiones: A pesar del limitado número de casos este estudio sugiere que la utilidad de la determinación de la fibronectina reside en su *valor pronóstico negativo* tanto del parto prematuro como de un corto período de latencia, permitiendo de esta manera evitar una hospitalización innecesaria y el uso de tocólisis, aunque esto no descarta la posibilidad futura del parto prematuro.

Palabras claves: fibronectina, prematurez, período latente, postérmino.

Introducción

El nacimiento de un niño antes de completar las 37 semanas de edad gestacional –*parto prematuro*– continua siendo la principal causa de la *morbimortalidad* perinatal,⁽¹⁾ neonatal tardía⁽²⁾ y postneonatal⁽³⁾ en nuestro medio. A pesar de los avances en la obstetricia y del cuidado perinatal durante las últimas décadas, la tasa de prematurez no sólo no se ha modificado sino que ha aumentado.^(4,5)

Específicamente, el amplio uso de los agentes tocolíticos no han logrado reducir estos indicadores y a pesar de su rol principal en el manejo de

embarazadas con riesgo de parto prematuro (PP), la identificación de estas pacientes es difícil.

Los métodos actuales para la detección de pacientes con riesgo de PP consisten en la historia obstétrica, factores demográficos, o signos premonitorios –comúnmente denominados *factores de riesgo*– que son poco sensibles como específicos.⁽⁶⁾ Es necesario la utilización de marcadores bioquímicos o inmunológicos objetivos que pudieran identificar con mayor seguridad y rapidez a aquellas embarazadas con riesgo elevado de parto prematuro.

Las *fibronectinas* son una familia de proteínas multifuncionales del plasma y la matriz extracelular involucradas en la adhesión celular, opsonización y trombosis.⁽⁷⁾ Una única molécula aislada del líquido amniótico (LA), extractos de tejidos placentarios y células malignas contienen un epítopo denominado el “dominio oncofetal (III CS)” que es reconocido por un *anticuerpo monoclonal* (FDC-6).⁽⁸⁾

* Incluido en un metanálisis (Gilles Faron, MD et al; Centre de recherche en périnatalogie, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec, Canada) aceptado para publicación en el American Journal of Obstetrics and Gynecology. Presentado en el 3^{er} Congreso Mundial de Medicina Perinatal (San Francisco, USA, 1996).

Durante las primeras veinte semanas de la gestación, la fibronectina fetal (fFN) es producida por el trofoblasto implantado (interfase entre la madre y el feto), pasando al LA y vagina hasta la 20ª semana, luego de la cual el sellado de las membranas fetales impide su secreción a la vagina (Fig. 1). Después de la 22ª semana, la fFN no se evidencia hasta la ruptura de las membranas a término.

Niveles elevados de fFN en secreciones cérvico-vaginales durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se han asociado con un elevado riesgo de parto prematuro,⁽⁹⁻¹³⁾ mientras que niveles disminuidos con parto de postérmino.⁽¹⁴⁾

El *objetivo principal* del presente estudio fue explorar si un nivel de fFN > 50 ng/ml establece un mayor riesgo de parto prematuro y un período latente (PL) menor o igual a 7 días en embarazadas con amenaza del parto prematuro (APP) y membranas intactas. El *objetivo secundario* fue detectar si una concentración de fFN < 50 ng/ml predecía el parto de postérmino (≥ 42 semanas) en embarazadas ingresadas en trabajo de parto (TP) a término.

Población

I. Criterios de inclusión.

Una cohorte de embarazadas admitidas consecu-

La utilidad de la determinación de la fibronectina reside en su valor pronóstico negativo, aunque esto no descarta la posibilidad futura del parto prematuro.

tivamente al Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá" de la ciudad de Buenos Aires entre el 1-9-95 y el 18-12-95 con diagnóstico de *amenaza de parto prematuro* (APP) y membranas intactas entre 24 y 36 semanas de edad gestacional (EG) (n= 27) o después de completar las 36 semanas de EG (n= 12) en trabajo de parto. Todas las embarazadas con APP y EG al ingreso - 34 semanas recibieron tocólisis.

I.1. Definición de amenaza del parto prematuro (APP).

Todos los siguientes criterios debían cumplimentarse:

1. Edad gestacional (EG) entre 24 y 36 semanas.
2. Contracciones uterinas regulares que ocurren con una frecuencia de ≥ 2 en 10 minutos durante un período de observación de por lo menos 1 hora.

I.2. Criterios para determinar la Edad Gestacional (EG)

(cualesquiera de los siguientes):

1. *Aceptable historia menstrual y por lo menos un dato clínico adicional para estimar EG.* Buena historia menstrual se definió como la ocurrencia de ciclos menstruales regulares (28+/- 7 días) en mujeres que no han ingerido contra-

Tabla 1 Comparación de las características demográficas y obstétricas de las embarazadas de acuerdo a la finalización del embarazo

	Parto prematuro (n= 8)	parto de término (n= 30)	p
Edad (años) ($\bar{X} \pm ES$)	22,6 ± 1,4	24 ± 1,0	
Mediana (1º y 3º cuartil)	22 (19-26)	23 (19-28)	0,7069*
Estudios (secundarios)			0,2887#
Gestas anteriores (n)	1 (0-6)	1 (0-6)	0,8253*
Cesáreas anteriores (n)	0 (0-1)	0 (0-1)	
Bajo peso anterior (%)	37,5 (3/8)	13 (4/30)	0,164@
Peso (Kg) ($\bar{X} \pm ES$)	53,7 ± 3,8	53,8 ± 3,7	0,9361&
Edad gest. al ingreso $\bar{X} \pm ES$ (sem.)	29,3 ± 1,9	31,5 ± 2,72	0,086^
Dilatación cervical (cm)			
Mediana	2 (1-2)	2 (2-4)	0,167*
Borramiento cervical (%)			
Mediana	40 (20-50)	50 (10-80)	0,784*

* Test de Mann-Whitney

& Test t de Student (var. separadas)

Test de Kruskal-Wallis

^ Test t de Student (var. agrupadas).

@ Test de Chi cuadrado

ceptivos orales durante los tres meses previos a la concepción o no han amamantado y no presentan metrorragias irregulares.

Estimadores *adicionales* de la EG incluyeron:
a. Primer examen ginecológico practicado durante las primeras 13 semanas de gestación (edad menstrual). Dicho examen debe coincidir en +/- 2 semanas con la EG calculada por la fecha de la última menstruación (FUM).

b. Latidos cardíacos fetales documentados con ultrasonido (fetoscope) y ecografía entre la 6ª y 16ª semanas.

c. FCF documentada por estudio Doppler (Doptone) entre la 12ª y 25ª semanas.

2. *Examen por ultrasonido obtenido antes de la 26ª semana.* La biometría fetal se basó en el uso combinado del Diámetro biparietal (DBP) y la longitud del fémur. Si la biometría estaba dentro de los 10 días de la EG por FUM, se adoptó esta última; si la discrepancia era > 10 días se usó la biometría. Si no se podía medir el DBP, entonces otro hueso largo como el húmero se utilizó para calcular dos parámetros independientes para así calcular la EG.

3. *Ultrasonido tardío* en que la biometría (DBP y longitud femoral) permitieron estimar la EG por debajo de las 34 semanas. Este dato era fundamental ya que en el Hospital el 50% de las pacientes no tiene o consulta por primera vez a partir del tercer trimestre.

Una EG estimada en < 34 semanas basada en la ultrasonografía en el momento de la admisión fue suficiente para su inclusión.

Un sesgo potencial de este criterio era la inclusión de embarazos complicados con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Por consiguiente se utilizaron *todos* los criterios para calcular la EG al ingreso de la paciente al estudio. La EG por examen físico del recién nacido [RN] (método de Capurro) se usó para calcular la frecuencia de RN con RCIU o de *postérmino* incluidos en el estudio cuando la EG se basó únicamente en una ecografía tardía.

I.3. Documentación de la contractilidad uterina y estado cervical.

Pacientes admitidas con el diagnóstico

Indices diagnósticos ¹⁸

Medida

Definición

Sensibilidad	= % de casos detectados	
	$= \frac{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos positivos}}{\text{N}^\circ \text{ verdaderos pos.} + \text{N}^\circ \text{ falsos negativos}} \times 100$	
Especificidad	= % de sujetos clasif. correctamente normales	
	$= \frac{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos negativos}}{\text{N}^\circ \text{ verdaderos neg.} + \text{N}^\circ \text{ falsos positivos}} \times 100$	
Valor predictivo de la prueba positiva	= Probabilidad de enfermedad en caso de prueba positiva	
	$= \frac{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos positivos}}{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos pos.} + \text{N}^\circ \text{ falsos positivos}} \times 100$	
Valor predictivo de la prueba negativa	= Probabilidad de ausencia de enfermedad en caso de resultado negativo	
	$= \frac{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos negativos}}{\text{N}^\circ \text{ de verdaderos neg.} + \text{N}^\circ \text{ falsos negativos}} \times 100$	
Indice de eficiencia pronóstica positiva	= $\frac{\text{Sensibilidad}}{\text{Falsos positivos} (\text{ó } 1 - \text{Especificidad})}$	

presuntivo de APP fueron monitorizadas con un tocodinamómetro externo por un período no menor de una hora. *Contractilidad aumentada* se definió como la presencia de contracciones uterinas irregulares que ocurren con una frecuencia de 4 o más en 20 minutos durante un período de observación de por lo menos 1 hora. La *dilatación cervical* debía ser - 2 cm en las primigestas.

I.4. Documentación de membranas íntegras.

1. Se realizó un examen con espéculo estéril.
2. La secreción vaginal “en hehecho” (a la microscopía) debía ser negativa (exactitud del 96%).⁽¹⁵⁾

II. Criterios de exclusión

Rotura prematura de la membranas (RPM), cerclajes, desprendimiento de placenta, anomalías congénitas, muerte fetal, relaciones sexuales recientes (< 24 horas), dilatación cervical \geq 3 cm con EG entre 24-36 semanas e indicación médica de interrupción del embarazo (hipertensión materna, sufrimiento fetal, RCIU).

III. Criterio de eliminación

Abandono del seguimiento.

Diseño del estudio: descriptivo, prospectivo, de una serie de casos.

Métodos

Luego del ingreso de la paciente, se obtuvo una muestra del moco cervical mediante la aplicación de un hisopo de Dacron rotándolo durante 10 segundos. Cada muestra era enviada de inmediato al laboratorio para detectar la *fibronectina* mediante la

utilización del método de ELISA –*fFN specific enzyme linked monoclonal antibody FDC-6-* (Adeza Biomedical, Sunnyvale, Calif.) cualitativo.^(16,17)

El valor inferior de la sensibilidad de este método es 50 ng/ml. La variabilidad intraensayo e interensayo fue del 5% y 7% respectivamente. Los resultados del test de fFN no fueron comunicados a los obstetras.

Elaboración estadística

El test U de Mann-Witney y el test t de Student se utilizaron para la comparación de variables continuas (mediana y media, respectivamente).

Test de Shapiro-Wilks o Lilliefors para normalidad de la distribución (H_0 : distr. normal). Nivel de confianza: 95%. Programa estadístico: Statistica (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Para el test t se siguió el siguiente esquema:

- a) si los tamaños muestrales eran iguales se aplicó el *test t de varianzas agrupadas o iguales*.
- b) si los tamaños muestrales no eran iguales se calculó el *test F*:
 - b1. si $p < 0,05$ se rechazaba la H_0 , o sea las varianzas eran diferentes, por lo que cabía aplicar el *test t de varianzas separadas*.
 - b2. si $p > 0,05$ no se rechazaba la H_0 , o sea las varianzas eran iguales y se aplicaba el *test t de varianzas agrupadas*.

El test de χ^2 con corrección de Yates o el test exacto de Fischer cuando correspondiera, se usaron para la comparación de variables categóricas. El nivel de confianza se fijó en 95%. Para su cálculo se empleó el programa EPI-INFO (versión 5.0, Stone Mountain, GA, USD Inc, 1990).

El riesgo de padecer el “daño” (para esta investigación se definió como *parto prematuro*) se calculó mediante el estadístico *Riesgo Relativo (RR)* y su intervalo de confianza al 95% mediante el programa

Tabla 2 Período latente (- 7 días), edad gestacional y peso de nacimiento de acuerdo al estado de la fibronectina (APP, n = 27)

	fFN positiva	fFN negativa	p
Período latente (días)			
Mediana (1º y 3er cuartil)	30,5 (8-48)	36 (22-58)	0,398*
Edad gestacional (sem)			
Media \pm ES	34,4 \pm 10,6	37,1 \pm 1,62	0,359#
Peso de nacimiento (g)			
Media \pm ES	2779 \pm 646	2923 \pm 514	0,536#

* Test de Mann-Whitney

Test t de Student

EPI-INFO; si el mencionado intervalo no contenía al 1 se consideraba equivalente a un valor de $p < 0,05$.

Además, los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) se calcularon en base al *Teorema de Bayes*⁽¹⁹⁾ asumiendo una prevalencia del parto prematuro en la población asistida en la Maternidad Sardá del 7,5%.⁽²⁰⁾

Resultados

Se recolectaron muestras de 39 embarazadas: 27 con EG al ingreso confirmada por ecografía entre 28 y 35 semanas, mientras que 12 fueron admitidas en trabajo de parto espontáneo a término (≥ 37 semanas).

Un caso (EG al ingreso 26 semanas, fFN positiva) fue excluido por abandono en el seguimiento y en otro se produjo la muerte fetal a las 30 semanas de gestación (fFN positiva) a consecuencia de corioamniotitis y lúes congénita.

La *Tabla 1* muestra las características demográficas y antecedentes obstétricos de acuerdo a si el embarazo finalizó en *parto prematuro o de término*.

No se observó ninguna diferencia estadística en las características demográficas, antecedentes obstétricos y condiciones al ingreso al estudio en las madres cuyo embarazo finalizó en parto prematuro en comparación con las que finalizaron a término.

Las madres que terminaron en *parto prematuro* se caracterizaron por ser ligeramente más jóvenes y presentar mayor frecuencia de RN de Bajo Peso.

Para toda la muestra estudiada la fFN fue positiva en el 59% (23/39) de los casos; con EG al ingreso - 37 semanas, 50% (13/26) fue positiva mientras que con EG ≥ 37 semanas esta cifra ascendió al 75% (9/12) (Test de Fisher [2 colas], $p = 0,331$).

En la *Tabla 2* se pueden apreciar el período latente y las características de los RN de acuerdo al resultado del test.

Tabla 3 Asociación entre fFN en cérvix y parto prematuro e índices diagnósticos en embarazadas con amenaza del parto prematuro sin R.P.M.

Fibronectina fetal	Parto prematuro		Total
	Sí	No	
Presente	4	9	13
Ausente	4	9	13
Total	8	18	26

Sensibilidad (IC 95%): 50% (17,4-82,6)

Especificidad (IC 95%): 50% (26,8-73,2)

Valor predictivo positivo (VPP): 30,7% (10,4-61,1)

Valor predictivo negativo (VPN): 70% (39-89,6)

Se observó una tendencia a un período latente acortado y menor EG -y correspondientemente menor PN- en caso de que en las muestras cervicales se detectara la presencia de fFN, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

De las 26 pacientes admitidas al estudio con amenaza del parto prematuro y sin RPM, 30,7% (8/26) finalizaron su embarazo antes de las 37 semanas de gestación; a posteriori 11,5% (3/26) desarrollaron RPM.

Las embarazadas con APP que presentaban fFN positiva a su ingreso tuvieron el *mismo riesgo* de terminar su embarazo antes del término que aquellas que no presentaban fFN en la secreción cervical (RR= 1; int. conf. 95% 0,32-3,17; *Tabla 3*).

A posteriori y aplicando el *teorema de Bayes* el VPP descendió al 7,5% mientras que el VPN se incrementó al 93,4%. Tanto el *índice de eficiencia* positivo como el negativo fueron igual a 1.

De aquellas embarazadas que ingresaron al estudio con APP se observó que ninguna con ausencia de fFN terminó su embarazo *antes de los 7 días*, en contraste con el 21,4% (3/14) de aquellas con presencia de fFN en el endocervix (prueba de Fisher [1

Tabla 4 Asociación entre fFN en cérvix y parto antes de los 7 días e índices diagnósticos en embarazadas con APP sin R.P.M.

fFN	Período latente		Total
	- 6 días	≥ 7 días	
Presente	3	11	14
Ausente	0	13	14
Total	3	24	28

Sensibilidad: 0,0% (0,0-69)

Especificidad: 45,8% (26,2-66,8)

Valor predictivo positivo: 0,0% (0,0-28,2)

Valor predictivo negativo: 78,5% (48,8-94,3)

Tabla 5 Valor predictivo de la fFN en cérvix y parto de postérmino en embarazadas con E.G. ≥ 37 semanas al ingreso sin R.P.M.

Fibronectina fetal	Parto postérmino		Total
	Sí	No	
Ausente	2	1	3
Presente	0	9	9
Total	2	10	12

Sensibilidad: 100% (19,8-100)

Especificidad: 90% (54,1-99,5)

VP positivo: 66,7% (1,2-98,5)

VP negativo: 100% (62,9-100)

cola], $p=0,124$; especificidad 45,8%; VPN 78,5%) (Tabla 4).

De las 12 pacientes enroladas con trabajo de parto a término el 16,6% (2/12) finalizó después de las 41 semanas y 6 días, sin mostrar evidencias de fFN en el cuello del útero (Tabla 5); a posteriori el 8% (1/12) presentó RPM.

Discusión

El principal objetivo de las estrategias de *prevención* del parto prematuro en todas las latitudes ha sido el diagnóstico precoz del PP. Por varias razones, este énfasis en las *contracciones uterinas* no ha mejorado la capacidad de predecir o prevenir los PP.

Hasta el presente no hay manera de diferenciar entre *contracciones* "patológicas" de las de Braxton-Hicks. Esto ha llevado al tratamiento inapropiado de muchas pacientes y al retraso en tratar otras que verdaderamente están en riesgo.⁽¹¹⁾ Por otro lado y debido a que la RPM precede a una franca contractilidad hasta en un 50% de todos los PP espontáneos,⁽³¹⁾ la identificación de todas las embarazadas con PP sintomático perdería a más del 50% de los PP potencialmente prevenibles.

Las *fuentes potenciales* de la fibronectina en las secreciones cervicovaginales de embarazadas con

amenaza del parto prematuro y aparentemente membranas intactas podría ser atribuida a:

a) drenaje oculto de líquido amniótico por injuria a las membranas; esto es dudoso ya que el pasaje de esta glicoproteína (peso molecular ≈ 450.000) es improbable sin la transferencia simultánea de importantes cantidades de agua y proteínas de menor peso molecular; en todos los casos se descartó minuciosamente la RPM.

b) la localización de la fFN en la área donde la placenta y sus membranas se unen con la pared uterina, sugiere que juega un crítico rol tanto en mantener el contacto entre el útero y la placenta como en facilitar la separación *fisiológica* de la placenta después del parto. Al ser el parto prematuro invariablemente precedido por la separación del corion de la matriz decidual del segmento uterino inferior, esto facilitaría esta separación y el drenaje de la proteína en las secreciones cervicovaginales (Figura 1).

c) su liberación en respuesta a la inflamación mediada por la proteólisis de la matriz coriónica extracelular.^(1,21) La observación de que solamente el 50% de las mujeres que finalizaron prematuramente su embarazo eran positivas para la fFN indica que, como es de esperar, no todos los partos prematuros están relacionados con eventos inflamatorios.^(11,22)

Tabla 6 Resumen de los estudios de predicción del Parto Prematuro utilizando fFN en mujeres con APP y membranas intactas

Autor	Año	n	S	E	VPP	VPN	Observaciones
Lockwood ⁹	1991	117	81,7	82,5	83,1	81	19% RPM
Lockwood ¹¹	1993	429	61	72	22	93	Screening
Bittar ¹⁰	1994	60	75	92,1	89	81	A. Riesgo PP
Nageotte ¹²	1994	87	92,6	51,7	46,3	94	A. Riesgo PP
Inglis ¹³	1994	38	43,7	91	77,7	69	
Goldenberg ²³	1995	2208	10	98	S/D	36	Screening
Oyarzún ²⁴	1996	S/D	73	72	25	95	Revisión
Vial ²⁵	1994	110	72,5	73	70	75	
Repas ²⁶	1994	50	2,4	81,6	10,7	100	
Reveane ²⁷	1993	33	85	100	100	92	
Irion ²⁸	1994	64	76,5	87,5	86,7	87,5	Tocolisis
Jimenez ²⁹	1994	67	75	98,2	85	96	Screening
Peaceman ³⁰	1996	725	S/D	S/D	S/D	92	Multicént.
Grandi y col.	1995	26	50	50	30,7	70	

S: sensibilidad (%)

E: especificidad (%)

VPP: Valor predictivo positivo (%)

VPN: Valor predictivo negativo (%)

S/D: dato no consignado

Dado que normalmente la fFN está presente en secreciones vaginales hasta las 22 semanas de gestación, cuando ocurre la fusión del corion con la *decidua parietalis*, la probabilidad de recuperarla en este estudio se podría haber limitado por la EG al ingreso de las pacientes (29,3 - 31,5 semanas, *Tabla 1*). Respecto de la localización en la toma de las muestras, Lockwood⁽⁹⁾ no encontró diferencias en la concentración de fFN entre el cuello uterino y el fondo de saco vaginal posterior.

Una limitación importante de este estudio es el escaso tamaño muestral, con la consiguiente pérdida de potencia, que podrían haber enmascarado un significativo incremento en la capacidad operativa de la fibronectina para predecir tanto el PP como un período latente acortado.

Además, de la *Tabla 1* surge que no se cometieron *sesgos de selección* de la muestra estudiada, por lo que la posibilidad de *covariados* (confusión o interacción) es improbable.

Del análisis de los *índices diagnósticos* impresiona que, para este estudio, la utilidad de la detección de la fibronectina fetal en el moco cervical recae en su valor predictivo negativo, tanto del parto prematuro como de un período latente menor a 7 días. Esto podría explicarse porque el *fenómeno* en estudio (el parto prematuro) tiene una *prevalencia* en la población general atendida en la Mat. Sardá del 7,5%.

Sin embargo, el *índice de eficiencia pronóstica positiva* (likelihood ratio +) igual a 1 expresa que por cada embarazada cuya prueba arrojó un resultado positivo (PP) existía otra con embarazo a término cuyo resultado también era positivo.⁽²³⁾ Este resultado sugiere que, para este estudio, la prueba es poco confiable ya que no es afectada por la prevalencia, a diferencia de los valores pronósticos.

En la *Tabla 6* se analiza la *capacidad operativa* de la fFN por inmunoensayo para la predicción del parto prematuro en diferentes estudios.

Las diferencias halladas son atribuibles a distintos factores, entre los que se pueden señalar: tamaño muestral, inclusión de alto riesgo, diseño multicéntrico con diferentes poblaciones, uso de tocolítico y uso del test de fFN como prueba de tamizaje ("screening") o bien diagnóstica (probabilidad "a posteriori" o *post hoc* para el caso individual) y la decisión de dicotomizar las variables predictoras para evitar, dado el pequeño tamaño muestral, pérdida de potencia.

¿Por qué en este estudio un *tet positivo para fibronectina* no logró detectar una mayor cantidad de embarazos con riesgo de PP en comparación con la literatura? En un intento de lograr mayor discernimiento en el significado clínico y biológico de la fFN en la secreción cervical, estudiamos la presencia de *factores de riesgo* para el PP discriminados

Tabla 7 Factores de riesgo del parto prematuro (PP) en presencia de fibronectina fetal y resultado del embarazo

	fFN + y PP (verdaderos pos.)	fFN + y RNT (falsos positivos)	P
Edad materna (años)			
$\bar{X} \pm ES$	24,5 ± 3,0	24,7 ± 2,9	0,942
Gestas anteriores (n)			
Mediana	1,5	1,0	0,619
Bajo peso anterior (%)	50	20	0,209
Edad gest. al ingreso			
$\bar{X} \pm ES$	27,7 ± 1,2	32,1 ± 2,6	0,010
Contracciones (n)			
Mediana	0,5	1	0,247
Dilatación cervical (cm)			
Mediana	1,5	3,5	0,0144
Borramiento cervical (%)			
$\bar{X} \pm ES$	37,5 ± 15	51 ± 32,1	0,643
Mediana	40	40	0,386
Período latente (días)			
Mediana	31	37	0,185
E.G. al parto (sem)			
Mediana	33	38	0,059
Peso de nacimiento (g)			
$\bar{X} \pm ES$	2200 ± 409	3036 ± 86,6	0,104

según los resultados del test (Tabla 7).

En aquellas pacientes con fFN positiva la edad gestacional y dilatación cervical al ingreso fueron significativamente mayores entre las que presentaron resultados *falsos positivos* (RNT) en comparación con los verdaderos positivos (PRET). Además entre los primeros fueron mayores el borramiento cervical, período de latencia, EG al parto y peso de nacimiento. En los *verdaderos positivos* fue más común el antecedente de Bajo Peso.

La elevada incidencia de *falsos positivos* (50%) en comparación con los reportados por otros autores⁽¹⁰⁻¹²⁾ sugiere que no es posiblemente el resultado de una incorrecta identificación de pacientes en riesgo para PP sino que, probablemente, el test de fFN positiva pesquisa una población de alto riesgo con un *proceso patogénico subclínico* que fue adecuadamente controlado por un mecanismo heterogéneo de mantenimiento del embarazo (reposo, dieta, tocólisis, antibióticos?, etc.) o fue de una magnitud insuficiente para activar las células coriodeciduals y conducir al PP.

Nuestros hallazgos del valor de una fFN negativa para predecir un período latente menor a 7 días concuerda con los trabajos de Iams⁽³²⁾ y Peaceman⁽³⁰⁾ que encontraron un valor pronóstico negativo del 99%.

De la misma manera un test de fFN negativo realizado en aquellas pacientes enroladas a término

presentó una elevada eficacia para predecir un embarazo de *postérmino*; esto concuerda con el único estudio publicado hasta la fecha en que se analizó esta relación.⁽¹⁴⁾

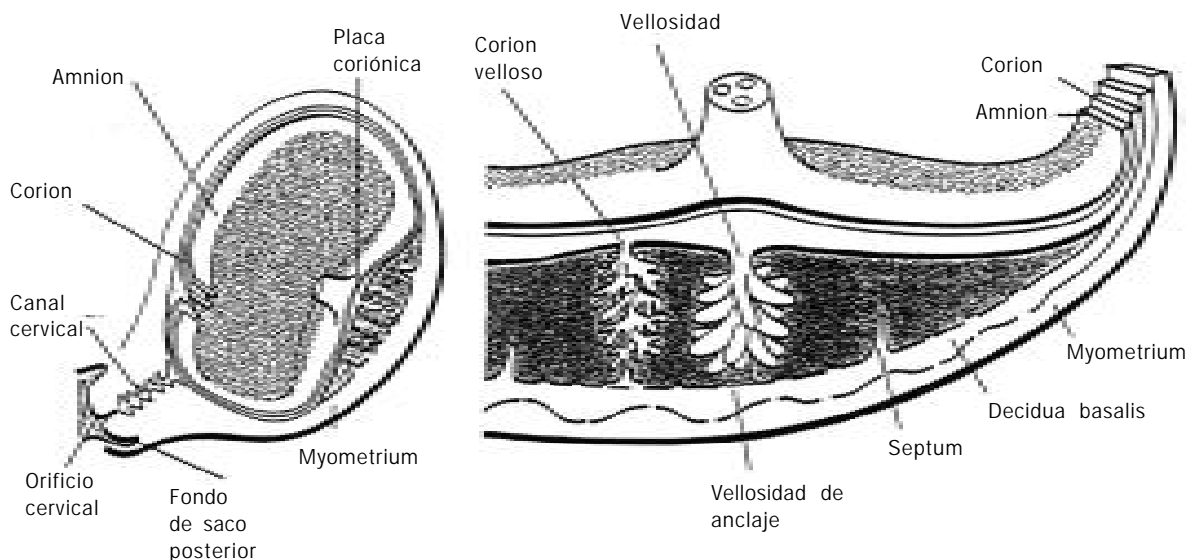
Conclusiones

A pesar del limitado número de casos, este estudio sugiere que la utilidad de la determinación de la fibronectina reside en su *valor pronóstico negativo* tanto del parto prematuro como de un corto período de latencia, permitiendo de esta manera evitar hospitalización innecesaria y el uso de tocólisis, aunque esto no descarta la posibilidad futura del parto prematuro. Para confirmar que la *sensibilidad* de la fibronectina oncofetal es del 80% ($\pm 10\%$), nivel mínimo aceptable para incorporarla en la clínica, se requeriría una serie prospectiva que incluya a un mínimo de 60 partos de pretérmino.

Agradecimientos

A las mujeres embarazadas que concurren diariamente al H.M.I.R. Sardá fuente de nuestro constante aprendizaje, al Dr. Ricardo Hermida (Adeza Biomedical) y al Dr. Roberto Lede por la revisión crítica del manuscrito.

Figura 1. Esquema del útero gestante y corte transversal de la placenta



Bibliografía

1. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553.
2. Grandi C, Illia R, García H y col. Diagnóstico de situación perinatal 1988. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1992; XI, (1): 4-36.
3. Grandi C, Larguía AM. Mortalidad neonatal. En A.M. Larguía y col: Neonatología. Ed. Ergón. Buenos Aires, 1982: 122-146.
4. División Estadística y Sistema Informático Perinatal (versión Agustina). Estadísticas el H.M.I.R. Sardá 1995. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1996; XV, (2): 64-77.
5. Creasy R. Preterm birth prevention: where are we? Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1223-30.
6. Grandi C, Di Marco I, Anido P y col. Prevención de la prematuridad mediante la utilización del Enfoque de Riesgo. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1992; XI, (2): 24-37.
7. Perego MC, Briozzo G. Fibronectina fetal en secreción vaginal: un nuevo marcador del parto prematuro. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1995; XIV, (3): 132-135.
8. Matsuura H, Takio K, Titani K et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. J Biol Chem 1988; 263: 3314-22.
9. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991; 325: 669-74.
10. Bittar RE, Bassit LD, Cha SC et al. Fetal fibronectin as a biochemical marker for preterm delivery. Rev Latin Perinat 1994; 1: 25-30.
11. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in a inner-city obstetric population. Am J Obstet Gynecol 1993; 798-804.
12. Nageotte MP, Casal D & Senyei A. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature labor. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 20-25.
13. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K et al. Detection of tumor necrosis factors- α , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 5-10.
14. Lockwood CJ, Moscarelli RD, Wein R et al. Low concentration of vaginal fetal fibronectin as a predictor of deliveries occurring after 41 weeks. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1-4.
15. Evaldson GR, Malmborg A, Nord CE. Premature rupture of the membranes and ascending infection. Br J Obstet Gynecol 1982; 89: 793.
16. Matsuura H, Hakomori S. The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 6517-21.
17. Matsuura H, Greene T, Hakomori SI. An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectine. J Biol Chem 1988; 264: 10472-6.
18. Richardson DK, Schwartz JS, Weinbaum PJ et al. Diagnostic test in obstetrics: A method for improved evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 152: 613-618.
19. Lede R y Alarcón M. Índice de eficiencia pronóstica: su aplicación en pruebas para la evaluación de la salud fetal. Actualizaciones Tocoginecológicas Agora 1990; 2: 207-224.
20. División Estadística y Sistema Informático Perinatal (versión Agustina) Estadísticas del H.M.I.R. Sardá 1994. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1995; XIV, (1): 24-36.
21. Grandi C. El rol de la infección en la etiología del parto prematuro. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1996; XV, (2): 78-86.
22. Romero R, Sepúlveda W, Baumann P et al. The preterm labor syndrome: biochemical, cytologic, immunologic, pathologic, microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 288 (Abstract).
23. Goldenberg R, Uams J, Mercer B et al. Fetal fibronectin and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 253 (Abstract).
24. Oyarzún E, Germain A. Parto prematuro. Clínicas Perinatológicas Argentinas 1996-1997; 1: 31-76.
25. Vial Y, Irion O, Hohlfeld et al. Oncofetal fibronectin (FFN) in prediction of preterm or imminent delivery. Proceedings of the 14th European Congress of Perinatal Medicine, Helsinki, Finland. Abstract N° 272.
26. Repas J, Reves I. Fetal fibronectine test: Its predictive value concerning preterm delivery. Proceedings of the 14th European Congress of Perinatal Medicine, Helsinki, Finland. Abstract N° 421
27. Reveane A, Gervasi M, Dal Pozzo G. Fetal fibronectin detection and risk of preterm delivery in symptomatic patients. Proceedings of the 14th European Congress of Perinatal Medicine, Helsinki, Finland. Abstract N° 88.
28. Irion O, Matute J, Biachof et al. Cervical oncofetal fibronectin as a predictor of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 384. (Abstract).

29. Jiménez G, García D, Casal A et al. Fetal fibronectin (fFN) as an aid for prediction of preterm delivery (PTD). Proceedings of the XIV Figo World Congress, Montreal, Canadá, 1994. Abstract N° P033.3.
30. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM and the 031 Fetal fibronectin study group. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic patients –A multicenter trial. Am J Obstet Gynecol 1996; 171, (1): 303 (Abstract N° 3).
31. Savitz DA, Blachmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiology heterogeneity. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 467-71.
32. Iams JD, Casal D, McGregor J et al. Prediction of delivery < 7 days in women with “possible” preterm labor: the role of cervicovaginal fetal fibronectin. Proceedings of the II World Congress of Perinatal Medicine, Rome, Italy, 1993 (Abstract).

CITAS

“El arte no reproduce lo visible; lo hace visible”.

PAUL KLEE