

Diagnóstico de la amenaza de parto prematuro

E. Peiró, P. Valenzuela, L. Medina, M.J. Cámara, Y. Cabrera y S. Redondo

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

SUMMARY

The diagnosis of preterm labour is a relevant subject in obstetrics nowadays, as it is the principal cause of perinatal mortality in developed countries. Numerous factors are involved in preterm labour, and also in the risk for developing it. Biochemical and physical markers have been studied, to identify women with a high risk of delivering prematurely and to differentiate, when faced with a pregnant women with symptoms, if it is a true preterm labour or only a «threatened». The biochemical markers studied are cervicovaginal secretions and maternal serum, the other parameters studied are the length of the cervix and the uterine contractions. Of all these factors, fetal fibronectin in the cervicovaginal secretions and cervical shortening, are those that showed to have the greatest value in the prediction of a high risk of preterm delivery.

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es el que ocurre antes de la semana 37 de gestación y supone la primera causa de morbimortalidad perinatal en países desarrollados. Se han identificado múltiples mecanismos que contribuyen a que se desencadene el parto pretérmino. Esta etiopatogenia multifactorial dificulta enormemente la prevención y el diagnóstico del parto prematuro. Nuestro objetivo es, a la vista de lo que se conoce en la actualidad, analizar los distintos factores implicados en el diagnóstico del parto pretérmino.

DESARROLLO

El diagnóstico temprano del parto pretérmino supone un reto importante para el obstetra, ya que el tratamiento adecuado de esta situación incrementa la supervivencia fetal. Algunos síntomas pueden anunciar

TABLA I. Diagnóstico de parto pretérmino establecido

Edad gestacional de 20 a 37 semanas
Contracciones regulares: mínimo de 4 en 20 min
Rotura prematura de membranas y/o cérvix borrado > 50% permeable a 2 cm o modificación en exploraciones cervicales seriadas

TABLA II. Marcadores en secreción cervicovaginal

Proteínas procedentes de corion-decidua
Fibronectina fetal
Interleucinas 1, 6 y 8
Factor de necrosis tumoral alfa
phIGFBP-1 (<i>phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1</i>)
Marcadores de infección del tracto genital
Aumento de lactoferrina
Aumento de nitritos, nitratos y óxido nítrico

un parto prematuro, como las contracciones rítmicas, la presión en el hipogastrio, el flujo vaginal aumentado, el dolor en la región lumbar, etc., pero el diagnóstico no se establece si no se cumplen las siguientes condiciones: edad gestacional entre 20 y 37 semanas, contracciones regulares (mínimo 4 en 20 min) y, además, rotura prematura de membranas o cérvix borrado en más de un 50% y dilatado más de 2 cm, o modificaciones evidentes en las exploraciones seriadas del cérvix¹ (tabla I). Los signos y los síntomas que preceden al parto pretérmino son muy inespecíficos y a menudo no es posible diferenciar, ante 2 gestantes con idéntica clínica, a la que desarrollará un verdadero parto pretérmino de la que finalizará su gestación a término².

Se han estudiado distintos factores y marcadores bioquímicos, con el objetivo de identificar a las gestantes con alto riesgo de sufrir un parto pretérmino, y los hemos ordenado en 4 grupos para facilitar su estudio:

1. Marcadores en la secreción cervicovaginal.
2. Marcadores en el suero materno.

Aceptado para su publicación el 14 de octubre de 2003.

3. Longitud del cérvix.
4. Frecuencia e intensidad de contracciones.

Marcadores en la secreción cervicovaginal
(tabla II)

Son muchas las sustancias estudiadas en la secreción cervicovaginal como posibles marcadores de aumento de riesgo de parto pretérmino. La más conocida y aceptada científicamente es la fibronectina fetal (FF), compuesto que forma parte de la matriz extracelular de la barrera maternofetal³. Su aparición en la secreción cervicovaginal indica una disrupción de esta barrera, aun con la presencia de membranas íntegras⁴. En gestantes sin factores de riesgo de parto prematuro (historia obstétrica, factores demográficos...) la detección de FF no ha demostrado utilidad clínica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo muy bajos)⁵, así como tampoco en mujeres asintomáticas. Sin embargo, en gestantes con síntomas de parto prematuro sí es útil la detección de FF en la secreción cervicovaginal como marcador predictivo de parto pretérmino, sobre todo en los 7 días siguientes a la toma de la muestra⁶. Por otro lado, parece que en gestaciones menores de 28 semanas, la aparición de FF se asocia con más fuerza a parto pretérmino que en edades gestacionales mayores⁴.

Además de la fibronectina fetal, se han estudiado otras proteínas producidas por corion y decidua como indicadores de amenaza de parto prematuro: interleucinas 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y la forma fosforilada de la IGFBP-1 (*insulin like growth factor binding protein-1*), ya que la forma no fosforilada se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico y sería un marcador de rotura de membranas². La ventaja de la forma fosforilada de la IGFBP-1 respecto a la FF es que esta última proteína está muy aumentada en fluidos seminales, y por tanto su valor en mujeres que han mantenido relaciones sexuales es muy escaso. En cambio, la presencia de la forma fosforilada de la IGFBP-1 en semen es mínima.

Por último, las infecciones del tracto genital se han relacionado con parto prematuro. El mecanismo por el que las infecciones genitourinarias producen dinámica uterina se ha relacionado con la liberación de citocinas (interleucinas 1, 6 y 8), que estimulan la producción de prostaglandinas, las cuales inducen contracciones⁷. El incremento de lactoferrina en secreción vaginal se corresponde con infecciones todavía asintomáticas del tracto genital superior y con aumento del riesgo de parto pretérmino, pero con una sensibilidad muy baja⁸. El aumento de nitritos, nitratos y óxido nítrico en la vagina también se ha relacio-

TABLA III. Marcadores en suero materno

Aumento en suero materno de:
Hormona liberadora de corticotropina placentaria
Alfafetoproteína
Interleucina 6 y 8

nado con un incremento del riesgo de parto pretérmino⁹. Recientemente se ha estudiado la asociación entre la presencia de *Ureaplasma urealyticum* en líquido amniótico en el segundo trimestre de gestación en mujeres asintomáticas y el mal resultado gestacional (prematuridad). Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar si la detección de *U. urealyticum* en el líquido amniótico, en el segundo trimestre, es una práctica recomendable en gestantes con alto riesgo de prematuridad¹⁰.

Marcadores en el suero materno (tabla III)

La elevación de algunos compuestos en el suero materno se ha relacionado con el parto pretérmino. Así, el aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) placentaria y la alfafetoproteína en plasma materno en el segundo trimestre de gestación parecen predecir un alto riesgo de parto antes de la semana 37 de gestación¹¹. Es como si se adelantase «el reloj biológico», aumentando sustancias que se elevan fisiológicamente en el parto, pero de forma prematura^{12,13}.

Otros estudios han hallado un aumento de CRH en plasma en gestantes con amenaza de parto prematuro entre las semanas 28 y 36 de gestación, que dieron a luz en las siguientes 24-48 h¹⁴.

También el incremento de la interleucina 6 y 8 pueden ser factores predictivos de parto pretérmino. Las cifras de interleucina 6 se elevan fundamentalmente en mujeres con rotura prematura de membranas, pero este incremento también se asocia con el parto y membranas íntegras. Los valores de interleucina 8 aumentan en casos de infección intraamniótica pero no en partos sin infección¹⁵.

Longitud del cérvix

La medición de la longitud del cérvix es un signo fundamental a la hora de diferenciar a las gestantes que verdaderamente tendrán un parto pretérmino de las que tienen un falso trabajo de parto. Se considera que constituyen una amenaza de parto prematuro las contracciones y la dilatación cervical mayor o igual de 2 cm, o contracciones y evidentes cambios en longitud y dilatación del cérvix en exploraciones seriadas¹⁶.

La exploración mediante tacto del cuello uterino es útil, pero hay una gran variabilidad interexplorador, por lo que es mucho más exacta la ecografía transvaginal, una vez establecidas unas pautas comunes para medir la longitud del cérvix, eliminando la variabilidad interobservador (la vejiga debe estar totalmente vacía).

En mujeres asintomáticas pero consideradas de alto riesgo de desarrollar un parto pretérmino (historia obstétrica, malformación uterina, conización cervical previa), la ecografía transvaginal entre las semanas 14 y 24 de gestación para medir la longitud del cuello podría ser útil como predictor de parto pretérmino. Una posibilidad sería llevar a cabo 2 determinaciones, una de la semana 14 a la 18 y la segunda de la 18 a la 22. Cuanto más tempranos sean los cambios en el cérvix, mayor será el riesgo de parto prematuro. Por otro lado, si la longitud del cérvix en gestantes de alto riesgo es mayor o igual a 35 mm entre las semanas 14 y 24, el riesgo de parto pretérmino será muy bajo¹⁷.

En gestación gemelar la ecografía transvaginal podría ser útil para predecir parto prematuro, y es preferible respecto al tacto, ya que así se disminuye la teórica liberación de prostaglandinas y las diferencias interobservador¹⁸.

En cambio, en mujeres con bajo riesgo de parto pretérmino, no se ha demostrado que el test de Bishop y/o la ecografía transvaginal sean útiles como cribado para la amenaza de parto prematuro⁵.

Frecuencia e intensidad de las contracciones

La presencia de contracciones es habitual en el último trimestre del embarazo. Sin embargo, es difícil saber en qué momento éstas adquieren características que por su intensidad y frecuencia pueden desencadenar un parto pretérmino.

Se han realizado estudios en mujeres con factores de riesgo de parto prematuro, mediante monitorización ambulatoria de la dinámica uterina, y se ha visto que no hay grandes diferencias en la frecuencia de contracciones entre las gestantes que llegan a término y las que tienen un parto prematuro¹⁹. Otros autores han obtenido mejores resultados, en cuanto a la posibilidad de predecir un aumento del riesgo de parto pretérmino, mediante monitorización en el domicilio de las contracciones, sobre todo en gestaciones gemelares²⁰.

Otro factor que puede suponer un aumento de riesgo de parto pretérmino es el índice de masa corporal bajo antes de la gestación (menor o igual a 19,5 kg/m²); este riesgo es aún mayor en el grupo de gestantes con índice de masa corporal bajo y ganancia ponderal menor de lo normal en el segundo y el tercer trimestre de gestación²¹.

DISCUSIÓN

El diagnóstico, principalmente el diagnóstico precoz, de la amenaza de parto pretérmino es complicado. Por un lado, es fundamental un diagnóstico temprano para instaurar un tratamiento lo antes posible y así disminuir la morbimortalidad fetal, y por otro, es prioritario saber si el cuadro clínico constituye una verdadera amenaza de parto prematuro, para evitar ingresos y tratamientos innecesarios, no libres de efectos secundarios.

La actividad uterina siempre está presente durante el embarazo. La frecuencia de las contracciones por encima de la cual está justificado iniciar un tratamiento no se conoce; asimismo, se desconoce si se debe tratar o no la irritabilidad uterina. Por esto, el tratamiento basado únicamente en la dinámica uterina tiene cuestionables beneficios y sí, en cambio, efectos adversos indeseables, por lo que sería preferible retrasar el tratamiento hasta verificar cambios en la exploración cervical²².

Los factores estudiados como predictivos de un aumento de riesgo de parto prematuro tienen utilidad usados de forma conjunta y no aisladamente.

En mujeres asintomáticas no se ha encontrado, hasta el momento, una técnica de cribado para predecir quiénes tienen mayor riesgo de parto pretérmino. Tanto el test de Bishop como la ecografía transvaginal, la medición de contracciones o de la fibronectina fetal en secreción cervicovaginal tienen unos valores predictivos y una sensibilidad y una especificidad tan bajos que no resulta útil usarlos^{5,19}. Además, en el caso de detectar un aumento de fibronectina fetal en mujeres asintomáticas, no se sabe qué conducta tomar⁵. Igual ocurre con el aumento de estriol en la saliva materna, que se ha estudiado como cribado en mujer asintomática, pero que en el caso de resultado positivo no está claro qué conducta seguir.

En gestantes con síntomas, pero que aún no tienen criterios diagnósticos de parto prematuro, la detección de fibronectina fetal en la secreción cervicovaginal aporta datos útiles, ya que en el caso de encontrar un resultado negativo, si no hay cambios en exploración cervical, la posibilidad de un parto prematuro es mínima y así se pueden evitar ingresos y tratamientos no indicados¹⁶. La detección de fibronectina fetal es un test de laboratorio útil en gestantes sintomáticas entre las semanas 24 y 34. En estudios realizados recientemente, se ha comprobado que mujeres con síntomas, pero con fibronectina fetal negativa en secreción cervicovaginal, tuvieron partos a término en más del 85% de los casos²².

El beneficio de las técnicas para predecir el riesgo de parto prematuro se consigue si se dispone de una intervención efectiva para disminuir este riesgo, reduciendo el número de nacimientos pretérmino. En el caso de la detección de cambios en la longitud del cérvix, mediante ecografía transvaginal, en mujeres con alto riesgo de parto pretérmino, como técnica preventiva se ha propuesto el cerclaje, aunque no se ha demostrado que disminuya de forma estadísticamente significativa el riesgo de parto prematuro. Por tanto, de momento no es posible aplicar esta técnica sólo a partir de datos ultrasonográficos del cérvix¹⁷.

El acortamiento cervical y la fibronectina fetal positiva son 2 predictores importantes de parto pretérmino tanto juntos como por separado, y ambos están a menudo presentes en mujeres con otros factores de riesgo, pero su utilidad clínica todavía debe ser probada⁴.

CONCLUSIÓN

Ante los conocimientos de que se dispone en la actualidad, no se puede saber, en gestantes asintomáticas, quién tiene mayor riesgo de tener un parto prematuro. En mujeres con síntomas de amenaza de parto pretérmino, la detección de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal podría ser una técnica de fácil acceso y aplicación en nuestro medio; en caso de resultado negativo, si no hay dilatación cervical, se debería plantear una conducta expectante con observación e incluso alta domiciliaria. Dado que el tratamiento de la amenaza de parto prematuro no es inocuo, y teniendo en cuenta el gasto que se genera con ingresos prolongados, además del trastorno que supone para la paciente, deberíamos ser más estrictos en el diagnóstico, tratando farmacológicamente sólo cuando se haya demostrado dinámica regular y modificación cervical.

Son muchos los caminos emprendidos para llegar a conocer la etiopatogenia del parto pretérmino y también la forma de predecirlo y evitarlo. El esfuerzo ya realizado debe servir como impulso para nuevos estudios y ensayos con el fin de obtener marcadores bioquímicos o físicos que permitan tratar adecuadamente esta situación, con el mejor resultado materno y fetal.

RESUMEN

El diagnóstico del parto pretérmino es un tema relevante en la obstetricia actual, ya que éste es la primera causa de mortalidad perinatal en los países desa-

rollados. Son numerosos los factores que participan en la aparición de un parto prematuro, así como los factores de riesgo para su desarrollo. Se han estudiado marcadores bioquímicos y físicos para identificar a las mujeres con alto riesgo de parir prematuramente y diferenciar, ante una gestante con síntomas, si se trata de un verdadero parto pretérmino o sólo de una «amenaza». Los marcadores bioquímicos son sustancias estudiadas en la secreción cervicovaginal y en el suero materno; otros parámetros estudiados son la longitud del cérvix y la dinámica uterina. De todos los factores, la fibronectina fetal en secreción cervicovaginal y el acortamiento del cérvix son los que han demostrado mayor valor en la predicción de un alto riesgo de parto pretérmino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Der Pool BA. Preterm labor: diagnosis and treatment. *Am Family Physician* 1998;57:2457-64.
2. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:546-51.
3. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1169-76.
4. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study. Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:636-42.
5. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, et al. The Preterm Prediction Study. Can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:652-5.
6. López RL, Francis JA, Garite TJ, Dubyak JM. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1103-6.
7. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Family Physician* 2002;65:241-8.
8. Goldenberg RL, Andrews WW, Guerrant RL, Newman M, Mercer BM, Iams JD, et al. The Preterm Prediction Study. Cervical lactoferrin concentration. Other markers of lower genital tract infection, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:631-4.
9. Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K, Kudo T. Elevation of total nitrite an nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:644-5.
10. Gerber S, Vial Y, Hohfeld P, Witkin S. Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003;187:518-21.
11. McLean M, Bisits A, Davies J, Walters W, Hackshaw A, De Voss K, et al. Predicting risk of preterm delivery by se-

- cond-trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and α -fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:207-15.
12. Bisits A, Madsen G, McLean M, O'Callaghan S, Smith R, Giles W. Corticotropin-releasing hormone: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:862-6.
 13. Lockwood CJ. Predicting premature delivery: no easy task. *N Engl J Med* 2002;346:282-4.
 14. Bocking AD, Challis J, Korebrits C. New approaches to the diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: S247-8.
 15. Von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S, Hettinger S, Loibl S, Aulmann M, et al. Predictive value of serum interleukin-6 and -8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79: 667-72.
 16. Rinehart BK, Terrone DA, Isler CM, Barrilleaux PS, Bufkin L, Morrison JC. Pregnancy outcome in women with preterm labor symptoms without cervical change. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1004-7.
 17. Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, DiVito M, Chalmers R, Garg N, et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: Does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:809-15.
 18. Ong S, Smith A, Smith N, Campbell D, Wilson A. Cervical length assessment in twin pregnancies using transvaginal ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:851-3.
 19. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002;346:250-5.
 20. Roberts WE, Morrison JC. Has the use of home monitors, fetal fibronectin, and measurement of cervical length helped predict labor and/or prevent preterm delivery in twins? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:95-102.
 21. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Ferrari A, Morales V, Di Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:32-6.
 22. Abrahams C, Katz M. A perspective on the diagnosis of preterm labor. *J Perinat Neonat Nurs* 2002;16:1-11.