



Determinación del uso de la ecografía cervical con Power Doppler tridimensional (sistema VOCAL) en la predicción del comportamiento de las gestantes con riesgo de parto prematuro

Raül de Diego i Burillo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Memoria presentada por
RAÛL DE DIEGO I BURILLO

Con el título

**DETERMINACIÓN DEL USO DE LA ECOGRAFÍA
CERVICAL CON POWER DOPPLER
TRIDIMENSIONAL (SISTEMA VOCAL) EN LA
PREDICCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LAS
GESTANTES CON RIESGO DE PARTO
PREMATURO**

Dirigida por la Dra. Gómez Roig

**para la obtención del título de Doctor por la
Universidad de Barcelona**



**Departamento de Obstetricia, Ginecología,
Pediatria, Radiología y Anatomía.**

“If a man will begin with certainties, he shall end in doubts; but if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties.”

Francis Bacon, *The Advancement of Learning*.

*Cridem qui som i que tothom ho escolti.
I en acabat, que cadascú es vesteixi
com bonament li plagui, i via fora!,
Que tot està per fer i tot és possible.*

Fragmento del poema *Ara mateix* de Miquel Martí i Pol.

A todas aquellas mujeres que decidieron colaborar de forma altruista y desinteresada en este estudio. Sin ellas este trabajo nunca hubiera visto la luz. A ellas va dedicado gran parte de nuestro esfuerzo y dedicación. Esperamos que los resultados de nuestro trabajo sean merecedores de la confianza que depositaron en nosotros. Es por ellas, y por todas aquellas pacientes que en el futuro habremos de tratar, por las que este trabajo tiene sentido.

Al *Hospital Universitari Sant Joan de Déu* de Barcelona donde inicié la increíble aventura de la formación como ginecólogo y obstetra. Gracias a todas las personas que trabajan en él y que dedican parte de su tiempo y paciencia en la formación y asistencia de los jóvenes residentes.

A todo el equipo del Servicio de Ginecología y Obstetricia del *Hospital Universitari Sant Joan de Déu* de Barcelona. Ellos son la fuente más directa de nuestros conocimientos científicos y humanos, adquiridos en estos últimos años. Y son, en parte, responsables, de aquello que somos hoy. Gracias por ayudarnos a no olvidar que detrás de cada paciente se esconde un ser humano con nombre y apellido, llenos de deseos y miedos. Gracias por permitirnos ver más allá de las cifras.

A todos los compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del *Parc Sanitari Sant Joan de Déu* de Sant Boi de Llobregat por su disponibilidad, ayuda, comprensión y enseñanzas. Gracias por haberme recibido tan generosamente y haberme hecho sentir como en casa desde el primer día.

Agradezco profundamente el tiempo compartido con mis compañeros residentes, la Dra. Blázquez, la Dra. Busquets, la Dra. Valladares, la Dra. Castillo y el Dr. Sabrià. Gracias por todos los momentos compartidos y por vuestra amistad. Así mismo, quisiera agradecer a todos los compañeros residentes que me precedieron o que vinieron tras nosotros. Sin ellos el Hospital y la residencia no tendrían el mismo significado.

Al Dr. Cabré, por haber puesto la semilla de la que nacería este proyecto, por su apoyo incondicional y por su cercanía, incluso en los momentos más difíciles.

Al Dr. Vela por compartir sus conocimientos y su inmensa bondad. Por su consejo siempre locuaz y certero, por su disponibilidad, por su ayuda a la hora de reclutar pacientes para el estudio. Gracias por haberme hecho crecer como médico y persona.

Al Dr. Sabrià por haber soportado mis innumerables preguntas a la hora de realizar el estudio estadístico; espero que perdone mi falta de conocimientos en este campo y prometo, en lo posible, aplicarme más en su estudio.

Al Prof. Josep María Lailla i Vicens por su apoyo a lo largo de toda mi etapa formativa. Gracias a sus consejos opté a una Beca Fin de Residencia que permitió el inicio del presente trabajo.

A la Dra. Gómez Roig, tutora de esta memoria por sus instrucciones, consejos, correcciones, opiniones y todo aquello que ha permitido mejorar y perfilar este estudio. Gracias por la dedicación a pesar de esa agenda tan repleta.

A todas las comadronas, enfermeras y auxiliares que de una manera u otra me han acompañado a lo largo de estos años. Sin ellas ni este trabajo ni parte de mi formación tampoco hubiera sido posible.

Gracias a Asun por su amabilidad y buen hacer. Gran parte de la recogida de datos hubiera sido imposible sin su ayuda y disponibilidad. Y, sobretodo, gracias por esa inmensa sonrisa que le acompaña.

A toda mi familia, abuelos, padres y hermana por haberme permitido ser quién soy. Por apoyarme en mis sueños y derrotas; por los ánimos y el amor incondicional. A vosotros os debo gran parte del camino recorrido y la dirección del que se extiende ante nosotros. Gracias por enseñarme a aprender y soñar.

A Vanesa, por haber estado a mi lado aún en mi ausencia. Por tu generosidad, amor y comprensión. Por todo el tiempo robado. Por el regalo máspreciado que nadie pueda tener: nuestro hijo.

Doña M. Dolores Gómez Roig, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Sant Joan de Déu de Barcelona:

CERTIFICA QUE:

Don Raül De Diego Burillo ha realizado el trabajo **PAPEL DE LA ECOGRAFÍA CERVICAL CON POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL (SISTEMA VOCAL) EN LA PREDICCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LAS GESTANTES CON RIESGO DE PARTO PREMATURO** bajo su dirección, que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Dra. D^a. M. Dolores Gómez Roig.



Barcelona, Mayo 2014

APP: Amenaza de parto prematuro
Eje HHS: Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
CRH: Hormona liberadora de corticotropina
ACTH: Hormona adrenocorticotropa
DHEA: Dehidroepiandrosterona
E1: Estrona
E2: Estradiol
E-: Estriol
RPM: Rotura prematura de membranas
TNF: Factor de necrosis tumoral
IL: Interleuquina
TF: Factor tisular
MMP: Metaloproteinasas de la matriz
ECM: Matriz extracelular
uPA: Uroquinasa-activador del plasminógeno
tPA: Activador del plasminógeno tisular.
IMC: Índice de masa corporal.
OR: Odds ratio
RR: Riesgo relativo
LEEP: *Loop electrosurgical excision procedure*
CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.
HPV: Virus del papiloma humano
Hb: Hemoglobina
CIR: Retraso de crecimiento intrauterino
OCI: Orificio cervical interno.
SG: Semanas de gestación
LC: Longitud cervical
3D: Tridimensional
2D: Bidimensional
FNf: Fibronectina fetal
LR: *Likelihood ratio*
SDR: Síndrome distrés respiratorio
EGB: Estreptococo grupo B
DA: Ductus arterioso

PGE2: Prostaglandina E2
RP: Retinopatía del prematuro
VRS: Virus respiratorio sincitial
RR: Riesgo relativo
IC: Intervalo de confianza
TRA: Técnicas de reproducción asistida
PG: Progesterona
ON: Óxido nítrico
WF: Factor de von Willebrand
VEGF: *Vascular endothelial growth factor*
KDR: *Kinase insert domain receptor*
Flt-1: *Fms-related tyrosine kinase 1*
FPM: *Full planar method*
VOCAL: *Virtual Organ computerized aided analysis*
3DPD: Power Doppler tridimensional
FMBV: *Fractional moving blood volume*
IV: Índice de vascularización
IF: Índice de flujo
VFI: Índice de flujo-vascularización
FIV: Fecundación in vitro
PRF: *Pulse repetition frequency*
DICOM: *Digital imaging and communications in Medicine*
ECO: Ecografía
DS: Desviación estándar
P: Percentil
N: Tamaño muestral
AU: Área bajo la curva
S: Sensibilidad
E: Especificidad
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo
LR +: *Like hood ratio* positivo
LR -: *Like hood ratio* negativo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

CERTIFICADO

ABREVIATURAS

RESUMEN

Pág. 1

1. INTRODUCCIÓN

Pág. 19

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Pág. 25

2.2 ETIOPATOGENIA

2.2.1 Activación prematura eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Pág. 27

2.2.2 Aumento de la respuesta inflamatoria/infecciones

Pág. 31

2.2.3 Hemorragia decidual

Pág. 32

2.2.4 Distensión uterina patológica

Pág. 34

2.3 FACTORES DE RIESGO DE APP

2.3.1 Factores reproductivos

Pág. 35

2.3.2 Gestación múltiples

Pág. 37

2.3.3 Metrorragias

Pág. 38

2.3.4 Procesos infecciosos

Pág. 38

2.3.5 Factores genéticos

Pág. 43

2.3.6 Características demográficas

Pág. 43

2.3.7 Estilo de vida

Pág. 44

2.3.8 Factores cervicales y uterinos

Pág. 48

2.3.9 Enfermedades maternas crónicas

Pág. 59

2.3.10 Factores fetales

Pág. 60

2.3.11 Otros factores

Pág. 61

2.4 DIAGNÓSTICO DE APP

2.4.1 Definiciones

Pág. 62

2.4.2 Valoración ecográfica del cérvix en el diagnóstico y
predicción del parto prematuro

Pág. 63

2.4.3 Fibronectina fetal

Pág. 72

2.4.4 Amniocentesis

Pág. 73

2.4.5 Protocolo de ingreso y tratamiento en nuestro centro

Pág. 75

2.5 TRATAMIENTO DE LA APP	
2.5.1 Evaluación inicial	Pág. 76
2.5.2 Reposo en cama, hidratación y sedación	Pág. 78
2.5.3 Tratamientos tocolíticos	Pág. 78
2.5.4 Tratamiento prenatal con corticoides	Pág. 86
2.5.5 Neuroprotección fetal	Pág. 89
2.5.6 Tratamiento antibiótico	Pág. 90
2.5.7 Conducta después de un episodio de APP	Pág. 90
2.6 EFECTOS DE LA PREMATURIDAD	
2.6.1 Mortalidad	Pág. 92
2.6.2 Efectos a corto plazo	Pág. 95
2.6.3 Efectos a largo plazo	Pág. 103
2.7 PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO	
2.7.1 Identificación de los factores de riesgo de prematuridad	Pág. 107
2.7.2 Intervenciones potencialmente efectivas	Pág. 108
2.7.3 Intervenciones sin eficacia demostrada	Pág. 118
2.7.4 <i>Risk scoring systems</i>	Pág. 119
2.7.5 Pacientes en riesgo de desarrollar APP	Pág. 121
3. LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL	
3.1 ESTUDIOS HISTOLÓGICOS DE VASCULARIZACIÓN CERVICAL	Pág. 125
3.2 CONCEPTOS ECOGRÁFICOS DE VASCULARIZACIÓN	
3.2.1 La ecografía tridimensional (3D)	Pág. 129
3.2.2 Estudio power Doppler 3D (3DPD)	Pág. 131
3.2.3 Técnicas para el cálculo de vascularización y perfusión sanguínea	Pág. 132
3.2.4 Estudios publicados sobre vascularización cervical determinada por VOCAL en gestantes	Pág. 135
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	Pág. 139
5. OBJETIVOS	Pág. 143

6. METODOLOGIA

6.1 PACIENTES	Pág. 149
6.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	Pág. 150
6.3 EQUIPAMIENTO	Pág. 150
6.4 CRONOLOGÍA	Pág. 151
6.5. PROCESADO OFF-LINE CON SISTEMA VOCAL	Pág. 152
6.6 ESTUDIO ESTADÍSTICO	
6.6.1 Variables a estudio	Pág. 155
6.6.2 Estadística descriptiva	Pág. 156
6.6.3 Estadística analítica	Pág. 156
6.7 ASPECTOS ÉTICOS	Pág. 156
6.8 PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN	Pág. 157

7. RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP	Pág. 161
7.2 CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP	Pág. 165
7.3 COMPARACIÓN VARIABLES ECOGRÁFICAS EN LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP	Pág. 168
7.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES CONTROL	Pág. 170
7.5 COMPARACIÓN VARIABLES ECOGRÁFICAS GRUPO CONTROL Y GRUPO APP	Pág. 172
7.6 COMPARACIÓN VARIABLES ENTRE SUBGRUPO DE PACIENTES CONTROL CON CÉRVIX CORTO Y GRUPO APP	Pág. 173
7.7 CONSTRUCCIÓN TABLAS DE NORMALIDAD PARA ÍNDICES VASCULARES	
7.7.1 Distribución parámetros ecográficos según semanas de gestación	Pág.177
7.7.2 Distribución parámetros ecográficos según edad gestacional y paridad	Pág. 180
7.8 REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS CASOS SEGÚN TABLAS DE NORMALIDAD	Pág. 188
7.9 DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE	Pág. 193

8. DISCUSIÓN	
8.1 OBJETIVO 1	Pág. 202
8.2 OBJETIVO 2	Pág. 205
8.3 OBJETIVO 3	Pág. 207
8.4 OBJETIVO 4	Pág. 208
8.5 OBJETIVO 5	Pág. 211
8.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	Pág. 212
9. CONCLUSIONES	Pág. 215
10. BIBLIOGRAFIA	Pág. 219
ANEXO 1: LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	Pág. 245
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL GRUPO APP	Pág. 251
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL GRUPO CONTROL	Pág. 252
ANEXO 4: DOCUMENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA	Pág. 253
ANEXO 5: DIFERENCIAS VOLUMEN CERVICAL, VI, FI Y VFI SEGÚN PARIDAD EN EL GRUPO CONTROL	Pág. 254
ANEXO 6: <i>Role of 3-dimensions power Doppler sonography in differentiating pregnant woman with threatened preterm labor from those with an asymptomatic short cervix.</i>	Pág. 255

RESUMEN

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

La prematuridad se ha convertido en uno de los principales problemas de la obstetricia actual, no sólo por ser la principal causa de morbimortalidad fetal y neonatal sino también por el incremento sostenido de su incidencia.

En el presente trabajo se exponen los conocimientos sobre la prematuridad de que se dispone actualmente, poniendo especial énfasis en los aspectos preventivos. Es en este último punto en el que se enmarca el trabajo de investigación aquí expuesto ya que se intenta presentar el estudio de la vascularización cervical de las gestantes como un factor determinante en la identificación de las pacientes de riesgo de prematuridad.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una gran variabilidad en las tasas de prematuridad en función del país a estudio (des de alrededor de un 6% en Europa hasta el 12% en algunos países de África). A pesar de ello, en todos los países se ha observado una tendencia al alza de estas cifras. En España la tasa se sitúa alrededor del 7.6% (Catalunya en el 7.3%) y en nuestro centro, se alcanza el 9.8%, debido al hecho de tratarse de un hospital de referencia obstétrico.

ETIOPATOGENIA

Los partos prematuros pueden ser divididos entre yatrogénicos (30%) y espontáneos (70%) y, éstos últimos, a su vez, se pueden clasificar entre trabajo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas.

Los partos prematuros espontáneos se producen por la aparición de forma conjunta o aislada de:

- Activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal materno o fetal.
- Aumento de la respuesta inflamatoria/infecciosa.
- Hemorragia decidual.
- Distensión uterina patológica.

FACTORES DE RIESGO DE APP

- Reproductivos: Historia familiar y/o personal de parto pretérmino, abortos de repetición, período intergenésico corto y técnicas de reproducción asistida.
- Gestación múltiple
- Metrorragia
- Procesos infecciosos: bacteriuria asintomática, la malaria, la vaginosis bacteriana y las enfermedad odontológicas.
- Factores genéticos
- Características demográficas: las edades maternas extremas y la raza negra.
- Estilo de vida:
- Factores cervicales y uterinos: cérvix corto, cirugía cervical previa y malformaciones uterinas.
- Enfermedades maternas crónicas
- Factores fetales: Las malformaciones fetales y las alteraciones del crecimiento, tanto el retraso de crecimiento intrauterino (CIR) como la macrosomía.

DIAGNÓSTICO DE APP

Se debe diferenciar entre el diagnóstico de las pacientes con amenaza de parto prematuro (APP), referido a aquellas pacientes que deben ser ingresadas para tratamiento tocolítico y de maduración cervical, y aquellas pacientes diagnosticadas de alto riesgo de desarrollar una APP, en las que no requiere un ingreso hospitalario pero sí un seguimiento obstétrico más estrecho por tener uno o varios factores de riesgo de APP y/o modificaciones cervicales documentadas sin sintomatología uterina.

La medición vía transvaginal de la longitud cervical es el método más seguro y reproducible para establecer el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las pacientes con APP, tanto en gestaciones únicas como múltiples.

La Fibronectina fetal (FNf) tiene un elevado valor predictivo negativo (cerca al 99%) para parto prematuro en los siguientes 7 días a la realización de la prueba en pacientes sintomáticas con cérvix acortado en ausencia de otros factores.

La amniocentesis permite el diagnóstico de corioamnionitis subclínicas, que representan una importante causa de APP y que son más prevalentes a menor edad gestacional estudiada. Diversos estudios parecen mostrar su eficacia en las gestantes con APP <32 semanas.

TRATAMIENTO DE LA APP

- Reposo en cama, hidratación y sedación: No existe ninguna evidencia científica sobre la eficacia del reposo en cama ni la hidratación ni la sedación para el tratamiento y/o prevención de la APP.
- Tratamientos tocolíticos: El uso de medicación tocolítica en los episodios de APP es más efectivo que el placebo o la conducta expectante sin tratamiento para la prolongación de la gestación aunque ello no se ha traducido en una reducción significativa de las tasas de prematuridad ni de morbilidad perinatal. Su objetivo es diferir el parto un mínimo de 48 horas para poder completar la maduración pulmonar fetal con corticoides, permitir el transporte seguro de la gestante a un centro hospitalario con Unidad de Neonatología adecuada para su edad gestacional y, si existe una causa concreta y tratable, prolongar la gestación el tiempo necesario para el tratamiento específico necesario. En la Tabla 6 se adjuntan los tratamientos tocolíticos actuales.
- Tratamiento prenatal con corticoides: La administración de corticoides en las gestantes en riesgo de parto prematuro logra una disminución significativa de la incidencia de síndrome de distrés respiratorio y de mortalidad neonatal. La Tabla 7 detalla los mecanismos de acción, eficacia, efectos secundarios maternos y fetales y la dosificación de los corticoides. Existe discusión sobre la eficacia/seguridad del uso de las dosis repetidas de corticoides versus regímenes limitados. Debido a la falta de mejora en los resultados a corto y largo plazo del uso de las dosis repetidas y a los posibles efectos negativos neuroendocrinos y cardiovasculares, a día de hoy no se recomienda su uso.
- Neuroprotección fetal: El uso sulfato de magnesio disminuye la incidencia y severidad de parálisis cerebral en los neonatos prematuros. La Tabla 8 especifica el mecanismo de acción, la eficacia, los efectos secundarios, los criterios de inclusión-exclusión y la dosificación indicada.
- Tratamiento antibiótico: El tratamiento sistemático con antibióticos en las pacientes con APP no prolonga la gestación ni disminuye las tasas de mortalidad perinatal, síndrome de distrés respiratorio, sepsis neonata u otras causas de mortalidad neonatal.
- Conducta tras un episodio de APP: Tan sólo un 30% de las pacientes con APP tratadas finalizaran la gestación de forma prematura pero existe una gran dificultad en la identificación correcta de este grupo de pacientes. No existen evidencias para la hospitalización prolongada después de un tratamiento agudo, el reposo en cama, la monitorización domiciliaria y/o continua de la actividad uterina, el test de FNf tras

tratamiento de APP, la tocolisis de mantenimiento, la introducción de suplementos de progesterona (a excepción de si ya eran administrados antes del ingreso) o la profilaxis antibiótica. Parece aconsejable una disminución de la actividad física, sexual y laboral.

EFFECTOS DE LA PREMATURIDAD

- Mortalidad: El mayor porcentaje de muertes perinatales en los pacientes prematuros se produce en las 12 primeras horas de vida y su tasa de mortalidad se mantiene superior respecto los nacidos a término a lo largo de toda la infancia.
- Efectos a corto plazo: Tendencia a la hipotermia, enfermedad de la membrana hialina, la displasia bronco-pulmonar y la apnea de la prematuridad, persistencia del ductus arterioso y la hipotensión sistémica, retinopatía del prematuro, la hemorragia intraventricular, las alteraciones de la glicemia, la enterocolitis necrotizante y las infecciones.
- Efectos a largo plazo: Incremento del riesgo de hospitalizaciones, de alteraciones neurológicas y de crecimiento, mayor riesgo de resistencia a la insulina, hipertensión arterial e infertilidad o sub-fertilidad en la edad adulta y, en definitiva, mayores costes de salud y sociales.

PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

- Identificación de los factores de riesgo de prematuridad: La mayor parte de los partos pretérmino se produce entre mujeres sin antecedentes de riesgo.
- Intervenciones potencialmente efectivas: Progesterona, cerclaje cervical, pesario cervical, diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática, abandono del hábito tabático y otras drogodependencias, disminución del número de embriones transferidos en las técnicas de reproducción asistida y otras medidas como la reducción del estrés, nutrición óptima, evitar períodos intergenésicos cortos y evitar o tratar la malaria.
- Intervenciones sin eficacia demostrada: Diagnóstico y tratamiento de infecciones periodontológicas y genitales, reposo en cama o hospitalización, uso de antibióticos, uso profiláctico de tratamiento tocolítico y monitorización actividad uterina.
- Risk scoring systems: Método cuantitativo usado para la identificación de las pacientes en riesgo de APP.
- Pacientes en riesgo de desarrollar APP: Ver Figura 25.

3. LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL

ESTUDIOS HISTOLÓGICOS DE VASCULARIZACIÓN CERVICAL

A lo largo de la gestación existe un incremento de la vascularización cervical a través de la angiogénesis que permite señalar dicho proceso como un signo objetivo de madurez que se traduce en un incremento progresivo del número de vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo cervical.

CONCEPTOS ECOGRÁFICOS DE VASCULARIZACIÓN

- Ecografía tridimensional (3D): es la técnica más precisa para el cálculo de volúmenes. Engloba diversos métodos de cálculo entre los que destacamos el “*full planar method*” (FMP), el sistema VOCAL, el sistema Testa, el sistema XI-VOCAL y el sistema Sono AVC.
- Estudio power Doppler 3D: permite la representación de la vascularización en un área determinada.
- Técnicas para el cálculo de vascularización y perfusión sanguínea:
 - Técnica 3DPD-VOCAL: permite el estudio y cuantificación de la vascularización de un área predeterminada a través del cálculo de los índices de vascularización VI, FI y VFI.
 - FMBV (*Fractional moving blood volumen*): estudio de la vascularización y estimación de la perfusión sanguínea compensado para la profundidad y las interfases.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existen diferencias en la vascularización cervical determinada por ecografía mediante la técnica 3DPD VOCAL entre las pacientes con APP y parto prematuro y las pacientes con APP y parto a término. Dichas diferencias también podrían ser observadas entre las pacientes diagnosticadas de APP y aquellas pacientes asintomáticas con cérvix corto. Se pretende establecer la evaluación ecográfica de la vascularización cervical mediante el cálculo de los índices vasculares (VI, FI y VFI) como método seguro para identificar las pacientes de riesgo de prematuridad.

5. OBJETIVOS

1. Valorar la capacidad de los índices vasculares medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para diferenciar entre las pacientes ingresadas por APP, respecto aquellas que finalizaran la gestación de forma prematura de las que no.
2. Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales y aquellas gestantes ingresadas por APP.
3. Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.
4. Establecer unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación en la población española, determinando qué valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad.
5. Plantear nuevos estudios para la introducción de la medición de los parámetros vasculares en la identificación y control de los pacientes de alto riesgo de prematuridad.

6. METODOLOGÍA

PACIENTES

Gestantes ingresadas o bajo control por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues, Barcelona.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Gestación única, edad gestacional entre 24-34.6 semanas de gestación (SG), feto vivo, ausencia de rotura prematura de membranas, ausencia de cirugía o patología cervical/uterina previa, ausencia de patología fetal, consentimiento informado firmado, cumplir criterios de ingreso para APP (casos) o criterios de cérvix corto (controles con cérvix corto).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Negación de la paciente a participar en el estudio o ausencia de consentimiento informado, finalización de la gestación por indicación médica debido a patología fetal y/o materna.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo se divide en 2 tipos de estudio:

- Una primera parte que correspondería a un estudio observacional, prospectivo y de cohortes.
- Una segunda parte en la que al comparar un grupo de estudio con uno control, corresponde a un estudio caso-control transversal.

EQUIPAMIENTO

Sistema de información clínica GEHOS v9.4 SP6d Magic Software Enterprises Ltd. Ecógrafo: Voluson E8® equipado con sonda vaginal 4D de alta resolución RIC6-12 (*General Electric Medical System Kretztechnik*, 4871 Zipf, Austria). *Presets* ecográficos definidos, mayoritariamente, por el grupo MISUS Software de trabajo: GE Medical System 4D View® v.5.0. (GE Healthcare, Milwaukee, WI).

CRONOLOGÍA

Las pacientes diagnosticadas de APP e incluidas en el estudio se reclutan entre las gestantes ingresadas en nuestro centro. La ecografía 3DPD-VOCAL se realiza en las primeras 24h tras el ingreso junto con una anamnesis completa y la firma del consentimiento informado. Las pacientes incluidas en el estudio como controles son reclutadas entre las gestantes que realizan el control ecográfico del 2º trimestre en nuestro centro. Tras la adquisición ecográfica del volumen cervical, los datos se almacenan en archivos de volumen cartesiano que posteriormente son transferidos para estudio con el sistema VOCAL. Todas las gestantes se realizan los controles obstétricos y el parto en nuestro centro.

PROCESADO OFF-LINE CON SISTEMA VOCAL

Los datos recogidos anteriormente son analizados mediante el sistema VOCAL 4D View®. Para ello se delimita de forma manual el área a estudio usando un ángulo de rotación de 9º obteniendo, finalmente, un volumen cervical y un histograma con los valores de los índices vasculares VI, FI y VFI.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Estudio estadístico informatizado mediante SPSS v20.0® (IBM® SPSS® Statics 20.0) y el asesoramiento del Servicio de Soporte Metodológico y Estadístico de la Fundació Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona).

A. VARIABLES A ESTUDIO:

- Variables Historia clínica:
 - Variables cuantitativas: Edad materna, IMC pre-gestacional y en el momento de la ecografía, edad gestacional a la ecografía, peso fetal al nacimiento.
 - Variables cualitativas: raza, paridad, antecedente de legrado, fumadora, gestación espontánea, antecedentes patológicos, antecedentes familiares de prematuridad, antecedente de gestación/gestaciones previa con prematuridad no yatrogénica, antecedente personal de prematuridad (gestante prematura).
- Variables ecográficas:
 - ECO B-mode: medición de la longitud cervical. Medida cuantitativa continua.
 - ECO power Doppler 3D con sistema VOCAL: estudio íntegro del cérvix. Obtención de las variables volumen cervical y de los índices vasculares VI, FI y VFI se obtienen obtenidos mediante el histograma. Todos ellos se consideran variables cuantitativas continuas.

B. Estadística descriptiva: Para las variables cuantitativas se comprobó la distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov; en aquellas variables en las que no se podía aceptar la normalidad se realizó una transformación logarítmica. Para las variables cuantitativas se calculó la media, la desviación estándar y los intervalos de confianza, mientras que en las variables cualitativas se calcularon el número de casos y el porcentaje de los mismos.

C. Estadística analítica: La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test Chi-Cuadrado. El análisis entre variables cualitativas y variables cuantitativas de distribución normal se realizó mediante el test de T Student. En las variables cuantitativas en las que no se pudo aceptar una distribución normal, se utilizó el test U de Mann Whitney. El análisis entre variables cuantitativas de distribución normal, se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson. En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se considera una significación estadística de $\leq 0,05$. En todos los casos se indica el valor exacto del p-valor.

ASPECTOS ÉTICOS

A todas las pacientes se les explica de forma rigurosa el estudio, se les entrega un consentimiento informado con 2 copias (una para el investigador y otra para la paciente) que es leído conjuntamente entre la gestante, un familiar y el investigador y en caso de aceptación, es firmado por ambas partes. El proyecto ha sido expuesto y aprobado por el Comité de Ética del HSJD.

PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

El estudio ha sido realizado en el ámbito de una beca de fin de residencia otorgado por el HSJD (Código CEIC PIC-52-10).

7. RESULTADOS

OBJETIVO 1

Valorar la capacidad de los índices vasculares medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para diferenciar de entre las pacientes ingresadas por APP, aquellas que finalizaran la gestación de forma prematura de las que no.

1.1 El análisis descriptivo de las pacientes ingresadas por APP muestra que de 98 posibles pacientes candidatas a estudio, únicamente 71 cumplen todos los criterios de inclusión, incluyendo 47 gestantes con APP y parto a término y 24 gestantes con APP y partos prematuros. El estudio de homogeneidad de la muestra (gestantes con APP) según edad materna, IMC pregestacional y en el momento de la ecografía, raza, paridad, antecedente de legrado, malos antecedentes obstétricos, fumadora, gestación espontánea, antecedente familiar y personal de parto prematuro y antecedente de madre prematura no obtiene diferencias significativas respecto finalización de la gestación a término o de forma prematura. Únicamente se observan diferencias significativas en el peso al nacimiento.

1.2 Al comparar las variables ecográficas de volumen cervical e índices vasculares (VI, VFI y FI) entre las pacientes ingresadas por APP se observa que no existen diferencias significativas y clínicamente relevantes entre el grupo de pacientes que finaliza la gestación a término del que lo hace de forma pretérmino. Sí existen diferencias significativas en el estudio de la longitud cervical, de manera que la longitud cervical es

menor en el grupo de pacientes que finaliza la gestación prematuramente.

1.3 Existe una correlación positiva y significativa entre longitud cervical y volumen cervical y entre VI y VFI. Existe una correlación negativa y significativa entre VI y VFI con volumen cervical.

OBJETIVO 2

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales (pacientes control) y aquellas gestantes ingresadas por APP.

2.1 El análisis descriptivo de las pacientes control muestra un total de 283 gestantes de entre 23 y 34 SG con los mismos criterios de inclusión que las gestantes con APP a excepción del de los criterios de ingreso por APP. El estudio de homogeneidad entre gestantes control y gestantes con APP según raza, paridad, antecedente de legrado, malos antecedentes obstétricos, fumadora, gestación espontánea, antecedente familiar y personal de parto prematuro y antecedente de madre prematura no obtiene diferencias significativas. Sí que existen diferencias significativas en la edad materna y el IMC.

2.2 Se observan diferencias significativas entre todos los valores ecográficos de las gestantes con APP respecto las gestantes control (LC $p < 0.001$; volumen cervical $p < 0.001$; VI=0.004; FI $p < 0.001$; VFI $p = 0.007$).

OBJETIVO 3

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.

3.1 De las 283 gestantes control, únicamente 29 pacientes (10.2%) cumplen es criterio de tener un cérvix corto para edad gestacional.

3.2 El estudio de homogeneidad entre el grupo de gestantes con APP y gestantes control con cérvix corto según edad gestacional a la ecografía, IMC, raza, paridad, fumadora, antecedente familiar y personal de parto prematuro y antecedente de madre prematura no obtienen diferencias significativas.

3.3 Se observan diferencias significativas entre volumen cervical ($p = 0.005$), VI ($p = 0.002$), FI ($p = 0.003$) y VFI ($p = 0.004$) de ambos grupos para valores de longitud cervical similares.

3.4 Las diferencias observadas en las variables ecográficas persisten al comparar las gestantes control con cérvix corto y las gestantes con APP que finalizan la gestación a

término: volumen cervical ($p=0.021$), VI ($p<0.001$), FI ($p=0.016$) y VFI ($p <0.001$).

OBJETIVO 4

Establecer unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación en la población española, determinando que valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad.

4.1 Se estudian un total de 283 gestantes control distribuidas entre las 23 y 34 SG. Las variables volumen cervical, VI y VFI muestran diferencias significativas según paridad pero se mantienen estables a lo largo de las diferentes edades gestacionales. La FI no muestra diferencias significativas ni por edad gestacional ni por paridad. La longitud cervical muestra diferencias para edad gestacional pero no para paridad.

4.2 Se determinan los diferentes valores que corresponden a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 para la longitud cervical, volumen cervical, VI, FI y VFI entre las 23 y 34 SG. Se introduce la variable paridad en el caso de volumen cervical, VI y VFI.

4.3 Se realiza la representación gráfica de las gestantes con APP según las tablas de normalidad construidas.

4.4 Se determinan los puntos de corte de VI (2.7725), FI (36.7225) y VFI (1.1150) para una sensibilidad $>80\%$ y una tasa de falsos positivos $<70\%$ (cosa que no se alcanza en el caso de FI). Al calcular la bondad de los puntos de corte, se constatan diferencias significativas para VI y VFI, pero no para FI.

4.5 Para el punto de corte de VI se alcanza una sensibilidad el 80.3%, una especificidad del 32.5%, un VPP del 23%, un VPN del 86%, LR positivo del 1.19 y un LR negativo del 0.61. Para el punto de corte de VFI se alcanza una sensibilidad del 80.2%, especificidad del 40%, VPP del 25.3%, VPN 89%, LR positivo del 1.35 y un LR negativo del 0.49.

4.6 Al realizar los mismos cálculos de valoración de la potencia teniendo únicamente en cuenta las pacientes primíparas se observa una mejora de la especificidad y VPP en ambas variables, de tal manera que para el punto de corte de VI se alcanza una sensibilidad el 80.3%, una especificidad del 56.2%, un VPP del 83.7%, un VPN del 50%, LR positivo del 1.83 y un LR negativo del 0.36. Para el punto de corte de VFI se logra una sensibilidad el 80.2%, una especificidad del 62.5%, un VPP del 85.7%, un VPN del 52.6%, LR positivo del 2.13 y un LR negativo del 0.32.

DISCUSIÓN

OBJETIVO 1

Valorar la capacidad de los índices vasculares medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para diferenciar de entre las pacientes ingresadas por APP, aquellas que finalizaran la gestación de forma prematura de las que no.

El primer objetivo que se plantea defiende que las pacientes que finalizan la gestación de forma prematura tienen unos índices de vascularización cervical superiores a las pacientes que, aunque ingresan igualmente por amenaza de parto prematuro, finalizan la gestación a término. La justificación de dicho objetivo se basa en el hecho que menos del 40% de las gestantes ingresadas por APP finalizan la gestación de forma prematura por lo que se teoriza que alto porcentaje de las pacientes que se hospitalizan lo hacen de forma innecesaria. Nuestra hipótesis defiende que la determinación de los índices vasculares cervicales permitiría identificar mejor las pacientes que cumplen criterios de APP y tienen riesgo real de prematuridad.

El estudio NO muestra diferencias significativas en los índices vasculares cervicales (VI, FI y VFI) entre el grupo APP con parto prematuro y el grupo con parto a término. Las posibles justificaciones a dichos resultados podrían ser:

- Los cambios vasculares que se dan entre ambos grupos son tan mínimos que no pueden ser demostrados por medición ecográfica.
- Los cambios vasculares van unidos al desencadenamiento de la clínica de amenaza de parto prematuro. El hecho que en el momento del ingreso ambos grupos tuvieran clínica, hace pensar que el comportamiento a nivel vascular podría ser similar, cosa que justificaría la ausencia de diferencias en los parámetros vasculares estudiados.
- Otros factores, a día de hoy desconocidos, además de los vasculares, deben marcar las diferencias entre ambos grupos.

Por otro lado, al realizar un estudio de correlaciones se observa una correlación negativa entre el volumen cervical y VI y VFI de tal manera que a menor volumen cervical mayores son los valores de VI y VFI. El volumen cervical, es un factor relacionado con el proceso de maduración cervical y que ha sido descrito como predictor independiente de APP. Por tanto, los resultados mencionados sí parecen establecer una relación entre la vascularización cervical y la maduración del cérvix, cosa apoyaría parte de nuestra hipótesis de trabajo. El papel de FI para valorar la perfusión de un tejido ha sido puesto en entredicho a partir de los trabajos publicados des de su descripción.

OBJETIVO 2

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales (grupo control) y aquellas gestantes ingresadas por APP.

Al comparar el grupo de gestantes con APP y las gestantes del grupo control, se observan diferencias significativas en TODAS las variables ecográficas estudiadas (longitud cervical, volumen cervical, VI, VFI y FI).

La longitud cervical y el volumen cervical son menores en el grupo de pacientes con APP, cosa ya esperada y demostrada en múltiples estudios publicados.

Por primera vez, se demuestran diferencias significativas en las variables índices vasculares entre dos grupos de gestantes. VI y VFI son mayores en el grupo de pacientes con APP. Este resultado relaciona de forma clara dichos parámetros vasculares con la maduración cervical y el riesgo de desarrollar una APP. Así mismo, los datos obtenidos permiten medir de forma ecográfica unos resultados descritos anteriormente desde el punto de vista histológico.

FI es mayor en el grupo control, aunque su verdadero significado y papel ha sido relativizado.

Los resultados del estudio muestran que a menor longitud cervical y volumen cervical y mayor VI y VFI, mayor riesgo de desarrollar una APP. Ello, aunque no ha sido demostrado por ningún otro estudio anteriormente publicado, permite considerar a VI y VFI como factores determinantes de la madurez cervical y, como consecuencia, se puede afirmar que la vascularización cervical juega un papel esencial en el desencadenamiento del parto.

OBJETIVO 3

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.

Se intentan observar divergencias entre 2 grupos con un mismo valor medio de longitud cervical y edad gestacional, en los que la única diferencia evidente es el de comportamiento clínico: el desencadenamiento de las contracciones uterinas.

Se muestra que las pacientes que ingresan por APP tienen un volumen cervical inferior al de las gestantes asintomáticas con cérvix corto. Dichos resultados están en consonancia con diversos artículos anteriormente publicados en donde se apoyaba una relación entre

la disminución de volumen cervical y riesgo de APP.

Los pacientes que ingresan por APP tienen unos índices de vascularización VI y VFI superiores al de las gestantes asintomáticas con cérvix corto, demostrando, por primera vez, de forma estadística, la hipótesis de que la vascularización cervical es un factor clave de la maduración cervical que, además, puede ser medido de forma objetiva mediante una técnica ecográfica y que puede ser usado como marcador de riesgo de APP.

Las diferencias observadas se mantienen aún en el caso de comparar únicamente los pacientes con cérvix corto y los pacientes con APP y parto a término.

OBJETIVO 4

Establecer unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación en la población española, determinando que valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad.

Los índices vasculares VI y VFI y el volumen cervical dependen de la paridad; se observan también diferencias según las SG, aunque éstas no alcanzan significación estadística. La LC depende de las SG, pero no de la paridad. En el caso de FI no existen diferencias en la paridad y apenas se advierten según las SG. Bajo estas premisas y los datos de las gestantes control, se construyen tablas de normalidad, estableciendo los valores correspondientes al percentil 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 para longitud cervical, volumen cervical, VI, FI y VFI. Posteriormente se distribuyen los valores calculados de las variables ecográficas de las gestantes APP según las tablas de normalidad construidas. Se observa que en la mayor parte de pacientes, la longitud cervical corresponde a un percentil <10, tal y como era de esperar. Así mismo, los valores del volumen cervical en primíparas coincide, de forma preferente con un percentil <10 y de VI y VFI en primíparas, con un percentil >90. No se observan los mismos resultados para volumen cervical, VI y VFI en el caso de las múltiparas. La influencia de la paridad en los resultados descritos podría ser debido a que las modificaciones observadas en el volumen cervical, VI i VFI que se producen en la primera gestación son, al menos en parte, permanentes, de manera que en sucesivas gestaciones ya están presentes des de etapas más iniciales y no permiten observas diferencias que sí eran evidentes en las pacientes primíparas.

Las diferencias no significativas entre los diferentes índices vasculares a lo largo de las SG, permite el cálculo de puntos de corte homogéneos a lo largo de la gestación. La determinación de los mismos se realiza buscando una sensibilidad >80% manteniendo

una correcta especificidad (tasa de falsos positivos <70%). Los puntos de corte únicamente son útiles para VI y VFI (FI no alcanza significación estadística). Manteniendo la sensibilidad se logra una importante mejora de la especificidad y del VPP si los cálculos se realizan únicamente para las pacientes primíparas. Una de las posibles explicaciones de éste resultado sería la misma que hemos desarrollado a la hora de distribuir los valores calculados de los índices vasculares en las tablas de normalidad, es decir, que parte de los procesos de neoangiogénesis que se desarrollan durante la primera gestación permanecen en los tejidos del cérvix, por lo que, en las sucesivas gestaciones las posibles diferencias ya no serían tan marcadas y, por tanto, los valores de los índices vasculares no serían tan útiles para la determinación del riesgo de prematuridad.

OBJETIVO 5

Plantear nuevos estudios para la introducción de la medición de los parámetros vasculares en la identificación y control de los pacientes de alto riesgo de prematuridad.

Seguimiento evolutivo de los parámetros vasculares de todas aquellas pacientes con cérvix corto señalando si:

- Existen diferencias significativas desde el inicio/momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que nunca desarrollarán una APP y las que sí.
- Los tratamientos preventivos aplicables hoy en día (progesterona oral/vaginal y pesario cervical) son capaces de modificar los parámetros de vascularización cervical. Si es así, en qué pacientes lo hacen y en qué no.
- Demostrar si los parámetros vasculares son determinantes a la hora de aplicar los tratamientos preventivos actuales o si éstos se han de aplicar indistintamente a todos los pacientes con cérvix corto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Escaso tamaño muestral de las gestantes con APP y las pacientes control con cérvix corto.

Aparición de la indicación de tratamiento preventivo con progesterona tras el diagnóstico de cérvix corto en pacientes asintomáticas.

Variabilidad intra- e inter-observador en el cálculo de los índices vasculares.

Especificidad y dificultad para la aplicación en la práctica clínica diaria de la ecografía 3DPD.

CONCLUSIONES

- Objetivo 1: No se encuentran diferencias significativas en los parámetros vasculares medidos mediante ecografía 3DPD-VOCAL de las pacientes ingresadas por APP que finalizan la gestación a término y las que lo hacen de forma prematura.
- Objetivo 2: Existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales y aquellas gestantes ingresadas por APP.
- Objetivo 3: Existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.
- Objetivo 4: Se han establecido unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación y paridad en la población española, determinando que valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad. Los índices vasculares VI y VFI en primíparas son los que mejor cumplen con los criterios para ser usados como herramientas diagnósticas.
- Objetivo 5: Se ha propuesto nuevos estudios en los que los parámetros vasculares cervicales podrían mostrar su importancia para la determinación precoz del riesgo de prematuridad.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino, definido como aquel que se produce entre la semana 24 y 37 de gestación (o entre los 168 y 258 días), es uno de los principales problemas y retos al que nos enfrentamos obstetras y neonatólogos actualmente. Representa la principal causa de morbilidad fetal y neonatal en los países desarrollados y su incidencia no ha dejado de aumentar en los últimos años. Las causas de este incremento son diversas y, a menudo, desconocidas. Si a día de hoy todavía desconocemos el mecanismo exacto que desencadena el parto fisiológico, más ignorantes nos encontramos al intentar discernir algunos de los aspectos de la prematuridad. Aún y así, conocemos diversas de sus etiologías, que incluyen condiciones médicas maternas y fetales, influencias genéticas, exposición ambiental, tratamientos de infertilidad, comportamientos y factores socioeconómicos y, finalmente, causas yatrogénicas. Por otro lado, hemos empezado a desarrollar estrategias para detectar de forma más precoz y efectiva las pacientes con riesgo o amenaza de parto pretérmino (APP), basadas, en gran parte, al análisis de la historia obstétrica, las características maternas y el estudio ecográfico del cérvix materno.

Los enormes avances realizados en el campo de la perinatología han permitido un incremento muy significativo de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Ello se debe a múltiples factores entre los que deberíamos destacar el control más estricto sobre las gestantes, un diagnóstico más precoz de las situaciones de riesgo, mejor preparación técnica de las unidades de neonatología, el uso generalizado de los corticoides antenatales, la mejora de las técnicas de reanimación neonatal, la administración de surfactante... Sin embargo, este aumento de la supervivencia va unido, de forma importante, a un gran número de complicaciones respiratorias, visuales, auditivas, neurológicas y psicomotrices. Todo ello hace que la prematuridad implique unos enormes costes de recursos personales, sanitarios y, en general, económicos en las sociedades desarrolladas de la actualidad. Dichos costes se prolongan más allá del período postnatal inmediato, llegando incluso hasta la edad adulta, ya que los niños prematuros tendrán unas necesidades médicas, educativas y de servicios sociales mucho mayores que los niños nacidos a término y que son inversamente proporcionales a la edad gestacional al nacer. Además, no debemos olvidar el elevado coste familiar que todo ello puede suponer: psicológico, afectivo, social y laboral. Este hecho está llevando a

muchas administraciones sanitarias a invertir más recursos para la comprensión, tratamiento y prevención de esta patología.

En el presente trabajo intentaremos, en primer lugar, mostrar todo aquello que actualmente conocemos sobre la prematuridad: etiología, fisiopatogenia, tratamientos y efectos a largo plazo sobre los niños nacidos en dichas circunstancias. Así mismo, comentaremos los diferentes estudios que se están llevando a cabo para realizar un diagnóstico precoz más preciso así como los intentos de implantar técnicas de screening para la detección de pacientes de riesgo y los posibles tratamientos preventivos que se podrían aplicar para disminuir la incidencia de prematuridad. Posteriormente, desarrollaremos nuestro trabajo de investigación en el que pretendemos la introducción de una nueva técnica ecográfica en el estudio de la paciente hospitalizada bajo sospecha de APP para discernir, de forma más precisa y eficaz, aquellas que representan un riesgo real de parto inminente de las que no. La técnica se basa en el estudio ecográfico de la vascularización cervical, una técnica inocua y fácilmente reproducible que intentará demostrar la maduración cervical como punto crítico en el proceso de la amenaza de parto pretérmino. La razón de dicho estudio se debe a diversos puntos:

- Aumento progresivo del número de partos prematuros.
- Aumento del coste médico de dichos partos.
- Incapacidad para realizar un diagnóstico real de APP: actualmente, incluso con la introducción de correctas técnicas ecográficas creemos que estamos realizando un excesivo número de ingresos por sospecha de APP, con el correspondiente aumento de la yatrogenia puesto que un gran número de estas pacientes acaba finalizando su embarazo de forma normal.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

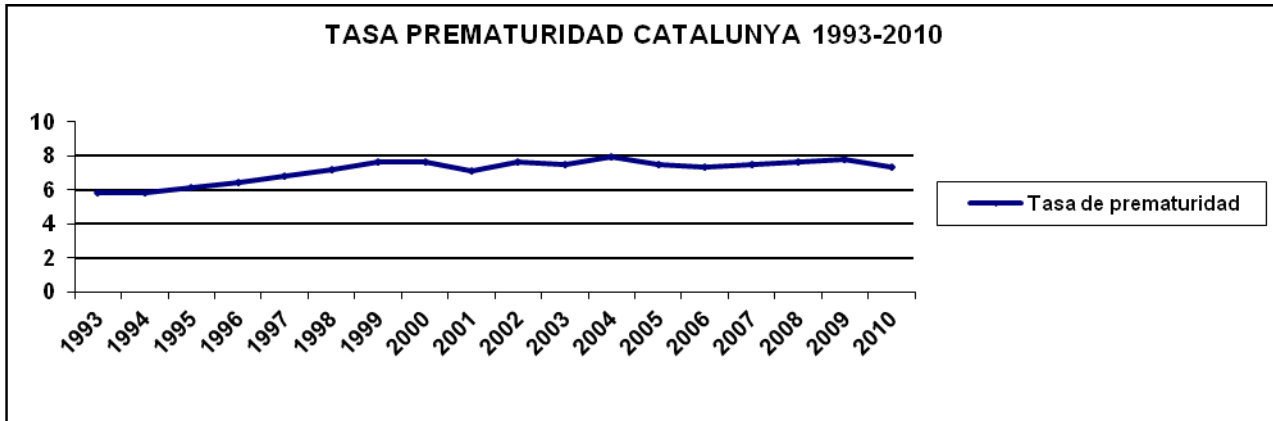
2.1- EPIDEMIOLOGIA

Actualmente la prematuridad representa la principal causa de morbimortalidad fetal y neonatal en los países desarrollados.

Las tasas de prematuridad alcanzan alrededor del 7% en los países europeos y Australia y entre el 10 y 12% en Estados Unidos y Canadá. Sin embargo, el hecho más preocupante es que estas cifras muestran una tendencia al alza en todos los países. Se calcula que en EUA la proporción de partos prematuros ha aumentado un 21% desde el año 1990 hasta el 2007¹. Esto representó más de 500.000 nacidos prematuros en el año 2006 solo en EUA. A nivel mundial, la OMS calculó, en base a diferentes estudios y bases de datos, en su último informe sobre el tema unos 13.000.000 de partos prematuros en el año 2005, lo que representó un 9.6% de todos los nacimientos. Aproximadamente el 85% (11 millones) de ellos se concentraron en África y Asia. Las tasa más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11.9% y 10.6% de todos los nacimientos respectivamente) y las más bajas en Europa (6.2%)².

En España, según las encuestas realizadas por la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, se ha pasado de una tasa de prematuridad del 5.5% en 1986³, a un 7.6% en el año 2009 según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística⁴, cosa que representa un total de 34.274 nacidos prematuros. En Catalunya, los últimos datos publicados corresponden al año 2010 y muestran una tasa de prematuridad del 7.3% (5996 neonatos pretérmino sobre un total de 82283 neonatos)⁵, con un ligero descenso respecto a años anteriores, tras diversas series de ascenso ininterrumpido (**Figura 1**). Esta tendencia al alza de las últimas 2 décadas con una estabilización o incluso pequeño descenso en estos años más próximos se repite en prácticamente todos los países desarrollados.

Figura 1: Tasa de prematuridad Catalunya 1993-2010.



Fuente: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut>

En nuestro centro, la tasa de prematuridad alcanzó un 9.8% en el año 2010 (396 prematuros sobre un total de 4051 nacimientos)⁶, más de dos puntos por encima de la media nacional, debido al hecho de tratarse de un hospital de referencia obstétrico.

2.2 – ETIOPATOGENIA

Los partos prematuros pueden ser divididos en 2 grandes grupos:

- Espontáneos (70%): Dentro de este grupo encontraríamos:
 - 45% son el resultado de un trabajo de parto prematuro.
 - 25% son consecuencia de una ruptura prematura de membranas (RPM).
- Yatrogénicos (30%): secundarios a patología materna y/o fetal⁷.

Los partos prematuros espontáneos son la vía final a la que pueden conducir una serie de procesos de forma independiente o conjunta:

- 2.2.1. Activación prematura de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal materno o fetal.
- 2.2.2. Aumento de la respuesta inflamatoria / infecciones.
- 2.2.3. Hemorragia decidual.
- 2.2.4. Distensión uterina patológica.

2.2.1. Activación prematura eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)

Diversos factores físicos y psicológicos, incluyendo la depresión mayor, pueden activar el eje HHS y asociarse con un incremento de la prematuridad⁸, es más, a mayor gravedad de la patología depresiva, mayor riesgo de prematuridad. También se han propuesto como posible causa de la activación prematura del eje, alteraciones en la vascularización útero-placentaria. De esta manera, diferentes estudios anatomopatológicos de placenta han demostrado daño vascular, hemorragias intervellósitárias y déficit en la transformación de las arterias espirales⁹. Aún y así, ninguno de estos estudios ha demostrado el mecanismo exacto de la activación. Se han propuesto 2 posibles teorías:

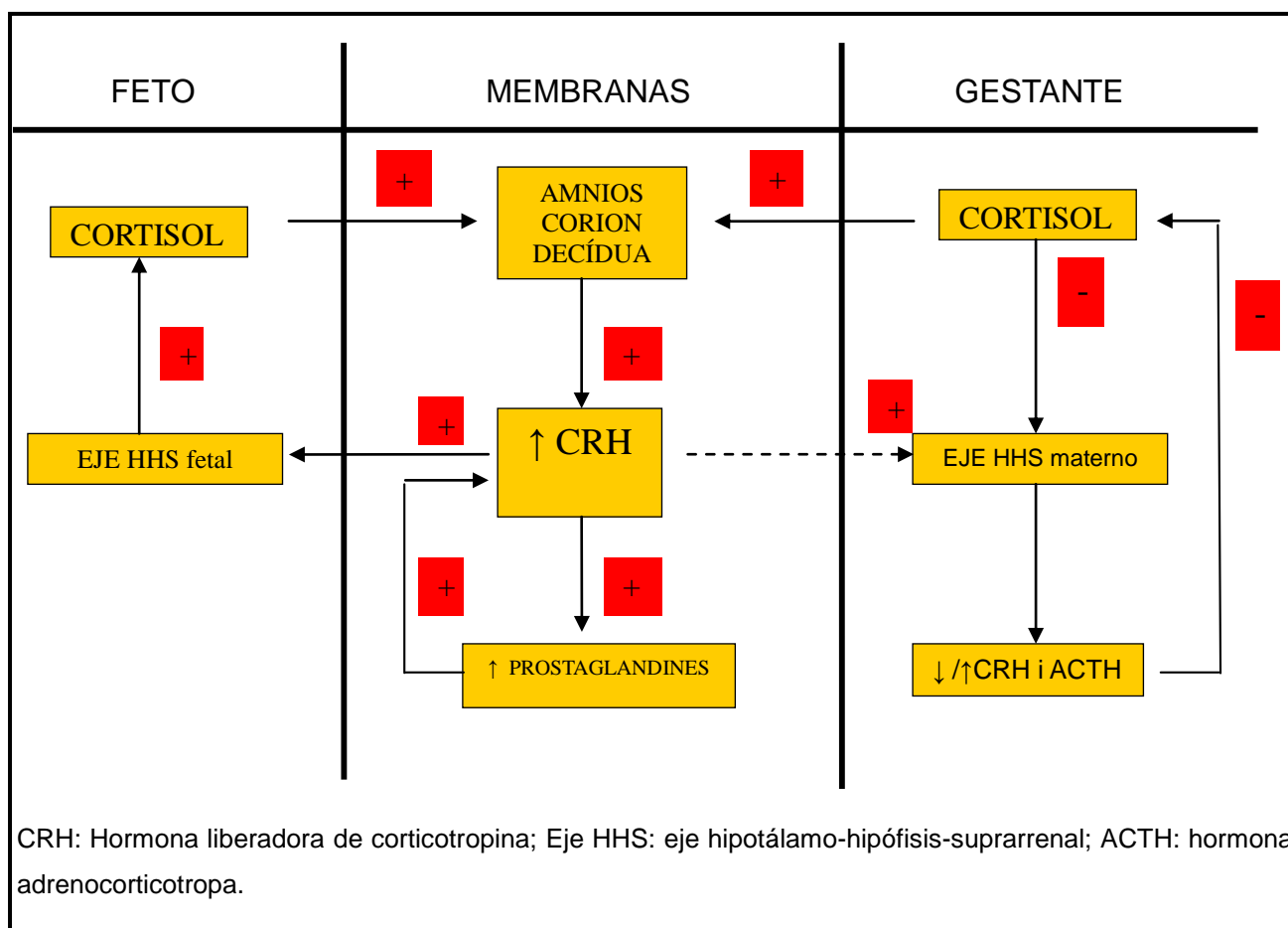
- A. Incremento de la producción y liberación placentaria de hormona liberadora de corticotropina (CRH).
- B. Aumento de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa o corticotropina): esto estimularía la producción de estrógenos placentarios que activan el miometrio y facilitarían el inicio del trabajo de parto.

Papel de la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

La corticotropina está relacionada tanto con el parto a término como el prematuro. Habitualmente la CRH es liberada por el hipotálamo pero durante la gestación también se secreta por el trofoblasto coriónico, el amniocorion y las células deciduales.

En la gestante, el cortisol inhibe la producción de CRH y ACTH en el eje HHS materno, creando un efecto *feedback* negativo; sin embargo el cortisol estimula la liberación de CRH en la decidua-trofoblasto, el cual produce una activación del eje HHS tanto materno como fetal, creando un efecto *feedback* positivo. Así mismo, la CRH liberada potencia la producción de prostaglandinas por parte del amnios, corion y decidua, que, a su vez, estimula la liberación de CRH por parte de la placenta, creando un segundo *feedback* positivo para la secreción de CRH¹⁰ (Figura 2).

Figura 2: Papel de la hormona corticotropina en el parto.



Fuente y elaboración: Propias a partir del artículo de Lockwood CJ. *Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate.2011*¹¹.

En las gestaciones normales, la maduración del eje HHS fetal y el desarrollo de la glándula suprarrenal fetal empiezan entre las semanas 20-24 de la gestación a consecuencia de un incremento fisiológico del cortisol fetal y un aumento de la liberación placentaria de CRH. Así mismo, los efectos de la CRH se incrementan conforme nos acercamos al final de la gestación como consecuencia de una disminución de los niveles plasmáticos maternos de la proteína de unión a la CRH¹²

El incremento del CRH produce¹³:

- Incremento de estrógenos.
- Incremento de prostaglandinas.
- Activación del eje HHS fetal produciendo un feedback positivo en la producción de CRH y estrógenos.

El incremento de estrógenos y prostaglandinas producen, a su vez, un incremento progresivo de:

- Receptores miometriales de oxitocina.
- *Gap-junctions* entre las células miometriales.
- *Protein kinases*.
- Receptores miometriales de progesterona.

Todos estos factores están directamente relacionados con el inicio del trabajo de parto. Si la secuencia y activación de esta cadena de factores se activa antes del momento adecuado, aparecerá un trabajo de parto prematuro, una ruptura prematura de membranas, o ambos procesos. Este hecho queda claramente ilustrado en un trabajo clásico desarrollado por McLean en el año 1999 donde demostraba que las pacientes con partos prematuros tenían niveles séricos medios de CRH 2 veces por encima de la mediana de las mujeres con la misma edad gestacional que finalizaban el parto a término¹⁴.

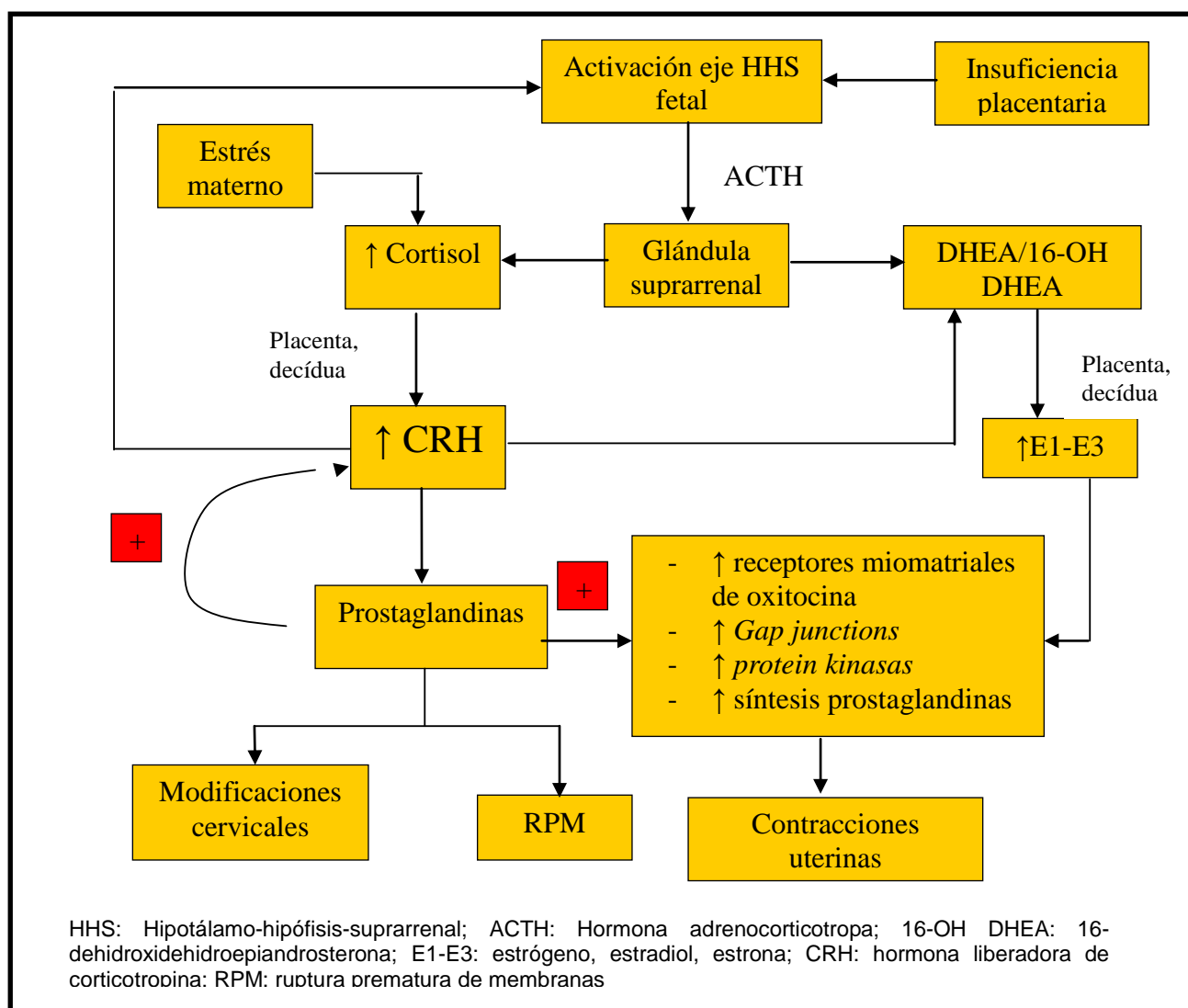
Debido al hecho que la glándula suprarrenal fetal no está plenamente desarrollada hasta el tercer trimestre, los partos prematuros asociados únicamente a un incremento del cortisol se consideran partos prematuros tardíos y, a día de hoy, no constituyen el principal problema al que nos debemos enfrentar. Este es uno de los factores por el que la activación del eje HHS es necesaria pero no suficiente para la activación del parto prematuro.

Papel de los estrógenos

La activación del eje HHS fetal conlleva un incremento en la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA), que se transforma en 16-hidroxi-DHEA en el hígado fetal. Este producto se transforma en estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3) a nivel placentario los cuales **(Figura 3)**:

- Potencian la actividad miometrial con un incremento de las *gap junction*.
- ↑ los receptores miometriales de oxitocina y actividad de las prostaglandinas.
- ↑ enzimas responsables de la contractibilidad miometrial (*protein kinasas* y calmodulina).

Figura 3: Papel de la CRH en la patogénesis del parto prematuro.



Fuente y elaboración: Lockwood CJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate 2011.

2.2.2. Aumento de la respuesta inflamatoria / infecciones

Numerosos estudios de diversas disciplinas y especialidades médicas han demostrado una asociación entre procesos infecciosos y/o inflamatorios y la activación del parto prematuro:

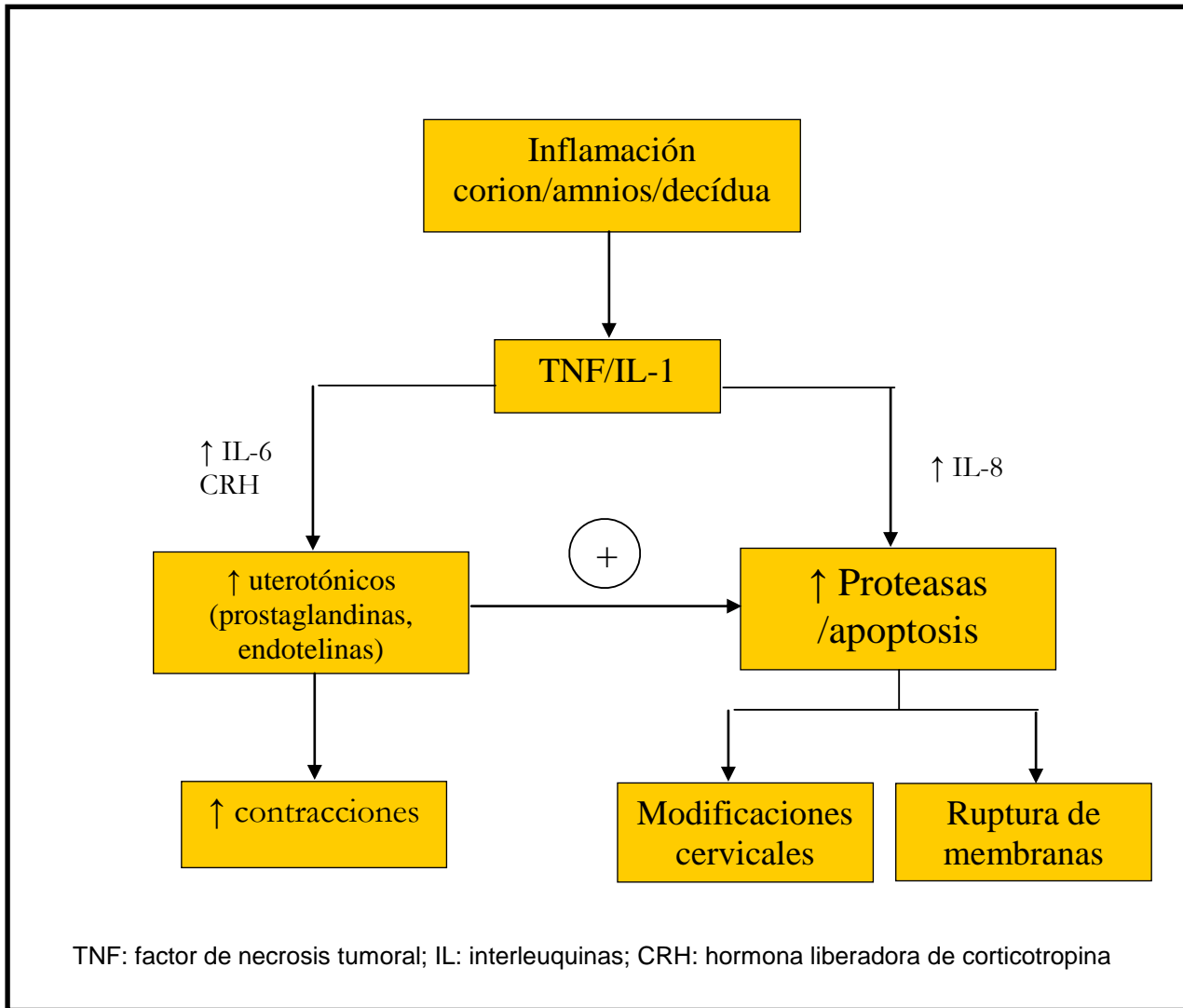
- En el estudio de las placentas de partos prematuros se han mostrado signos de corioamnionitis en la anatomía patológica del 20 al 75% de ellas y se han obtenido cultivos positivos en las membranas del 30 al 70% de las mismas¹⁵.
- La corioamnionitis clínica y subclínica está relacionada con alrededor del 50% de las APP desarrolladas antes de la semana 30¹⁶.
- La afectación por corioamnionitis se incrementa a menor edad gestacional de manera que es del 15% en los casos de parto prematuro entre las 28 y 32 semanas, 8% entre las 33 y las 36 semanas y del 5% después de esta edad gestacional¹⁷.

Los mecanismos por los cuales una infección puede desencadenar el parto prematuro se deben, básicamente, a la capacidad de ciertos microorganismos (sobretudo *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacterioides* y *Enterobacters*) para producir prostaglandinas, *phospholipasa A2* i endotoxinas que estimulan las contracciones uterinas¹⁸ y favorecen las modificaciones cervicales. Por otro lado, la respuesta inflamatoria, que se traduce en un incremento del número de neutrófilos y de la concentración de citoquinas, proteasas e interleuquinas 1 y 8 también permite la aceleración del incremento de prostaglandinas y del riesgo de una ruptura prematura de membranas¹⁹.

Sin embargo, tanto los estudios referidos como otros desarrollados por diferentes grupos, sugieren que son alteraciones innatas o adquiridas en la inmunidad materna más que la presencia de los gérmenes, la principal causa de la activación de los procesos inflamatorios que conllevarían a una APP. Estas alteraciones engloban anomalías en la producción de interleuquinas y factores de necrosis tumoral y aunque se han descrito algunas de ellas, todavía no son útiles para identificar un grupo de pacientes de riesgo.

Finalmente, existe una situación no infecciosa donde aparece un incremento de la producción de mediadores inflamatorios: la hipoperfusión placentaria. Todavía no conocemos el mecanismo exacto, pero existe una clara relación entre prematuridad no yatrogénica y retraso de crecimiento²⁰ (**Figura 4**).

Figura 4: Relación entre respuesta inflamatoria y prematuridad.



Fuente y elaboración: Lockwood CJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate 2011.

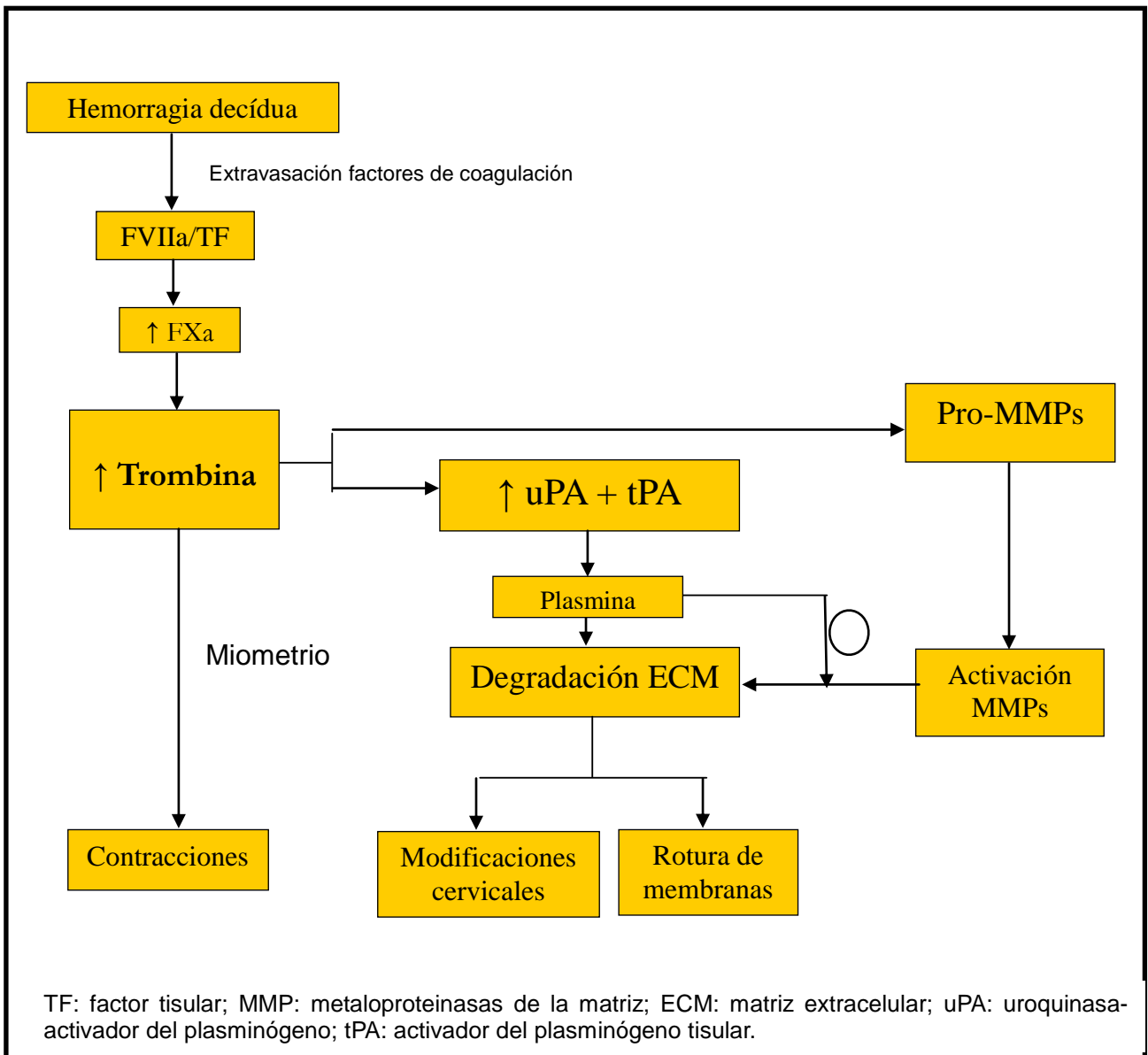
2.2.3. Hemorragia decidual

La pérdida hemática vaginal secundaria a una hemorragia decidual está asociada a un incremento del riesgo para APP y RPM de hasta siete veces²¹.

A día de hoy, sabemos que la trombina producida durante el proceso de coagulación posterior a la pérdida hemática, puede incrementar la frecuencia, intensidad y tono de las contracciones miométriales²². Por otro lado, la propia trombina produce las activaciones de metaloproteasas y del plasminógeno, relacionadas ambas con la ruptura de membranas y las modificaciones cervicales²³.

Se han realizado diversos estudios para determinar qué mujeres podrían tener un mayor riesgo de desarrollo de hemorragia decidual y únicamente se ha demostrado un incremento del riesgo de parto prematuro asociado a hemorragia por desprendimiento placentario en la población caucásica respecto la población negra (**Figura 5**).

Figura 5: Relación entre la fisiopatología de la hemorragia y la prematuridad.



Fuente y elaboración: Lockwood CJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate 2011.

2.2.4. Distensión uterina patológica

La gestación múltiple, el polihidramnios y otras causas de incremento de la distensión uterina son factores de riesgo para la APP. La fisiopatología del desarrollo de la APP secundario a estas situaciones se debe a que el exceso de estiramiento de las fibras musculares del miometrio induce la formación de *gap junctions*, el incremento de la formación de receptores de oxitocina, de prostaglandinas E2 y F2 y de *myosin kinasas*, todos ellos, factores críticos que preceden la contracciones uterinas y la dilatación cervical²⁴.

2.3 – FACTORES DE RIESGO DE APP

Se han identificado y descritos numerosos factores de riesgo de parto prematuro. Algunos de ellos son de carácter reversible (y, por tanto, pueden ser modificables en algunos casos) y otros se mantienen permanentes. En una situación ideal, la identificación de los factores de riesgo de forma pregestacional o en el primer trimestre nos podría prevenir muchos de los episodios de APP, o, si más no, identificar aquellas gestantes de riesgo para un control más estrecho y una actuación más precoz. Sin embargo, esto no es así por diferentes razones:

- Muchos factores de riesgo requieren de cofactores que los activen o modulen.
- Muchas APP se producen sobre mujeres sin, *a priori*, factores de riesgo.
- Nunca ha existido un claro modelo animal para el estudio de la APP debido al hecho, como ya hemos mencionado anteriormente, de no conocer de forma completa la etiopatogenia del proceso.

2.3.1 Factores reproductivos

A. Historia familiar y/o personal de parto pretérmino

Un antecedente personal de parto pretérmino es el factor de riesgo más importante para una recurrencia en futuras gestaciones, apareciendo, además, en edades gestacionales similares^{25,26}. Dicho riesgo es mayor cuando:

- El parto pretérmino se produjo en la gestación inmediatamente anterior.
- Historia de múltiples partos pretérminos: En diversos estudios se ha demostrado un incremento de la frecuencia de prematuridad en función del número de episodios de parto pretérmino en anteriores gestacional. De esta manera, un antecedente de 1 parto prematuro espontáneo lleva asociado un riesgo de recurrencia del 14 al 22%; con un antecedente de 2 partos prematuros el riesgo aumenta a entre un 28 y 42% y después de 3 episodios, el riesgo alcanza un 67%²⁷.

Las gestaciones a término disminuyen el riesgo de prematuridad.

Antecedentes de partos pretérminos en la madre y hermanas también parecen aumentar, de forma discreta, el riesgo.

B. Abortos de repetición

Debemos diferenciar 2 apartados:

- Abortos inducidos (ya sea por abortos diferidos, incompletos o interrupciones voluntarias del embarazo): existe una débil, aunque estadísticamente significativa, asociación entre el número de abortos inducidos y el riesgo de prematuridad pero los estudios efectuados incluyen diversos factores de confusión no evaluados²⁸.
- Abortos espontáneos: El riesgo de prematuridad está claramente incrementado y aumenta a mayor número de abortos (*Odds ratio* 1.05-1.66 para antecedente de 1 aborto y de 1.95-2.88 para ≥ 2 abortos²⁹).

El antecedente de un aborto en segundo trimestre proporciona un riesgo de prematuridad en la siguiente gestación de entre 30-40%³⁰.

C. Período intergenésico corto

Existe una clara relación entre un corto período intergenésico y prematuridad y retraso de crecimiento; diversos trabajos así nos los demuestran. Según DeFranco³¹ dicho incremento de riesgo se ha cuantificado en:

- Un 1.48 para un período < 6 meses (*Odds ratio* 1.48; 95% CI, 1.37-1.61).
- Un 1.14 si período entre 6-12 meses. (*Odds ratio* 1.14; 95% CI, 1.06-1.23).
- Si, analizamos de forma más concisa los datos veremos que para los períodos < 6 meses es el riesgo de prematuridad extrema (parto <28 semanas de gestación) el que más se incrementa: 1.41 (*Odds ratio* 1.41; 95% CI, 1.13-1.76).

A pesar de estos datos, este incremento de riesgo es apenas perceptible si los comparamos con el riesgo de uno o más antecedentes de parto prematuro pero es importante tenerlo en cuenta porque este factor es evitable con una buena planificación familiar.

D. Técnicas de reproducción asistida

Múltiples estudios han mostrado que el riesgo de prematuridad y retraso de crecimiento en las gestaciones únicas concebidas mediante técnicas de reproducción (tanto inseminación como fecundación *in Vitro*) respecto las concepciones naturales está incrementado por 2^{32,33,34}. Este riesgo se mantiene después de ajustarlo a la edad

materna, paridad, patología asociada y causa de esterilidad. Existen múltiples razones potenciales para explicar dichos datos:

- Relacionados con las técnicas de reproducción (fármacos, manipulación de gametos, efectos sobre la estimulación ovárica...).
- Relacionados con las propias pacientes: incremento de la ansiedad materna con un aumento significativo de los controles médicos, monitorizaciones e intervenciones.
- El estado de subfertilidad (la no gestación después de 1 año de búsqueda de embarazo) ya es *per se* un estado que incrementa el riesgo tanto de prematuridad como de retraso de crecimiento, independientemente de la vía de concepción³⁵. Así, se ha demostrado que las pacientes subfértiles que finalmente logran gestación de forma natural, tienen un riesgo de complicaciones superior al de la población general y similar al de las pacientes que logran gestación con técnicas de reproducción³⁶.

Todas estas aseveraciones son únicamente válidas para las gestaciones únicas. No se ha conseguido demostrar un incremento de las complicaciones entre las gestaciones gemelares logradas mediante técnicas de reproducción y las espontáneas. Esto es debido a la existencia de múltiples factores de confusión; a modo de ejemplo tenemos las gestaciones monocigotas. Los embarazos monocigotos son mucho más frecuentes en las gestaciones gemelares espontáneas (ratio dicigoto:monocigoto es de 95:5 en las gestaciones no espontáneas por 54:46 en las naturales)³⁷ y el incremento de las complicaciones a las que va asociado podría alterar los datos. De este modo, aunque cabe esperar un efecto de las técnicas de reproducción sobre las gestaciones gemelares en la prematuridad, a día de hoy no podemos demostrarlo.

2.3.2 Gestación múltiple

Las gestaciones múltiples representan del 2-3% del total de nacimientos, sin embargo, representan el 17% de los nacimientos < 37 semanas de gestación y el 23% de los nacimientos < 32 semanas³⁸. Debido al incremento del uso de las técnicas de reproducción asistida y el consiguiente aumento de las gestaciones múltiples, ésta es una de las etiologías que ha ganado en importancia en los últimos años.

Los mecanismos de prematuridad en las gestaciones múltiples incluyen la distensión uterina y el incremento de las complicaciones obstétricas. Así mismo, en las gestaciones múltiples se produce una mayor cantidad de estrógenos, progesterona y esteroides en comparación con las gestaciones únicas cosa que podría jugar un papel relevante en el desencadenamiento del parto prematuro³⁹.

2.3.3 Metrorragia

Las pérdidas hemáticas de primer y segundo trimestre están asociadas a incremento de riesgo de parto prematuro y de ruptura prematura de membranas⁴⁰. Aquellas mujeres con episodios persistentes de metrorragia en el primer y segundo trimestre tienen mayor riesgo que aquellas con episodios únicos y aislados. La pérdida hemática en el tercer trimestre está asociada a placenta previa y desprendimiento, responsables, a su vez, de altas tasas de prematuridad.

2.3.4 Procesos infecciosos

En el apartado de fisiopatología de la APP ya hemos desarrollado la relación existente entre la respuesta inflamatoria, los procesos infecciosos y la prematuridad. Se considera que hasta un 30% de los partos prematuros tienen alguna relación con procesos infecciosos. De ellos los más frecuentes son la bacteriuria asintomática, la malaria, la vaginosis bacteriana y las infecciones periodontales. Existen varias evidencias de ello:

- La bacteriuria asintomática está asociada de forma independiente a la APP y, por tanto, su diagnóstico y tratamiento reducen el riesgo de parto prematuro⁴¹.
- La presencia de vaginosis bacteriana y la ausencia de lactobacilo está asociada a un incremento de APP⁴².
- Las infecciones periodontales tienen clara relación con la APP aunque su tratamiento no logra disminuir dicho riesgo⁴³.

A. Bacteriuria asintomática

La bacteriuria asintomática es un diagnóstico que implica la presencia de un urocultivo positivo en una persona sin sintomatología clínica. Afecta del 2-7% de las gestantes, particularmente, las multíparas, con una prevalencia similar a las pacientes no gestantes y el principal germen, en ambos grupos, es el E. Coli. La bacteriuria aparece, generalmente, durante el primer mes de gestación y se asocia a una disminución en la capacidad renal de concentrar la orina y, en etapas más avanzadas de la gestación, en una relajación de la musculatura lisa ureteral que conlleva una dilatación de las vías urinarias superiores facilitando así el traslado ascendente de las bacterias desde la vejiga urinaria a los riñones. Como consecuencia de ello, la bacteriuria durante la gestación tiene un mayor riesgo de progresión a pielonefritis (superior a un 40%) que en las mujeres no gestantes⁴⁴.

La bacteriuria se ha asociado a un incremento del riesgo de parto prematuro, retraso de crecimiento e incremento de la mortalidad perinatal⁴⁵. Así mismo, diversos estudios también han demostrado que el tratamiento de la bacteriuria durante la gestación reduce la incidencia de estas complicaciones y disminuye los riesgos de las posibles secuelas a largo plazo de la bacteriuria asintomática⁴⁶.

El diagnóstico de bacteriuria requiere la identificación de $> 10^5$ UFC/mL de un único microorganismo en 2 cultivos consecutivos, aunque a nivel práctico, la positividad en un primer urocultivo ya es diagnóstica y no es necesario un segundo urocultivo⁴⁷. La mayor parte de guías clínicas recomienda realizar un urocultivo para descartar dicha patología entre las 12-16 semanas de gestación a todas las mujeres embarazadas. En pacientes de riesgo (presencia de alteraciones del tracto genitourinario, cirugías urológicas previas, amenaza de parto pretérmino...) dicho screening se aconseja hacer de forma trimestral⁴⁸.

La mayor parte de protocolos existentes en los países europeos incluyen al grupo de las gestantes como uno de los subgrupos a los que se debe proponer tratamiento antibiótico ante el diagnóstico de bacteriuria asintomática debido a los beneficios demostrados en diversos estudios (disminución en la incidencia de pielonefritis y prematuridad asociada a la misma)⁴⁴.

Las pautas antibióticas propuestas son varias aunque en todas ellas son de corta duración para intentar minimizar la exposición fetal⁴⁹:

- Nitrofurantoína 10mg c/12h durante 5 días v.o.
- Amoxicilina 500mg c/12h de 3-7 días v.o.

- Amoxicilina-clavulánico 500mg c/12h de 3-7 días v.o.
- Fosfomicina 3g dosis única v.o.

B. Enfermedades odontológicas

Las enfermedades odontológicas y los patógenos que las provocan han sido relacionadas con múltiples alteraciones de la gestación incluyendo la restricción del crecimiento, la APP, preclampsia y muerte fetal intrauterina^{50,51}. Las bacterias bucales asociadas a APP y patología periodontal son *Bacterioides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum*. Existen varios posibles mecanismos que explicarían esta relación⁵²:

- Colonización de la placenta y/o líquido amniótico por parte de los gérmenes bucales que se desplazan vía hemática.
- A través de la acción de mediadores inflamatorios originados en los procesos infecciosos bucales.
- Una tercera teoría indica que esta relación aparecería únicamente en individuos con predisposición genética a una respuesta inflamatoria sistémica y local exagerada a determinados estímulos (como por ejemplo, ciertas bacterias). Estos individuos también desarrollarían una respuesta excesiva a ciertas bacterias vaginales productoras de citoquinas capaces de desencadenar el trabajo de parto prematuro y la ruptura prematura de membranas⁵³.

Hasta el momento, las diversas revisiones bibliográficas efectuadas llegan a la conclusión que la patología periodontal es considerada un factor de riesgo independiente para APP y/o retraso de crecimiento con un *Odds ratio* 2.83, 95% CI 1.95-4.10⁵⁴. Pero también se concluye que aunque las enfermedades periodontales y la APP están epidemiológicamente relacionadas, no tienen relación causal demostrada. Además, existe evidencia científica que el tratamiento de estas patologías no mejora los resultados obstétricos y perinatales.

C. Malaria

Anualmente, 50 millones de mujeres que viven en las zonas endémicas de malaria quedan gestantes. De ellas, se estima que unas 10000 mujeres y 200000 niños morirán como consecuencia de una infección por malaria adquirida durante la gestación. La anemia materna severa, la prematuridad y el bajo peso al nacer contribuyen a más de la mitad de estas muertes⁵⁵.

Aunque existen 5 especies de malaria humana conocida, la mayor parte de las muertes son consecuencia de *P. falciparum*, el cual, una vez introducido en el organismo se caracteriza por afectación y multiplicación en el tejido placentario.

En áreas holo-endémicas (consideradas aquellas con un porcentaje de > 60% de los niños < 5 años infectados) el porcentaje de malaria materna (definida como aquella en la que identificamos afectación de la placenta por microscopio) alcanza el 28% de las gestaciones. En áreas meso-endémicas (aquellas con bajos niveles de transmisión de la enfermedad que se traduce con un porcentaje <20% de niños <5 años infectados) la prevalencia de malaria materna puede variar de un 1.8 a un 17.4%⁵⁶.

La infección placentaria y el desarrollo de una malaria materna disminuyen en embarazos consecutivos en las gestantes residentes en zonas endémicas. Este hecho hace que las gestantes no inmunizadas, especialmente las nulíparas, sean las que tienen un mayor riesgo de desarrollar malaria materna y las complicaciones obstétricas que de ella se derivan. Esto nos debe hacer poner especial atención tanto a las gestantes originarias de áreas endémicas que después de unos años viviendo en zonas no afectas vuelven a su país, como a las gestantes de áreas no afectas que viajan a áreas endémicas (turistas y trabajadores sanitarios o gubernamentales). Por otro lado, las pacientes que viven en áreas endémicas desarrollan una inmunidad parcial tras las repetidas infecciones. Este hecho no evita las parasitemias, pero sí que permite que ante una nueva infección la severidad de los síntomas sea menor, cosa que explica que las nulíparas tengan mayor riesgo de complicaciones que las múltiparas.

Las complicaciones obstétricas secundarias a la malaria materna incluyen abortos, CIR, amenaza de parto prematuro, muerte perinatal, anemia materna y muerte materna, aunque en las regiones endémicas con el desarrollo de una inmunidad parcial, la mayor parte de las gestantes se encuentra asintomática⁵⁷. Debido a la falta de cuantificación y documentación de dichas complicaciones y a la gran diversidad de resultados existentes, no podemos anotar unos valores aproximados a los porcentajes de complicaciones. La parasitemias desarrolla su pico máximo en el 2º trimestre y existe una relación semi-

cuantitativa entre niveles de parasitemia y riesgo de complicaciones.

El incremento del riesgo de prematuridad se debe a una alteración en el patrón de producción de las citoquinas. Las pacientes infectadas por *P. falciparum* durante la gestación sufren un incremento de la concentración de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en la circulación intervillositaria⁵⁸, el cual, tal y como hemos desarrollado en el apartado de la fisiopatología del parto prematura, tiene una relación directa en el inicio de las contracciones uterinas, modificaciones cervicales y riesgo de rotura de membranas.

D. Otras infecciones: vaginosis bacteriana.

Si obviamos todas aquellas patologías infecciosas que, independientemente del germen, pueden provocar una prematuridad yatrogénica secundaria al estado materno y/o fetal, las infecciones genitourinarias son las más estrechamente relacionadas con la prematuridad. Dentro de este grupo se han estudiado múltiples gérmenes como el *Streptococcus* del grupo B, *Clamidia Trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, la vaginosis bacteriana y la *Trichomona vaginalis*^{59,60}. Si bien algunos artículos parecen relacionar la vaginosis bacteriana con la prematuridad⁴², en ninguno de ellos se ha conseguido demostrar una relación causal de los gérmenes mencionados con la prematuridad⁶¹. Además, el tratamiento de las infecciones vaginales causadas por estos gérmenes tampoco permite observar una prolongación de la gestación. Ello hace que, a excepción de algunos casos de vaginosis bacteriana, de forma general no se recomiende el tratamiento para estas infecciones si la gestante se encuentra asintomática. Únicamente se realizará en caso de aparición de síntomas o bien para prevenir otras complicaciones.

Algunos autores han sugerido el concepto de *carga bacteriana vaginal* como un factor de riesgo en la patogénesis de la coriamnionitis y la APP⁶². Esta afirmación se basa en que dicha carga bacteriana se encuentra incrementada en presencia de vaginosis bacteriana y colonización del tracto genital inferior por *Ureoplasma*, y estos gérmenes se hallan frecuentemente en los cultivos de las amniocentesis obtenidas en las pacientes ingresadas por amenaza de parto prematuro. Ahora bien, debido a la dificultad de cultivar los mencionados gérmenes y a los frecuentes falsos negativos, este concepto todavía no se ha logrado estandarizar ni aprobar.

2.3.5 Factores genéticos

Diversos hechos sugieren que existe una susceptibilidad genética materna para la prematuridad^{63,64}:

- La APP es más frecuente en algunas familias y grupos raciales.
- Las APP son más frecuentes en madres monozigotas que en madres dizigotas.
- Si la propia madre fue prematura, también existe un ligero aumento del riesgo de prematuridad.
- Las hermanas de las pacientes que han sufrido una APP, también tienen un riesgo aumentado.
- Los antecedentes y el genotipo paterno no parecen tener ninguna relación.

Esta susceptibilidad genética está basada en el polimorfismo de ciertos genes aunque su verdadero papel en el desarrollo de la prematuridad permanece sin aclarar. Sabemos que deben estar implicados diversos factores ambientales, pero no conocemos ni su identidad ni la modulación de su actividad. Este polimorfismo afecta, básicamente a genes responsables de⁶⁵:

- La inmunidad innata: observamos alteración de los niveles de IL-1, TNF-alpha, IL-6, IL-8, TLR-4.
- Producción de citoquinas a nivel tejidos cérvico-vaginales. En este caso, algunas madres/fetos tienen desarrollada una respuesta inflamatoria anómala (tanto de exceso como de déficit) con niveles alterados de mediadores inflamatorios como la IL-1b, IL-1ra, IL-1b...

2.3.6 Características demográficas

Básicamente cabe destacar 2 factores¹:

- Edades maternas extremas (< 16 años y > 40 años): El mayor riesgo existe entre las pacientes primíparas > 40 años y las múltiparas < 18 años. Entre las mujeres > 40 años factores como el incremento de otras patologías y del uso de las técnicas de reproducción asistida explica este incremento. Entre las pacientes de menor edad, ajustados los datos a variables socio-económicas, la inmadurez biológica de algunas pacientes.

- Raza negra: en los datos americanos del 2008 se observa un porcentaje de prematuridad del 11.1% en población blanca no hispana versus un 17.5% en población negra. Estos datos se mantienen incluso ajustando los resultados a variables socio-económicas, consumo de tabaco y patologías asociadas. Así mismo, la población de raza negra tiene 5 veces más de riesgo de recurrencia de parto prematuro que la población caucásica. A pesar de ello, a día de hoy no conocemos los mecanismos que originan estas diferencias. Algunos autores han sugerido diferencias genéticas, sin llegar a identificarlas.

2.3.7 Estilo de vida

A. Actividad física y laboral

La actividad física materna puede desencadenar el parto prematuro por varios mecanismos, entre los que destacaríamos la reducción del flujo sanguíneo uterino y la elevación de los niveles de concentración de catecolaminas y CRH. A pesar de esto, ningún estudio ha podido demostrar de forma clara una relación entre actividad física y laboral materna y prematuridad. Sí se ha observado una relación entre la prematuridad y:

- Número de horas laborales por semana (>45 horas semanales).
- Trabajo de elevado esfuerzo físico o estrés emocional (ejecutivos, enfermería...).
- Medio laboral altamente contaminante (ruido, productos tóxicos...).

Sin embargo, la mayor parte de los estudios concluyen que una gran parte de las gestantes sanas pueden desarrollar su actividad laboral normal hasta el tercer trimestre. Es importante individualizar cada caso y tener en cuenta los múltiples factores de riesgo^{66,67}.

B. Relaciones sexuales

Las relaciones sexuales no son consideradas factor de riesgo para la APP⁶⁸

C. Dieta

En ninguno de los estudios randomizados realizados hasta ahora se ha apreciado una evidencia respecto a los efectos de la dieta en la duración de la gestación. Algunos estudios parecen mostrar una cierta relación entre el bajo consumo de pescado y ácidos grasos omega 3 y la prematuridad pero a día de hoy no podemos realizar ninguna recomendación al respecto⁶⁹.

Investigaciones realizadas con mamíferos han demostrado que estados de malnutrición situados alrededor del período de concepción pueden tener profundos efectos en el desarrollo del sistema fetal hipotalámico-hipófisis-suprarrenal, eje esencial en la determinación del final de la gestación⁷⁰, pero a nivel humano, existen demasiados factores de confusión para poder apoyar completamente dicha aseveración.

D. Índice de masa corporal (IMC) y modificaciones de peso

Un índice de masa corporal pregestacional fuera de los límites de normalidad, tanto superior como inferior, está asociado a un incremento en el número de partos prematuros. La fuerza de dicha asociación no está claramente determinada por la existencia de múltiples variables interdependientes. De esta manera, un bajo peso pregestacional puede asociarse a bajo nivel socioeconómico, raza/etnia... y una obesidad pregestacional comporta, *per se*, un incremento del riesgo de prematuridad yatrogénica por complicaciones médicas maternas⁷¹.

Un incremento de peso durante el embarazo por debajo de lo esperado está relacionado con la prematuridad y el retraso de crecimiento. Este efecto también parece tener relación con la raza/etnia siendo más importante en la raza negra⁷².

Existen diferentes recomendaciones sobre el incremento de peso que puede ser considerado normal a lo largo de la gestación. Una de las más aceptadas es la que el *Institute of Medicine* de Estados Unidos estableció en el año 2009, que divide la ganancia de peso normal en función de gestación única-gemelar y el índice de masa corporal (IMC) al inicio de la gestación⁷³ (Tabla 1).

Tabla 1: Recomendaciones de ganancia de peso durante la gestación según IMC pregestacional.

IMC pregestacional	Gestación única	Gestación gemelar
IMC <18.5 Kg./m ² (bajo peso)	12.5 a 18 Kg.	No existen datos suficientes
IMC 18.5 a 24.9 Kg./m ² (normal)	11.5 a 16 kg.	16.8 a 24.5 kg.
IMC 25.0 a 29.9 Kg./m ² (sobrepeso)	7 a 11.5 kg.	14.1 a 22.7 kg
IMC ≥30.0 kg/m ² (obesidad)	5 a 9 kg.	11.4 a 19.1 kg

Fuente y elaboración: *Committee to Reexamine IOM (Institute of Medicine) Pregnancy Weigh Guidelines; 2009.*

E. Tabaco

El riesgo de APP y el tabaquismo tiene una relación dosis-dependiente que implica mayor riesgo de APP a mayor número de cigarrillos consumidos. La cuantificación de dicha relación fue establecida ya en un estudio de Kyrklund-Blomberg en el año 1998, según el cual⁷⁴:

- El consumo de 1 a 9 cigarrillos/día estaba asociado a un riesgo de APP \leq 32 semanas de gestación con un OR de 1.3 y para APP entre 33-35 semanas con un OR de 1.1.
- El consumo de \geq 10 cigarrillos/día estaba asociado a riesgo de APP \leq 32 semanas de gestación con un OR de 1.6 y para APP entre 33-35 semanas con un OR de 1.4.

Este efecto puede explicarse por el incremento de las complicaciones obstétricas relacionadas con el tabaco como son el desprendimiento de placenta (riesgo relativo de 1.4 a 2.5), la placenta previa (riesgo relativo de 1.4 a 4.4), la rotura prematura de membranas (riesgo relativo de 1.9 a 4.2) y la restricción de crecimiento intrauterino. Sin embargo, esta asociación persiste a pesar de ajustar todos estos factores, cosa que sugeriría un posible efecto directo entre el consumo de tabaco y la prematuridad⁷⁴. Además de su importancia como factor de riesgo, debemos tener en cuenta que el tabaco, así como el alcohol y otras drogas, son los únicos factores potencialmente modificables. Existen estudios observacionales que demuestran que el cese del hábito tabático en el primer trimestre permite igualar el riesgo de prematuridad de las pacientes fumadoras con el de las no-fumadoras⁷⁵.

F. Drogodependencia

Existe una evidente relación entre el abuso de sustancias consideradas como drogas y el riesgo de prematuridad, sin embargo, es muy difícil discernir qué riesgo es atribuible de forma directa al consumo de estas sustancias y qué riesgo lo es a otros factores frecuentemente presentes en estos pacientes (factores socio-económicos, gestaciones no deseadas, malos hábitos de alimentación, tabaco...). Un estudio del año 1990 en EUA mostró que el 17% de las mujeres con APP cursaba con tóxicos en orina positivos frente un 2.8% de las mujeres con parto a término⁷⁶. De todas las sustancias consideradas como drogas que se han identificado, la más frecuentemente detectada es

la cocaína. Ésta representa el 60% de los tóxicos encontrados en las gestantes. El consumo de cocaína multiplica el riesgo de APP por 4⁷⁷. En segundo lugar está el alcohol, el cual consumido durante el segundo trimestre puede afectar al peso fetal e incrementar el riesgo de prematuridad mientras que su consumo en el tercer trimestre aumenta, básicamente, el riesgo de prematuridad. A pesar de los numerosos estudios desarrollados, no conocemos la dosis de alcohol a partir de la cual este riesgo se incrementa de forma significativa, por lo que debemos recomendar la abstinencia a lo largo de toda la gestación. Cuando la gestante combina diversas drogas, el riesgo de prematuridad puede alcanzar del 25-50% de los casos⁷⁸.

G. Estrés

La asociación entre estrés materno y prematuridad es biológicamente plausible. Existen evidencias científicas que el estrés materno/fetal activan células de la placenta, decidua y membranas fetales provocando un incremento en la producción de CRH⁷⁹. En el capítulo de fisiopatología de la prematuridad ya hemos desarrollado la relación entre el CRH y el desencadenamiento del parto. Sabemos que la producción de CRH incrementa los niveles de prostaglandinas, relacionadas directamente con el inicio de las contracciones uterinas, las modificaciones cervicales y la rotura de membranas. Sin embargo, ningún estudio desarrollado hasta el momento, ha podido demostrar una relación significativa entre el estrés materno, la concentración sérica de CRH y la prematuridad⁸⁰. Y, como también hemos comentado anteriormente, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el incremento de CRH, es una condición necesaria pero no suficiente para el desencadenamiento del proceso de parto.

Si bien existen estudios donde se ha encontrado asociación entre estrés psicosocial materno y prematuridad, esta relación es muy modesta, aproximadamente de un incremento del 1.5 y únicamente en prematuridad tardía (>32-33 semanas). Por otro lado, el análisis detallado de las muestras hace muy complicado extrapolar datos concluyentes debido a la dificultad de establecer métodos estándar de medición de estrés materno, determinación de unos niveles basales de estrés y sus variaciones en los diferentes momentos de la gestación, identificación de los factores de confusión, diferenciación entre factores estresantes agudos y crónicos...⁸¹.

Por otro lado, también se ha demostrado una mejora de los resultados psicológicos y sociales en las gestantes que reciben un buen apoyo familiar y de su entorno, cosa que

facilita la disminución y/o control de múltiples factores estresantes. Ahora bien, no existe una reducción significativa en el número de partos prematuros respecto las gestantes con falta de este soporte⁸².

2.3.8 Factores cervicales y uterinos

A. Cérvix corto

La longitud cervical es un marcador diagnóstico de verdadera APP y pronóstico de prematuridad. Podemos afirmar que existe una relación inversamente proporcional entre longitud cervical ecográfica y edad gestacional al nacer de tal manera que a menor longitud cervical mayor es el riesgo de prematuridad^{83,84,85}. Estos mismos estudios han confirmado la longitud cervical como el método más eficaz a la hora de establecer el diagnóstico, screening y seguimiento de las pacientes en riesgo o con amenaza de parto prematuro tal y como desarrollaremos en próximos capítulos. En el presente capítulo nos centraremos en el riesgo de prematuridad asociado al cérvix corto en la gestante asintomática.

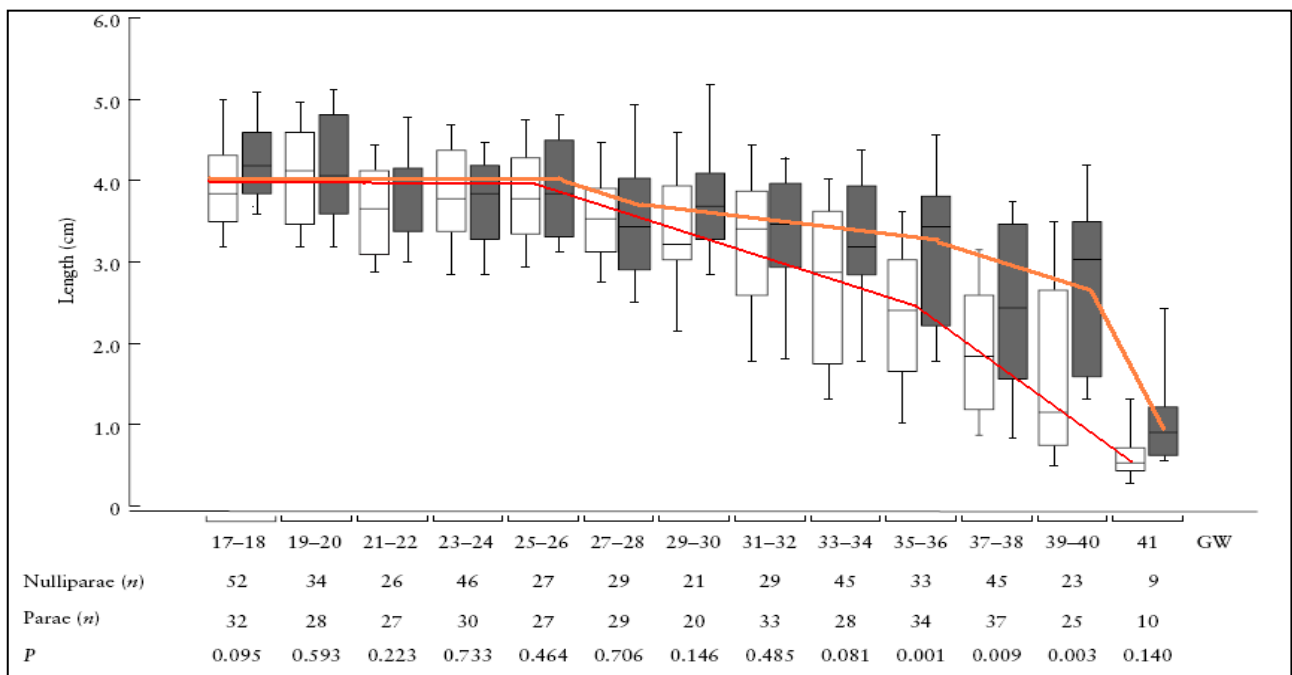
El incremento de riesgo de prematuridad a medida que disminuye la longitud cervical se ha observado en todas las poblaciones. Un cérvix corto < 28 semanas de gestación es el dato que mejor se correlaciona con riesgo de APP⁸⁶, sobre todo si la gestante tiene un antecedente de parto prematuro <32 semanas de gestación. Para definir qué es un cérvix corto debemos conocer, de forma previa, cual es el comportamiento de la longitud cervical a lo largo de la gestación y establecer unas curvas de normalidad.

Curvas de normalidad

Desde la década de los 90, se empezó a estudiar el comportamiento de la longitud cervical a lo largo de una gestación normal y su posible relación con riesgo de parto prematuro. Los múltiples estudios llevados a cabo han permitido cuantificar dicha relación y establecer las curvas de normalidad de longitud cervical con sus respectivos percentiles. La longitud cervical, en situación de normalidad y en gestaciones únicas, se mantiene estable entre la semana 14 y 24, disminuye muy levemente hasta la semana 28 y, posteriormente, disminuye de forma progresiva hasta el parto^{87,88,89}. De forma global, podemos afirmar que el cérvix se acorta a una velocidad < 0.5mm/semana; una velocidad de acortamiento 0.5-0.8mm/semana puede ser el primer signo para la amenaza de parto

prematureo⁹⁰. Aunque existen diferencias entre la longitud cervical de las gestantes primíparas y multíparas, sobre todo a partir de las semanas 31-32, la mayoría de autores concluyen que éstas no son significativas y que, de forma general, las longitudes cervicales entre primíparas y multíparas son equivalentes a igual edad gestacional^{91,92} (**Figura 6**).

Figura 6: Relación entre edad gestacional y longitud cervical en gestaciones únicas (blanco) y gestaciones gemelares (cuadro gris)

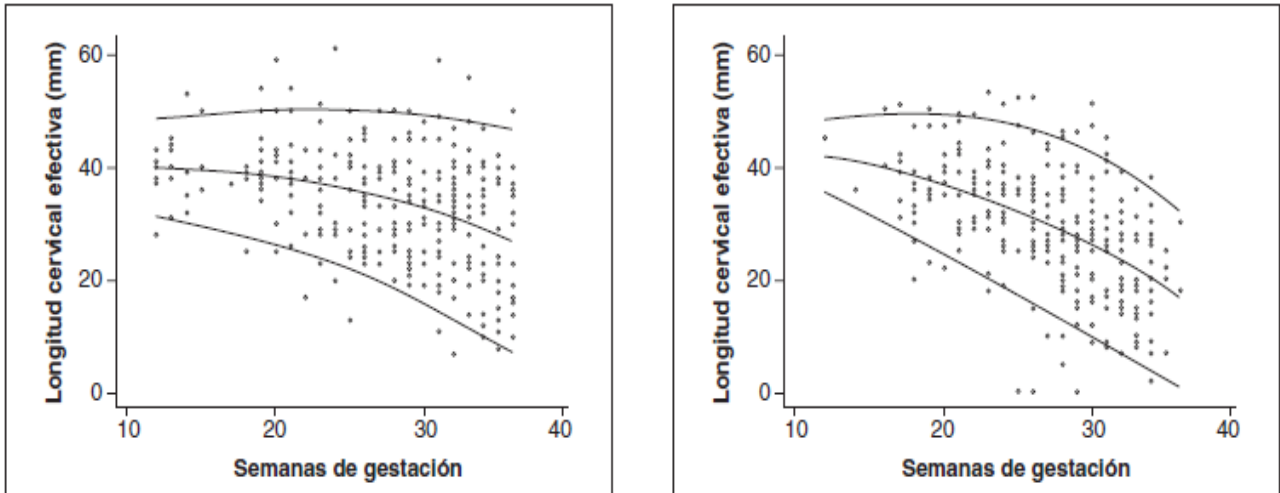


Fuente y elaboración: Modificado de *Gramellini et al. J Ultrasound Med 2002;21:227-232*

En la población española, Crispi F. et al⁹³, presentaron ya en el año 2004 las tablas de normalidad de longitud cervical ecográfica según edad gestacional, las cuales coinciden con las tablas presentadas en otros estudios y países europeos. Según dichas tablas, entre la semana 14 y 28 las diferentes longitudes cervicales siguen una distribución en campana de Gauss donde los percentiles de longitud cervical corresponderían aproximadamente (**Figura 7 y tabla 2 y 3**):

- Percentil 1 = 13mm.
- Percentil 5 = 20mm.
- Percentil 10 = 25mm.
- Percentil 50 = 35mm.
- Percentil 90 = 45mm.

Figura 7: Curvas de normalidad de longitud cervical en gestaciones únicas (izquierda) y gemelares (derecha) en población española según semanas de gestación.



Fuente y elaboración: Crispi F. et al. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(6):264-71

Tabla 2: Media y percentiles 5 y 95 de la longitud cervical en gestaciones únicas según edad gestacional (medidas en mm).

SEMANA DE GESTACIÓN	PERCENTIL 5	MEDIA	PERCENTIL 95
12	31.1	39.8	48.4
13	30.7	39.6	48.6
14	30.2	39.5	48.8
15	29.6	39.3	49.1
16	28.8	39.1	49.3
17	28.4	38.9	49.4
18	17.8	38.7	49.6
19	27.1	38.4	49.7
20	26.3	38.1	49.9
21	25.5	37.7	50
22	24.7	37.3	50
23	23.8	36.9	50
24	22.8	36.4	50
25	21.8	35.9	50
26	20.8	35.4	49.9
27	19.7	34.8	49.8
28	18.7	34.1	49.6
29	17.3	33.4	49.4
30	16.1	32.6	49.2
31	14.8	31.8	48.9
32	13.4	30.9	48.5
33	11.9	20	48.1
34	10.4	29	47.6
35	8.9	28	47.1
36	7.2	26.9	46.5

Fuente y elaboración: Crispi F. et .Prog Obstet Ginecol 2004;47(6):264-71.

Tabla 3: Media y percentiles 5 y 95 de la longitud cervical en gestaciones gemelares según edad gestacional (medidas en mm).

SEMANA DE GESTACIÓN	PERCENTIL 5	MEDIA	PERCENTIL 95
12	35.6	41.9	48.1
13	34.1	41.3	48.5
14	32.9	40.8	49.7
15	31.6	39.9	49.3
16	30.1	39.6	49
17	28.7	38.9	49.1
18	27.3	38.2	49.2
19	25.8	37.5	49.1
20	24.4	36.7	49
21	22.9	35.9	48.8
22	21.5	35	48.5
23	20	34.1	48.1
24	18.6	33.1	47.4
25	17.1	32.1	47.1
26	15.6	31	46.4
27	14.2	29.9	45.5
28	12.7	28.6	44.6
29	11.2	27.4	43.5
30	9.8	26	42.3
31	8.3	24.6	41
32	6.8	23.2	39.5
33	5.3	21.6	37.9
34	3.8	20	36.1
35	2.4	18.3	34.2
36	0.9	16.5	32.2

Fuente y elaboración: Crispi F. et .Prog Obstet Ginecol 2004;47(6):264-71.

La longitud cervical no se modifica de forma significativa por la raza/etnia ni altura/peso materno⁸⁹. Algunos estudios sí han observado diferencias significativas en cuanto a la paridad, aunque dichas diferencias no tienen una traducción clínica. Por otro lado, sí alteran el significado de la longitud cervical:

- Gestaciones únicas/múltiples⁹⁴: este hecho hace que la mayoría de autores tengan tablas de normalidad diferentes según gestaciones únicas o gemelares
- Historia obstétrica de antecedente de parto prematuro: en una mujer con gestación única sin antecedente de prematuridad diagnosticada de un cérvix corto (< percentil 10) en la semana 24, la sensibilidad de dicha medida está alrededor del 40% con un valor predictivo positivo del 20%⁹⁵. Si la mujer tiene antecedente de prematuridad la sensibilidad se incrementaría hasta el 80% con un valor predictivo positivo del 55. Dicho valor aumenta a mayor número de antecedentes de prematuridad⁹⁶.
- Antecedente de cirugía cervical y/o malformaciones uterinas⁹⁷.

Cérvix corto

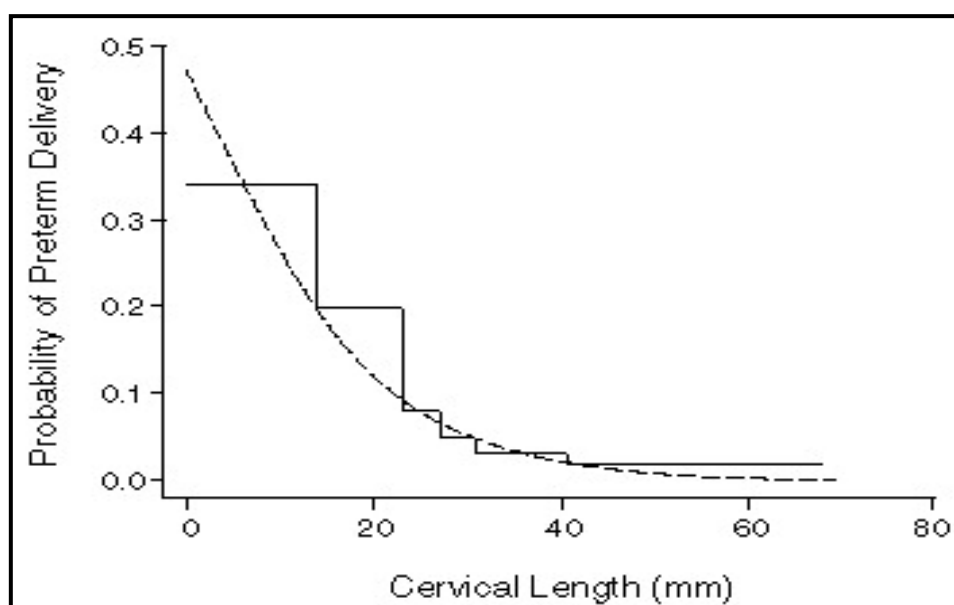
Una vez establecidas las curvas y tablas de normalidad, podemos definir el cérvix corto como aquel que se encuentra por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. Será este cérvix, tal y como demuestra Iams J.D. et al. en un estudio publicado ya en el año 1995, el que está asociado a un incremento importante del riesgo de prematuridad⁹⁸. Sin embargo, no todos los pacientes con una longitud cervical por debajo de dicho percentil desarrollan un parto prematuro; el mismo autor, Iams J.D., en un estudio publicado tan solo un año después⁹⁵, mostró que sólo un 18% de los pacientes con una longitud cervical a las 24 semanas de gestación por debajo del percentil 10 (<26mm) tuvo un parto < 35 semanas y únicamente el 50% de las pacientes con longitud cervical por debajo del percentil 1 (< 13mm) a las 24 semanas, parieron antes de la semana 35 (**Tabla 4 y Figuras 8 - 9**).

Tabla 4: Incremento del RR (riesgo relativo) para parto prematuro según longitud cervical a las 24 SG en mujeres gestantes de bajo riesgo.

Longitud cervical	Percentil	Riesgo Relativo
35mm	50	2.35
30mm	25	3.79
25mm	10	6.19
20mm	5	9.49
≤13mm	1	14

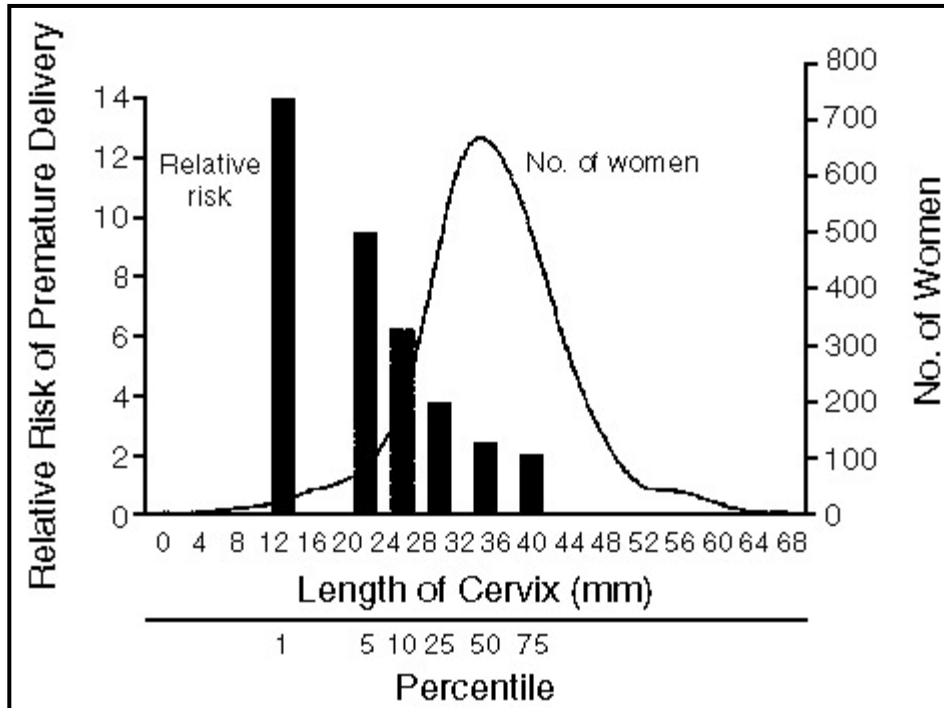
Fuente y elaboración: *Iams y Goldenberg N Engl J Med 1996;334:567-572.*

Figura 8: Probabilidad estimada de parto prematuro <35 SG según Análisis de regresión logística (línea discontinua) y observada (línea sólida) según longitud cervical medida por ecografía transvaginal medida a las 24 semanas.



Fuente y elaboración: *Iams y Goldenberg N Engl J Med 1996;334:567-572.*

Figura 9: Distribución de los individuos según percentiles de la longitud cervical medida por ecografía transvaginal a las 24 semanas (línea continua) y riesgo relativo de parto prematuro (<35 SG) según percentiles de longitud cervical (barras).



Fuente y elaboración: Iams y Goldenberg *N Engl J Med* 1996;334:567-572.

Los resultados del estudio de Iams et al. muestran 2 datos importantes:

- La relación entre longitud cervical y prematuridad persisten incluso en percentiles 25 y 50.
- La longitud cervical es una herramienta muy útil por su sencillez, reproducibilidad y accesibilidad en la identificación de las pacientes de riesgo para prematuridad, pero deben existir otros factores, además de la historia obstétrica, que todavía desconocemos.

La ecografía cervical ha evidenciado que, habitualmente, el acortamiento cervical ocurre de forma lenta y progresiva y puede preceder al trabajo de parto en semanas. Consecuentemente, un cérvix corto sin sintomatología nos indica un incremento del riesgo de parto prematuro en los siguientes días/semanas, pero no asevera dicha prematuridad ni un parto inminente. Este hecho ha determinado multitud de estudios para demostrar si

el uso de la longitud cervical debe ser introducido como método de screening en las pacientes de bajo riesgo de prematuridad, es decir, si en la práctica clínica habitual deberíamos someter a todas las pacientes a una medición de la longitud cervical en algún punto del control obstétrico. Hasta hace escasos años, la falta de evidencias que demostraran la eficacia en el uso de algún tratamiento para la prevención de la prematuridad no permitió plantearse esta pregunta. Sin embargo, des de que da Fonseca et al. en el año 2003 demostró que el uso de la progesterona vaginal en pacientes de riesgo disminuía la incidencia de parto pretérmino⁹⁹, diferentes estudios han evaluado si ello también es factible en otros grupos de gestantes. La reciente aparición del pesario cervical como otro de los instrumentos que puede ayudarnos a reducir el riesgo de prematuridad ha apoyado los grupos que defendían un sistema de cribado poblacional.

Existen 2 grupos claramente diferenciados:

- Gestantes de alto riesgo: incluye pacientes con antecedentes de parto pretérmino o aborto tardío, malformaciones uterinas, conizaciones... En ellas se aconseja controles regulares de longitud cervical ya des de las 14-16 SG.
- Gestantes de bajo riesgo: Son la gran mayoría de las gestantes y en las que, hasta el día de hoy no se aplicaba ningún método de cribado. En este grupo, el artículo publicado recientemente el 2012 por Romero R. y Nicolaides K.H. et al¹⁰⁰ donde se demostraba la eficacia del uso de la progesterona en las pacientes asintomáticas sin antecedentes y con cérvix corto a las 20-24 SG abre la puerta a aplicar un cribado poblacional a todas las gestantes. Ya se han descrito algunos modelos, tal y como especificaremos más adelante.

Un índice de Bishop alto también está relacionado con un incremento del riesgo de prematuridad, aunque su valor carece de la objetividad que ha alcanzado la longitud cervical, por lo que su uso, en los países desarrollados, ha quedado restringido al ámbito asistencial como un valor orientativo¹⁰¹.

B. Cirugía cervical previa

Las conizaciones y legrados endocervicales están asociados a un incremento del riesgo de abortos tardíos, partos prematuros y rotura prematura de membranas por diferentes procesos:

- Exéresis y pérdida de tejido conectivo disminuye la resistencia a la tracción del cérvix.
- Exéresis de glándulas cervicales, que son una barrera a potenciales gérmenes que proceden de la vagina y genitales externos.
- Las cicatrices cervicales postquirúrgicas conllevan una pérdida de plasticidad cervical e incrementan el riesgo de ruptura prematura de membranas.

Si analizamos la cirugía cervical secundaria a una neoplasia intraepitelial cervical (CIN), el riesgo de prematuridad vendrá determinado por el tipo de procedimiento, excisional o ablativo y la cantidad de tejido extraído. Actualmente el tratamiento *gold standard* para el CIN es el tratamiento excisional, que es también el que produce mayor riesgo de prematuridad.

Los procedimientos excisionales son básicamente 2: conización con bisturí frío y bisturí eléctrico/asa diatérmica (LEEP: *loop electrosurgical excision procedure*). Según resultados de una revisión sistemática publicada en el 2008 y que incluía 12000 pacientes, las conizaciones realizadas con bisturí frío incrementan de forma significativa el riesgo de prematuridad¹⁰². No está claro si los procedimientos con asa diatérmica también aumentan el riesgo ya que mientras la anterior revisión concluye que no, otros estudios lo contradicen¹⁰³. Por ello, en pacientes que planean gestación a las que se debe realizar una conización, se recomienda el uso de asa diatérmica. Por otro lado, algunos autores defienden que la propia patología, sin tener en cuenta el tipo de tratamiento, puede incrementar el riesgo de prematuridad¹⁰⁴. Ello podría explicarse porque los pacientes con CIN comparten algunos de los factores de riesgo descritos en las APP: tabaco, vaginosis bacteriana, bajo estatus socio-económico... Así mismo, debemos anotar que existen diversos factores a tener en cuenta que pueden modificar los resultados:

- Profundidad de la excisión: El grado de profundidad (a partir de ≥ 10 mm) en una conización es un factor de riesgo independiente para parto pretérmino y RPM en próximas gestaciones. Un estudio danés sobre 8000 partos en gestantes con antecedente de conización afirmó que por encima de los 12mm, cada milímetro de profundidad de más, incrementaba un 6% el riesgo de parto prematuro¹⁰⁵.

- Número de procedimientos: A mayor número de conizaciones, mayor riesgo. Algunos estudios registran incrementos de riesgo de 2 a 5 veces para pacientes con ≥ 2 conizaciones.
- Intervalo de tiempo entre tratamiento y gestación: Los resultados son controvertidos. Uno de los mecanismos potenciales de incremento de riesgo podría ser la curación incompleta del epitelio cervical. Con los datos actuales, parece prudente sugerir un intervalo de al menos 3 meses de espera entre una conización y la concepción.
- Gestación múltiple: Algunos datos sugieren un incremento del riesgo en las gestantes múltiples aunque se requieren más estudios para ello.

Los métodos ablativos (crioterapia y ablación láser) no están asociados con un incremento de la prematuridad. Por todo ello, diversos autores defienden que en casos seleccionados de pacientes con CIN (valorar estadio del CIN, subtipo de HPV, otros factores de riesgo asociado, antecedentes...) y deseo gestacional cercano, se ofrezcan los métodos ablativos.

Cualquier tipo de método realizado durante la gestación está asociado con un incremento de los resultados gestacionales adversos, incluyendo APP y abortos espontáneos. Para ello, los esfuerzos deberían ir encaminados a evitar estos procedimientos durante la gestación. Idealmente, toda mujer debería realizar un control ginecológico preconcepcional para establecer el estado cervical.

A las pacientes con deseo gestacional a las que se ha realizado una conización se les debe informar del incremento de riesgo de prematuridad. Asimismo se les recomienda:

- A las pacientes con antecedente de conización con bisturí frío, se debe hacer un control regular de longitud cervical.
- No se recomienda realizar un cerclaje cervical profiláctico en las pacientes gestantes con antecedente de conización con bisturí frío¹⁰⁶.
- A las gestantes con antecedente de conización con asa diatérmica no se recomienda control regular de longitud cervical a excepción de conizaciones de $>10\text{mm}$ de profundidad o ≥ 2 conizaciones.
- No existen datos sobre el uso de suplementos de progesterona oral/vaginal en las gestantes con antecedentes de conización.

C. Malformación uterina

Las malformaciones uterinas congénitas o adquiridas están relacionadas con la APP y el riesgo depende del tipo concreto de malformación. En algunos casos, dicho riesgo ha sido cuantificado:

- Útero unicorne o hemiútero: riesgo de APP alcanza el 17%¹⁰⁷.
- Duplicaciones uterinas: riesgo de APP alcanza el 29%¹⁰⁸.
- Miomas: su relación con APP está basada en estudios observacionales. La presencia de miomas de un tamaño $\geq 5-6$ cm es el principal factor relacionable con la prematuridad.

La prematuridad también puede estar directamente relacionada con las consecuencias de la cirugía reparadora aplicada en algunas de las malformaciones uterinas (septo uterino, útero bicorne, adherencias intrauterinas y miomas)¹⁰⁹.

2.3.9 Enfermedades maternas crónicas

Las enfermedades maternas crónicas pueden estar asociadas a una prematuridad yatrogénica; así por ejemplo, una hipertensión crónica, una insuficiencia renal o una diabetes tipo 1 tiene un incremento del riesgo para desarrollar una preclampsia, con el consecuente riesgo para la finalización prematura de la gestación. Por otro lado, existen diversos estudios que han demostrado un incremento del porcentaje de prematuridad en gestantes afectas de diferentes patologías autoinmunes (tiroiditis autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal) aunque su fisiopatología todavía no está clara^{110,111}.

A. Anemia

Diferentes estudios han demostrado un incremento del riesgo de prematuridad para aquellas gestantes con anemia moderada-severa (Hb <9.5 g/dL), especialmente cuando esta se presenta ya en el primer trimestre (OR 1.68, CI 1.29-2.21)¹¹². Uno de los posibles mecanismos que nos lo podrían justificar sería el incremento de CRH secundario a la hipoxia y el incremento de secreción de norepinefrina secundario al déficit de hierro. Sin embargo, la anemia aislada únicamente en el tercer trimestre no se asocia a prematuridad debido a que refleja una expansión fisiológica del volumen plasmático materno¹¹³.

Para poder determinar el porcentaje exacto de riesgo que la anemia desencadena en la prematuridad se requiere un mayor número de estudios para poder ajustar los diferentes factores confusores que pueden aparecer: bajo nivel socio-económico, infección, control gestacional inadecuado...

B. Infección crónica

Dentro de este apartado incluiríamos el papel de la bacteriuria asintomática, la malaria y las infecciones periodontológicas que ya hemos desarrollado anteriormente.

2.3.10 Factores fetales

- Alteraciones del crecimiento: tanto el retraso de crecimiento intrauterino (CIR) como, en menor medida, la macrosomia, están asociados a un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo y inducido¹¹⁴. La asociación de estas situaciones a prematuridad espontánea se debe a la activación de mecanismos ya desarrollados en el capítulo de fisiopatología de la APP:
 - CIR: frecuentemente asociados a hipoperfusión placentaria, situación en la que se produce un incremento de la liberación de mediadores pro-inflamatorios que favorecen tanto el inicio de las contracciones uterinas como las modificaciones cervicales y la ruptura de membranas.
 - La macrosomia: se asocia a un incremento de la distensión abdominal que, a su vez, activa el miometrio y la producción de citoquinas a nivel de las membranas fetales.
- Malformaciones congénitas: La presencia de malformaciones incrementa el riesgo para APP¹¹⁵. Los posibles mecanismos que justificarían esta relación podrían ser:
 - Factores de riesgo compartidos entre malformaciones y prematuridad.
 - Repercusiones de la malformación que provocan, de forma directa, un incremento del riesgo de prematuridad (polihidramnios).
 - Yatrogenia.
- Sexo masculino: Los fetos masculinos tienen más riesgo de APP. Se ha observado un incremento de los signos inflamatorios crónicos en las placentas de los fetos masculinos respecto los femeninos y diversos autores han teorizado que ello es debido a un incremento de la respuesta inmune materna¹¹⁶.

2.3.11 Otros factores

- Factores paternos: No existe ninguna característica paterna identificada que incremente el riesgo de prematuridad. Así mismo, una historia paterna de prematuridad, de hijos prematuros con otras mujeres o de familiares paternos prematuros tampoco incrementa dicho riesgo¹¹⁷.
- Muerte súbita del lactante: parece que existe una mínima evidencia entre antecedente de hijo fallecido por muerte súbita del lactante y riesgo de APP en siguientes gestaciones¹¹⁸.

2.4 – DIAGNÓSTICO DE APP

Debemos diferenciar entre el diagnóstico de los pacientes con amenaza de parto prematuro y aquellos pacientes gestantes en riesgo de desarrollar o iniciar un parto prematuro a lo largo del embarazo. Dicha diferencia es fundamental y la ha permitido, en gran parte, el uso de la ecografía y el establecimiento de unas curvas de normalidad en la longitud cervical.

Las pacientes con amenaza de parto prematuro son aquellas que requerirán un ingreso hospitalario, medicación tocolítica y maduración pulmonar fetal; por otro lado, los pacientes en riesgo no requerirán ingreso hospitalario, pero sí un seguimiento obstétrico más estrecho y, si es posible, en unidades obstétricas específicas así como valorar la aplicación de medidas preventivas a fin de lograr un parto a una edad gestacional normal. El objetivo de esta diferenciación es:

- Identificar lo antes posible, el máximo número de pacientes en riesgo de desarrollar una APP; esto permitirá realizar un seguimiento personalizado y preciso.
- Aplicación de medidas preventivas sobre estos pacientes.
- Disminución de los ingresos por amenaza de parto prematuro gracias a las medidas preventivas establecidas y, en consecuencia, del número de partos prematuros. Debemos tener en cuenta que un número importante de estos ingresos no responden al tratamiento tocolítico y finalizan de forma prematura.

2.4.1 Definiciones

- Amenaza de parto prematuro¹⁹: diagnóstico basado en criterios clínicos. Se define como la presencia de contracciones uterinas regulares (≥ 4 contracciones cada 20 minutos o bien ≥ 8 contracciones/hora) acompañadas de modificaciones cervicales documentadas (cérvis $<3\text{cm}$ de dilatación con acortamiento de un 80% en la exploración física). En dichos casos, para realizar un diagnóstico preciso se requiere objetivar dichas modificaciones cervicales mediante ecografía transvaginal.

- Gestantes asintomáticas pero en riesgo de desarrollar prematuridad: grupo de pacientes con uno o varios factores de riesgo para desencadenar un parto prematuro y/o modificaciones cervicales sin sintomatología de dinámica uterina.

2.4.2 Valoración ecográfica del cérvix en el diagnóstico y predicción del parto prematuro

A. Técnica

La ecografía transvaginal es el mejor método para la medición de la longitud cervical¹²⁰. Las imágenes de cérvix obtenidas vía abdominal tienen menor reproducibilidad y no se aconseja su uso para el manejo clínico de las pacientes con APP¹²¹.

- Momento de realización: la medición de la longitud cervical antes de las 14 semanas tiene un valor clínico limitado; sin embargo, en algunos casos debemos nos puede ser de gran ayuda como:
 - Antecedentes de múltiples abortos tardíos.
 - Antecedentes de múltiples o amplias biopsias cervical y/o conizaciones.

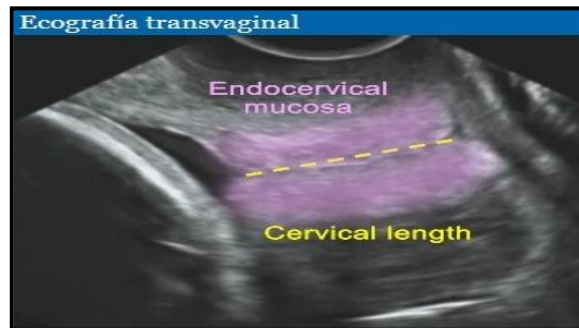
En estos casos, un acortamiento cervical puede ser ya objetivado en la ecografía del primer trimestre, con un elevado riesgo de pérdida fetal en el segundo trimestre¹²².

No existen resultados concluyentes y significativos sobre longitud cervical en pacientes no gestantes y predicción de insuficiencia cervical o riesgo de prematuridad en futuras gestaciones¹²³.

- Procedimiento: Para una correcta medición de la longitud cervical y para la obtención de medidas reproducibles, hemos de ser muy exigentes en la técnica de medición¹²⁴:
 - El paciente debe estar con la vejiga vacía.
 - Se debe aplicar gel tanto directamente sobre la sonda vaginal como recubriendo la superficie del protector de la misma. Dicho gel debe ser estéril por si existe ruptura del protector.
 - El transductor debe ser introducido en el fórnix anterior hasta la visualización completa del cérvix, evitando, en todo momento realizar una presión excesiva sobre el labio cervical anterior. La imagen del cérvix debe ocupar más de la mitad de la pantalla y, siempre que sea posible, debemos intentar diferenciar las membranas fetales.

- Debemos identificar el orificio cervical interno (OCI), generalmente localizado por debajo de la vejiga urinaria.
- Para una correcta medición de la longitud cervical debemos obtener un corte sagital del cérvix donde se identifique el orificio cervical interno y externo y el canal endocervical, una fina línea anecogénica que une ambos puntos. Se utiliza la mucosa endocervical como guía para identificar el OCI real y evitar confusiones con el segmento inferior del útero (**Figura 10**).

Figura 10: Delimitación canal endocervical en la medición de la longitud cervical en ecografía transvaginal.

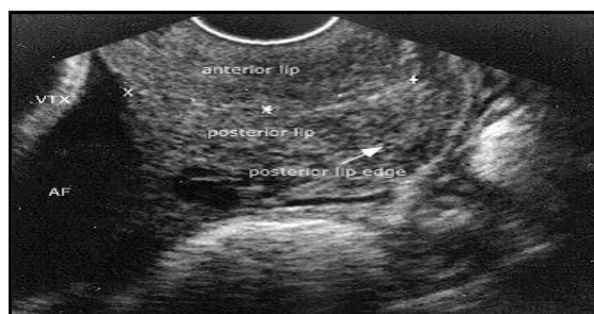


Fuente y elaboración: *Fetal Medicine Foundation*

www.fetalmedicine.com/fmf/online-educations/05-cervical-assessment

- Un exceso de presión del transductor sobre el cérvix puede incrementar de forma artificial la longitud. Dicho exceso de presión debe ser sospechado cuando el labio cervical anterior y el posterior no tienen el mismo grosor. (**Figura 11**).

Figura 11: Labios anterior y posterior de cérvix identificados durante la medición ecográfica de la longitud cervical.



Fuente y elaboración: www.uptodate.com/contents/transvaginal-ultrasound-assessment-of-the-cervix

- Cuando el orificio cervical interno se encuentra “abierto” (concepto de *funneling* que desarrollaremos más adelante), el cáliper para la medición de la longitud cervical se colocará en la parte más interna del canal endocervical (**Figura 12**).

Figura 12: Delimitación del canal cervical en caso de aparición de *funneling*.

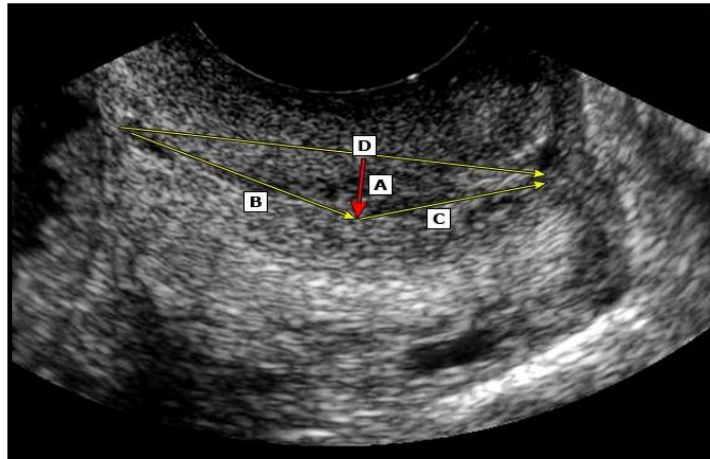


Fuente y elaboración: *Fetal Medicine Foundation*

www.fetalmedicine.com/fmf/online-educations/05-cervical-assessment/

- A veces, el cérvix tiene una forma curvada. En estos casos la longitud cervical puede ser medida de 2 maneras. En caso de tener una curvatura leve, la longitud continuará siendo la equivalente a una línea que une el orificio cervical interno con el externo. En caso de ser una curvatura marcada, la longitud corresponderá a la suma de 2 líneas que intentarán seguir el canal endocervical. Tal y como vemos en la **Figura 13**, consideraremos una curvatura marcada cuando la distancia (indicada como letra A) entre la línea que una de forma directa el orificio cervical interno y externo (D) y la que forman las líneas que siguen el canal endocervical (B y C) superan los 5mm. En este caso, la longitud más real es la que obtenemos de la suma de B y C. Si la distancia es inferior a 5mm, se aconseja utilizar la medida D. Normalmente, un cérvix con elevada curvatura corresponde a un cérvix largo y de bajo riesgo de APP mientras que un cérvix corto es recto.

Figura 13: Medición de la longitud cervical en cérvix con forma curvada.



Fuente y elaboración: www.uptodate.com/contents/transvaginal-ultrasound-assessment-of-the-cervix-and-prediction-of-spontaneous-preterm-birth

- Debemos obtener 3 medidas de la longitud cervical con una variación inferior a un 10%. Una vez conseguido, debemos elegir la menor de ellas. Eligiendo la menor se disminuye la variabilidad interobservador.
 - La aplicación de presión intraabdominal durante 15 segundos puede ayudar a desvelar cérvix “dinámicos”, es decir, cérvix aparentemente normales con capacidad para acortarse. Esto también se puede observar de forma espontánea durante un examen completo. Para ello cabe recordar que el examen correcto del cérvix debe durar un mínimo de 5 minutos, de forma que podamos observar modificaciones espontáneas de la longitud cervical. Siempre reportemos la menor longitud cervical ya que es la que mejor se correlaciona con la duración de la gestación.
- Puntos de confusión o error:
- Presión excesiva sobre el cérvix: es uno de los errores más frecuentes. Esta presión provoca un incremento artificial de la longitud cervical debido a la compresión del labio cervical anterior y el segmento inferior uterino. Esto podemos evitar presionando de forma consciente el cérvix y visualizando como se deforma; posteriormente disminuimos paulatinamente la presión hasta observar de forma completa el cérvix sin deformación aparente. El labio anterior y posterior deben tener el mismo grosor.

- Tiempo de examen insuficiente para observar posibles cambios dinámicos en la longitud cervical
- Contracciones uterinas: Las contracciones uterinas pueden modificar la longitud cervical. Si la paciente las refiere, debemos esperar el tiempo suficiente hasta que aparezca una de ellas y podamos observar los posibles cambios sobre el cérvix.
- Segmento inferior subdesarrollado: antes de la semana 14 de gestación es difícil diferenciar entre el segmento inferior uterino y el cérvix verdadero ya que el embarazo todavía no ha expandido el útero de forma completa. La placenta previa puede también recrear este fenómeno, incrementando artificialmente la longitud.
- Cirugía cervical previa: cualquier cirugía cervical previa puede modificar la longitud cervical así como la identificación de los puntos clave para realizar dicha medición.
- Burbujas de aire: El lubricante utilizado en la sonda vaginal pueden generar burbujas de aire que empobrecen la imagen ecográfica.

Con una técnica correcta, la variabilidad inter/intraobservador debe ser < 10%.

B. Papel de la longitud cervical en pacientes con APP y predicción de prematuridad

La determinación de la longitud cervical en la paciente con dinámica uterina permite no sólo establecer el diagnóstico de verdadera amenaza de parto pretérmino o no, si no que, además, nos ayuda a predecir, una vez ingresada la paciente, el riesgo de parto en los próximos días (de la misma manera que nos establecía un riesgo de prematuridad en las gestantes asintomáticas). Gracias a ello, se disminuye de forma importante el número de ingresos e intervenciones médicas no necesarias.

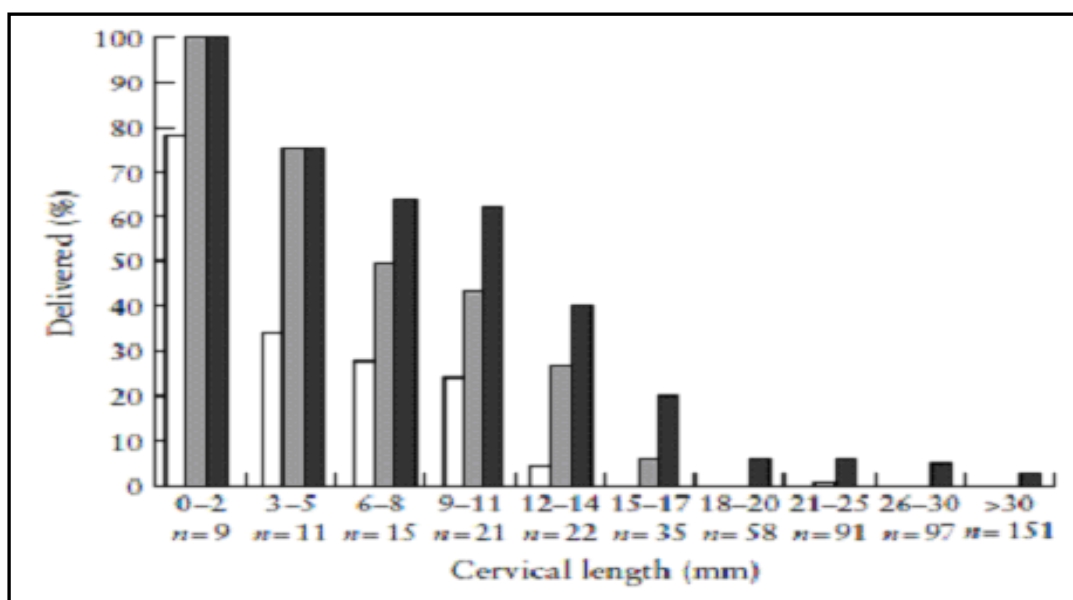
En los trabajos de Tsoi et al en gestaciones únicas y Fuchs et al en gestaciones gemelares publicados en el año 2005 y 2004 respectivamente^{125, 126} se demuestra que el acortamiento cervical es un marcador independiente de prematuridad en las pacientes con dinámica uterina, y establecen el riesgo de prematuridad en función de la longitud cervical (**Tabla 5 y Figuras 14 y 15**).

Tabla 5: Tasa de parto en las primeras 48h, 7 días y antes de la semana 35 de gestación en función de la longitud cervical.

Longitud cervical	Parto ≤ 48h	Parto ≤ 7 días	Parto <35 SG
≤ 5 mm	45%	80%	85%
6-10mm	28.6%	42.9%	57%
11-15mm	8.5%	29.8%	44.7%
16-20mm	-	-	6.6%
> 20 mm	-	-	5%

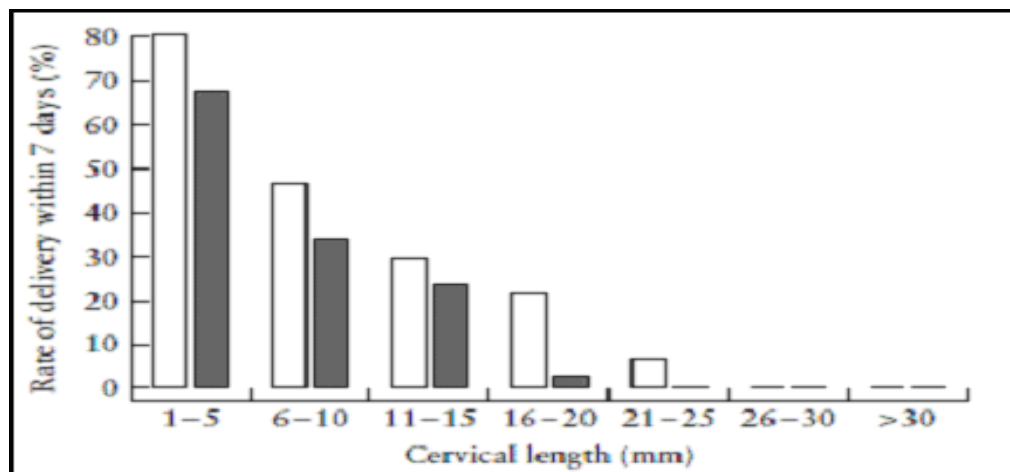
Fuente y elaboración: Tsoi et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:353-356.

Figura 14: Tasa de parto en las primeras 48 horas (barra blanca), 7 días (barra gris) y <35 semanas de gestación (barra negra) según longitud cervical.



Fuente y elaboración: Tsoi et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:353-356.

Figura 15: Tasa de parto en los primeros 7 días tras el diagnóstico de APP según longitud cervical en gestaciones gemelares (barras blancas) y en gestaciones únicas (barras negras).



Fuente y elaboración: *Fuchs et al Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:42-45.*

Posteriormente, en el año 2010 Sotiriadis¹²⁷ publicó un metanálisis sobre el valor de la medición del cérvix en las pacientes diagnosticadas de APP. Incluyó diferentes estudios prospectivos de cohorte y de casos–controles en gestaciones únicas y membranas fetales íntegras. Sus resultados concluyen que la longitud cervical medida por ecografía vaginal permite discriminar las pacientes diagnosticadas de APP con un alto riesgo de prematuridad. El valor predictivo negativo para partos en la primera semana del diagnóstico es similar para longitudes cervicales de 15, 20 y 25mm (94.8%,96.3% y 95.8% respectivamente). Sin embargo, si tenemos en cuenta la edad gestacional, a partir de las 32 semanas, se produce un incremento de los falsos positivos en el grupo de 25mm¹²⁸. Por esta razón, la mayor parte de centros dividen las gestantes de riesgo en 2 grupos:

- < 30-32 SG con dinámica uterina y LC < 25mm.
- > 30-32 SG con dinámica uterina y LC <15 mm.

Estos criterios son los que usan la mayoría de centros de nuestro entorno para decidir ingresar o no a las pacientes que acuden por sensación de dinámica uterina y coincide con los criterios ecográficos utilizados en nuestro centro.

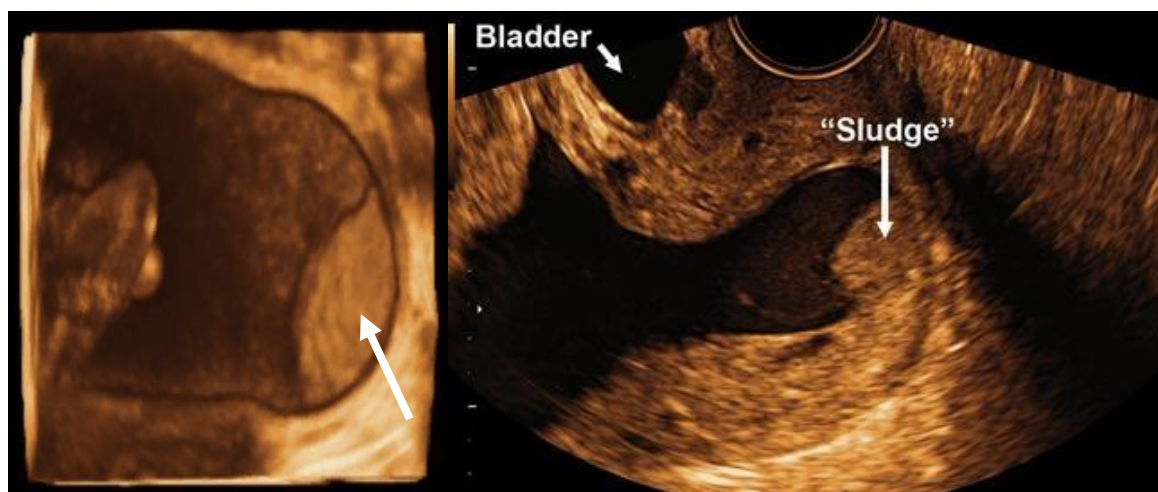
A pesar de los múltiples ensayos y estudios realizados, de la homogeneización de los protocolos de ingreso y del uso de la medición ecográfica de la longitud cervical, sólo

un pequeño porcentaje de las pacientes que ingresamos y tratamos por APP finalizará la gestación <35 semanas. Con las técnicas actuales, mantenemos valores predictivos positivos relativamente bajos. Por tanto, deben existir otros factores que desconocemos que podrían mejorar dichos resultados.

C. Otros hallazgos ecográficos: *sludge*, *funneling* y Doppler cervical

El *sludge* o barro, es una imagen ecográfica que ligeramente hiperecogénica, localizada en el líquido amniótico que se encuentra entre la presentación fetal y el orificio cervical interno que podría traducir una corioamnionitis subclínica (frecuente causa de prematuridad) y un peor pronóstico fetal¹²⁹. La composición de este “barro” no está clara; podría corresponder a sangre, meconio, vérmix o material celular relacionado con un proceso inflamatorio/infeccioso (**Figura 16**).

Figura 16: Presencia de *Sludge* cervical.



Fuente: Romero R. et al. What is amniotic fluid “sludge?”¹³⁰.

El *funneling* es la profusión de las membranas amnióticas dentro del canal cervical. Su presencia indica que se han producido contracciones uterinas y el desplegamiento del segmento inferior. La longitud del *funneling* es a menudo difícil de determinar con exactitud y puede conllevar a error. De todas maneras, aunque debemos conocer su existencia, no tiene un significado clínico ni se usa en el manejo de la paciente con APP. De hecho, el *funneling* no se considera un predictor independiente de APP¹³¹ (**Figura 17**).

Figura 17: Medición ecográfica del cérvix en presencia de *funneling*.

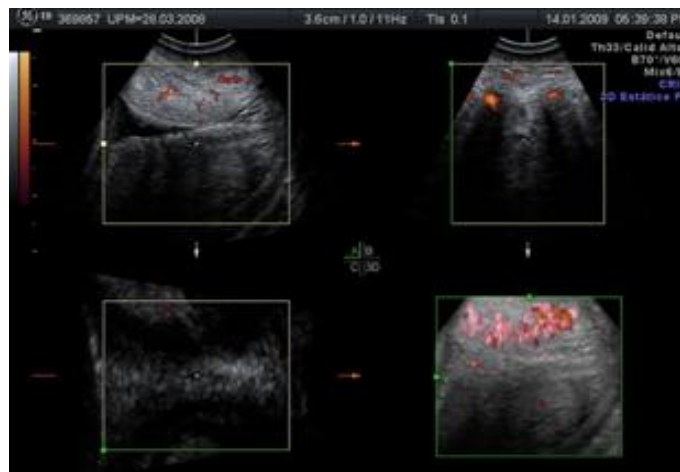


Fuente y elaboración: *Fetal Medicine Foundation*

www.fetalmedicine.com/fmf/online-educations/05-cervical-assessment/

El Doppler cervical es un estudio introducido posteriormente, debido a la necesidad de un correcto desarrollo de la tecnología ecográfica 3D y 4D y de los software informáticos correspondientes para su interpretación. Su aparición es un intento de intentar dilucidar si, mediante el uso de la ecografía, es posible ser más precisos a la hora de detectar aquellos pacientes con cérvix corto que si desarrollarán una APP a lo largo de la gestación. En dichos datos está basado nuestro estudio y su papel se desarrollará más adelante (**Figura 18**).

Figura 18: Reconstrucción 3D de la vascularización cervical.



Fuente y elaboración: propias.

2.4.3 Fibronectina fetal

La fibronectina es una glicoproteína de peso molecular alto (450 kD). La fibronectina fetal (FNf) ha sido identificada en el líquido amniótico, el tejido placentario y algunas líneas celulares cancerígenas, y es reconocida por el anticuerpo monoclonal FDC-6¹³².

La FNf estimula la adhesión celular útero-placentaria y entre la interfase de las membranas fetales y la decidua. Se libera en las secreciones cervico-vaginales cuando la matriz extracelular de la interfase corion-decidua se interrumpe/fracciona y es en este hecho en el que se basa su uso como predictor de APP.

La FNf debe ser usada en gestantes que cumplan los siguientes criterios:

- Integridad de membranas fetales: puesto que la FNf se encuentra de forma habitual en el líquido amniótico.
- Dilatación cervical < 3cm.
- Edad gestacional entre 23-34.6 semanas: la FNf se encuentra presente de forma normal en las secreciones cervico-vaginales de las gestantes < 22 semanas.

La muestra debe ser recogida mediante un escobillón de frotis vaginal sumergido durante 10 segundos en las secreciones del fórnix posterior o bien del orificio cervical externo. La recogida de la muestra puede ser realizada con la ayuda de un espéculo o bien a ciegas. En cualquier caso, previamente al examen debemos evitar la introducción en vagina de lubricantes así como la manipulación cervical (tacto vaginal y/o ecografía transvaginal) ya que podríamos favorecer un falso positivo o negativo¹³³. Así mismo no debemos obviar que los restos de semen y sangre también pueden provocar un falso positivo. Una concentración de FNf > 50 ng/mL ofrece un resultado positivo.

La principal utilidad de la FNf se basa en su elevado valor predictivo negativo (cerca del 99%) de parto prematuro en los próximos 7 días a la realización de la prueba en las pacientes sintomáticas dentro de una población normal¹³⁴. Por ello, en aquellos pacientes con diagnóstico incierto, y en ausencia de otros factores (signos de corioamnionitis, desprendimiento de placenta...), un test de FNf negativo evita ingresos hospitalarios y tratamientos médicos innecesarios. Algunos estudios certifican que el uso de la FNf reduce el coste de forma marcadamente significativa del tratamiento de los pacientes con sospecha de APP.

Por otro lado, el valor predictivo positivo de la FNf (alrededor del 30% en la mayoría de pacientes), aunque superior a otros métodos clínicos (registro cardiotocográfico, tacto vaginal...) o marcadores bioquímicos (estriol en saliva, interleuquina-6 cervical...) no es suficiente para sostener decisiones terapéuticas¹³⁵.

La mayoría de centros que ha introducido el uso de la FNf en el protocolo de diagnóstico de la APP lo hace conjuntamente con la medición ecográfica de la longitud cervical (en estos casos siempre obtener la muestra para FNf antes de realizar la longitud cervical), que es el método de elección actual para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con APP. En las pacientes sintomáticas con cérvix acortado, la determinación de la FNf mejora la habilidad para diferenciar aquellas mujeres con alto riesgo de parto a corto plazo y aquellas con un bajo riesgo. Los protocolos de diagnóstico aconsejan la utilización de la FNf en aquellas pacientes en edad gestacional entre 24-34.6 SG con longitud cervical entre 15-30mm sin criterios diagnósticos de APP claros. La combinación de ambos métodos ha conseguido los mayores valores de sensibilidad y valor predictivo negativo que ninguno de ellos por separado¹³⁶.

En las gestaciones múltiples con sospecha de APP donde presenta una sensibilidad y especificidad del 85% y 78% respectivamente y un cociente de probabilidad (*likelihood ratio*) positivo y negativo del 3.9 y 0.20¹³⁷.

En las gestantes asintomáticas no se recomienda la determinación de la FNf. A pesar de que algunos grupos han defendido su uso en aquellas gestantes con factores de riesgo (sobretudo cérvix corto y antecedente de prematuridad) puesto que la capacidad pronóstica de la prueba aumenta, no existen suficientes resultados para recomendar la utilización de forma sistemática en este grupo de pacientes. En cuanto al uso de posibles tratamientos preventivos en los casos de gestantes con cérvix corto y FNf positiva:

- Progesterona-pesario cervical: no existen estudios sobre el posible beneficio.
- Cerclaje cervical: beneficio insuficiente para su recomendación¹³⁸.

2.4.4 Amniocentesis

Tal y como hemos comentado, se calcula que hasta un 30% de las APP son secundarias a procesos infecciosos de los que un porcentaje importante corresponden a corioamnionitis subclínicas, que únicamente pueden ser diagnosticadas mediante una amniocentesis.

Actualmente, no está indicada la realización de una amniocentesis en toda paciente diagnosticada de APP debido a que:

- No existe suficiente evidencia clínica que avale su uso rutinario dentro de un protocolo asistencial.
- Se desconoce que tratamiento podría mejorar los resultados perinatales en caso de positividad.

La mayor parte de grupos que llevan a cabo la amniocentesis de forma rutinaria lo realizan en un contexto de investigación para intentar dilucidar los mecanismos etiopatogénicos de la APP. Los estudios publicados a día de hoy muestran que:

- Las corioamnionitis subclínicas como etiología de APP son más prevalentes a menor edad gestacional.
- No podemos afirmar que si existe una infección subclínica, se modificarán los resultados perinatales.

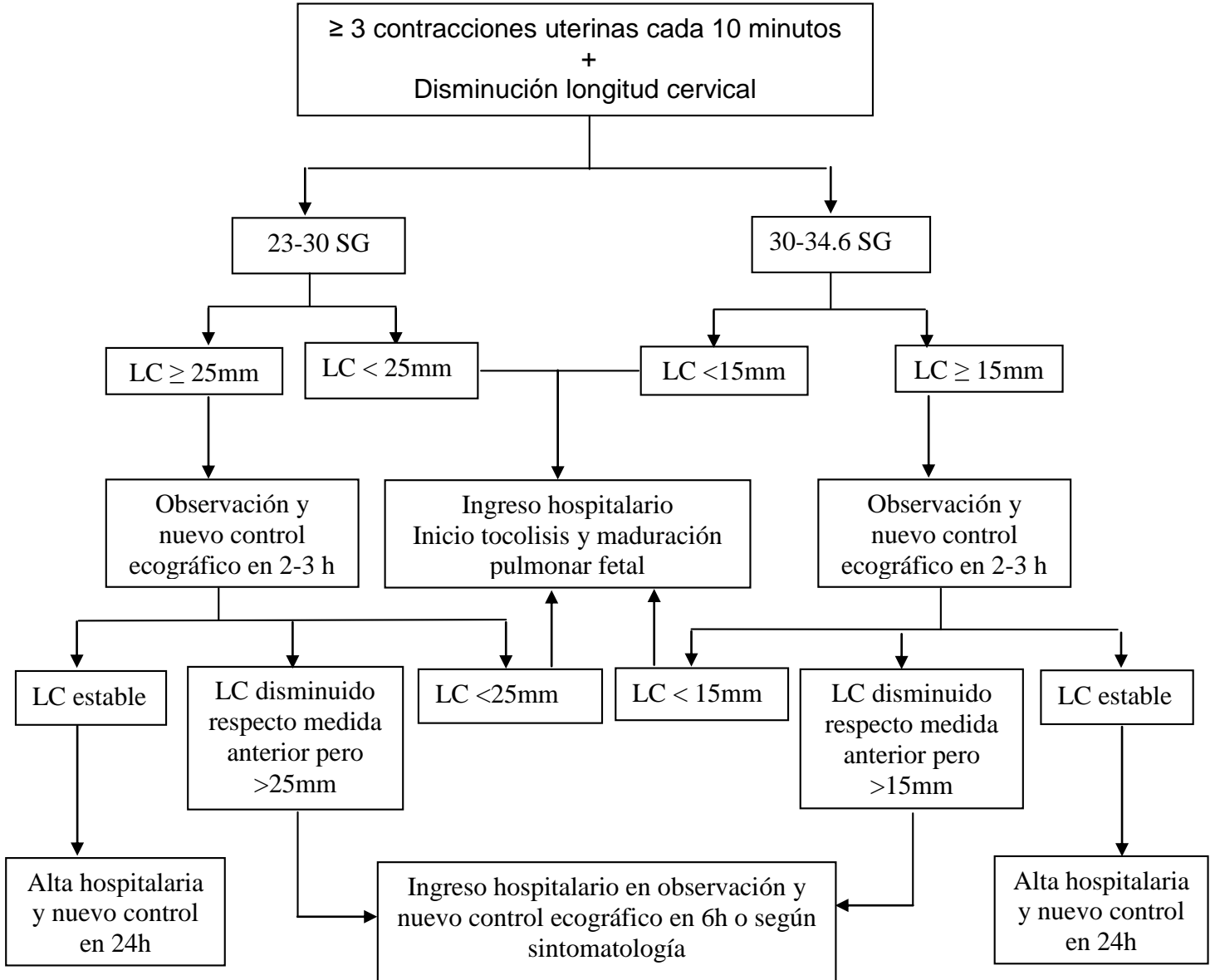
Un estudio publicado en el 2005 por Gómez R. et al¹³⁹ mostraba que la probabilidad que un proceso infeccioso/inflamatorio sea la causa de una APP es inversamente proporcional a la edad gestacional de aparición y a la longitud cervical. De esta manera, a menor edad gestacional y menor longitud cervical, mayor es la probabilidad de que la causa de la APP sea una corioamnionitis. Dicho estudio mostraba que en gestantes diagnosticadas de APP con una longitud cervical $\leq 15\text{mm}$ la probabilidad que la causa fuera una invasión microbiana intraamniótica era:

- A las 24 SG de un 26%.
- A las 28 SG de un 17%.
- A las 32 SG de un 11%.
- A las 34 SG de un 9%.

Basados en estos criterios, los grupos que defienden el uso de la amniocentesis en todas las pacientes con diagnóstico de APP, sugieren realizar, al menos, la amniocentesis en las gestantes con APP <30-32 semanas de gestación y una longitud cervical < 15mm, donde el riesgo-beneficio podría justificarlo. Sin embargo, a día de hoy, todavía no existe suficiente evidencia para su recomendación consensuada. Únicamente existe una excepción: antes de utilizar una segunda línea de tocolíticos cuando la primera no ha sido efectiva.

2.4.5 Protocolo de ingreso y tratamiento en nuestro centro (Febrero 2014)

Gestaciones únicas



LC: Longitud cervical SG: Semanas de gestación

Siempre que exista ingreso hospitalario y si no se ha realizado previamente, se debe llevar a cabo una toma de exudado vagino-rectal para *Estreptococo Agalactiae* del grupo B (EGB).

Si el parto se prevé inminente, se debe empezar profilaxis antibiótica para EGB si el estado de portador es desconocido o positivo e iniciar neuroprotección con Sulfato de Magnesio.

En nuestro centro el esquema se mantiene para gestaciones múltiples aunque se modifican los puntos de corte para longitud cervical que se establecen en < 20mm para gestaciones < 30 SG y < 10mm para gestantes entre los 30-34.6 SG.

2.5 – TRATAMIENTO DE LA APP

Hasta ahora nos hemos centrado en intentar identificar que pacientes están en riesgo de desarrollar un parto prematuro a lo largo de la gestación y que pacientes cumplen realmente criterios de amenaza de parto prematuro activo. En el presente capítulo nos centraremos en este último grupo ya que, hasta el día de hoy, es en el que se han volcado la mayor parte de esfuerzos y recursos médicos. Los pacientes con una AP diagnosticada requieren un ingreso hospitalario y un tratamiento médico específico que incluye 3 tipos de fármacos:

- Fármacos tocolíticos: encaminados a intentar disminuir o anular las contracciones uterinas de forma temporal. Los fármacos utilizados para ello se conocen con el nombre de tocolíticos. Estos fármacos permiten disminuir la sintomatología pero no tratan la causa subyacente que desencadenó el parto prematuro. Por ello, siempre que identifiquemos una causa concreta de prematuridad (por ejemplo, pielonefritis), ésta debe ser tratada de forma específica.
- Corticoides: Permiten la maduración pulmonar fetal.
- Sulfato de magnesio: permite la neuroprotección fetal, disminuyendo el daño cerebral de los grandes prematuros.

2.5.1. Evaluación inicial

Ante una paciente con sospecha de APP el examen inicial debe incluir:

- Examen signos vitales maternos (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria), frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas (frecuencia, duración e intensidad) mediante registro cardiotocográfico.
- Revisión de historia obstétrica (antecedentes y presente gestación) y asegurar edad gestacional mediante ecografía de primer trimestre.
- Comprobar que cumple los criterios clínicos de parto prematuro. Como ya hemos comentado anteriormente, el diagnóstico de APP es,

fundamentalmente, clínico, cosa que conlleva un alto porcentaje de falsos positivos. De hecho, se considera que hasta un 30% de los casos diagnosticados de APP se resuelve de forma espontánea¹⁴⁰ y un 50% de los casos diagnosticados y tratados de APP, finalizan la gestación a término¹⁴¹. A pesar del uso de la ecografía transvaginal y la monitorización de la longitud cervical ha modificado y mejorado los criterios de ingreso y tratamiento, únicamente el 13% de las mujeres diagnosticadas y tratadas de APP con modificaciones ecográficas de la longitud cervical para edad gestacional, finalizaban la gestación en los primeros 7 días del diagnóstico¹²⁷. También debemos controlar la presencia o no de factores de riesgo de prematuridad.

- Examen vaginal con espéculo:
 - Presencia de restos hemáticos en vagina y/o sangrado activo.
 - Estado de membranas fetales: la ruptura prematura de membranas precede o concurre frecuentemente con APP.
 - Recoger muestra para test de fibronectina si se cumplen los criterios.
 - Ante sospecha de APP, debemos recoger cultivo recto-vaginal para *Streptococcus* grupo B *Agalactiae*, sino existe una muestra previa con menos de 5 semanas de antigüedad.
 - En mujeres con alto riesgo de enfermedades de transmisión sexual, se debe realizar screening para gonorrea y Clamidia. Si la mujer presente sintomatología, también se debe realizar cultivo para descartar una vaginosis bacteriana y/o tricomoniasis.
- Examen ecográfico:
 - Determinación de la longitud cervical.
 - Ecografía obstétrica: examen de alteraciones maternas o fetales, confirmar presentación fetal, valorar líquido amniótico, placenta y estimar peso fetal esperado.
- Evaluación digital de la dilatación y el acortamiento cervical: siempre después de comprobar existencia o no de placenta previa y ruptura prematura de membranas y de la recogida de muestras vaginales.
- Otras pruebas complementarias: Sedimento (para descartar infección urinaria y cólico renal), urinocultivo (para descartar una bacteriuria asintomática) y analítica sanguínea.

- Determinación de drogas en orina/sangre ante pacientes con factores de riesgo de consumo de drogas de abuso.

2.5.2- Reposo en cama, hidratación y sedación

No existe ninguna evidencia de la eficacia del reposo en cama para el tratamiento y/o prevención de la APP. Si consideramos diferentes grupos de mujeres gestantes, observamos que tampoco se observan diferencias:

- Mujeres con factores de riesgo para APP: en una revisión de la Cochrane que evaluaba para la prevención de APP no se observan evidencias de beneficios del reposo en cama versus actividad física habitual (RR 0.92, 95% CI 0.62-1.37)¹⁴².
- Gestaciones gemelares: la hospitalización rutinaria y preventiva en gestaciones gemelares no prolonga la gestación. De hecho, una revisión de la Cochrane mostró que la hospitalización profiláctica para el reposo en cama incrementaba el riesgo de APP respecto a las gestantes con vida normal¹⁴³.
- Pacientes con episodio de APP resuelto: se ha observado que entre restricción de la actividad diaria y el mantenimiento de ésta, no existen diferencias significativas para un nuevo episodio de APP¹⁴⁴.

Ni la hidratación endovenosa ni la sedación han logrado reducir las tasas de prematuridad en las pacientes con APP.

2.5.3 Tratamiento tocolítico

A. Consideraciones generales

La elección de un fármaco tocolítico debe basarse en criterios de eficacia y seguridad. La eficacia se mide en criterios de valoración clínico (por ejemplo, reducción de tasas de distrés respiratorio). La seguridad debe ser relativa tanto a la madre como al feto y al neonato y para ello valoraremos los efectos secundarios potenciales de la medicación así como la tolerancia materna a su uso. Tras esta valoración, y ante un paciente que

cumple criterios de tocolisis sin contraindicaciones aparentes, la elección de un u otro tocolítico dependerá, en muchos casos, de los protocolos de actuación adoptados en cada centro.

Un meta-análisis que incluye 58 estudios randomizados realizado en el 2009 concluyó que el uso de la medicación tocolítica en los episodios de APP es más efectivo que la utilización de fármaco placebo o la conducta expectante sin tratamiento tanto para la prolongación de la gestación ≥ 48 h (75-95% con tocolíticos respecto 53% con placebo) como ≥ 7 días (61-78% con tocolíticos versus 39% con placebo)¹⁴⁵. Sin embargo, estos resultados no se traducen en una clara reducción de las tasas de prematuridad ni de la morbimortalidad perinatal¹⁴⁶.

Por otro lado, no se ha demostrado que los tocolíticos administrados de forma profiláctica reduzcan el riesgo de parto pretérmino ni la morbilidad perinatal. No se deben administrar tocolíticos vía oral (betamiméticos, nifedipino) profilácticos de forma sistemática. Únicamente se contempla su uso como tratamiento sintomático de forma individualizada en algunos pacientes en los que la percepción de la dinámica uterina es muy acusada y les impide una vida normal.

Si un primer fármaco tocolítico no es efectivo en la inhibición de la dinámica uterina, debemos considerar la sustitución de éste por un segundo fármaco. Sin embargo, antes de realizar dicha sustitución es importante excluir la presencia de una corioamnionitis ya que hasta en un 65% de las mujeres con APP en las que un fármaco tocolítico no es efectivo encontramos cultivos de líquido amniótico positivos¹⁴⁷. La presencia de criterios clínicos para corioamnionitis (fiebre materna, leucocitosis materna, taquicardia materno/fetal) es una contraindicación para la terapia tocolítica. En ausencia de claros criterios clínicos de infección, debe considerarse realizar una amniocentesis para realizar un Gram, determinación de glucosa y cultivo antes de iniciar un segundo tratamiento tocolítico¹⁴⁸.

El uso concomitante de diversos tocolíticos debe ser considerado con especial cautela. De esta forma se han observado un incremento de problemas cardiovasculares en las mujeres que han recibido tratamiento con ritrodina y sulfato de magnesio sin un incremento de la eficacia asociado. Tampoco se recomienda la asociación de sulfato de magnesio con fármacos bloqueadores de los canales de calcio¹⁴⁹.

B. Objetivos del tratamiento tocolítico

Los objetivos del tratamiento tocolítico de la APP son¹⁵⁰:

- Diferir el parto un mínimo de 48 horas para poder administrar a la gestante el tratamiento con glucocorticoides intramusculares de forma efectiva. La administración de dicho tratamiento reduce el riesgo de muerte neonatal, síndrome del distrés respiratorio agudo del neonato, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante de los neonatos prematuros. También permite la administración del sulfato de magnesio en los casos indicados, cosa que reduce el riesgo de daño cerebral en los grandes prematuros.
- Ganar el tiempo suficiente para el transporte seguro de la gestante a un centro hospitalario que disponga de los servicios de curas neonatales adecuados según edad gestacional.
- Cuando existe una causa concreta y tratable, la medicación tocolítica permite prolongar la gestación el tiempo suficiente para la aplicación del tratamiento específico (por ejemplo, pielonefritis, apendicitis).

A la hora de analizar y comparar los numerosos estudios que existen en los que se comparan diferentes tratamientos tocolíticos encontramos una gran dificultad debido a 2 causas fundamentales¹⁵¹:

- Escasez de estudios con utilización de tratamientos placebo.
- Frecuentes errores de diseño que incrementan los sesgos y dificultan la interpretación de los resultados.
- No en todos los estudios se administra de forma rutinaria y protocolaria los glucocorticoides maternos cosa que no permite comparar de forma correcta los resultados neonatales.

C. Inicio del tratamiento tocolítico

Los criterios para el inicio del tratamiento médico son:

- Se cumplen criterios diagnósticos de APP.
- Edad gestacional: El límite gestacional inferior a partir del cual se considera que debe utilizarse medicación tocolítica es controvertido. Dicho límite viene determinado por los límites de viabilidad fetal que actualmente están situados entre las 23 y 24 semanas de gestación en los países

desarrollados. Por debajo de estas semanas el término correcto a utilizar, en caso de parto, sería el de aborto espontáneo tardío (entre la semana 14 y 23). De este modo, cualquier gestante con sintomatología de APP debe ser tratada con medicación tocolítica a partir de la semana 23. Por debajo de ella, existe una gran controversia puesto que no hay suficientes estudios randomizados que nos permitan una recomendación¹⁵². Existen investigadores que utilizan como límite las 16 semanas de gestación, puesto que a partir de ese momento, las pérdidas fetales son raramente atribuibles a alteraciones del cariotipo. Sin embargo, otros esperan hasta la semana 20 por la misma razón. En cualquier caso, no sólo debemos valorar la edad gestacional sino también la causa subyacente de la APP, cuando ésta pueda ser determinada e identificada, puesto que dicha causa puede orientarnos a actuar de una u otra manera, independientemente de la causa. Respecto al límite superior, sí parece haber mayor consenso que estaría situado entre las 34-35 semanas. Por encima de dichas semanas, la morbi-mortalidad perinatal es inferior a los costes y las potenciales complicaciones maternas y fetales del uso de la medicación tocolítica¹⁵³. De la misma manera, la realización de una amniocentesis para la valoración de maduración pulmonar fetal por encima de las 34-35 semanas de gestación también está contraindicada¹⁵⁴.

- Ausencia de complicaciones maternas y/o fetales que desaconsejen prolongar la gestación.
- Ausencia de contraindicaciones para el uso de fármacos tocolíticos.

D. Contraindicaciones generales al uso de la medicación tocolítica

El uso de la medicación tocolítica está contraindicado siempre que el riesgo materno/fetal de prolongar la gestación o el riesgo del uso de cualquier de los fármacos tocolíticos existentes sea superior al de dejar evolucionar de forma espontánea un trabajo de parto prematuro. Entre las contraindicaciones específicas se incluyen:

- Muerte fetal intrauterina.
- Anomalía fetal letal.
- Mal pronóstico fetal.
- Restricción de crecimiento severa con criterios de finalización inmediata de

la gestación.

- Preeclámpsia severa o eclampsia con criterios de finalización inmediata de la gestación.
- Hemorragia materna con inestabilidad hemodinámica.
- Corioamnionitis: el uso de tocolíticos ante la presencia de infección intraamniótica no es efectivo y se considera perjudicial¹⁵⁵. Ahora bien, no existe consenso sobre las pruebas complementarias indicadas para el diagnóstico de una infección subclínica.
- Contraindicaciones específicas a cada fármaco. Se discutirán al comentar cada uno de los fármacos potencialmente útiles.

Cabe anotar que la sospecha de una maduración pulmonar fetal completa y efectiva no es una contraindicación para iniciar o mantener una medicación tocolítica ya que la prolongación de la gestación también protegerá al neonato de las posibles complicaciones no respiratorias de la prematuridad (nerológicas, sepsis, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia...).

Aunque la tocolisis disminuye su efectividad cuando la dilatación cervical es superior a los 3 cm, debemos considerar su uso ante la posibilidad de intentar completar la maduración pulmonar fetal y/o realizar el transporte de la madre a un centro hospitalario de nivel 3.

E. Tratamientos tocolíticos (ver Tabla 6)

Tabla 6: Tratamientos tocolíticos actuales a considerar.

FÁRMACO	MECANISMO ACCIÓN	EFICACIA	EFEKTOS SECUNDARIOS	DOSIS
ATOSIBAN	Antagonista específico de los receptos de oxitocina	Revisión Cochrane concluye que el Atosibán es tan efectivo como los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos para la prevención del parto prematuro a las 48h del diagnóstico y 7 días, asociado a una disminución significativa de los efectos secundarios maternos respecto los agonistas beta-adrenérgicos.	<p>Fármaco tocolítico con menos efectos secundarios descritos.</p> <p>Efectos maternos: -Hipersensibilidad -Dolor torácico, taquicardia, cefalea, náuseas y vómitos</p> <p>Efectos fetales: Se ha demostrado un ligero incremento de la tasa de mortalidad fetal en pacientes tratadas con Atosibán asociada a infecciones y prematuridad extrema pero sin poder excluir su relación con el tratamiento. Por esta razón, en EUA la FDA no ha autorizado su uso.</p> <p>La única contraindicación es la hipersensibilidad. Uso controvertido en gestantes <28 semanas.</p>	<p>El tratamiento completo persiste durante 48h aunque es posible repetir varios ciclos.</p> <p>El tratamiento incluye 3 pasos: <u>Dosis inicial:</u> Bolus intravenosa (iv) de 1.09 ml durante 1 minuto <u>Perfusión continua</u> iv de 24 ml/h durante 3 horas <u>Perfusión</u> de 8 ml/h durante 45h</p>
RITRODINE (agonista receptores beta-adrenérgicos / beta-miméticos)	Relajación células miometriales por unión a los receptores β_2 adrenérgicos. Sus efectos disminuyen con el tiempo por una desensibilización de las células diana (taquifilaxia).	Una revisión de la Cochrane ha demostrado una disminución de las pacientes que finalizan la gestación en las 48h siguientes al diagnóstico de APP e inicio del tratamiento con beta-adrenérgicos y a los 7 días, sin una reducción en las tasas de mortalidad neonatal.	<p>Los efectos maternos se producen por estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos cardíacos y pulmonares (taquicardia, palpitaciones, hipotensión, temblor, taquipnea, náuseas, vómitos, cefalea, relajación bronquial i, en casos extremos, edema de pulmón e isquemia miocárdica). También tiene efectos metabólicos que incluyen hiperglucemia y hipopotasemia. Los efectos fetales incluyen taquicardia fetal e hipoglucemia neonatal. Existen resultados controvertidos sobre su uso y el riesgo de hemorragia intraventricular neonatal'</p> <p><u>Contraindicaciones:</u> Diabetes mellitus mal controlada, enfermedad cardíaca materna, anemia severa, patología tiroidea mal controlada, placenta previa y gestaciones múltiples.</p>	<p><u>Inicial:</u> 50-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ <u>Incremento:</u> 50$\mu\text{g}/\text{min}/10\text{min}$ <u>Dosis máxima:</u> 350 $\mu\text{g}/\text{min}$</p> <p>Monitorización:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balance hídrico - Sintomatología materna: taquipnea, dolor torácico y taquicardia (el pulso debe ser < 130lpm) - Potasio: la hipopotasemia debe ser tratada para minimizar el riesgo de aparición de arritmias - Hiperglucemia: debe ser tratada con insulina

<p>NIFEDIPINO (bloqueante de los canales de calcio)</p>	<p>Relajación células miométriales por disminución del calcio intracelular.</p>	<p>Un meta-análisis realizado por Conde-Agudelo et al en el 2011 muestra mejores resultados en la disminución del número de partos en los primeros 7 días tras el inicio del tratamiento y antes de las 34 SG respecto al uso de ritrodine, con un mejor perfil de efectos secundarios y de tolerancia materna. Eficacia equivalente al uso de Atosibán asociado a una disminución estadísticamente significativa de riesgo de síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, ictericia neonatal y admisión en las unidades de curas intensiva neonatales.</p>	<p>Debido a su efecto como vasodilatador periférico: náuseas, rubor, cefalea, mareos y palpitaciones. Descrito casos de hipotensión en sujetos sanos, sobre todo por exceso de dosis o administración sublingual. A pesar de ello, mejor tolerancia cardiovascular que los agonistas β-adrenérgicos.</p> <p>A pesar de su potencial efecto en la disminución del flujo sanguíneo umbilical, éste no ha sido confirmado en los estudios Doppler umbilical ni útero-placentario.</p> <p><u>Contraindicaciones:</u> Hipersensibilidad, hipotensión materna, disfunción hepática, disfunción ventricular izquierda materna, paciente digitalizada o en tratamiento con rifampicina. Existe mayor riesgo de edema agudo de pulmón en pacientes diabéticos o gestaciones gemelares. El uso concomitante con Sulfato de Magnesio incrementa el riesgo de depresión respiratoria.</p>	<p>No está definido el mejor régimen de tratamiento: 1. Según la <i>American Collage of Obstetricians and Gynecologists</i>: dosis inicial de 20mg vía oral, seguida de otra dosis adicional de 20mg si persiste la sintomatología de dinámica uterina en 90 minutos. Posteriormente, se aconseja una dosis de mantenimiento de 20mg c/4-8h durante 72h con una dosis máxima de 180 mg/día</p> <p>2. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, se aconseja una dosis inicial oral de 10mg seguida de una segunda dosis si persiste la sintomatología, con una dosis máxima de 40mg en la primera hora. Posteriormente, dosis de mantenimiento de 20mg c/6-8h durante 48-72h (com una dosis máxima de 160mg/día).</p>
<p>SULFATO MAGNESIO</p>	<p>Desconocido. Se especula que podría hiperpolarizar las membranas plasmáticas inhibiendo la actividad de las <i>myosin kinasa</i> reduciendo así la contractibilidad del miometrio.</p>	<p>No existe ninguna evidencia del efecto tocolítico del sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio no reduce el riesgo de parto en las primeras 48h después del inicio del tratamiento, ni en los primeros 7 días o antes de las 37 semanas; tampoco disminuye el riesgo de distrés respiratorio neonatal, hemorragia, o muerte neonatal.</p> <p>Importancia como neuroprotector, disminuyendo la incidencia de daño cerebral en prematuros.</p>	<p>Efectos secundarios graves comparables a los agonistas beta-adrenérgicos. El efecto secundario grave más frecuente relacionado con la hipermagnesemia. La sintomatología dependerá de la concentración sérica de magnesio alcanzada: - <u>Concentración 3-6mEq/l</u>: vasodilatación periférica que provoca hipotensión, náuseas y disminución de la diuresis. - <u>Concentración 6-10mEq/l</u>: desaparición de los reflejos tendinosos profundos, somnolencia, letargia y confusión. - <u>Concentración > 10mEq/l</u>: parálisis muscular, depresión respiratoria y narcosis. Si se alcanzan los 14mEq/l se puede producir paro cardíaco o asistolia.</p> <p><u>Contraindicación:</u> paciente con Miastenia gravis</p>	<p>Administración de bolus inicial de 6g endovenosos durante 20 minutos, seguidos de una infusión continua de 2 a 4g/h.</p> <p><u>Monitorización:</u> control exhaustivo de la diuresis, reflejo patelar, frecuencia cardíaca y respiratoria. Si se produce la pérdida del reflejo patelar, una frecuencia respiratoria >12 respiraciones/minuto o una diuresis < 100mL en 4 horas, debemos finalizar el tratamiento.</p>

<p>INDOMETACINA (inhibidores de la ciclooxygenasa)</p>	<p>Disminución de la producción de prostaglandinas, responsables de la potenciación y estimulación de la formación de las <i>gap junction</i> miométriales y la liberación de calcio intracelular</p>	<p>Mayo eficacia y perfil coste-efectividad que los agonistas beta-adrenérgicos y el sulfato de magnesio. Resultados controvertidos en su comparación con Atosibán.</p>	<p><u>Maternos:</u> gastrointestinales (nauseas, pirosis, gastritis). <u>Fetales:</u> cierre precoz del ductus arterioso (riesgo incrementado en tratamientos >48h y/o después 31-32 SG), oligoamnios, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular <u>Contraindicaciones:</u> ulcus gástrico, trombopenia, disfunción hepática o renal, asma bronquial inducido por fármacos (aspirina)</p>	<p><u>Inicial:</u> 50-100mg oral o rectal <u>Mantenimiento:</u> 25mg vía oral c/6h o 100mg/12h vía rectal <u>Monitorización:</u> En tratamientos >48h se debe realizar un control diario de índice líquido amniótico (ILA) y una ecocardiografía semanal. Suspender tratamiento si: - ILA>5 - Índice pulsatilidad ductus arterioso <2cm/seg</p>
<p>DONANTES ÓXIDO NÍTRICO</p>	<p>Estimula la activación de las <i>myosin kinasas</i> que permiten la relajación muscular</p>	<p>No existe suficiente evidencia para su recomendación como tocolítico. Los estudios randomizados no muestran un incremento de eficacia o de disminución de los efectos secundarios al compararlo con placebo, ritrodine y sulfato de magnesio</p>	<p>Efectos similares a los bloqueantes de calcio: mareos, rubor, sofocos, hipotensión materna. <u>Contraindicación:</u> pacientes hipotensas o cardiopatas.</p>	<p>Dosis exacta no determinada (monitorizar según finalización contracciones y tensión arterial). 2 opciones descritas: - Parche transdérmico de 10mg de glicerina trinitrato sobre la piel del abdomen. Si persiste dinámica uterina pasada una hora, administrar un segundo parche de forma simultánea (nunca más de 2). Los parches pueden retirarse a las 24h y reevaluar al paciente. - Administración intravenosa de 20mcg/min</p>

Fuente y elaboración: Propias

F. Elección de la tocolisis

- Elegir siempre el fármaco con mejor perfil seguridad y mayor efectividad.
Los tocolíticos con menor tasa de efectos secundarios son el Atosibán, en primer lugar, y el nifedipino en segundo lugar; ambos con una eficacia comparable.
- El nifedipino tiene mejor perfil de seguridad y eficacia que los agonistas receptores beta-adrenérgicos.
- La indometacina tiene un buen perfil de seguridad y eficacia en gestaciones <28 semanas.
- En España únicamente el Atosibán y el ritrodine tienen autorización para ser usados como tocolíticos, aunque la mayoría de centros usa también el nifedipino y la indometacina en sus protocolos de actuación.

- Atosibán y ritrodine mantienen una eficacia similar pero el Atosibán tiene un mejor perfil de seguridad.
- No existen suficientes evidencias para el uso del sulfato de magnesio y los donantes de óxido nítrico como tocolítico.
- Con todo ello, se recomienda:
 - < 30 semanas: Indometacina (1ª elección) y nifedipino (2ª elección).
 - > 30 semanas: nifedipino o ritrodine (1ª elección) y Atosibán (2ª elección).
 - En nuestro centro, la última modificación del protocolo hospitalario realizada en febrero del 2014 recomienda:
 - a) <24.0 semanas: indometacina (1ª elección).
 - b) ≥24.0 semanas: nifedipino (1ª elección).
 - c) Riesgo cardiovascular/medicación antihipertensiva: Atosibán.
 - d) En gestaciones únicas/no riesgo cardiovascular/no diabetes: ritrodine (2ª elección).
- En las gestaciones gemelares el fármaco de 1ª elección será el Atosibán mientras que el nifedipino queda en 2º término por un incremento en el riesgo de edema agudo de pulmón.

2.5.4.- Tratamiento prenatal con corticoides

El importante papel de los corticoides prenatales ya fue introducido en el año 1972 por Liggins y Howie¹⁵⁶ que demostraron que la administración de corticoides a las gestantes en riesgo de parto prematuro lograba una disminución significativa de la incidencia del síndrome del distrés respiratorio (SDR) y de la mortalidad neonatal. Des de entonces, la eficacia de la terapia con corticoides ha sido demostrada en múltiples estudios. La reducción en la severidad e incidencia del SDR comporta una disminución en las dosis de surfactante, de concentración de oxígeno complementario y de ventilación mecánica en el período neonatal¹⁵⁷. Los prematuros que han recibido tratamiento con corticoides también tienen una mayor estabilidad circulatoria y una menor incidencia de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante respecto los prematuros no tratados (**tabla 7**).

Tabla 7: Tratamiento prenatal con corticoides.

MECANISMO ACCIÓN	EFICACIA	EFFECTOS SECUNDARIOS MATERNOS	EFFECTOS SECUNDARIOS FETALES	DOSIS*
<p>Aceleración del desarrollo morfológico de los pneumocitos tipo 1 (responsables del intercambio de gases en el alveolo) y tipo 2 (responsables de la producción y secreción de surfactante).</p>	<p>- Disminución incidencia de SDR.</p> <p>- Reducción del riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizantes, mortalidad neonatal (presente ya en las primeras 24h y mantenida más allá de los 7 días), sepsis neonatal en las primeras 48h.</p> <p>Algunos de estos beneficios derivan de su acción sobre el sistema respiratorio; sin embargo, el efecto madurativo de los corticoides se da en numerosos tejidos estimulando genes reguladores del desarrollo y de funciones fisiológicas, sugiriendo un efecto independiente.</p>	<p>- No existe un ↑ del riesgo de muerte materna, sepsis puerperal o corioamnionitis.</p> <p>- Hiperglicemia transitoria</p> <p>- Leucocitosis transitoria</p>	<p>- No existe relación con efectos adversos mayores (↓volumen pulmonar, déficit neurológico o sepsis neonatal).</p> <p>- ↓ variabilidad de la frecuencia cardíaca (normalización a los 4-7 días del tratamiento).</p> <p>- ↓movimientos fetales y respiratorios (↓perfil biofísico).</p> <p>- Mejora transitoria del flujo diastólico en la arteria umbilical.</p> <p>- Estudios a largo plazo NO encuentran relación con alteraciones del crecimiento, disfunción pulmonar, psicosexual, motora, cognitiva, neurológica y oftalmológica aunque sí existe un incremento significativo de la resistencia a la insulina en el adulto.</p>	<p>Existen 2 regimenes de tratamiento descritos y efectivos:</p> <p>- <u>Betametasona</u>: 2 dosis de 12mg intramuscular (i.m.) separadas en 24h.</p> <p>- <u>Dexametasona</u>: 4 dosis de 6mg (i.m.) cada 12h.</p> <p>Ambos tratamientos son efectivos a la hora de reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la prematuridad.</p> <p><u>Alternativa</u>: Hidrocortisona 500mg i.v. cada 12h durante 2 días. Menor eficacia por su metabolización placentaria.</p> <p><u>Indicación</u>: Toda paciente diagnosticada de APP a excepción de parto inminente en < 1 hora.</p>

Fuente y elaboración: propias

Dosis repetidas: Hasta la fecha todos los protocolos hospitalarios americanos y europeos propugnaban el uso de las dosis anteriormente propuestas, sin repetición de las mismas en caso de nuevo ingreso debido a los potenciales efectos adversos que la repetición de dosis puede provocar a largo término en el feto. Únicamente con una excepción, cuando la maduración pulmonar se ha realizado < 28 SG; en estos casos, se requiere una nueva y única dosis de 12mg de betametasona I.M. Ello es debido a que antes de las 28 SG algunos alveolos pulmonares no han alcanzado todavía la fase de maduración suficiente para responder a los corticoides administrados.

A pesar de ello, existe una base biológica razonable para defender la terapia prenatal con corticoides administrados de forma repetida. Dicha base es que la estimulación bioquímica del surfactante realizada con los corticoides, es reversible en los

modelos de cultivo celular; el resto de los beneficios, como la maduración citológica, persiste¹⁵⁸. Sin embargo, varios estudios contraponían los posibles efectos beneficios de la repetición de dosis con un incremento, en modelos animales, de los efectos perjudiciales en el desarrollo de pulmones, retina, glomérulo renal, resistencia a insulina, crecimiento somático, circunferencia craneal y maduración del sistema nervioso central^{159, 160}.

Una revisión de la Cochrane publicada en el año 2011 con un total de 10 ensayos (que incluían 4730 mujeres y 5650 recién nacidos)¹⁶¹ en donde se comparaban dosis repetidas frente a administración única indicaba que las dosis repetidas lograban reducir el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y de resultado neonatal grave, respecto a la administración única, aunque estos beneficios están asociados a una disminución del peso al nacimiento, que es dosis dependiente. Además, en el seguimiento hasta los primeros años de la infancia, no se observaba un incremento de los efectos adversos anteriormente mencionados y descritos en los estudios de modelo animal. Los autores de la revisión concluyen que los resultados apoyan el uso de las dosis repetidas de corticoides en aquellas gestantes que, tras recibir una dosis, persisten en riesgo de prematuridad pasados los 7 días.

Por otro lado, un análisis publicado por el MACS (*Multiple Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth study*) en el año 2013¹⁶² muestra que las dosis múltiples ni incrementan ni disminuyen el riesgo de muerte o supervivencia con discapacidad a los 5 años de seguimiento pero sí parecen ratificar una asociación dosis-respuesta entre el número de dosis recibidas y una disminución del crecimiento fetal. Por todo ello, este grupo no recomienda el uso de las dosis repetidas de corticoides.

Debido a estos resultados, y a los efectos neuroendocrinos y cardiovasculares a largo término sin dilucidar de los corticoides, a día de hoy, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) la introduce en su protocolo de actuación de las APP indicando los siguientes criterios¹⁶⁸:

- Usa únicamente en caso que tras la administración de una dosis de corticoides persista de forma objetiva el riesgo de prematuridad pasados 7 días.
- Empleo del menor número de repeticiones posibles. En el documento se defiende un número máximo de 6 dosis en total.
- No utilizar en caso de RPM puesto que existe un incremento del riesgo de corioamnionitis y sepsis neonatal.

2.5.5.- Neuroprotección fetal

Existen cada vez mayores evidencias que el uso del sulfato de magnesio en los pacientes prematuros parece disminuir la incidencia y severidad de parálisis cerebral, actuando así como un neuroprotector. Los mecanismos que permiten este efecto no están del todo dilucidados pero se incluye la capacidad antioxidante, la reducción de mediadores inflamatorios como las citoquinas, el bloqueo de los canales de calcio activados por glutamato y la prevención de las oscilaciones de la tensión arterial. Parece ser que el efecto protector del sulfato del magnesio se debe a concentraciones residuales del mencionado fármaco en circulación fetal¹⁶³. De la misma manera que el sulfato de magnesio tiene una estrecha ventana terapéutica en el caso materno, no conocemos si esto también se da en el caso del feto, aunque algunos estudios sugieren que el efecto neuroprotector y tóxico fetal también es dosis dependiente (**Tabla 8**).

Tabla 8: Uso del sulfato de magnesio en la neuroprotección fetal.

MECANISMO ACCIÓN	EFCACIA	EFEKTOS SECUNDARIOS	CRITERIOS INCLUSIÓN - EXCLUSIÓN	DOSIS
<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antioxidante. - ↓mediadores inflamatorios (citoquinas). - Bloqueo canales calcio activados por glutamato. - Prevención oscilaciones tensión arterial. 	<p>Las evidencias del efecto neuroprotector del sulfato de magnesio se basan en estudios observacionales, ensayos randomizados y meta-análisis¹⁶³. En ellos se ha observado que la administración de dicho fármaco en los pacientes ≤ 32 semanas de gestación permite una ↓del número de parálisis cerebrales y de disfunción motora severa en los neonatos pretérminos</p>	<p>Dosis dependientes. Engloba desde efectos leves como la cefalea, sofocos e hipotensión hasta efectos potencialmente mortales como la parálisis muscular, tetania y el paro cardíaco.</p> <p>A excepción de algunos casos de insuficiencia renal, no es necesario el control de la magnesemia materna.</p>	<p><u>Criterio inclusión:</u> Gestante entre las 24-31.6 semanas de gestación con gestación única o múltiple y con alto riesgo de parto en las próximas 24h por amenaza de parto prematuro con membranas íntegras o no, causa yatrogénica u otras.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Previsión de parto inminente (< 2 horas y/o dilatación cervical > 8cm.). - Rotura prematura de membranas < 22 SG. - Riesgo de pérdida de bienestar fetal. - Anomalia fetal mayor. - Administración previa de la medicación. - Contraindicaciones para la administración de sulfato de magnesio (miastenia gravis y cardiopatía materna). 	<p>Bolus inicial de 4gr. i.v. a administrar en 20-30 minutos seguidos de 1gr/h durante 24h</p> <p>No repetir dosis si existe un segundo ingreso.</p>

Fuente y elaboración: propias.

2.5.6.- Tratamiento antibiótico

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento sistemático con antibióticos en las pacientes con APP sin rotura de membranas ni signos de infección no prolonga la gestación ni disminuye las tasas de mortalidad perinatal, síndrome de distrés respiratorio, sepsis neonatal u otras causas de morbilidad neonatal, aunque sí disminuye la tasa de infección materna^{164,165}. Sin embargo, sí deben administrarse antibióticos en caso de APP con rotura prematura de membranas, con patología asociada que lo requiera (por ejemplo, pielonefritis) o como profilaxis de estreptococo grupo B (EGB) en caso de evolución a parto (imposibilidad de detener el trabajo de parto) o en caso de cultivo para EGB positivo o desconocido^{166,167,168}.

2.5.7.- Conducta después de un episodio de APP

El manejo óptimo de las pacientes que han sido tratadas de forma efectiva de un episodio de APP abarca muchos aspectos controvertidos ya que apenas existen estudios randomizados que comparen las diferentes estrategias posibles. De hecho la controversia estriba ya en el punto que, tal y como hemos mencionado, tan sólo el 30% de las pacientes con APP tratadas finalizarán la gestación de forma prematura mientras que el resto lo harán a término. Es en este 30% donde convendría destinar nuestros mayores esfuerzos y donde, probablemente, las diferentes medidas profilácticas tendrían mayor peso. El problema es identificar de forma correcta este grupo.

Evaluaremos las diferentes medidas propuestas y las evidencias que existen a día de hoy:

- **Hospitalización:** No existen evidencias que la hospitalización prolongada después del tratamiento de un episodio agudo de APP incremente las semanas de gestación¹⁴⁴.
- **Reposo en cama:** No existe evidencia de los beneficios del reposo en cama para la prevención de nuevos episodios de APP tanto en gestantes únicas como gemelares¹⁴². Así mismo, el propio reposo tiene riesgos potenciales a destacar como pérdida de la densidad ósea trabecular, tromboembolismo venoso, daño psicológico y tensión individual y familiar.
- **Ejercicio físico y actividad laboral:** La mayoría de ensayos que evalúan los efectos

del ejercicio físico en las gestantes excluyen las pacientes con factores de riesgo o antecedente de un episodio de APP. En cuanto la actividad laboral, debido a un meta-análisis del año 2000 de Mozurewich et al.¹⁶⁹, parece aconsejable evitar aquellos trabajos que requieren cierta actividad física, con más de 40 horas semanales, nocturnos o con períodos prolongados de bipedestación.

- Actividad sexual: No existen evidencias suficientes que muestren que la actividad sexual afecte el riesgo de APP en gestantes sanas. Sin embargo, las prostaglandinas contenidas en el semen y las que se liberan durante el orgasmo pueden incrementar la actividad miometrial, por lo que se aconseja evitar las relaciones sexuales tras un episodio de APP.
- Viajes: No están contraindicados si bien se deben valorar las posibles repercusiones de alejarse del equipo médico habitual y de si en el lugar de destino existe una cobertura médica adecuada ante el riesgo de prematuridad.
- Monitorización domiciliaria de actividad uterina: No proporciona ningún beneficio médico por lo que se desaconseja su utilización.
- Test de fibronectina: No se recomienda, tanto si se ha usado previamente como si no.
- Tocolisis de mantenimiento: Aunque existen diversas teorías que apoyarían la idea de la utilidad de la tocolisis de mantenimiento tras un episodio de APP (que el estímulo del parto persiste, que un miometrio estimulado tiene un dintel de activación menor, que las contracciones tienen un efecto de *feedback* positivo sobre la actividad miometrial...) ninguno de los diversos ensayos randomizados han demostrado su beneficio en términos de prolongación de la gestación y prevención de nuevos episodios de APP^{170,,171172}.
- Suplementos de progesterona: Aquellas pacientes que ya recibían suplementos de progesterona por antecedentes obstétricos de prematuridad o por una determinación ecográfica de cérvix corto en la gestación actual, deben continuar el tratamiento. Sin embargo, si la gestante no recibía de forma previa los suplementos, no se recomienda empezar éstos después de un episodio de APP¹⁷³.
- Profilaxis antibiótica: No aporta ningún beneficio
- Profilaxis de Streptococcus Agalactiae (SGB): Pasado el riesgo de parto inmediato, la persistencia del tratamiento profiláctico para el SGB en pacientes portadoras o con estado desconocido, no se recomienda.

2.6 – EFECTOS DE LA PREMATURIDAD

Los pacientes nacidos prematuros tienen unas tasas de morbimortalidad claramente superiores a los nacidos a término. Lógicamente, la tasa de mortalidad y de complicaciones con sus respectivas secuelas, aumenta a menor edad gestacional al nacer. De esta manera, los neonatos con prematuridad extrema, aquellos nacidos ≤ 25 semanas tienen las tasas de mortalidad y morbilidad mayor.

Las complicaciones en los pacientes prematuros pueden ser divididas en:

- Complicaciones a corto término: Aquellas que ocurren en los primeros 27 días de vida. Aparecen, habitualmente, durante el ingreso del neonato en las Unidades Neonatales.

- Complicaciones a largo término: Aquellas que aparecen >27 días de vida.

2.6.1 Mortalidad

El bajo peso al nacer y la prematuridad son los 2 mayores contribuidores a la mortalidad perinatal. Se calcula que en los países desarrollados los recién nacidos $<2000\text{gr.}$ están implicados en el 61% de muertes perinatales mientras que los prematuros (aquellos nacidos antes de la semana 37 de gestación) lo están en el 69%¹⁷⁴. Existe una lógica relación entre recién nacido prematuro y bajo peso al nacer, aunque no siempre se correlacionan de forma lineal.

La mayor parte de los estudios muestran que las muertes perinatales en los pacientes prematuros se producen en $>50\%$ de los casos dentro de los 3 primeros días de vida y, el mayor porcentaje se produce en las primeras 12 horas¹⁷⁵.

Los pacientes prematuros que superan el primer año de vida, mantienen unas tasas de mortalidad superiores respecto los nacidos a términos a lo largo de toda la infancia. Dichas diferencia son superiores a mayor prematuridad y en los nacidos de sexo masculino¹⁷⁶.

Los factores que pueden modificar los porcentajes de mortalidad asociada a prematuridad son:

- Grado de prematuridad.

- Etnia materna.
- Nivel sanitario.
- Asociación a malformaciones u otras patologías congénitas.

A. Grado de prematuridad

Los porcentajes de mortalidad en los neonatos prematuros tienen una correlación con el peso y la edad gestacional al nacer de manera que a menor peso y edad gestacional, menor supervivencia. Los neonatos con los pesos y edades gestacionales al nacimiento menores son los que tienen mayor impacto en las tasas de mortalidad infantil (Tabla 9).

Tabla 9: Tasa de mortalidad infantil según edad gestacional al nacimiento

Semana gestacional al nacimiento (SG)	Tasa de mortalidad por cada 1000 nacidos vivos
<32	165.57
32-33	15.83
34-36	7.15
37-38	3.03
<39-41	1.87

Fuente: *National Vital Statistics Report, 2013*¹⁷⁷

De los datos mostrados en la tabla, podemos observar que incluso los neonatos nacidos entre las semanas 37-38, que son considerados a término, existe una tasa de mortalidad de 2 a 3 veces superior a los nacidos entre las 39-41 SG.

Los neonatos con prematuridad extrema (aquellos nacidos ≤ 25 SG) tienen la mayor tasa de mortalidad, que alcanza el 50% y los supervivientes mantienen un riesgo de complicaciones superior y ello a pesar de las evidentes mejoras y avances realizados en los últimos años. Los factores de riesgo de mortalidad y alteraciones neurosensoriales severas son el bajo peso extremo al nacer (< 1000 gr.), displasia broncopulmonar, daño cerebral, retinopatía severa y presencia de infección (meningitis, sepsis y enterocolitis necrotizante)¹⁷⁸.

B. Etnia materna

La Agencia Americana de Estadística ya demostró, en el año 2004, variaciones en los rangos de mortalidad en neonatos prematuros según la raza de la madre; de esta manera, las tasas de mortalidad por cada 1000 neonatos nacidos vivos <32 SG fueron¹⁷⁴:

- Raza blanca: 168.4
- Raza negra: 216.2
- Raza asiática/islas del Pacífico: 173.2
- Nativos americanos (indios): 139.21

Dichas cifras persisten de forma similar en las estadísticas publicadas en Diciembre del 2013, correspondientes al año 2010 y en las que la raza negra se mantiene como el grupo étnico con mayor tasa de mortalidad aunque con una leve mejoría respecto las cifras del 2004 (189.87 por cada 1000 nacidos vivos <32 SG)¹⁷⁴.

Parte de estas diferencias pueden ser explicadas por desigualdades socio-económicas y de acceso y seguimiento de programas de salud.

C. Nivel sanitario

El nivel sanitario y, concretamente, el nivel de la asistencia al neonato tienen un clara impacto directo en las tasas de mortalidad. Las variaciones en los cuidados neonatales no solo dependen de cada país sino que también de:

- Evolución en el tiempo: la introducción de nuevos fármacos (a destacar los corticoides de forma antenatal y el uso del surfactante) y otras intervenciones médicas ha permitido disminuir de forma significativa las tasas de mortalidad permitiendo incrementos de supervivencia de alrededor de un 10%.
- Nivel hospitalario: las tasas de supervivencia aumentan en aquellos hospitales que tratan un alto porcentaje de prematuros y que disponen de UCI neonatales correctamente equipadas y con profesionales habituados y entrenados para su cuidado (Hospitales de Nivel 3). Esto debe hacer reforzar el papel de dichos centros de referencia así como una correcta comunicación con el resto de hospitales que se encuentran bajo su área.

D. Malformaciones y otras patologías congénitas

Los neonatos prematuros que, además, tienen una anomalía congénita tienen una mayor tasa de mortalidad y morbilidad (alteraciones del neurodesarrollo, retraso de crecimiento, riesgo de re-hospitalización...).

2.6.2 Efectos a corto plazo

Como ya hemos mencionado, a mayor edad gestacional, menor riesgo de complicaciones. Sin embargo, incluso los prematuros moderados (30-34 semanas) tienen un importante y significativo incremento del riesgo de complicaciones. De esta manera, en un estudio publicado en el año 2011 realizado en un total de 6674 prematuros moderados en Suecia se observó una incidencia de¹⁷⁹:

- Hiperbilirrubinemia 59%.
- Patología respiratoria aguda 28%.
- Hipoglicemia 16%.
- Infección bacteriana 15%.

A. Hipotermia

Los pacientes prematuros tienen una gran tendencia a la pérdida de calor corporal debido a su relativa elevada superficie corporal y su poca capacidad de generar calor. El calor corporal se pierde por conducción, convección, radiación y evaporación.

La hipotermia puede contribuir a la aparición o agravamiento de otras alteraciones graves como la hipoglicemia o la acidosis. En prematuros extremos de < 26 semanas de gestación, la hipotermia está asociada a un incremento de la mortalidad y, en los supervivientes, a problemas pulmonares y sepsis tardías.

El momento crítico para desarrollar hipotermia es inmediatamente después del nacimiento. Los estándares de calidad en las salas de parto para prevenir la hipotermia incluyen:

- Mantener la sala de partos a una temperatura de, como mínimo, 25°C.
- Secar al neonato después del nacimiento.
- Evitar el contacto prolongado con prendas húmedas.
- Uso de cunas térmicas si se precisa reanimación.
- Favorecer el contacto materno piel con piel.
- En prematuros < 28 semanas se ha demostrado el beneficio del uso de envoltorios de plástico con los que debemos recubrir al neonato.
- En países subdesarrollados, el uso de algunos aceites de piel pueden disminuir la pérdida de calor corporal y mejorar los índices de supervivencia.

B. Alteraciones respiratorias

- Distress respiratorio o enfermedad de la membrana hialina: Provocado por un déficit de surfactante. Su incidencia y severidad aumenta a menor edad gestacional al nacimiento. En los neonatos prematuros con peso < 1500gr. se calcula una incidencia cercana al 90%¹⁷⁵. Puede aparecer de forma inmediata al parto o bien transcurridas unas horas después y se caracteriza por un cuadro de disnea, taquipnea, aparición de quejido, aleteo nasal y retracción de las costillas al respirar. De forma posterior, si el cuadro persiste sin tratar, aparece cianosis, apnea y letargia. A la gasometría arterial se evidencia una hipoxia con acidosis metabólica, que comporta una vasoconstricción pulmonar con el correspondiente aumento de las resistencias pulmonares y el depósito de fibrina y formación de membranas hialinas. El diagnóstico es clínico aunque se precisa de radiografía de tórax y gasometría. El tratamiento consiste en administración neonatal de surfactante y de asistencia respiratoria; así mismo, de forma preventiva, en toda mujer con amenaza de parto prematuro se indica tratamiento con corticoides intramusculares para acelerar la maduración pulmonar fetal y disminuir el riesgo de problemas respiratorios al parto.
- Displasia bronco-pulmonar: Es una complicación de aparición más tardía. Se define como la necesidad de oxigenoterapia en neonatos de más de 36 semanas de EG. Es una frecuente complicación de los neonatos nacidos <1500 gramos de peso con una incidencia que alcanza el 40%¹⁷⁵.
- Apnea de la prematuridad: Se produce en el 25% de los prematuros. Su incidencia también aumenta conforme disminuimos edad gestacional al parto.

C. Alteraciones cardiovasculares

- Persistencia ductos arterioso: El ductus arteriosos (DA) es una importante conexión vascular entre la arteria pulmonar y la aorta (**Figura 19**) que, después del nacimiento se cierra de forma habitual. Sin embargo, en algunas situaciones, básicamente en la prematuridad, puede persistir abierto.

Durante la vida fetal, el DA es un *shunt* fisiológico que permite a la circulación evitar el sistema pulmonar de alta resistencia al sistémico, que es de baja resistencia (**Figura 20**). Tras el nacimiento y la primera inspiración, la entrada de oxígeno a los pulmones permite su expansión, elevando los niveles de saturación de oxígeno y permitiendo,

con ello, una vasodilatación del sistema arterial pulmonar con su consecuente caída de las resistencias. A su vez, el sistema periférico incrementa su resistencia y ello hace que el flujo sanguíneo a través del DA pase de ser un *shunt* derecha-izquierda a la inversa¹⁸⁰. Tras esta modificación, se activan una serie de mecanismos, no descritos de forma completa, donde están implicados las prostaglandinas E2 (PGE2) y el óxido nítrico, que conllevarán el cierre fisiológico del DA¹⁸¹.

En los recién nacidos a término, el DA se cierra en las primeras 24 horas en el 50% de ellos y a las 48 horas lo está en el 90%. A las 72 horas, el DA está ocluido en todos los pacientes¹⁸². A diferencia de estos datos, en los pacientes prematuros el cierre del DA se retrasa y el riesgo de que ello tenga lugar es inversamente proporcional a la edad gestacional, a la presencia o desarrollo de una enfermedad respiratoria y a la administración de corticoides prenatales. De esta manera, prácticamente todos los neonatos sanos > 30 semanas de edad gestacional tienen el DA cerrado pasados 4 días del nacimiento; sin embargo, el DA persiste abierto en aproximadamente el 65% de los neonatos de < 30 semanas, y el porcentaje aumenta en caso de desarrollarse una enfermedad de la membrana hialina y/o no haber recibido tratamiento prenatal con corticoide¹⁸³. Todo ello podría explicarse por una mayor sensibilidad de los prematuros < 30 semanas a la acción de las PGE2 y el óxido nítrico.

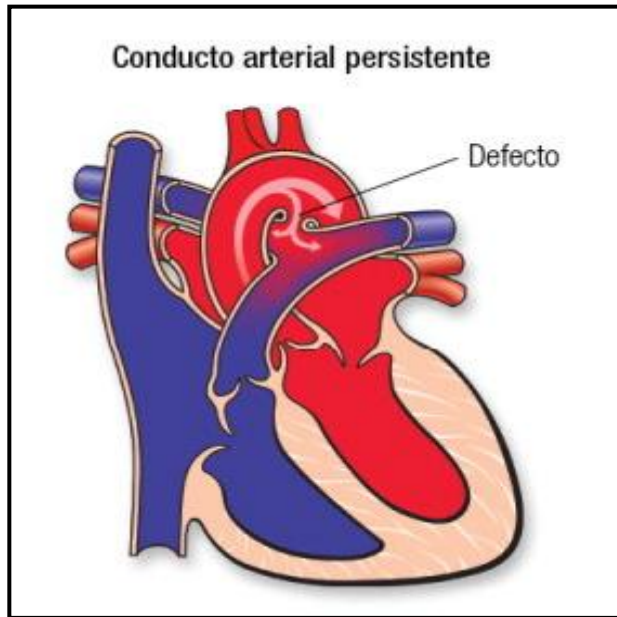
Los efectos fisiológicos de una persistencia del DA en la vida extrauterina son un exceso de flujo sanguíneo a la circulación pulmonar y un déficit del mismo en la circulación sistémica, que conlleva una disminución de la perfusión y oxigenación de los órganos periféricos. Las consecuencias de ello dependerán del tamaño del *shunt* y de la capacidad de respuesta del corazón, pulmones y otros órganos. Los pacientes prematuros con alteración hemodinámica por persistencia del DA desarrollan la sintomatología en los primeros 2-3 días de vida, aunque puede desarrollarse antes en los pacientes tratados con surfactante puesto que este fármaco reduce la resistencia vascular pulmonar, favoreciendo el *shunt* izquierda-derecha. Los síntomas raramente aparecen de *novo* pasados los 7-10 días de vida.

Las principales complicaciones asociadas a la persistencia del DA en los pacientes prematuros son:

- Edema de pulmón.
- Displasia broncopulmonar.
- Enterocolitis necrotizante.
- Fallo cardíaco.

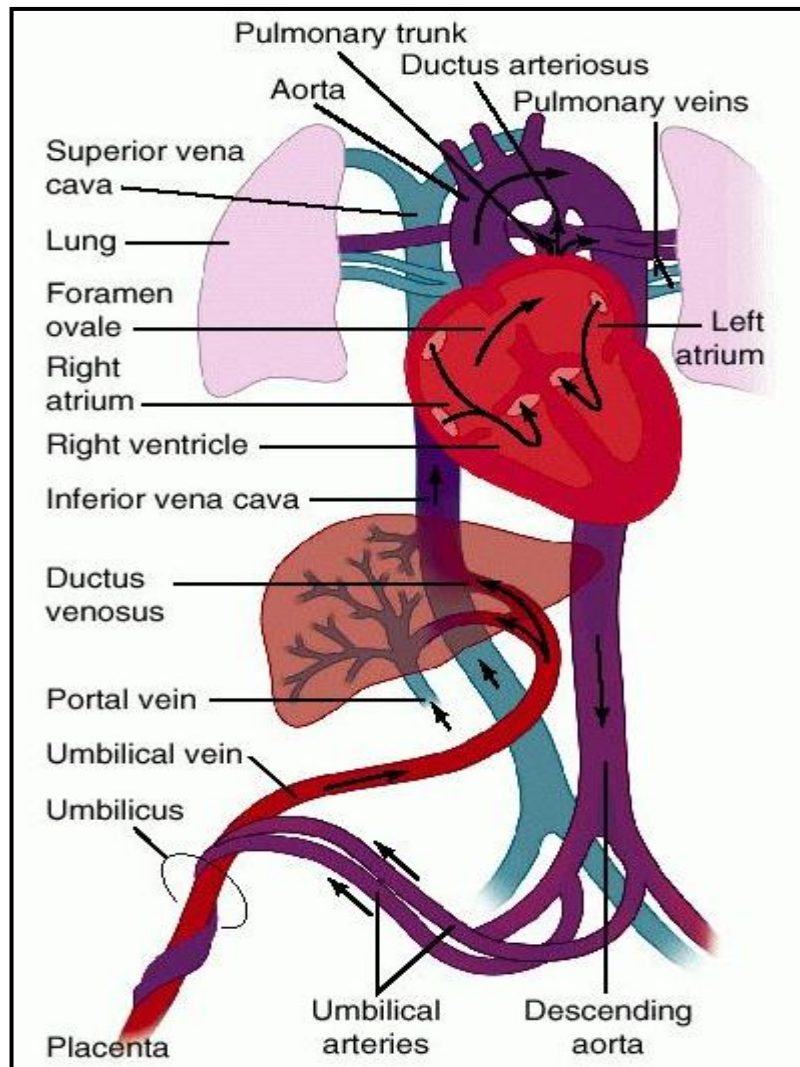
- Hemorragia intraventricular.
- Incremento de las necesidades de soporte ventilatorio, oxígeno y hospitalización.

Figura 19: Ductus arterioso persistente.



Fuente: American Heart Association. <http://www.heart.org/HEARTORG/>

Figura 20: Circulación fetal: el rojo muestra la sangre altamente oxigenada proveniente de la placenta; el color lila muestra la sangre moderadamente oxigenada mientras que el color azul representa la sangre con pobre contenido en oxígeno.



Fuente: Dorland's Medical Dictionary, 2007. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com>

- Hipotensión sistémica: La hipotensión es común entre los neonatos, especialmente entre los de < 1000gr. Sin embargo, todavía no podemos afirmar si los neonatos con hipotensión sin *shock* tienen peores resultados perinatales, si debemos revertir esta tendencia a la hipotensión, qué beneficios nos aporta el tratamiento y cuál debería ser la terapia más indicada¹⁸⁴. A pesar de ello, los neonatólogos tienden a intentar incrementar la tensión arterial en los pacientes con hipotensión por los potenciales efectos sistémicos como la hemorragia intraventricular. Entre los

tratamiento usados encontramos los expansores de volumen (ya sean cristaloides o coloides), la terapia inotrópica (con dopamina, dobutamina y/o epinefrina) y la terapia con corticoides sistémicos. Todos ellos son o han sido usados como tratamiento aunque ningún ensayo randomizado ha conseguido demostrar sus beneficios en los neonatos prematuros^{185,186,187,188}. Asimismo, el uso de corticoides sistémicos no está totalmente exento de efectos secundarios como la perforación intestinal y alteraciones en el desarrollo neurológico.

D. Retinopatía del prematuro (RP)

La retinopatía del prematuro, también conocida como fibroplasia retrolental se define como una vascularización incompleta de la retina. En Estados Unidos, es, junto con la ceguera cortical, la causa más frecuente de ceguera en la infancia.

La patogénesis de la RP no está completamente descrita aunque la mayor parte de autores defienden que el proceso se inicia cuando factores como la hipotensión, la hipoxia o la hiperoxia, incrementan los radicales libres que dañan los vasos sanguíneos formados recientemente y alteran el proceso de neoangiogenesis.

La incidencia y severidad de la RP aumenta con la disminución de la edad gestacional y el peso. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos entre los años 2000-2002, se determinó la incidencia de RP en función de la edad gestacional al parto (**Tabla 10**)¹⁸⁹:

Tabla 10: Incidencia de retinopatía asociada a prematuridad en función de la edad gestacional al nacimiento.

EDAD GESTACIONAL	INCIDENCIA RP
≥ 32 SG	8%
27-31 SG	19%
< 27 SG	43%

Fuente: Good WV et al. Pediatrics 2005; 116:15-23

Éstos y otros estudios publicados hasta ahora sugieren que el riesgo de desarrollar RP en los neonatos >32 SG es muy bajo y que aquellos con > 28 semanas que la desarrollan lo hacen de forma leve-moderada y, normalmente, no requieren tratamiento.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la RP es la propia prematuridad. También se consideran factores de riesgo independientes el bajo peso al nacer, la asistencia respiratoria durante > 1 semana, el tratamiento con surfactante, transfusión sanguínea, hiperglicemia y terapia con insulina. Otros factores de riesgo incluyen la sepsis, la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y una administración precoz de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia¹⁹⁰.

La RP puede ser clasificada en función de la zona de afectación (se describen 3 zonas) o bien en función del estadio de la enfermedad (1-5).

La historia natural dependerá de la edad gestacional al nacer y de la localización de la afectación. En la gran mayoría de pacientes en las que aparece, la RP se resuelve de forma espontánea. Únicamente destacaremos que un 6% de los pacientes < 1250gr. de peso al nacer requerirán tratamiento por una RP severa ya que sin éste, su pronóstico visual es muy pobre¹⁹¹.

E. Hemorragia intraventricular

La hemorragia intraventricular ocurre, habitualmente, en la matriz germinal y su frecuencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer. Se calcula que la incidencia de hemorragia intraventricular grave (grado III – IV) alcanza el 12-15% de los prematuros con un peso al nacer < 1500 gr¹⁷⁵.

Las medidas preventivas de la hemorragia se basan en una aplicación rápida y adecuada de las medidas de resucitación. Se debe evitar la inestabilidad hemodinámica y cualquier situación que perjudique la autorregulación del SNC (hipoxia, hipercapnia...).

F. Alteraciones glicemia

Alteraciones en los aportes de glucosa o de su metabolismo pueden provocar situaciones de hiperglicemia o hipoglicemia, con las correspondientes consecuencias. Los neonatos prematuros tienen una mayor tendencia a dichas alteraciones debido a la inmadurez de su sistema endocrino y a mayo prematuridad más frecuentes y graves pueden ser. La concentración de glucosa en sangre debe ser monitorizada de forma rutinaria en durante la primera o 2ª hora después del parto y de forma regular posteriormente hasta el establecimiento de una correcta alimentación.

G. Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante tiene una incidencia entre el 2-10% de los neonatos con peso < 1500gr de peso. Esta complicación tiene una relación directa con el incremento de la mortalidad en los pacientes prematuros así como de múltiples complicaciones posteriores entre los supervivientes: aumento de riesgo de retraso de crecimiento y de discapacidades neurológicas. Así mismo, un 10% de los neonatos prematuros que han sufrido una enterocolitis necrotizante tienen problemas gastrointestinales a largo término.

H. Infecciones

Las sepsis tardías, definidas como aquellas que aparecen pasados los 3 días de vidas, son una de las complicaciones más frecuentes de los recién nacidos prematuros. En un estudio publicado en el año 2002 por el NICHD *Neontal Research Network*¹⁹² se reportó una incidencia de ≥ 1 episodios de sepsis (definida como un hemocultivo positivo asociado a signos clínicos sugestivos de infección) en un 21% de los neonatos prematuros de < 1500 gr. de peso que sobrevivían más de 3 días. El 70% de los casos estaba causado por organismos Gram positivos, el 48% de los cuales correspondían a *Staphylococcus coagulasa-negativos*.

Los pacientes que adquieren una sepsis tardía tienen una mayor probabilidad de fallecer que aquellos que se mantienen sin infección y los supervivientes tienen una mayor estancia hospitalaria a pesar de compartir una misma edad gestacional al nacer.

Las situaciones que incrementan el riesgo de infección son la intubación prolongada, la displasia broncopulmonar, mantener vías vasculares de forma prolongada, la enterocolitis necrotizante y el ductus arterioso persistente.

Las infecciones fúngicas, principalmente las candidiasis, representan el 9% de las sepsis tardías y están asociadas a una elevada mortalidad que alcanza el 28%.

Las sepsis neonatales también están asociadas a un incremento del riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico y del crecimiento.

2.6.3 Efectos a largo plazo

A. Hospitalizaciones

El riesgo de sufrir hospitalizaciones recurrentes, sobre todo durante la infancia, se incrementa a medida que disminuye la edad gestacional al nacimiento. En un estudio publicado en el 2012 con población del Reino Unido se observó que el riesgo de ≥ 3 hospitalizaciones entre los 9 meses de edad y los 5 años era de 13.6, 6.9, 4.9, 3.9 y 2.8 para niños nacidos a una edad gestacional <32 semanas, 32-33 semanas, 34-36 semanas, 37-38 semanas y 39-41 semanas respectivamente¹⁹³.

La causa más frecuente de rehospitalización son los problemas respiratorios, especialmente la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) en los primeros meses de vida. Este incremento del número de hospitalizaciones se mantiene en la infancia y edad adulta debido, sobre todo, a una mayor incidencia de patología crónica, sobretodo de problemas respiratorios como el asma y problemas gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico y gastroenteritis.

B. Desarrollo neurológico

Los déficits en el desarrollo neurológico son una de las mayores y más graves complicaciones que pueden sufrir los neonatos prematuros, especialmente los grandes prematuros de ≤ 25 semanas. Todo prematuro debe recibir un correcto seguimiento de su desarrollo neurológico y en caso de observar o sospechar un déficit, debe iniciar y seguir programas educacionales específicos y seguimiento por sub-especialistas que permita conseguir el mejor resultado posible.

En los países desarrollados, los avances médicos han permitido un incremento sostenido de la supervivencia de los neonatos prematuros hasta alcanzar una estabilización a finales de la década de los 90. Este incremento de supervivencia se consiguió, fundamentalmente, en el grupo de prematuros más extremos que son, precisamente, el grupo más susceptible al riesgo de sufrir déficit neurológico. A todo ello, hay que anotar, como ya hemos comentado, un incremento sostenido de la incidencia de prematuridad en los países desarrollados. El incremento del número de prematuros unido al aumento de su supervivencia, ha conllevado un correspondiente aumento del número de pacientes con secuelas neurológicas. Como consecuencia, en Estados Unidos, los prematuros supervivientes representan el 45% de los niños con parálisis cerebral, el 35% de los niños con problemas de visión y el 25% de aquellos con déficits cognitivos o de

audición¹⁹⁴.

Tal y como hemos anotado anteriormente, las tasa de supervivencia en los prematuros ≤ 25 semanas, es inferior al 50%. De ellos, únicamente entre un 10-15% no tendrán ninguna alteración neurológica; el resto sufrirán alteraciones de leve-moderadas a moderada-severas.

Los prematuros supervivientes tienen, respecto los niños nacidos a término, un riesgo aumentado para:

- Déficit en habilidades cognitivas.
- Déficit motores que incluyen los movimientos finos y parálisis cerebral.
- Déficit sensoriales, incluyendo pérdida de visión y audición.
- Problemas de comportamiento y psicológicos¹⁹⁵: síndrome del déficit de atención- hiperactividad, alteraciones del espectro autista, ansiedad y depresión (estos últimos mayor en el sexo femenino).

Al igual que el resto de complicaciones, los trastornos de desarrollo neurológico serán más graves y frecuentes a menor edad gestacional y peso al nacer. Sin embargo, existen otros factores que pueden contribuir a un incremento o descenso del riesgo¹⁹⁶:

- Factores que incrementan el riesgo de alteraciones neurológicas: displasia bronco-pulmonar, retinopatía, uso postnatal de corticoides para el tratamiento de la displasia pulmonar, hemorragia intraventricular, retraso de crecimiento, gestación gemelar, alteraciones congénitas.
- Factores que mejoran los resultados y el desarrollo neurológico:
 - Factores familiares: nivel educativo alto, estatus socio-económico, accesibilidad al sistema sanitario, apoyo familiar (pareja).
 - Factores fetales: mayor peso al nacer, mayor circunferencia craneal y edad gestacional al nacer, sexo femenino, nacimiento único, ausencia de otras alteraciones mayores/malformaciones y de intervenciones médicas. Uno de los principales factores es la ausencia de lesiones a nivel cerebral.
 - Otros factores: administración de corticoides antenatales y lactancia materna.

Incidencia global:

- Prematuridad extrema (≤ 25 SG)¹⁹⁷:
 - Supervivencia alrededor del 50%. Sin alteraciones neurológicas un 10-15%, resto con alteraciones leve/moderadas o graves.
 - Retraso motor 47-50%. Parálisis cerebral 14%.
 - Alteraciones visuales: 10%.
 - > 40% requieren servicios educacionales especiales.
- Prematuridad moderada (26-33 SG)¹⁹⁸:
 - Retraso motor alrededor de un 10%. Parálisis cerebral 9%.
 - Alteraciones visuales y auditivas severas 1%.
 - Un 25% requieren servicios educaciones especiales.
- Prematuridad leve (34-37 SG)¹⁹⁹: Diversos estudios muestran que, a pesar de una magnífica tasa de supervivencia (>90%) en los países desarrollados, estos niños muestran, en comparación con aquellos nacidos a término, un incremento de las necesidades educaciones especiales, peor coeficiente intelectual, mayor incidencia de problemas de comportamiento y de síndrome de atención-hiperactividad, problemas de lenguaje...

A pesar de las alteraciones neurológicas, con un correcto soporte familiar, médico y educacional, diversos estudios han demostrado que estos pacientes, sobre todo aquellos que no sufren las complicaciones más graves, pueden alcanzar la vida adulta con un desarrollo funcional y vital autónomo y una buena calidad de vida²⁰⁰.

La ecografía craneal transfontanelar es la prueba de neuroimagen más utilizada para la detección de patología intracraneal y la predicción de resultados a largo término. Aunque la resonancia magnética es más sensible en la detección de alteraciones difusas de la sustancia blanca o a nivel cerebelar, no está demostrado que aporte mayor información clínica que la ecografía. Así mismo, es más difícil y cara de realizar y, frecuentemente, requiere sedación del paciente.

C. Alteraciones de crecimiento

Los prematuros tienen mayor tendencia a mantener una curva de crecimiento por debajo de la normalidad en comparación con los niños nacidos a término¹⁹³. Esta tendencia se mantiene en la infancia ya que estos niños son más bajos, delgados, con menor IMC y menor circunferencia craneal que los compañeros nacidos a término.

D. Efectos de salud en la edad adulta

A medida que se incrementa el número de pacientes prematuros que están alcanzando la edad adulta, y que éstos fueron prematuros más extremos, las consecuencias en la edad adulta se van haciendo más patentes:

- Resistencia a la insulina²⁰¹: Los adultos prematuros tienen mayores tasas de resistencia a la insulina que los nacidos a término.
- Hipertensión y cambios vasculares²⁰²: Los adultos prematuros tienen mayor tensión arterial que los nacidos a término. Hay teorías que proponen la prematuridad como un factor a tener en cuenta en el desarrollo de la hipertensión esencial.
- Reproducción²⁰³: La prematuridad se ha asociado a una disminución de la capacidad de reproducción en la edad adulta. Las tasas de reproducción son menores a menor edad gestacional al nacimiento; dichas tasas varían del 25% al 68% para mujeres nacidas a las 23-27 SG y a término respectivamente y del 14% al 50% para hombres nacidos entre las 23-27 SG y a término respectivamente. Asimismo, como ya hemos anotado anteriormente, las mujeres prematuras, pero no los hombres, tiene mayor riesgo de tener un hijo prematuro.

E. Costes de salud y costes sociales

Los pacientes prematuros, debido a este incremento en la incidencia de problemas de salud y desarrollo neurológico, requieren unos servicios de salud y educacionales específicos. A medida que los pacientes prematuros alcanzan la edad escolar, es esencial realizar un buen seguimiento por parte de padres y servicios escolares para identificar las necesidades específicas de cada niño y poder atender correctamente sus necesidades.

A mayor prematuridad, mayor dependencia y ayuda para las actividades de la vida diaria (vestirse, alimentarse, higiene...).

Diversos estudios han mostrado las enormes repercusiones económicas en forma de ahorro, de ser posible erradicar, de forma completa, la prematuridad. En Suecia se ha calculado un ahorro de 65 millones de euros anuales con datos del 2002²⁰⁴. En Inglaterra y Gales, se calculó que el estado gasta una cifra de 3000 millones de libras en los cuidados y necesidades de los pacientes prematuros desde su nacimiento hasta los 18 años de edad²⁰⁵.

2.7 – PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

Tal y como ya hemos mencionado, aproximadamente un 80% de los partos prematuros son espontáneos y el restante 20% son yatrogénicos. La prevención de la prematuridad de unos y otros irá encaminada por diferentes estrategias.

Las intervenciones potenciales dirigidas a la reducción de la incidencia de la prematuridad podrían ser clasificadas como:

- Primarias: dirigidas a todas las mujeres.
- Secundarias: dirigidas a la eliminación o reducción del riesgo de prematuridad en aquellas mujeres con antecedente de parto prematuro.
- Terciarias: dirigida a los neonatos prematuros.

A pesar de las mejoras diagnósticas y terapéuticas, la incidencia de prematuridad no ha dejado de aumentar. En el presente capítulo describiremos las técnicas y herramientas disponibles hoy en días para intentar revertir esta tendencia.

2.7.1 Identificación de los factores de riesgo de prematuridad

Teóricamente, y de una forma ideal, se debería realizar una visita pre-concepcional donde se realizara una anamnesis dirigida a la identificación de posibles factores de riesgo. En ello se basan los diferentes programas que intentan establecer un *risk scoring* y que comentaremos más adelante. Sin embargo, el principal problema es que la mayoría de los partos pretérmino se producen entre mujeres sin antecedentes de riesgo. Por otro lado, a día de hoy, todavía contamos con escasas intervenciones para prolongar las gestaciones en las pacientes de riesgo, aunque esto empieza a cambiar con el uso de la progesterona y la introducción del pesario cervical.

2.7.2 Intervenciones potencialmente efectivas

A. Uso de progesterona

La progesterona es una hormona esteroidea producida en el inicio de la gestación, por el cuerpo lúteo. Tiene un papel determinante para el mantenimiento de la gestación hasta la semana 7-9 de gestación, donde este papel pasa a ser desarrollado por la placenta. De hecho, la eliminación de la fuente de progesterona (el cuerpo lúteo) o la administración de antagonistas de los receptores de progesterona induce al aborto antes de la 7ª semana de gestación.

El papel que desarrolla la progesterona en la 2ª mitad de la gestación está menos claro. La progesterona parece desempeñar un papel esencial en el mantenimiento de la quiescencia uterina, seguramente por la capacidad de limitar la producción de prostaglandinas y de inhibir la expresión de genes de proteínas asociadas a la contracción del miometrio, incluyendo canales iónicos, receptores de oxitocina y prostaglandinas y *gap junction*²⁰⁶. Aunque los niveles de progesterona en la circulación materna no se modifican de forma significativa en las semanas previas al parto, en el inicio de éste, tanto a término como de forma prematura, se observa una disminución de la actividad de la progesterona a nivel uterino.

La progesterona también se ha asociado con la prevención de la apoptosis de las células de las membranas fetales, tanto a nivel basal como en condiciones pro-inflamatorias²⁰⁷. Este hecho podría ayudar a la prevención de la rotura prematura de membranas, una de las causas más frecuentes de prematuridad.

La eficacia de los suplementos de progesterona para la prevención del parto prematuro depende, en gran medida, de la selección apropiada de los pacientes a los que se administra. Así mismo, el tipo de progesterona, la formulación y dosis administrada tienen un impacto significativo en la eficacia del tratamiento.

Los pacientes que se pueden beneficiar de suplementos de progesterona son²⁰⁸:

- **Gestaciones únicas con antecedente de parto prematuro único o gemelar:** el uso de progesterona permite una reducción absoluta de riesgo de prematuridad entre 0-26%, según los estudios evaluados y mejora los resultados neonatales con una disminución significativa de la incidencia de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular²⁰⁹. Existe controversia en si debemos tratar a estas pacientes independientemente de la longitud cervical o si, por el

contrario, nuestra decisión debe basarse también en ella. Según la ACOG, en un informe publicado en el 2008, el uso de la progesterona en todas las pacientes con antecedente de prematuridad y independientemente de la longitud cervical parece reducir la tasa de prematuridad, aunque no de forma estadísticamente significativa. Debido a ello, se recomienda ofrecer su uso a todas las pacientes. Sin embargo, dos estudios publicados por O'Brien et al. y DeFranco et al. un año antes, demostraron que los pacientes con antecedente de prematuridad y un cérvix ≥ 28 mm el uso de la progesterona no reduce el riesgo de prematuridad²¹⁰, mientras que en aquellas pacientes con una longitud cervical < 28 mm sí existe una relación estadísticamente significativa²¹¹, por lo que actualmente, en nuestro país la mayoría de guías clínicas defienden el uso de la progesterona vaginal en las pacientes con antecedente de prematuridad y cérvix corto.

- **Mujeres asintomáticas con diagnóstico de cérvix corto en ecografía de control en gestaciones únicas:** el tratamiento con progesterona consigue una reducción de la prematuridad hasta el 40%. En un meta-análisis de 5 ensayos con grupo placebo y control publicado en el presente año¹⁰⁰ y que incluye un total de 775 gestantes se concluye que el tratamiento con progesterona vaginal en estas pacientes logra disminuciones significativas de:
 - Parto pretérmino < 28 , < 33 y < 33 SG (RR 0.5, 0.58 y 0.69 respectivamente).
 - Síndrome del distrés respiratorio (RR 0.48, con IC 95%: 0.3-0.76).
 - Peso al nacimiento < 1500 gr. (RR 0.55, con IC 95%: 0.38-0.8).
 - Ingreso en Unidad Neonatal (RR 0.75, con IC 95%: 0.59-0.94).
 - Necesidades de ventilación mecánica (RR 0.66, con IC 95%: 0.44-0.98).
 - Los beneficios eran similares para dosis de progesterona de 90, 100 y 200mg diarios.
 - Los efectos beneficiosos era similares en gestantes con antecedente de prematuridad que sin éste.
 - Los efectos beneficiosos aparecieron para longitud cervical < 10 mm, 10-20mm y de 21-25mm, aunque únicamente alcanzaron rango de significación estadística el grupo de 10-20mm.

Los resultados de este estudio permiten también aconsejar la realización de una ecografía transvaginal de cribaje a todas las pacientes gestantes entre las 20-24 semanas de gestación.

Pacientes en las que no se han demostrado los beneficios del tratamiento con progesterona:

- Pacientes con test de fibronectina fetal positivo.
- Pacientes con cerclaje cervical.
- Pacientes con rotura prematura de membranas. Sin embargo, aquellas pacientes con antecedente de prematuridad secundaria a RPM, sí que parecen beneficiarse del tratamiento con progesterona ya que, como hemos comentado anteriormente, la progesterona parece prevenir la apoptosis en las células de las membranas fetales, evitando, de esta manera, la RPM.
- Trabajo de parto prematuro activo: no se ha demostrado su efectividad ni en el uso conjunto con la medicación tocolítica ni en el uso posterior una vez se ha conseguido frenar el trabajo de parto²¹².
- Gestaciones múltiples²⁰⁹. Sin embargo, en las gestantes gemelares con cérvix corto sí se ha demostrado que el tratamiento con progesterona reduce, aunque de forma no significativa, los partos prematuros < 33 SG (30.4 versus 44.8; RR 0.7, con IC 95%: 0.34-1.44) y disminuye de forma significativa la morbi-mortalidad neonatal (23.9 versus 39.7; RR 0.52, con IC del 95%: 0.29-0.93); por tanto, sí se recomienda su uso en las gestaciones gemelares con cérvix corto¹⁰⁰.

Efectos secundarios: Se han descrito efectos menores a la administración de progesterona como son reacciones epiteliales en el lugar de administración, irritaciones vaginales o incremento del flujo vaginal. El único efecto potencialmente importante es el incremento de riesgo de desarrollar diabetes gestacional evocado por algunos estudios pero no confirmado en otros.

Preparados, dosis y vías de administración:

- 17-alfa-hidroxiprogesterona (17P): Progesterona natural con mínima actividad no androgénica. Se administra vía intramuscular. Las dosis habituales incluyen desde 250mg cada 5 días a 1000 mg semanales, aunque la más habitual son 250mg semanales, empezando ya a las 16 SG. Las contraindicaciones de administración son un cáncer hormona-sensible, patología hepática o hipertensión no controlada, y como efectos adversos cabe destacar cefalea, rash alérgico, náuseas, somnolencia e insomnio. Des del año 2011 está autorizado su uso en Estados Unidos por la FDA en forma de 1 inyección semanal de 250mg de Caproato de

hidroxiprogesterona, Makena ®, entre la semana 16 y 37 en gestaciones únicas con antecedente de parto prematuro. Su uso no está autorizado en España. Diversos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han confirmado su seguridad²¹³. Se ha reportado un incremento no significativo del riesgo de hipospadias en fetos masculinos expuestos a tratamientos externos con progestágenos²¹⁴.

- Progesterona natural micronizada (Progeffik®, Utrogestán®):
 - Preparados vaginales: Su principal ventaja es la elevada biodisponibilidad uterina ya que se evita un primer paso hepático. Es la forma más usada en España. Por otro lado, tiene menos efectos sistémicos aunque puede causar irritación vaginal. Son efectivas dosis de 90 a 400mg aunque los más administrados son los comprimidos de 200mg. En EUA, este producto no está autorizado como fármaco para la prevención de la APP.
 - Progesterona oral: existen preparados de progesterona natural oral a dosis diarias de 900 a 1600mg. Como efectos secundarios incluyen somnolencia, fatiga y cefalea.
- Progesterona natural gel (Crinone ® 8% gel vaginal): 1,125 gr de gel vaginal contiene 90 mg de progesterona. Está indicado en los déficits de fase lútea, aunque se extiende su uso en la prevención del parto prematuro, sin que esta indicación se encuentre en la ficha técnica.

Ante todo ello, la mayor parte de centros y protocolos médicos defiende el uso de la progesterona vaginal a dosis de 200mg/24h desde de la semana 20 (o anteriormente si se alcanza el diagnóstico de cérvix corto en ecografías previas) hasta la semana 34 en caso de:

- Pacientes con antecedente de parto prematuro y cérvix <25mm.
- Pacientes con diagnóstico de cérvix $\leq 15\text{mm}$ o $\leq 25\text{mm}$ antes de 24 SG con acortamiento progresivo del mismo.

B. Cerclaje cervical

El cerclaje cervical, en cualquier de sus dos técnicas descritas más usadas (**Figura 21 y 22**) se ha utilizado ampliamente en los últimos 50-60 años para prevenir los partos prematuros secundarios a la incompetencia cervical. Clásicamente, la incompetencia cervical se definía como una debilidad estructural del tejido cervical que producía una dilatación del mismo y pérdidas fetales recurrentes en el segundo trimestre. El diagnóstico de la incompetencia cervical sólo disponía de los datos de la historia clínica (antecedentes obstétricos). Con la introducción y estandarización de la longitud cervical ecográfica se ha logrado un diagnóstico más preciso y precoz puesto que ya no es necesario que una paciente tenga diversos antecedentes de partos prematuros o abortos tardíos para sospechar el diagnóstico. No debemos obviar que las modificaciones cervicales preceden la APP o la rotura prematura de membranas entre 3-6 semanas²¹⁵. De forma previa a la introducción de esta medida ecográfica, los resultados de los diferentes estudios randomizados no apoyaban, de forma general, este método^{216,217,218}. A ello cabía sumar la introducción de la progesterona, de más fácil uso y mayor efectividad, cosa que hacía, incluso, prever la desaparición de la técnica. Sin embargo, con la generalización de la medición de la longitud cervical es posible seleccionar mejor los pacientes y momentos en que la indicación de cerclaje cervical es idónea, mejorando de forma clara la efectividad de la técnica y recuperándola para determinados casos. Hay descritos 3 tipos de cerclaje cervical en función del momento y la situación en los que se realizan²¹⁹:

- Cerclaje profiláctico o electivo: Cuando se realiza de forma programada por historia obstétrica previa de incompetencia cervical antes de evidenciar cambios en el cérvix. Generalmente se realiza entre la semana 13 y 16 de gestación.
- Cerclaje terapéutico secundario: se realiza tras la detección, durante el seguimiento obstétrico, de modificaciones cervicales antes de las 26 SG y en donde, por tanto, existe un riesgo potencial incrementado de prematuridad.
- Cerclaje terapéutico terciario, de rescate o de emergencia: se lleva a cabo en pacientes que presentan las membranas amnióticas visibles a través del orificio cervical externo o la vagina.

Esto permite definir diferentes situaciones donde el cerclaje todavía juega o ha jugado un papel importante para la prevención del parto prematuro en gestaciones únicas²²⁰:

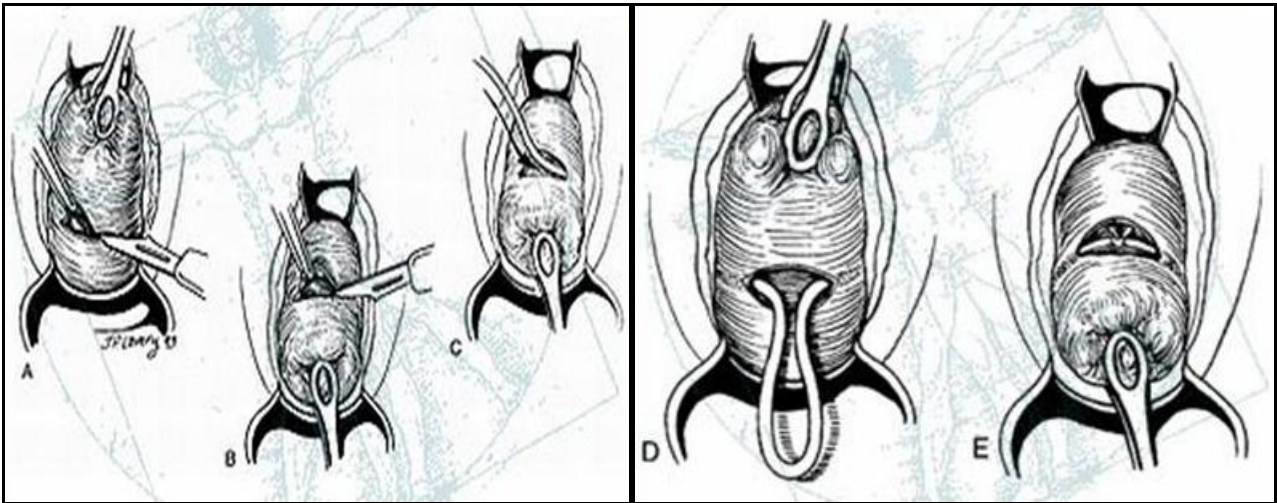
- Paciente sin antecedentes de prematuridad ni factores de riesgo para incompetencia cervical y cérvix corto: Se aconseja conducta expectante. Introducir progesterona si disminuye la longitud cervical.
- Pacientes con antecedentes de prematuridad y/o factores de riesgo para incompetencia cervical (útero septo, útero bicorne, conización con bisturí frío...). y cérvix corto: se aconseja el uso de progesterona. Únicamente en caso que la longitud cervical disminuya de forma progresiva a pesar del uso de la progesterona, indicar un cerclaje terapéutico.
- Pacientes candidatas a cerclaje profiláctico a las 12-14 semanas gestación:
 - ≥ 3 pérdidas fetales en el 2^o-3^{er} trimestre no documentadas pero en las que existió un cuadro clínico compatible con la insuficiencia cervical.
 - ≥ 2 pérdidas fetales en el 2^o-3^{er} trimestre con incompetencia cervical documentada.
 - 1 pérdida fetal en el 2^o-3^{er} trimestre tras conización.
- Paciente asintomática, con o sin antecedentes y con o sin factores de riesgo de prematuridad que a la exploración física se observa marcada dilatación cervical y membranas fetales visibles < 26 semanas de gestación. En estos casos y en ausencia de infección, trabajo de parto activo y sangrado vaginal, parece que la realización de un cerclaje cervical de urgencias mejora los resultados obstétricos en comparación con la conducta expectante²²¹.
- En aquellas pacientes en las que se diagnostican membranas amnióticas visibles a través del orificio cervical externo o la vagina, la aplicación de un cerclaje de emergencia es más efectivo que la conducta expectante o el uso de tocolisis siempre que se excluya²²²:
 - Trabajo de parto instaurada.
 - Desprendimiento de placenta.
 - Infección intraamniótica.
- No está indicado el uso del cerclaje cervical en caso de gestaciones gemelares²²³.

En pacientes con antecedente de cerclaje y buenos resultados obstétricos, una nueva gestación no es subsidiaria directa de cerclaje. Debemos tener en cuenta:

- Un cerclaje sin diagnóstico preciso de incompetencia, sobretodo en pacientes que tras retirar el cerclaje finalizaron la gestación a término, el riesgo de prematuridad es muy bajo.

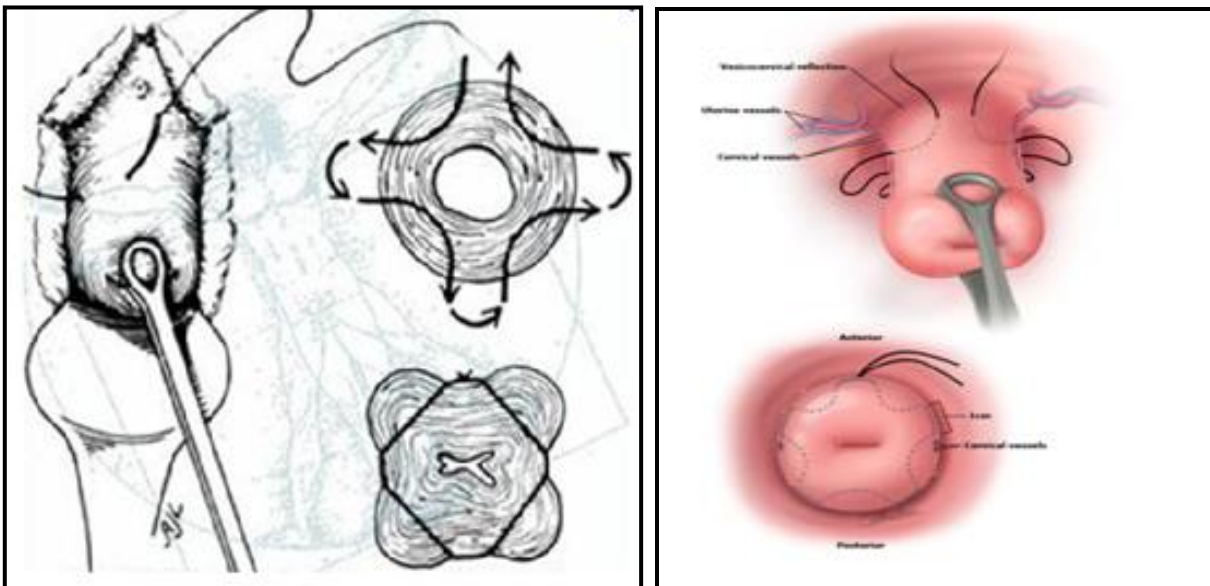
- En aquellas pacientes con antecedente de cerclaje tras un diagnóstico correcto de incompetencia, una nueva gestación no indica un riesgo similar al anterior. Se aconseja un control ecográfico para indicar o no el cerclaje²²⁴.

Figura 21: Cerclaje cervical según técnica de Shirodkar



Fuente: Norwitz E. *Transvaginal cervical cerclage. Uptodate 2014*

Figura 22: Cerclaje cervical según técnica de McDonald



Fuente: Norwitz E. *Transvaginal cervical cerclage. Uptodate 2014*

C. Pesario cervical (Figura 23)

Las bases teóricas del pesario vaginal en la prevención del parto prematuro son:

- Modificar el eje del canal cervical y el ángulo de éste en relación al útero, desplazando de esta manera el peso del contenido uterino lejos del cérvix.
- Realizar la obstrucción del orificio cervical interno.
- Hacer el papel de barrera y protección ante infecciones de microorganismos que alcanzan útero/membranas fetales por vía ascendente.

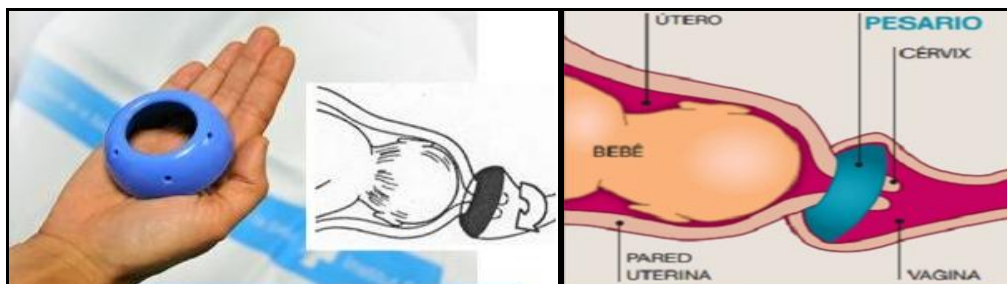
Teóricamente, se trata de un método de fácil uso, barato e inocuo; sin embargo, hasta el año 2010 no existía en la literatura médica ningún estudio randomizado correctamente diseñado que demostrase los beneficios del pesario cervical²²⁵. Únicamente algunos estudios observacionales sugerían los posibles beneficios del pesario, equivalentes al cerclaje²²⁶. Sin embargo, en el año 2012, Goya et al.²²⁷, publicaron un estudio randomizado multicéntrico con 385 gestantes con cérvix acortado entre las 20-23 semanas en el que se compararon los resultados obstétricos entre pacientes con conducta expectante y pacientes con pesario cervical. El 89% de las pacientes no tenían antecedentes de prematuridad y ninguna de ellas siguió tratamiento con cerclaje cervical y/o progesterona. El grupo con pesario cervical obtuvo una reducción significativa de los partos prematuros < 28 semanas (2% versus 8%, OR 0.23, con un IC del 95% de 0.06-0.74) y < 34 semanas (6% versus 27%, OR 0.18, con un IC 95% de 0.08-0.37).

No se describen efectos adversos a excepción de incremento del flujo vaginal y leves molestias tras la inserción. Estos resultados abren la vía para el uso de una técnica aparentemente efectiva, barata y de fácil implantación. La falta de un grupo control placebo aconseja completar el estudio para valorar su uso generalizado.

Un estudio posterior publicado por Alfiveric et al. en el año 2013²²⁸, concluye que el uso de progesterona vaginal, cerclaje cervical y pesaría cervical en pacientes con antecedente de parto prematuro y cérvix corto, aporta resultados similares. Dichos resultados jugarían a favor del uso de la progesterona y el pesaría ya que implican un menor número de efectos secundarios respecto el cerclaje cervical,

Por otro lado, estamos a la espera de los resultados definitivos del estudio multicéntrico desarrollado por el Dr. Nicoladies²²⁹ (actualmente en fase 3) en el que se estudia la eficacia del uso del pesaría cervical versus conducta expectante en pacientes asintomáticas con cérvix corto en el 2o trimestre, tanto en gestaciones únicas como gemelares.

Figura 23: Pesario cervical



Fuente: Diario médico

D. Inhibición de la amenaza de parto prematura

El tratamiento tocolítico en un episodio agudo de APP suele abolir de forma temporal las contracciones uterinas pero no elimina la causa subyacente que las inició ni modifica los cambios acaecidos en el útero y cérvix. De hecho, los diferentes estudios realizados han demostrado que el tratamiento tocolítico no logra prolongar la gestación semanas sino que únicamente consigue, en muchos casos, retrasar el parto al menos 48h, cosa que nos permite administrar los corticoides prenatales.

E. Diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática

Tal y como hemos aseverado anteriormente, las gestantes con bacteriuria asintomática deben seguir tratamiento antibiótico para reducir el riesgo de parto prematuro. En una revisión de la Cochrane del 2007⁴⁴, donde se comparaba tratamiento antibiótico versus placebo en gestantes con bacteriuria asintomática, se observó que el tratamiento antibiótico era más efectivo en la eliminación de la bacteriuria (OR 0.07, con IC del 95%: 0.05-0.10), en reducción de incidencia de pielonefritis (OR 0.24, con IC 95%: 0.19-0.32) y reducción de parto prematuro (OR 0.6, con IC 95%: 0.45-0.80).

F. Abandono hábito tabático y evitar cocaína y otras drogas

El tabaco tiene una leve relación con a prematuridad de tipo dosis-dependiente. Parte de esta relación puede ser explicada por las complicaciones obstétricas asociadas al tabaco tales como desprendimiento de placenta, placenta previa, rotura prematura de membranas y retraso de crecimiento intrauterino. Sin embargo, el riesgo aumentado se mantiene a pesa de ajustarlo a estos posibles factores de confusión. De esta forma, el cese del consumo de tabaco debería tener un efecto directo en la reducción del riesgo de prematuridad, aunque dicha disminución no haya sido demostrada ni cuantificada.

En cuanto al consumo de drogas, la más relevante y frecuente es la cocaína. En Estados Unidos, se calcula que aproximadamente un 60% de las mujeres con APP y test de toxicología positivo, lo son a la cocaína. Al igual que en el tabaco, el abandono del consumo de cocaína debería disminuir el riesgo de prematuridad, aunque ello no se ha conseguido demostrar.

G. Disminución de los embriones transferidos en las técnicas de reproducción asistida

Las gestaciones múltiples tienen 6 veces más de riesgo de prematuridad que las gestaciones únicas. La tasa de gestaciones múltiples se ha multiplicado en las últimas 2 décadas, básicamente, debido al auge de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

Las estrategias encaminadas a reducir el número de gestaciones múltiples en las TRA incluyen el tener un diagnóstico firme de infertilidad previa al inicio de los tratamientos, limitar la transferencia de embriones en cada ciclo (actualmente, la tendencia es implantar únicamente 1 embrión y no 2 como era habitual) y valorar la reducción embrionaria en algunos casos.

H. Otras medidas

- Reducción del estrés. Baja laboral: Aunque la mayoría de legislaciones europeas regulan los horarios y condiciones de trabajo de las mujeres gestantes, ningún país europeo ha experimentado una reducción de las tasas de prematuridad a excepción de Francia²³⁰. Así mismo, los efectos de la reducción de la actividad laboral no han sido correctamente evaluados en ensayos randomizados.
- Nutrición: Las mujeres con un estado nutricional adecuado y un índice de masa corporal normal tienen mejores resultados perinatales que aquellas que no, cosa que sugiere que algunas intervenciones nutricionales podrían jugar un papel importante en la prevención de la prematuridad. Sin embargo, aunque los estudios randomizados sugieren que algunas pautas dietéticas y suplementos alimenticios pueden incrementar el período de gestación, las evidencias no tienen suficiente fuerza estadística como para realizar una recomendación generalizada. Por tanto, no podemos afirmar que los suplementos alimenticios (ácidos grasos, suplementos proteicos, suplementos vitamínicos...) reduzcan el riesgo de parto prematuro. Sí que existen evidencias que los estados de

malnutrición son un importante factor de riesgo de prematuridad²³¹ y que en caso de detectarlos debemos realizar todas las medidas necesarias para revertirlo.

- Evitar períodos intergenésicos cortos: El mayor riesgo se produce en períodos intergenésicos inferiores a 6 meses.
- Evitar o tratar la malaria: Tal y como describimos en el apartado correspondiente, la malaria es una importante causa de prematuridad en muchos países en desarrollo y su prevención y correcto tratamiento, puede reducir de forma muy sustancial la frecuencia de prematuridad.

2.7.3 Intervenciones sin eficacia demostrada

A. Diagnóstico y tratamiento de infecciones genitales

A pesar de que las infecciones del tracto genital inferior han sido relacionadas con la APP, el tratamiento de las infecciones vaginales y/o cervicales asintomáticas no ha mostrado una reducción de las tasas de prematuridad.

Se han realizado estudios para diversos microorganismos:

- Clamidia, gonorrea y sífilis: el tratamiento no prolonga la gestación²³² aunque está recomendado para prevenir otras secuelas maternas/fetales.
- Vaginosis bacteriana, Ureaplasma y Streptococcus del grupo B: los ensayos prospectivos y meta-análisis no han mostrado ningún efecto positivo. Ahora bien, el cribaje y profilaxis antibiótica del Streptococcus del grupo B al final de la gestación está plenamente indicado para la prevención de la sepsis neonatal.
- Tricomonas: el tratamiento mediante metronidazol de la infección asintomática por Tricomonas no sólo no disminuyó el riesgo de APP sino que lo aumentó²³³.

B. Diagnóstico y tratamiento de patología periodontológica

Las enfermedades odontológicas podrían ser la causa de un parto prematuro si los patógenos que la provocan o las citoquinas producidas en la boca de la gestante entran en la circulación sistémica y son transportados, a través de la placenta, al compartimiento fetal. A pesar de ello, es muy posible que esta teoría no sea cierta en la gran mayoría de las gestantes sino que únicamente sucediera en aquellas en las que se produce una respuesta inflamatoria excesiva a la infección bacteriana. Estos mismos individuos

podrían tener también una hiperrespuesta a las infecciones bacterianas vaginales con un incremento generalizado en la producción de citoquinas que puede activar el parto de forma prematura o producir una rotura prematura de membranas. A pesar de ello, actualmente no es posible identificar estos individuos y el tratamiento preventivo de las patologías odontológicas para disminuir el riesgo de prematuridad no está demostrado²³⁴.

C. Hospitalización o reposo en cama

A pesar que el reposo en cama mejora el flujo sanguíneo útero-placentario y ello puede conllevar un ligero incremento en el peso fetal al nacer, no existen evidencias que se disminuya la incidencia de prematuridad²³⁵. De la misma manera, el ejercicio moderado en una gestante sana tampoco incrementa el riesgo de prematuridad.

D. Uso de antibióticos

Los estudios randomizados han mostrado que el uso de antibióticos de amplio espectro en gestantes asintomáticas sin signos de infección no sólo no disminuye el riesgo de prematuridad sino que pueden incrementarlo²³⁶. Así mismo, el tratamiento concomitante de antibióticos de amplio espectro junto con tocolíticos en las pacientes con APP y membranas íntegras, no prolonga la gestación.

E. Otras intervenciones que no han demostrado efectividad en la reducción riesgo de prematuridad

- Monitorización de la actividad uterina.
- Abstinencia sexual.
- Uso profiláctico de tratamiento tocolítico.
- Aumentar los controles obstétricos.
- Medidas de soporte social y terapias de relajación.

2.7.4 RISK SCORING SYSTEMS

Se entiende por *risk scoring* al método cuantitativo usado para identificar aquellas mujeres que tienen un riesgo aumentado para APP. Se han propuesto diferentes métodos basados en los diferentes factores de riesgo epidemiológicos y clínicos, a los que se ha asignado una puntuación. Sin embargo, hasta el momento,

las diferentes revisiones efectuadas otorgan un valor predictivo positivo que apenas alcanza el 30% y varía según la población estudiada. Ello se debe, fundamentalmente, al hecho de que el principal factor de riesgo es el antecedente de un parto prematuro, cosa que no es aplicable a las pacientes nulíparas, máximas exponentes y posibles beneficiarias de estos sistemas. Ahora bien, las evidencias científicas que demuestran, tal y como hemos explicitado anteriormente, que actualmente disponemos de medidas y tratamientos eficaces para la prevención del parto prematuro (progesterona y pesario cervical) y de una herramienta de fácil manejo para la determinación del riesgo de prematuridad (longitud cervical ecográfica) nos obligan a continuar investigando. En el año 2008, el grupo de Nicolaidis planteó una estrategia de cribado poblacional basado en la historia obstétrica y la medición de la longitud cervical entre las 20-24 semanas de gestación para obtener un riesgo individualizado de prematuridad²³⁷. Con un trabajo que incluyó un total de 58807 mujeres con gestaciones únicas se demostró de nuevo que el mejor predictor de la prematuridad era la longitud cervical y que los antecedentes obstétricos mejoraban dicho resultado. Para una tasa de falsos positivos del 10% se logró una sensibilidad del 80.6%, 58.6%, 53% y 28.6% para prematuridad extrema (<28 semanas), severa (28-30 s), moderada (31-33 s.) y leve (34-36 s.) respectivamente. Gracias a este trabajo, se han propuesto algunas calculadoras de riesgo de prematuridad, como la que ofrece *online* la *Fetal Medicine Foundation* (**Figura 24**).

Figura 24: Calculadora de riesgo de prematuridad elaborada por la *Fetal Medicine Foundation*.

The image shows a web-based form for calculating the risk of preterm birth. The form is titled "Please record the following information and then press Calculate." and contains the following fields:

- Maternal age: years
- Maternal height: cm
- Racial origin: (dropdown menu)
- Method of conception: (dropdown menu)
- Cigarette smoker
- Obstetric history: (dropdown menu)

Below the form, there is a "Calculate" button, a "Back" link, and a "Reset the form" link. At the bottom, the copyright notice reads "© 2008-2012 The Fetal Medicine Foundation".

Fuente: <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/preterm?locale=en>.

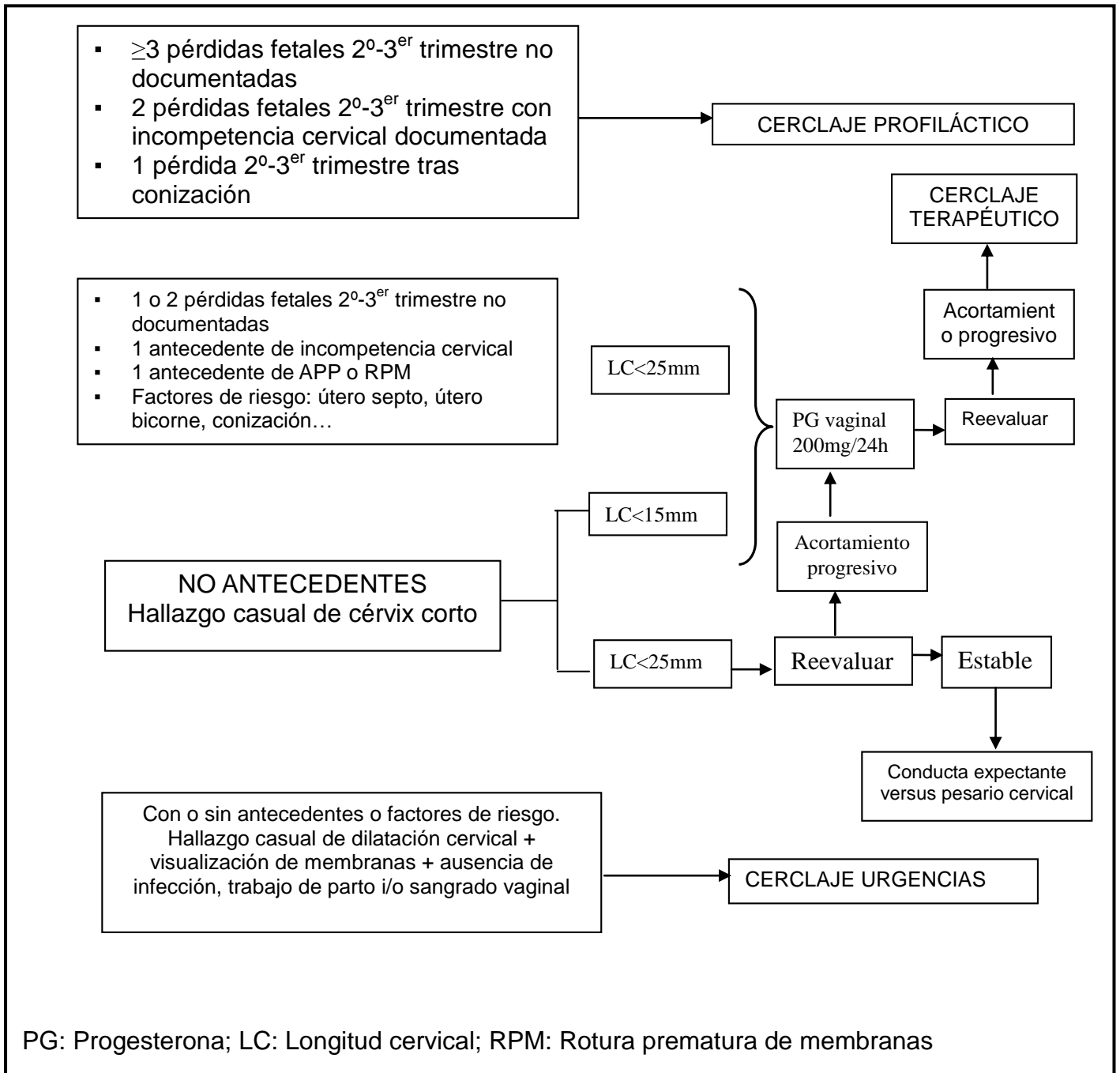
Se requiere un mayor número de estudios para detectar nuevos factores relacionados con la prematuridad que nos permitan incrementar el valor predictivo positivo de estos cribados. En este punto reside parte del objetivo de la presente tesis doctoral donde intentamos evaluar si los índices de vascularización cervical podrían ser algunos de estos factores.

2.7.5- Pacientes en riesgo de desarrollar APP

En el presente capítulo, tras el análisis de las diferentes y posibles intervenciones que podemos aplicar en la prevención del parto prematuro, plantearemos un esquema de las posibles actuaciones en función de las características de los pacientes (**Figura 25**). Tal y como hemos mencionado, la historia clínica y la longitud cervical ecográfica, son las herramientas básicas que nos permitirán clasificar a la paciente y realizar la medida y/o terapia preventiva más eficaz. El esquema va dirigido a las gestaciones únicas asintomáticas:

- En las gestaciones múltiples la longitud cervical no es una medida de screening suficientemente sensible para la predicción de prematuridad. Así mismo, ninguna de las medidas indicadas (reposo, progesterona, cerclaje cervical, pesario...) ha probado sus beneficios en la prevención de la prematuridad de las gestantes múltiples con cérvix corto, por lo que el screening en la población gestante gemelar general no está indicado.
- Las pacientes sintomáticas seguirán el esquema de actuación de las pacientes en sospecha de APP.

Figura 25: Propuesta de manejo de la paciente con riesgo de desarrollar APP



Fuente: Esquema modificado de Iams J.D. et al *Care for women with prior preterm birth* AJOG, 2010²²⁰.

3. LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL

3. LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL

3.1- ESTUDIOS HISTOLÓGICOS DE VASCULARIZACIÓN CERVICAL

La gestación es un estado que implica infinidad de modificaciones y cambios en prácticamente todos los órganos del cuerpo de la gestante y el cérvix uterino no está exento de ellos. Sabemos que la principal función del cérvix uterino durante el embarazo, es la de hacer de sostén o soporte para permitir que el útero pueda mantener la gestación. Aparentemente, y en una mayoría de casos, el cérvix se mantiene estable a lo largo de todo el embarazo hasta el momento del parto, cuando sufre toda una serie de cambios ampliamente conocidos (acortamiento y dilatación) que permitirán el nacimiento. Sin embargo, estos cambios no se producen de forma súbita, sino que existen mecanismos que se desarrollan a lo largo de la gestación y que “preparan” el cérvix para dicho momento. De esta manera, el estudio ecográfico de la longitud cervical ha mostrado que ésta no es estática sino que sigue una curva de descenso progresivo a lo largo de la gestación y hasta el momento del parto. Las modificaciones en la longitud cervical, son la expresión de toda una serie de cambios a nivel histológico que nos pueden aportar una nueva visión del proceso.

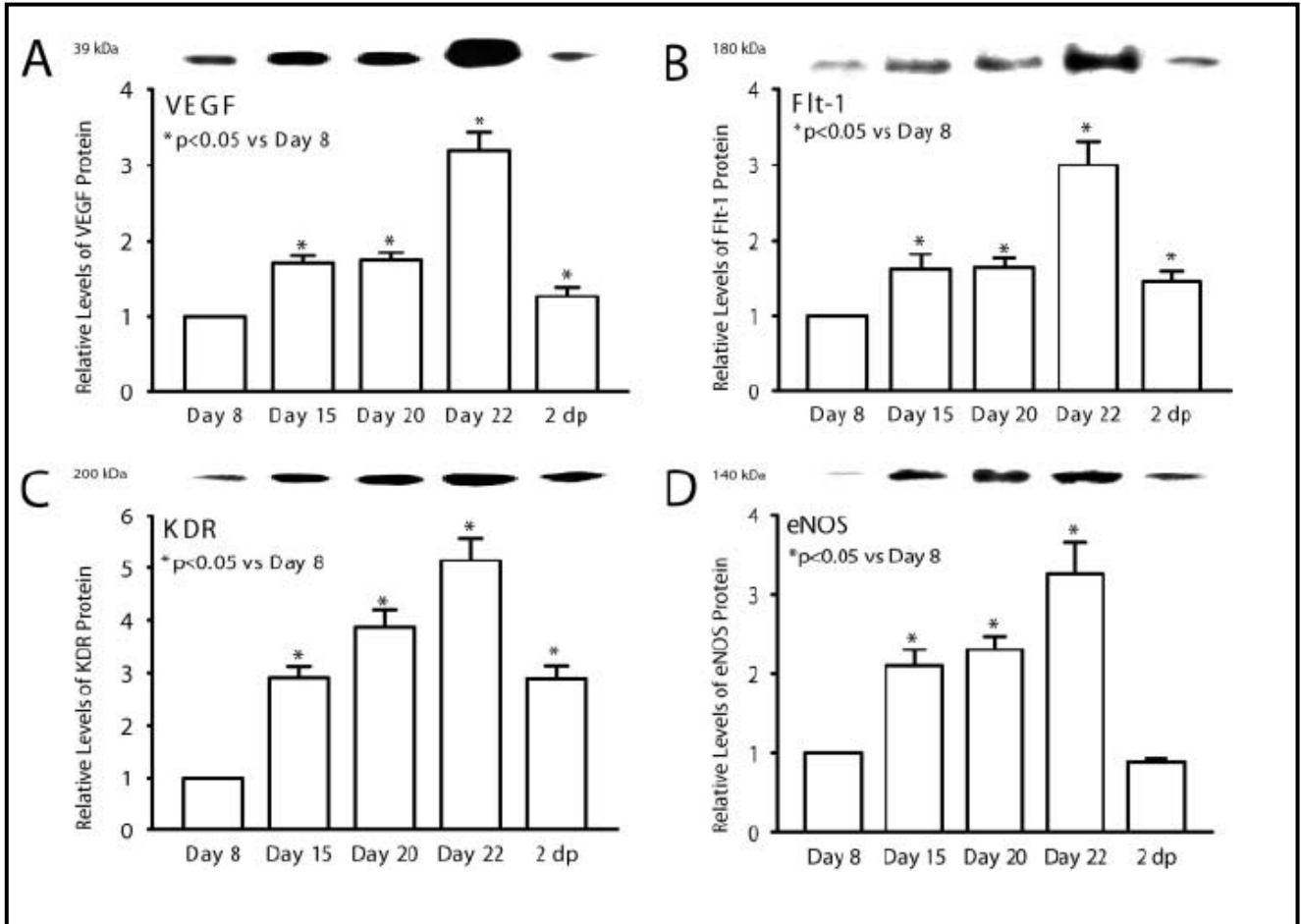
El cérvix uterino, como todo órgano, tiene un sistema de irrigación vascular e inervación propio. A día de hoy, conocemos la implicación de diferentes moléculas en las modificaciones cervicales que se desarrollan en el momento del parto; en ellas participan el óxido nítrico (ON), citoquinas, prostaglandinas, relaxina, hormonas esteroideas y neuropéptidos. Ahora bien, las modificaciones que aparecen a lo largo de la gestación son de diferente naturaleza y en ellos están implicadas otras moléculas. Uno de los principales cambios observados es el incremento de la microvascularización cervical, mediado, básicamente, por la VEGF (*vascular endothelial growth factor*). El trabajo de Mowa C.N et al publicado en el año 2004²³⁸ ya demostraba este incremento de la vascularización cervical a través de la angiogénesis.

La angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya preexistentes, en un complejo proceso que aparece tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Dicho proceso incluye la supervivencia, proliferación y migración de células

endoteliales, reguladas por el sistema VEGF que, a su vez, está regulado por diferentes vías de señalización²³⁹. El trabajo de Mowa utiliza la identificación y medición del factor de von Willebrand (vWF) y de diferentes factores angiogénicos (VEGF, óxido nítrico, proteína quinasa B, Akt, los receptores de VEGF Flt-1 y KDR...) para la cuantificación de los vasos sanguíneos y del proceso de vascularización en ratas. Ello se debe al hecho que el vWF es un marcador de las células endoteliales y que se ha localizado en la microvascularización del cérvix. Los resultados del trabajo de Mowa muestran que el VEGF, juntamente con el resto de factores angiogénicos estudiados (Flt-1, KDR, ON), sigue un incremento progresivo a lo largo de la gestación, alcanzando un pico máximo en las fases previas al parto (día 22), y recuperando los niveles iniciales 2 días después del parto (**Figura 26**). Este hecho se correlaciona con una expansión de la microvascularización cervical, demostrado con un incremento de los niveles de vWF. Así mismo, se pudieron visualizar los mismos resultados en las tinciones con inmunohistoquímica sobre el tejido cervical

La importancia del trabajo de Mowa radica en el hecho que es el primero que demuestra el papel de factores angiogénicos en la evolución del cérvix a lo largo de la gestación. Con ello podemos afirmar que la vascularización cervical es un signo objetivo de madurez que se traduce en un incremento progresivo del número de vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo a nivel cervical. Ahora bien, es posible la medición y cuantificación de este fenómeno?. Es aquí donde entra en juego el papel de la ecografía Doppler que desarrollaremos en los próximos capítulos, puesto que con ella tenemos un instrumento ideal para el estudio inocuo de estos procesos.

Figura 26: Niveles de los factores angiogénicos VEGF, Flt-1, KDR, eNOS medidos mediante *Western blot* en diferentes días de gestación y tras 2 días de parto en ratas.



Fuente: Mowa C.N. et al Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J Histochem Cytochem*, 2004;52:1665-1674

3.2- CONCEPTOS ECOGRÁFICOS DE VASCULARIZACIÓN

Tal y como ha sido destacado en el apartado anterior, uno de los cambios observados durante el proceso que conduce al parto son las modificaciones cervicales, en las que se engloban las fases de acortamiento, dilatación y disminución de consistencia cervical. Estas modificaciones observadas con la exploración física o la medición ecográfica de la longitud cervical no son más que la expresión de cambios mucho más sutiles que se producen a nivel histológico y molecular. Entre ellos, el más destacable, hasta el momento, es el incremento de la vascularización y del flujo sanguíneo a nivel cervical. Este proceso puede ser clave para comprender de forma más completa el desencadenamiento del trabajo de parto. Sin embargo, donde podría jugar un papel determinante es en la identificación de las gestantes que verdaderamente tienen riesgo de prematuridad. Ya ha sido descrito como un cérvix corto no es un parámetro suficientemente exacto como para identificar dichas pacientes. Se requieren otros factores o medidas, que nos ayuden a conocer qué pacientes con un cérvix corto necesitarán un seguimiento y un eventual tratamiento. Uno de estos factores puede ser la cuantificación de la vascularización cervical. Desde hace varios años se disponen de las herramientas necesarias para ello, aunque, hasta el momento, no hemos obtenido resultados positivos.

El estudio de la vascularización vivió un gran avance con la introducción y generalización de las técnicas tridimensionales. Dichas técnicas permitían el estudio de estructuras tridimensionales de forma más precisa, cosa esencial en los vasos sanguíneos. La combinación de las imágenes tridimensionales con el *power Doppler*, la técnica más utilizada para el estudio de flujos, permitió y permite hacerse una idea mucho más real del comportamiento de los vasos sanguíneos existentes y del flujo sanguíneo que recibe un determinado órgano o un área de tejido determinada.

En el presente capítulo se describen las técnicas ecográficas existentes en la actualidad y los parámetros que se utilizan. También se repasará el desarrollo que han vivido sus aplicaciones y sus limitaciones. Ello permitirá conocer las bases del trabajo que ha sido desarrollado en la presente tesis puesto que está basado en la aplicación de dichas técnicas.

3.2.1- La ecografía tridimensional (3D)

La ecografía tridimensional es la evolución natural de la ecografía bidimensional. Ello permite una interpretación mucho más realista (más próxima a la realidad anatómica), si bien es cierto que requiere, de forma inicial, un especialista más experto y equipos más sofisticados.

El primer ecógrafo tridimensional se presentó en el año 1989 en Paris (Voluson 350®) Su funcionamiento estaba basado en el almacenamiento de imágenes bidimensionales paralelas a una distancia de separación constante; de esta manera, se aportaban una serie de datos (*voxels*) al ordenador, que podían ser manipulados con total libertad una vez finalizada la exploración (“*off line*”). Un volumen podía construirse a partir de 100-250 imágenes 2D separadas entre sí por 0.3-1mm con un tiempo total de adquisición de entre 15-20 segundos y un tiempo de adquisición menos a los 3 minutos. Los equipos actuales tienen integrado el sistema 3D y la captación y representación volumétrica se produce en el mismo momento de la exploración.

Esta modalidad se ha extendido a multitud de campos de la obstetricia (estudio de malformaciones faciales) y ginecología (estudio del síndrome del ovario poliquístico²⁴⁰, cuantificación del número de folículos ováricos²⁴¹, determinación de la malignidad de quistes ováricos²⁴²...) como de otras especialidades (radiología, cirugía vascular, cirugía digestiva...).

La ecografía 3D es la técnica más precisa a la hora de calcular volúmenes, si bien, hay que tener en cuenta que todos los cálculos de volumen representan una pequeña sobrestimación de la realidad²⁴³.

Existen diferentes métodos para el cálculo ecográfico de volúmenes:

- La “*full planar method*” (FPM) promulgada por Yaman en el año 1999 y basada en la delineación manual en 3D de varias imágenes de una zona concreta en el mismo plano²⁴⁴. Este sistema multiplica por tres el tiempo de estudio y reconstrucción respecto a los sistema más actuales como el *Virtual Organ Computerized Aided analisis* (VOCAL).
- El sistema VOCAL diseñado por General Electrics-Kretz, que permite la delineación manual o semi-automática (mediante el uso de esferas) de un área concreta de estudio junto con un mecanismo rotacional de varios grados.

Comparado con el sistema FMP, el sistema VOCAL tiene ya mejores resultados y de forma más rápida con un ángulo de rotación de 15°. A pesar de ello, se definen los 9° como la rotación óptima. La reproducibilidad de esta técnica tanto interobservador como intraobservador muestra un coeficiente de correlación intraclase (ICC) de 0,998 y ha demostrado ser la técnica de elección en estructuras irregulares (que son las existentes *in vivo*)²⁴⁵.

- El sistema desarrollado por Testa A. en el año 2004 en el que se usa una técnica similar aplicando un software de extracción de las partes no deseadas de la imagen en los tres planos del espacio. Ideado, inicialmente, para el estudio de tumores sólidos. Al igual que el sistema VOCAL, éste permite calcular volúmenes e índices de vascularización. Es también reproducible y más rápido, pero no tan exacto y menos objetivo²⁴⁶.
- El sistema XI-VOCAL® (eXtended Imaging VOCAL) intenta combinar el método VOCAL con el sistema Testa. Se diferencia del VOCAL estándar en que no usa planos rotacionales sino que la delineación manual se hace como en el sistema Testa, en múltiples imágenes paralelas para, finalmente, reconstruir una imagen tridimensional sobre la que trabajar. Existen pocos trabajos descritos con dicha técnica²⁴⁷.
- El SonoAVC es un software desarrollado para la extracción de volúmenes esféricos. Especialmente útil en el campo del estudio de los folículos ováricos en medicina re la reproducción²⁴⁸.

Aportaciones de la ecografía 3D:

- Posibilidad de realizar cortes en todos los planos del espacio y con un grosor mucho más fino que en la ecografía 2D.
- Cuantificar la señal de una zona delimitada atendiendo a su escala de grises (*Mean Gray Scale*), cuando la ecografía 2D lo hace de forma subjetiva²⁴⁹.
- Manipular la imagen indefinidamente *off-line* y rotarla en todos los planos del espacio.
- Permite aplicaciones en telemedicina.
- Medidas de mayor reproducibilidad intra e interobservador²⁵⁰.
- Obtención de imágenes más cercanas a la realidad.

Limitaciones de la ecografía 3D:

- Necesidad de equipos ecográficos más potentes, rápidos y caros con el fin de obtener un buen estudio final (adquisición, reconstrucción y representación), por lo que no está presente en la práctica clínica diaria de muchos hospitales.
- Requiere un entrenamiento específico con una curva de aprendizaje superior a la 2D y conocimiento de software informático específico.
- En caso de estructuras móviles (flujos de sangre), la adquisición se artefacto con facilidad y si reducimos el tiempo de adquisición para minimizar estos artefactos, se pierde calidad del estudio. Así mismo, el estudio puede verse afectado por estructuras móviles cercanas.
- Mayor sensibilidad a artefactos debido a que comparte todas las posibilidades de artefactos de la ecografía 2D (resolución de imagen, atenuación, propagación) y presenta fuentes de artefacto intrínsecas²⁵¹.

3.2.2.- Estudio power Doppler 3D (3DPD)

El estudio power Doppler 3D comparte las características de los sistemas 3D y de los sistemas power Doppler, cosa que permite realizar una de las representaciones gráficas más exactas de la vascularización entre los métodos diagnósticos no invasivos²⁵².

La tecnología power Doppler (PD) empezó su desarrollo en la década de los noventa en el estudio de diferentes órganos²⁵³. Se fundamenta en la medición de la densidad del flujo sanguíneo a través de la amplitud de la onda de retorno al transductor, y no de su velocidad (frecuencia de onda), para representar el número de células sanguíneas en movimiento. Respecto a la técnica Doppler color clásica, esta técnica permite la detección de vasos sanguíneos de menor velocidad de flujo y en zonas de flujos multidireccionales, con lo que se aumenta la sensibilidad, es ángulo independiente (a excepción de 90° en los que no hay señal), tiene mayor reproducibilidad, no se afecta por la ganancia de la máquina y permite una mejor visualización de los límites de la pared del vaso sanguíneo. Entre sus limitaciones cabe destacar la falta de información de la velocidad del flujo y la mayor sensibilidad a los movimientos de la sonda y/o la paciente²⁵⁴.

La combinación de la técnica 3D con la de PD permite reconstruir de forma muy realista el árbol vascular de una determinada área. Este hecho ha contribuido a la aplicación de esta técnica en el estudio de la neovascularización, con enormes perspectivas en el campo de la oncología. En el ámbito de la ginecología se han publicado múltiples estudios sobre el uso del 3DPD en la determinación de la benignidad o malignidad de quistes anexiales^{255,256,257,258}. En el campo de la obstetricia, el uso mayoritario del Doppler convencional 2D no ha impedido la aparición de diversos estudios con la aplicación del PD3D, aplicado sobretodo, en el estudio de las placentas en los casos de retraso de crecimiento y resultados perinatales adversos^{259,260,261}, en un intento de identificar y cuantificar la perfusión placentaria con estas situaciones, aunque sin resultados todavía determinantes.

3.2.3.- Técnicas para cálculo de vascularización y perfusión sanguínea

Existen diversas técnicas ecográficas para la cuantificación de la vascularización en una zona predeterminada.

- Técnicas basadas en el 3DPD: Sistema TESTA y 3DPD-VOCAL. Comentaremos únicamente el sistema VOCAL puesto que el sistema desarrollado por Testa A. tiene menor exactitud y una utilización menor.
- Técnicas basadas en el 2DPD: FMBV (*Fractional moving blood volume*).

A. Técnica 3DPD-VOCAL

Es uno de los métodos más usados para la cuantificación y el estudio de la vascularización de una determinada área. El primer trabajo que documenta la medición cuantitativa del 3DPD con el sistema VOCAL es el de Pairtleitner en el año 1999²⁶². Según este autor, este sistema define un volumen con el uso de formas geométricas clásicas (cubo y la esfera) o con la delineación manual (en caso de estructuras irregulares). Para el almacenaje del volumen obtenido en 3DPD se usan los *voxels* (unidad de volumen más pequeña y que se corresponde a los *pixeles* de la ecografía 2D). Existen 3 tipos de *voxels*:

- Los *voxels* blanco/negro contienen toda la información 3D en escala de grises.
- Los *voxels* en color contienen la información en color del 3D (*power Doppler*).
- Los *voxels* de la base o en el “fondo” de la imagen: éstos no contienen

información ecográfica, pero representan y configuran el volumen definido para estudio.

El sistema 3DPD-VOCAL consiste en la comparación de los *voxels* de color con los de blanco/negro y los de fondo dentro de un volumen determinado. Ello nos permite el cálculo de un histograma para la caracterización de un mapa de escala de grises y de unos índices de vascularización denominados:

- Índice de vascularización (IV): Número de *voxels* color / (*voxels* totales - *voxels* de fondo). Representa el número de *voxels* color que contiene un volumen definido y nos da una idea del número de vasos que existen en esa unidad de volumen. Se dimensiona en porcentaje. Especialmente útil para identificar y evaluar situaciones con un incremento o disminución de la vascularización (inflamación, quistes en segunda fase de ciclo, tumoraciones, pseudoquistes...). Los *voxels* color no representan estrictamente el número de vasos pero se ha demostrado que existe una buena correlación entre la IV i la densidad vascular en estudios histológicos²⁶³.
- Índice de flujo (IF): *Voxels* color promediados según intensidad / *voxels* color. El valor es adimensional y su rango varía de 0 a 100. La IF representa una relación matemática extremadamente compleja y no siempre lógica. Algunos estudios abogan por modificar la terminología por “Índice de potencia” ya que este índice no mide flujo propiamente sino la señal media del PD de una determinada zona. A diferencia de lo que podríamos pensar, no es un indicador de perfusión; no da información del volumen de sangre bombeado a través de los vasos de la zona definida a lo largo de un cierto período de tiempo. Es por ello que su significado es, a menudo, difícilmente de valorar. Es útil en la caracterización de estructuras con mucha intensidad de flujo aunque sus resultados son, a menudo, difíciles de interpretar.
- Índice de flujo-vascularización (IVF): *Voxels* color promediados según su intensidad / (*voxels* totales – *voxels* de fondo). Combina ambos índices previos y es adimensional. Se obtiene multiplicando entre sí los índices anteriores y dividiéndolos entre 100.

Las aplicaciones del sistema VOCAL podrían resumirse en:

- Determinación de los índices de vascularización de los genitales femeninos en situación basal.

- Cálculo de la perfusión del ovario como predictor de respuesta a la terapia hormonal en la fecundación in vitro (FIV).
- Definición y delimitación de la benignidad/malignidad de las masas ováricas.
- Determinar la vascularización del cérvix en las gestantes.

Las limitaciones de la técnica consisten en:

- Aunque es una técnica altamente específica, existen resultados discordantes en cuanto a la variabilidad interobservador de los índices vasculares^{264,265}.
- Los índices vasculares tridimensionales son un reflejo de la vascularización de una determinada área en un momento concreto y se encuentran en constante cambio. De esta manera, podemos afirmar que los índices vasculares están sujetos a sesgos relacionados con el tiempo y el movimiento.

El sesgo del movimiento puede minimizarse mediante la inmovilización de la sonda ecográfica vaginal y con la colaboración de la paciente. El sesgo de tiempo es más difícil de disminuir. La adquisición del volumen se produce durante, al menos, una sístole y diástole, siendo de suponer que el flujo será más elevado durante la sístole y menor durante la diástole. En el 3D se acepta que ambos fenómenos se compensan mutuamente y al final, la adquisición representará una media de la vascularización real²⁶⁶. Sin embargo, hay autores que defienden que para disminuir el riesgo de sesgo se realicen adquisiciones de la imagen rápidas, aunque ello conlleve una disminución de la calidad de la imagen. En nuestro caso, hemos defendido exactamente lo contrario ya que el realizar una adquisición lenta, nos permite no sólo mejor calidad de imagen (cosa que nos da la información de los vasos sanguíneos más pequeños), sino también captar diversas sístoles y diástoles, haciendo que la media resultante sea más representativa del estado real.

- Los parámetros ecográficos (PRF, calidad...) modifican los índices vasculares; por ello se recomienda la estandarización del estudio²⁶⁷.
- El valor de los índices varía dependiendo de la distancia entre el transductor y el área de estudio, de manera que a más distancia, menores son los índices²⁶³.
- Al realizar una delineación manual, podemos incluir o no estructuras o vasos que pueden no formar parte del área de interés²⁶⁸.

B. FMBV (*Fractional moving blood volume*)

El FMBV se basa en un algoritmo matemático que analiza la señal power Doppler obtenido de una región concreta de interés y la compensa por el efecto de la profundidad, las interfases de tejido y las características sanguíneas²⁶⁹. El FMBV ha sido validado como método seguro para la estimación de la perfusión sanguínea y se ha propuesto como método complementario al estudio del cérvix en las gestantes²⁷⁰.

A diferencia del VOCAL, el sistema FMBV utiliza el 2D. Los autores que defienden su uso por delante del sistema VOCAL concluyen que éste último no tiene en cuenta los efectos de la profundidad y las interfases, cosa que puede modificar los valores finales de VI, FI y VFI, con lo que, a menudo, los resultados obtenidos no corresponderían de forma exacta a la verdadera perfusión sanguínea²⁷¹. Así mismo, la adquisición de un volumen en 3D requiere un tiempo durante el cual existen diversos ciclos cardíacos, por lo que la perfusión en los distintos planos podría variar. Este último punto se ha intentado solucionar con 2 estrategias diferentes; o bien con tiempos de adquisición rápido (para reducir al máximo el número de ciclos cardíacos) o bien realizando la estrategia completamente contraria, con tiempos de adquisición lentos que permiten una mayor resolución e incluir un mayor número de ciclos cardíacos con lo que se pretende minimizar las diferencias obteniendo una media.

A pesar de las posibles ventajas mencionadas, todavía no existen estudios que nos muestren su eficacia en la aplicación clínica. Así mismo, la mayor experiencia existente con la técnica de VOCAL, hacen de ella una técnica, a día de hoy, más útil.

3.2.4- Estudios publicados sobre la vascularización cervical determinada por VOCAL en gestantes

Hasta el día de hoy no existen muchos estudios publicado sobre la determinación ecográfica de la vascularización cervical en gestantes. La razón principal para ello reside en el hecho que aunque de forma teórica existen infinidad de posibles aplicaciones, a nivel práctico los resultados obtenidos hasta ahora no son los esperados. El grupo que ha investigado y publicado más sobre el tema es el de la Dra. Rovas. Su primera publicación sobre el tema se remonta al año 2005 donde se pretendía el estudio de la 3DPD-Vocal en la predicción de las posibilidades de parto vaginal en las gestantes con inducción al parto por gestación cronológicamente prolongada²⁷². La hipótesis del estudio era que las pacientes con una mayor vascularización cervical (y por tanto, con mayores índices

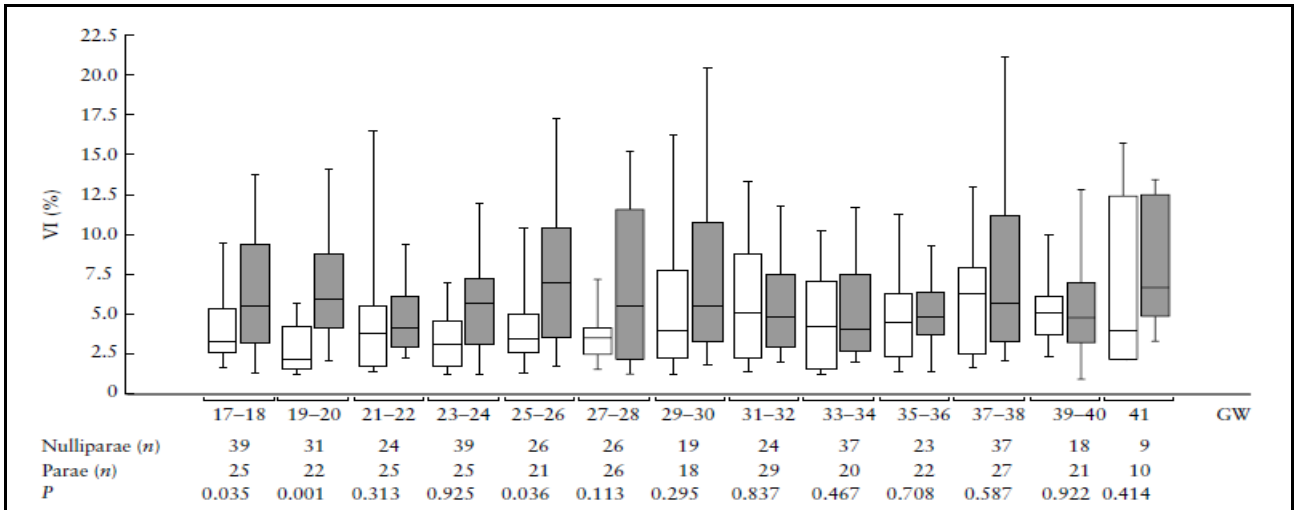
ecográficos de vascularización) tenían mayores probabilidades de éxito en la inducción al parto, entendiendo éxito como parto vaginal. Los resultados de dicho estudio no permitieron demostrar la hipótesis, probablemente porque el número de pacientes no era suficientemente elevado y porque en el proceso de inducción al parto existen demasiadas variables que pueden interferir en el resultado final. Un estudio parecido fue desarrollado en nuestro centro en el año 2009²⁷³ donde además pretendíamos analizar la eficacia de 2 métodos de inducción (prostaglandinas versus balón de Cook) pero tampoco en aquella ocasión se obtuvieron resultados concluyentes, seguramente, por las mismas razones que afectaron el trabajo de Rovas et al.

En el año 2006, el equipo de Rovas publicó un nuevo estudio en el que establecían los índices ecográficos de vascularización a lo largo de la gestación en población normal²⁷⁴. De aquel interesante trabajo cabe destacar las siguientes conclusiones:

- Los autores no logran observar diferencias significativas en los parámetros ecográficos estudiados (VI, FI, VFI) a lo largo de la gestación, aunque las diferencias son suficientes para permitirles establecer percentiles de referencia (**Figuras 27, 28 y 29**). Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en los estudios histológicos mencionados anteriormente de Mowa et al. Los propios autores anotan que sí observan diferencias pero que ellas no son suficientemente importantes. Especulan sobre el hecho que, posiblemente, las modificaciones observadas a nivel histológico afectan únicamente a la microcirculación, con lo que dichos cambios no pueden ser medidos por ecografía.
- Sí observan diferencias en los parámetros vasculares VI y VFI entre primíparas y multíparas. Los autores afirman que dichas diferencias podrían ser explicadas por el hecho que algunos de los cambios en el sistema vascular del cérvix producidos durante la primera gestación son de carácter permanente.

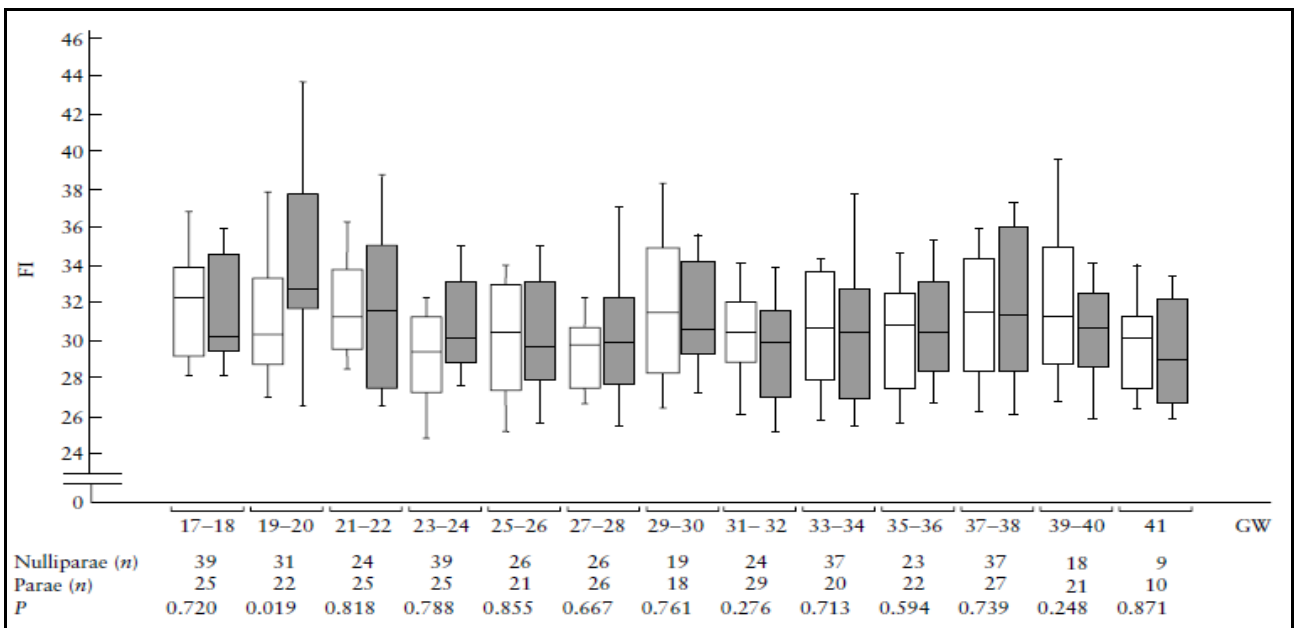
A pesar de los resultados negativos, este último artículo asentó las bases sobre el que construimos nuestra hipótesis de estudio.

Figura 27: Relación entre VI medido mediante 3DPD y edad gestacional. Los boxes grises representan gestantes múltiples mientras que los blancos representan primíparas. Se muestra la media, el 10^o, 25^o, 75^o y 90^o percentil. GW: edad gestacional. *n* número de mujeres; valores P hacen referencia a la comparación entre primíparas y múltiples.



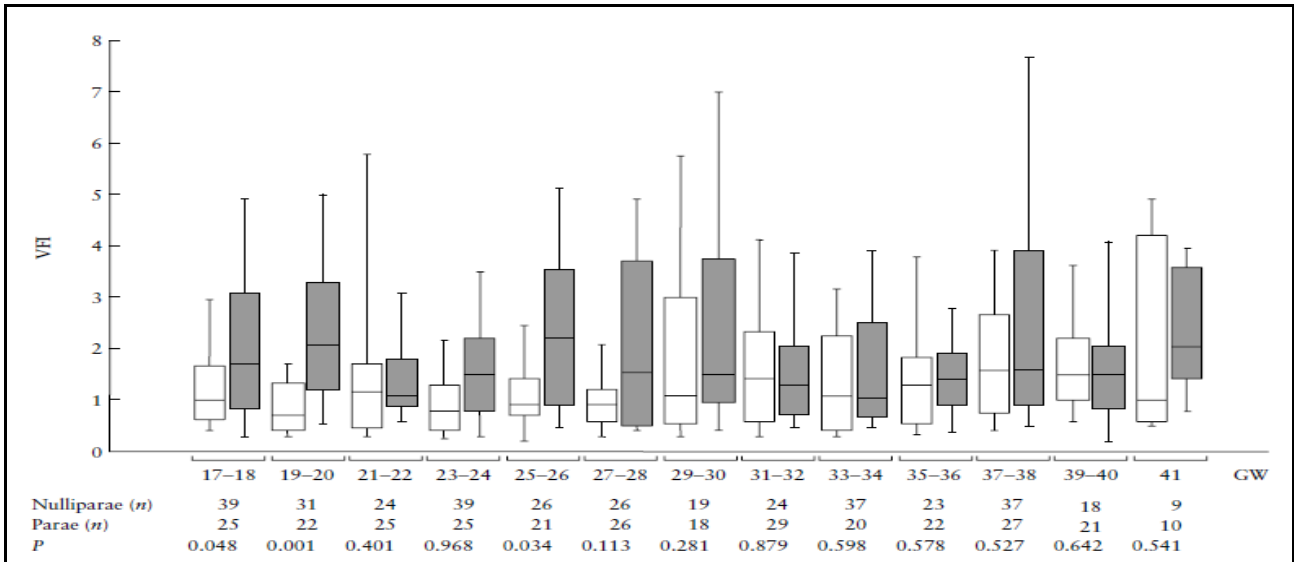
Fuente: Rovas L. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:761-767.

Figura 28: Relación entre FI medido mediante 3DPD y edad gestacional. Los boxes grises representan gestantes múltiples mientras que los blancos representan primíparas. Se muestra la media, el 10^o, 25^o, 75^o y 90^o percentil. GW: edad gestacional. *n* número de mujeres; valores P hacen referencia a la comparación entre primíparas y múltiples.



Fuente: Rovas L. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:761-76.

Figura 29: Relación entre VFI medido mediante 3DPD y edad gestacional. Los boxes grises representan gestantes múltiples mientras que los blancos representan primíparas. Se muestra la media, el 10°, 25°, 75° y 90° percentil. GW: edad gestacional. *n* número de mujeres; valores P hacen referencia a la comparación entre primíparas y múltiples.



Fuente: Rovas L. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:761-76.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La estrategia diagnóstica actual en la amenaza de parto prematuro está basada en la sintomatología clínica y la medición ecográfica de la longitud cervical. A pesar de ello, todavía existe un elevado número de falsos positivos. La introducción de la medición de los índices de vascularización usando la técnica 3DPD-VOCAL en las pacientes inicialmente diagnosticadas de amenaza de parto prematuro, puede ser de gran utilidad para precisar dicho diagnóstico y disminuir el número de los falsos positivos.

Existen diferencias en la vascularización cervical medida por ecografía entre las pacientes con un verdadero riesgo de parto prematuro y aquellas que a pesar de ser diagnosticadas inicialmente de pacientes con amenaza de parto prematura, tienen una elevada probabilidad de parto a término. Estas diferencias también pueden ser observadas entre las pacientes diagnosticadas de APP y gestantes asintomáticas sanas y con cérvix corto. De esta manera consideramos que las pacientes con un riesgo alto de prematuridad tienen índices de vascularización (VI, FI y VFI) marcadamente más elevados que aquellos pacientes que carecen de dicho riesgo.

La evaluación ecográfica de la vascularización cervical permite identificar a los pacientes de riesgo de prematuridad de una forma fiable.

4. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

Estudiar la capacidad de los índices vasculares (VI, FI y VFI) medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para identificar el riesgo de prematuridad en gestantes.

Objetivos específicos:

1. Valorar la capacidad de los índices vasculares medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para diferenciar de entre las pacientes ingresadas por APP, aquellas que finalizaran la gestación de forma prematura de las que no.
2. Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales y aquellas gestantes ingresadas por APP.
3. Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.
4. Establecer unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación en la población española, determinando que valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad.
5. Plantear nuevos estudios para la introducción de la medición de los parámetros vasculares en la identificación y control de los pacientes de alto riesgo de prematuridad.

6. METODOLOGÍA

6. METODOLOGÍA

6.1- PACIENTES

El reclutamiento de los pacientes se realiza en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD) de Espulgues de Llobregat, Barcelona entre los meses de enero del 2011 y marzo del 2012.

Los criterios de inclusión de las pacientes ingresadas por APP son:

- Gestación única y feto vivo.
- Edad gestacional en el momento de la medición ecográfica entre las 24 y las 34.6 semanas de gestación. Edad gestacional determinada mediante ecografía de primer trimestre.
- Ausencia de rotura prematura de membranas.
- Ausencia de cirugía o patología cervical o uterina previa.
- Ausencia de patología fetal en el momento de la inclusión en el estudio.
- Consentimiento informado firmado.
- Cumplir los criterios de ingreso en nuestro centro por APP:
 - Presencia de dinámica uterina regular (≥ 4 contracciones uterinas en 20 minutos o ≥ 8 en 1 hora) y longitud cervical $< 25\text{mm}$ en gestantes < 30 semanas o $< 15\text{mm}$ en gestantes entre 30.1 y 34.6 SG.
 - Presencia de dinámica uterina regular y longitud cervical 15-25mm con disminución de la misma durante un período de observación, independientemente de las semanas de gestación.

Los criterios de inclusión entre las pacientes asintomáticas incluidas en el estudio deben ser los mismos mencionados así como haber finalizado la gestación de forma espontánea a término.

Los criterios de exclusión en ambos grupos incluyen:

- Pacientes que rechazan participar en el estudio
- Pacientes que deben finalizar la gestación por indicación médica debido a patología fetal y/o materna.

Todas las pacientes han realizado el seguimiento y parto en nuestro centro.

Cálculo de la muestra: este punto genera una importante discusión en nuestro grupo. El hecho de tratarse de un estudio observacional con ausencia de trabajos previos que valoraran el uso del power Doppler cervical en el estudio de las pacientes en riesgo de prematuridad impide establecer un tamaño muestral inicial para obtener diferencias estadísticamente significativas. Por ello se establece alcanzar el máximo número de pacientes posible y observar si existían o no las diferencias que pretendíamos mostrar. Para determinar si el tamaño muestral alcanzado es suficiente a la hora de interpretar nuestros resultados, se aplica el cálculo de Potencia. Sin embargo, y como ya observaremos posteriormente, los resultados tan determinados en un sentido u otro, hacían innecesario dicho cálculo.

Dados los datos de años anteriores, se consideró que podrían ser valoradas un total de 120 pacientes, que era el número aproximado de pacientes ingresadas por APP, bolsa amniótica íntegra y sin signos de corioamnionitis, del año anterior.

El cálculo de la muestra, así como el análisis estadístico se realiza mediante la supervisión del Servicio de Soporte Metodológico y Estadístico de la Fundació Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona).

6.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo puede ser dividido en 2 tipos de estudio:

- Una primera parte que correspondería a un estudio observacional, prospectivo y de cohortes.
- Una segunda parte en la que al comparar un grupo de estudio con uno control, corresponde a un estudio caso-control transversal.

6.3.- EQUIPAMIENTO

Sistema de información clínica GEHOS v9.4 SP6d Magic Software Enterprises Ltd.

Ecógrafo: Voluson E8® equipado con sonda vaginal 4D de alta resolución RIC6-12 (*General Electric Medical System Kretztechnik*, 4871 Zipf, Austria). *Presets* ecográficos definidos, mayoritariamente, por el grupo MISUS²⁷⁵. Software de trabajo: GE Medical System 4D View® v.5.0. (GE Healthcare, Milwaukee, WI).

6.4.- CRONOLOGÍA

Las pacientes diagnosticadas de APP e incluidas en el estudio fueron reclutadas entre las gestantes ingresadas en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Dichas pacientes proceden del área de influencia del centro o bien son derivadas de otras áreas con centros hospitalarios de menor complejidad o menor dotación para el control y seguimiento de los neonatos prematuros. Este grupo de pacientes es reclutado en las primeras 24 horas tras el ingreso. Tras ser identificadas como potenciales participantes en el estudio, son informadas sobre las características del mismo y se les entrega un consentimiento informado (anexos 2-3). Posteriormente, se realiza una completa anamnesis para la identificación de los principales factores de riesgo de prematuridad y, si cumple con los criterios de inclusión, se somete a un estudio ecográfico que incluye control crecimiento fetal, morfología básica fetal, medición de longitud cervical y determinación de índices vasculares cervicales en 3DPD.

Las pacientes incluidas en el estudio como controles, son reclutadas entre las gestantes que realizan el control ecográfico del segundo trimestre en nuestro centro. En el momento de la ecografía se les informa del estudio. Se realiza una anamnesis obstétrica para la evaluación del cumplimiento de los factores de inclusión y exclusión. Si éstos son positivos, se les pregunta sobre la inclusión en el mismo. En caso afirmativo, se les asigna una fecha para realización de la realización de estudio ecográfico de forma aleatoria entre la semana 24 y 34 de la gestación. Dicho estudio incluye las mismas medidas realizadas en las pacientes ingresadas por APP del estudio.

Los parámetros ecográficos usados en ambos grupos de pacientes son, mayoritariamente, aquellos recomendados por el grupo MISUS, a excepción del ángulo de incidencia donde nuestra sonda permitía abarcar una mayor graduación (149°):

- Medición de longitud cervical en B-mode: frecuencia normal, mapa de grises 5, contraste dinámico 7, ángulo de incidencia 149°, filtro de pared bajo, ganancia -4, realce 2.
- Exploración power Doppler: PRF 0.6, calidad ALTA
- Exploración 3D: ángulo 80° y calidad ALTA

Tras la adquisición ecográfica del volumen cervical, se almacena el mismo en archivos de Volumen Cartesiano (*.vol) y todas las imágenes se guardan de forma comprimida en formato *.jpg²⁷⁶. Los datos son transferidos con el estándar DICOM (*Digital*

Imaging and Communications in Medicine) a un disco duro extraíble conectado a un ordenador portátil.

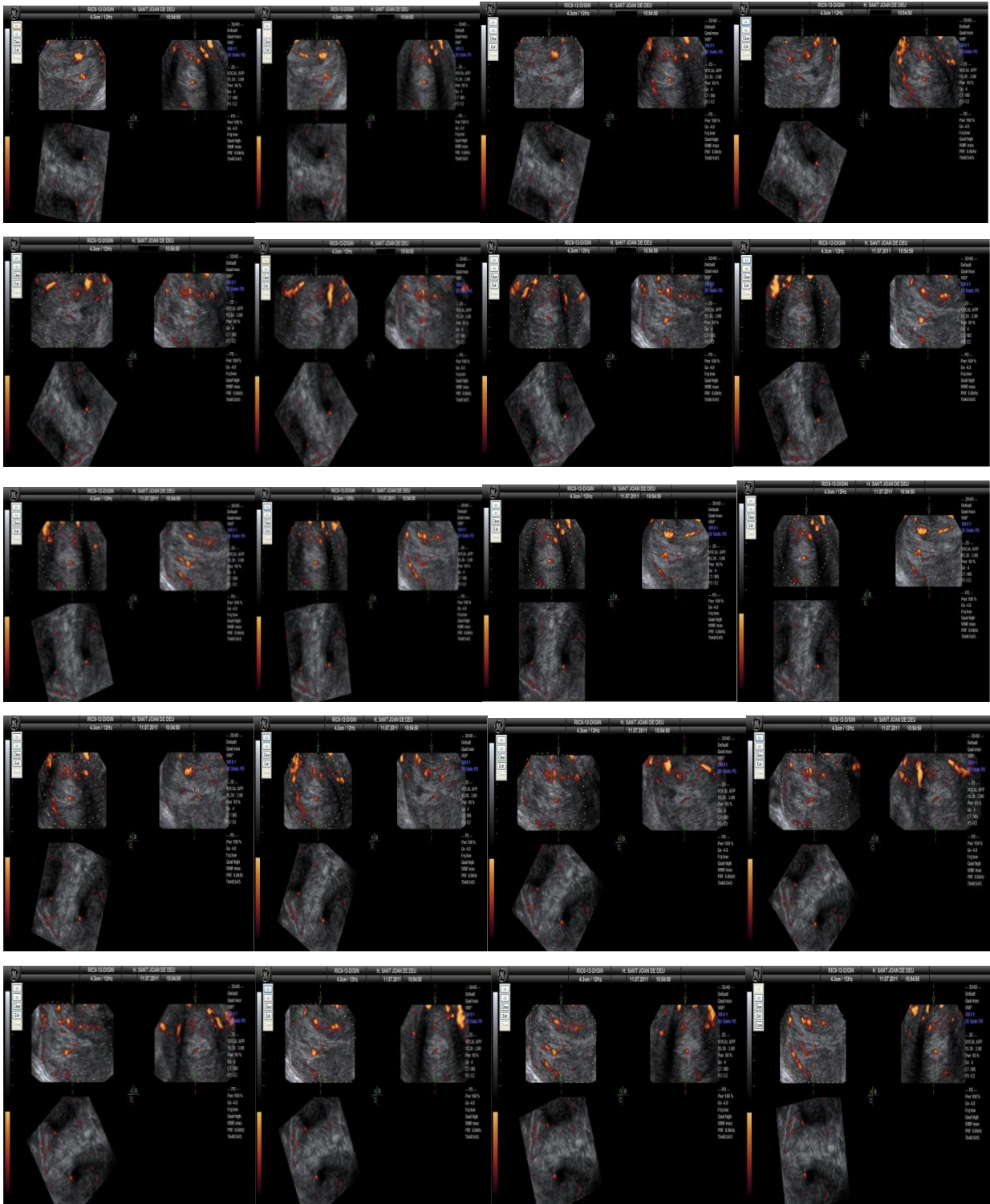
Tras completar el estudio ecográfico y de anamnesis, se realiza un seguimiento clínico de las gestantes hasta el momento del parto. Todas las gestantes incluidas realizaron los controles obstétricos y el parto en el centro de estudio. En el momento del parto se recogen datos de la historia clínica obstétrica.

6.5.- PROCESADO OFF-LINE CON SISTEM VOCAL

Tras el estudio ecográfico y el almacenaje de los datos del mismo, se procede a su manipulación y procesamiento. El programa utilizado para calcular los índices vasculares con el sistema VOCAL es el 4D View®.

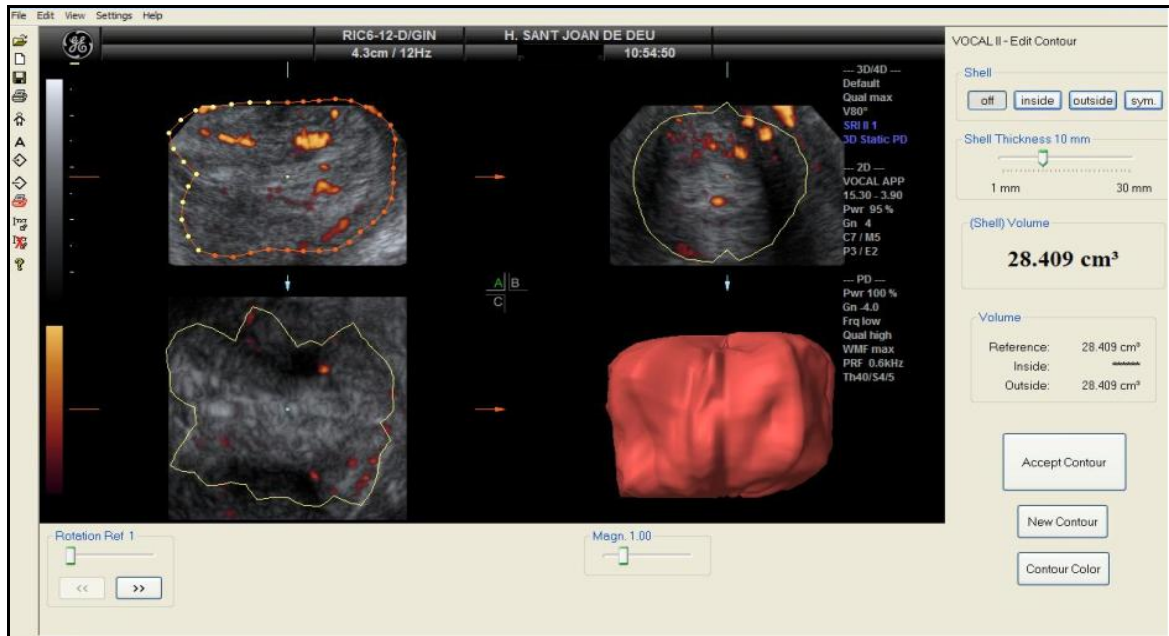
Tal y como se ha expuesto anteriormente, el sistema VOCAL permite seleccionar, bien de forma manual bien de forma predefinida, un área concreta dentro de un volumen almacenado y calcular los índices vasculares de dicha área. En este trabajo, se selecciona y delimita de forma manual todo el cérvix uterino. Para el cálculo correcto de la vascularización de un área se debe trabajar con volúmenes, cosa que obliga a trabajar en las 3 dimensiones del plano. Para incluir todas las secciones que conforman un volumen se debe delimitar de forma manual el cérvix en cada una de dichas secciones. La distancia entre cada una de las secciones se denomina ángulo de rotación. A mayor sea el ángulo de rotación, menores secciones se incluyen en el estudio por lo que se pueden obtener los datos de forma más veloz pero a cambio de asumir un mayor riesgo de sesgo. A menor ángulo de rotación, se incluyen más secciones en el estudio, por lo que el procesado de la imagen es más lento pero más preciso. Los estudios publicados²⁷⁴ sobre la vascularización cervical usando el sistema VOCAL utilizan ángulos de rotación de 30°, en nuestro caso, y siguiendo las recomendaciones del grupo MISUS, hemos decidido un ángulo de rotación de 9° con lo que incluimos 20 secciones en el estudio hasta completar los 180° posibles. Finalmente, una vez obtenido volumen y de forma automática, el software nos muestra un histograma con los valores de los índices vasculares. La representación gráfica de los volúmenes almacenados con el 4D View y el histograma se muestra en las **Figuras 30, 31 y 32** de forma resumida.

Figura 30: Secciones ecográficas en estudio cervical con la adquisición en 3DPD. Cada sección delimita de forma manual el límite cervical hasta completar los 180°.



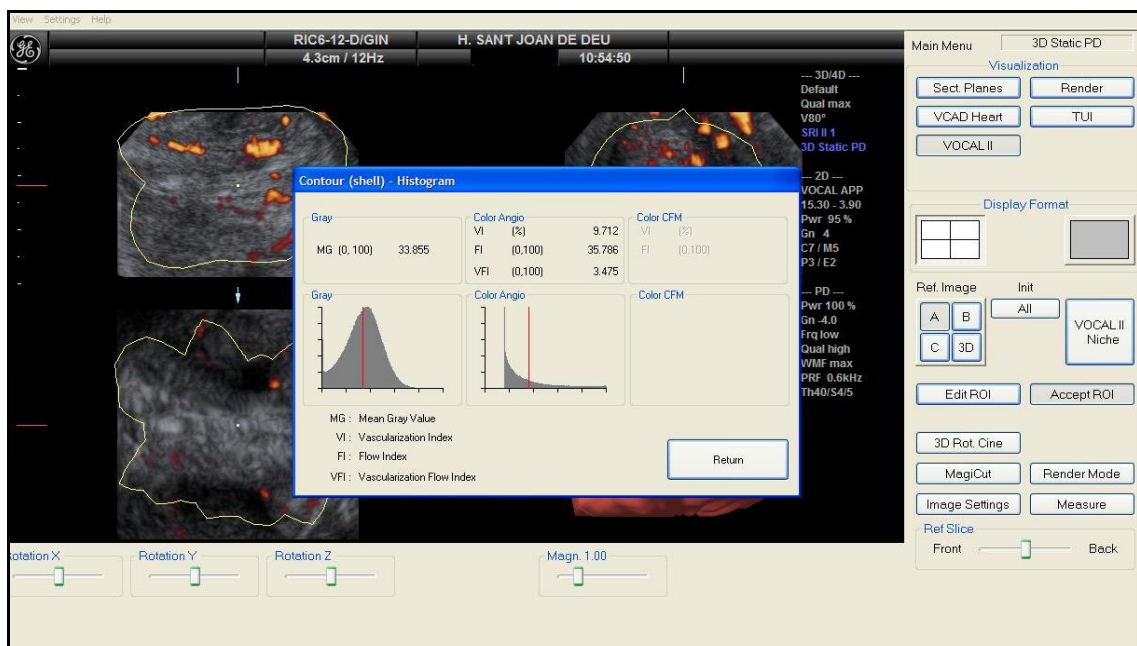
Fuente y elaboración: Propias.

Figura 31: Reconstrucción automática en 3D y cálculo del Volumen cervical tras secciones ecográficas realizadas anteriormente.



Fuente y elaboración: Propias.

Figura 32: Histograma de la representación 4D View con los datos de las variables vasculares VI, FI y VFI calculados de forma automática.



Fuente y elaboración: Propias .

6.6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Todos los datos definidos como variables de estudio se introducen y almacenan en una base de datos Access desarrollada de forma explícita para el proyecto actual y posteriormente se realiza el estudio estadístico mediante el software estadístico SPSS v20.0® (IBM® SPSS® Statics 20.0).

El análisis estadístico se realiza mediante la supervisión del Servicio de Soporte Metodológico y Estadístico de la Fundació Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona).

6.6.1 Variables a estudio:

- Variables de la historia clínica:
 - Variables cuantitativas: Edad materna, IMC pre-gestacional y en el momento de la ecografía, edad gestacional a la ecografía y parto, peso fetal al nacimiento.
 - Variables cualitativas: raza (blanca-norte africana, hindú, asiática y negra), paridad (primípara o múltipara), antecedente de legrado, fumadora, gestación espontánea, antecedentes patológicos, antecedentes familiares de prematuridad, antecedente de gestación/gestaciones previa con prematuridad no yatrogénica, antecedente personal de prematuridad (gestante prematura).

- Variables ecográficas:
 - ECO B-mode: medición de la longitud cervical. Para la obtención de dicho valor se realizan al menos 3 mediciones de la longitud cervical, escogiendo, entre ellas, la que mejor cumple los criterios de medición cervical¹²⁴ o bien, en caso de diversas mediciones con iguales criterios de calidad, se escogerá la de menor longitud. Medida cuantitativa continua.
 - ECO power Doppler 3D con sistema VOCAL: estudio íntegro del cérvix. Obtención de las variables volumen cervical y de los índices vasculares VI, FI y VFI obtenidos mediante el histograma. Todos ellos son considerados variables cuantitativas continuas.

6.6.2 Estadística descriptiva

En primer lugar se realiza un análisis descriptivo de los valores de las variables descritas en el anterior apartado.

Para todas las variables cuantitativas se comprobó si la distribución de sus valores seguía una distribución normal o no según el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov. En aquellos casos en que los grupos a comparar eran de tamaño suficiente pero en los que no se podía aceptar que la distribución de las variables era normal, se optó por la transformación logarítmica de dichas variables; con esta transformación se consiguió una mejor aproximación a la normalidad.

En las variables cuantitativas se calculó la media, la desviación estándar y los intervalos de confianza, mientras que en las variables cualitativas se calcularon el número de casos y el porcentaje de los mismos.

6.6.3 Estadística analítica

La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test Chi-Cuadrado.

El análisis entre variables cualitativas y variables cuantitativas de distribución normal se realizó mediante el test de T Student. En las variables cuantitativas en las que no se pudo aceptar una distribución normal, se utilizó el test U de Mann Whitney.

El análisis entre variables cuantitativas de distribución normal, se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson.

En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se considera una significación estadística de $\leq 0,05$. En todos los casos se indica el valor exacto del p-valor.

6.7.- ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ecográfico es el instrumento diagnóstico más utilizado en el campo de la Obstetricia. Infinidad de estudios²⁷⁷ han demostrado su inocuidad y, hoy en día, es una herramienta básica para el control y seguimiento obstétrico tanto de las gestantes sanas como de aquellas en las que existen complicaciones o patología.

El uso de la ecografía transvaginal en la evaluación y control de la gestante con amenaza de parto prematuro es indispensable puesto que el diagnóstico de dicha entidad se basa en un criterio clínico y en la determinación ecográfica de la longitud cervical, la

cual debe ser medida vía transvaginal para una correcta determinación¹²⁰. La utilización de la ecografía 3DPD únicamente alarga la exploración 15-20 segundos, no incrementa las molestias y puede utilizarse el mismo equipamiento disponible en el centro. En las pacientes ingresadas por APP, la ecografía 3DPD se incluye en la ecografía que se realiza de forma rutinaria en las primeras 24h de ingreso, mientras que en las pacientes controles, la inclusión en el estudio únicamente representa 1 ecografía añadida a sus controles obstétricos habituales.

A todas las pacientes se les explica de forma rigurosa el estudio en el que van a participar, se les entrega un consentimiento informado con 2 copias (una para el investigador y otra para la paciente) que es leído conjuntamente entre la gestante, un familiar y el investigador y en caso de aceptación, tras resolver las posibles dudas generadas, es firmado por ambas partes (anexos 2-3).

El proyecto ha sido expuesto y aprobado por el Comité de Ética del HSJD (se adjunta documento de la resolución en anexo 4).

6.8- PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

El estudio ha sido realizado en el ámbito de una beca de fin de residencia otorgado por el HSJD (Código CEIC PIC-52-10).

No ha sido necesaria financiación extraordinaria para la compra del equipamiento ecográfico e informático puesto que ya estaban disponibles en el servicio.

No se contempla ningún beneficio económico directo para los investigadores y colaboradores participantes en el estudio.

No se contempla ningún beneficio económico directo para las gestantes participantes en el estudio.

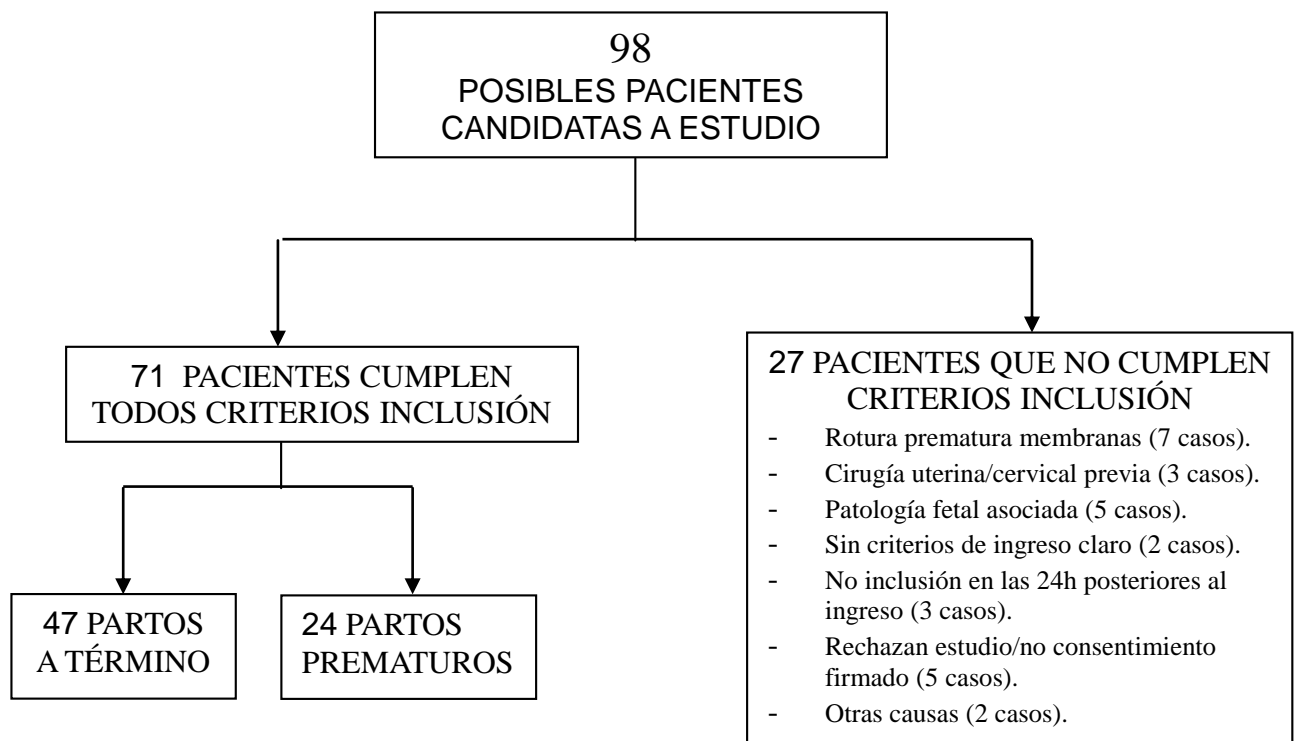
7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP

Se estudia un total de 98 pacientes de las cuales el tamaño muestral final es de 71 pacientes ingresados por APP que cumplen todos los criterios de inclusión (**Figura 33**).

Figura 33: Diagrama de flujo de pacientes a estudio.



Datos antropométricos:

- Edad media de las pacientes es de 27,04 años (DS \pm 6.1).
- IMC en el momento de la ecografía: 25.2 (DS \pm 3.8).
- Raza blanca-norte africana en el 97,2% de los casos y raza negra en el 2.8%.

Datos de la historia clínica:

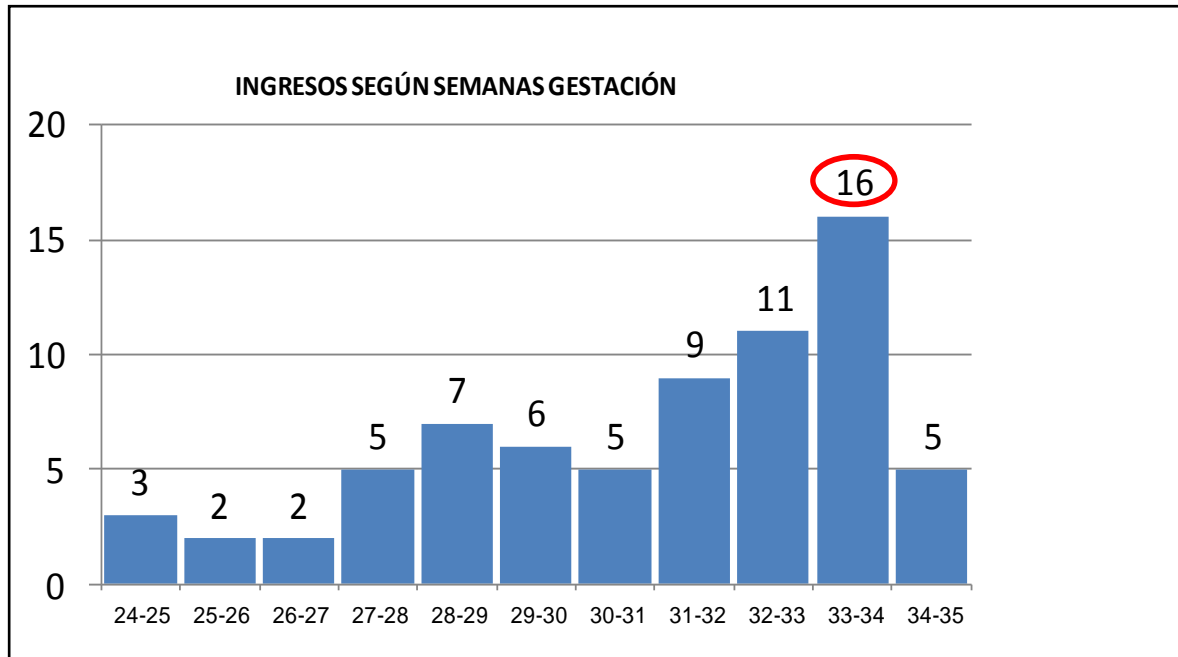
- El 64.7% de las gestantes son primíparas (n=46) y un 35,2% multíparas (n=25).
- El 15,5% (n=11) tiene antecedentes de legrado uterino.
- El 83% (n=59) no tienen antecedentes médicos de interés.
- El 16,9% (n=12) de las gestantes son fumadoras.

- El 8.4% (n=6) tiene antecedentes familiares de prematuridad, 15.5% (n=11) lo desconoce y el 76% (n=54) no tiene antecedentes familiares.
- El 88.8% (n=63) no tiene antecedentes de parto prematuro mientras que el 11,2% (n=8) sí.
- El 97,1% (n=69) no son madres nacidas de forma prematura mientras que en 2 casos (2,8%) las gestantes habían nacido ellas mismas prematuramente.
- El 95.7% (n=68) son gestaciones espontáneas y el 4,2%(n=3) son embarazos por fecundación in Vitro (FIV) o inseminación artificial (IAC).
- Ocho pacientes (11.2%) requieren un reingreso por nueva sintomatología de amenaza de parto prematuro.
- Un total de 24 pacientes (33.8%) finalizan la gestación de forma prematura (< 259 días). El resto, 47 pacientes, finaliza a término.
- Edad gestacional media al ingreso: 217 días (31 SG). Sin embargo, si realizamos un desglose por semanas de ingreso comprobaremos que el mayor número de ingresos se produjo entre la semana 33 y 34 de gestación (**Tabla 11 y Figura 33**).

Tabla 11: Edad gestacional media al ingreso.

SEMANAS	Nº PACIENTES INGRESADOS	% RESPECTO AL TOTAL
< 25	3	4.3%
25-26	2	2.9%
26-27	2	2.9%
27-28	5	7%
28-29	7	9.8%
29-30	6	8.5%
30-31	5	7%
31-32	9	12.6%
32-33	11	15.5%
33-34	16	22.5%
34-35	5	7%

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 34: Pacientes con APP ingresados por semanas de gestación.

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

7.1.1- Estudio homogeneidad de las muestras

Se realiza un análisis comparativo de las variables cuantitativas y cualitativas de los 2 grupos de estudio (pacientes con APP que finalizan la gestación de forma prematura versus pacientes con APP que finalizan el embarazo a término):

- Variables cuantitativas (edad, IMC pre-gestacional, IMC en el momento de la ecografía y Peso fetal al nacimiento): T-Student.
- Variables cualitativas (raza, paridad, antecedente de legrado, malos antecedentes obstétricos, fumadora, gestación espontánea, antecedente familiar de prematuridad, antecedente personal de prematuridad y antecedente de hijo prematuro): Chi-cuadrado

Los resultados, tal y como se muestran en la **Tabla 12**, nos permiten afirmar que las variables se distribuyen de forma homogénea en ambos grupos y que, por tanto, son comparables; únicamente la variable *Peso fetal* es estadísticamente significativa, con un valor claramente inferior en el grupo de parto prematuro, tal y como es de esperar.

Tabla 12: Estudio de homogeneidad entre pacientes ingresados por APP y finalización de la gestación de forma prematura y aquellas con finalización a término.

VARIABLES		PARTO PREMATURO	PARTO A TÉRMINO	P	
Cuantitativas (t-Student)	Edad (años)	26,7 ± 6,054	27,1 ± 6,189	0,705	
	IMC previo	22,09 ± 4,242	21,03 ± 3,158	0,308	
Media (±DS)	IMC Eco	25,95 ± 4,530	24,73 ± 3,004	0,339	
	Peso fetal (gr)	2500 ± 542,4	3221 ± 444,4	0,0001*	
Cualitativas (X²)	Raza	Blanca-norte africana	95.5 %	100%	0,536
		Negra	4,5 %	0%	
	Paridad	Primípara	65,9%	62,5%	0,796
		Múltipara	34,1%	37,5%	
	Legrado	No	81,8%	83,3%	1,00
		Sí	18,2%	16,7%	
	Malos antecedentes obstétricos	Sin interés	84,1%	79,2%	0,924
		Diabetes gestacional	4,5%	4,2%	
		Patología materna	6,8%	8,3%	
		Otros	4,5%	8,3%	
	Fumadora	No	77,3%	91,7%	0,190
		Sí	22,7%	8,3%	
	Gestación espontánea	No	2,3%	8,3%	0,283
		Sí	97,7%	91,7%	
Antecedente familiar prematurnidad	No	86,8%	94,4%	0,653	
	Sí	13,2%	5,6%		
Antecedente parto prematuro	No	93,2%	83,3%	0,233	
	Sí	6,8%	16,7%		
Antecedente madre prematuro	No	95,5%	100%	0,536	
	Sí	4,5%	0%		

DS: desviación típica; IMC: índice de masa corporal; gr: gramos.

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

7.2- CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP

Al realizar un análisis comparativo de las características ecográficas de las pacientes ingresadas por APP con parto a término y con parto prematuro, se aprecia que la única variable donde aparecen diferencias remarcables y estadísticamente significativas, tal y como se muestra en el siguiente apartado, es la de la longitud cervical. Ni el volumen cervical ni las variables de vascularización cervical difieren. De hecho, se observa como los parámetros de vascularización cervical tienen prácticamente la misma media en ambos grupos de estudio (ver **Tabla 13 y Figura 35**).

Tabla 13: Características ecográficas de las pacientes ingresadas por APP.

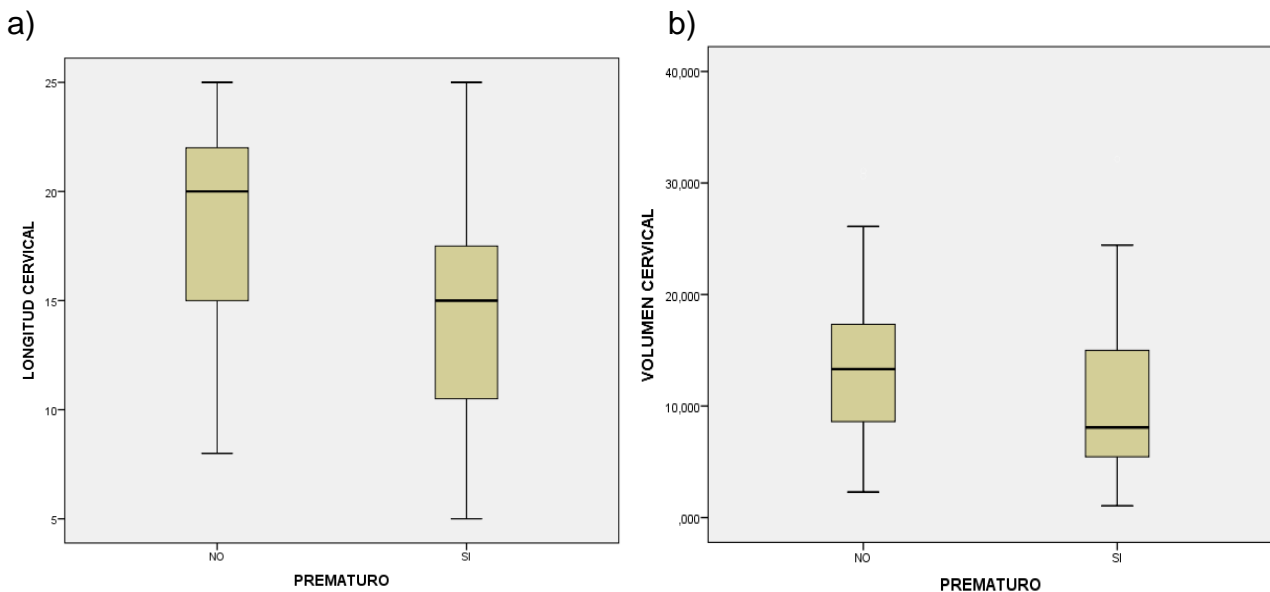
		PARTO A TÉRMINO	PREMATURO
Longitud cervical	Media (mm)	18,13	14,91
	IC 95%	16,08-19,80	12,52-17,31
	Mediana (mm)	20,00	15,00
	Desviación típica	4,642	5,534
Volumen cervical	Media (cc)	13,84	11,094
	IC 95%	11,71-15,98	7,59-14,593
	Mediana (cc)	13,31	8,078
	Desviación típica	7,01	8,090
VI	Media	15,824	15,736
	IC 95%	10,99-20,65	8,72-22,74
	Mediana	8,765	8,418
	Desviación típica	15,89	16,212
FI	Media	30,32	30,52
	IC 95%	27,96-32,68	27,62-33,42
	Mediana	30,26	31,905
	Desviación típica	7,754	6,705

VFI	Media	4,986	4,683
	IC 95%	3,28-6,69	2,51-6,85
	Mediana	2,638	2,713
	Desviación típica	5,611	5,016

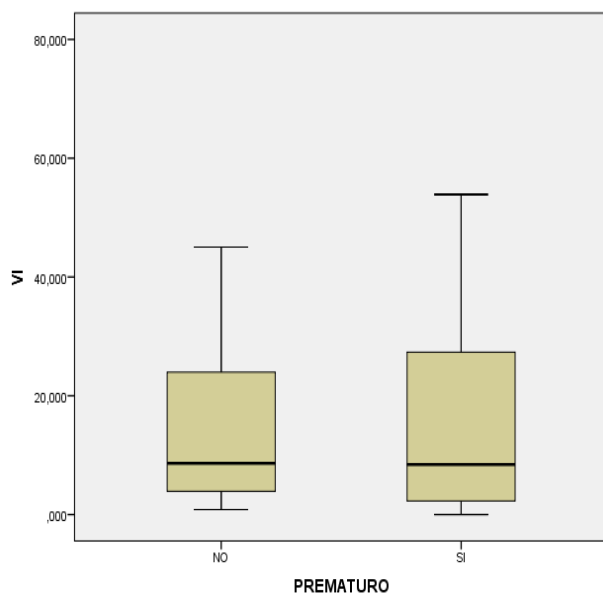
IC: Intervalo de confianza; mm: milímetros; cc: centímetros cúbicos.

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

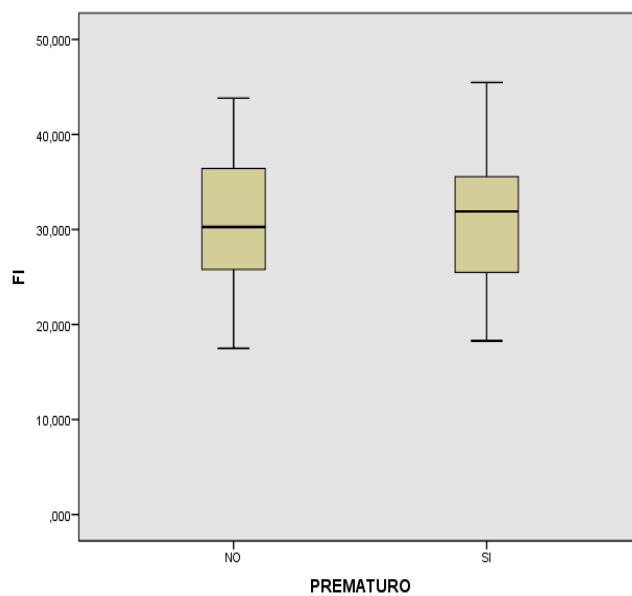
Figura 35: Distribución de los parámetros ecográficos según finalización de la gestación de forma prematura o a término. Únicamente se observan diferencias en la longitud cervical. a) Distribución longitud cervical según finalización de la gestación; b) Distribución volumen cervical según finalización de la gestación; c) Distribución VI según finalización de la gestación; d) Distribución FI según finalización de la gestación; e) Distribución VFI según finalización de la gestación.



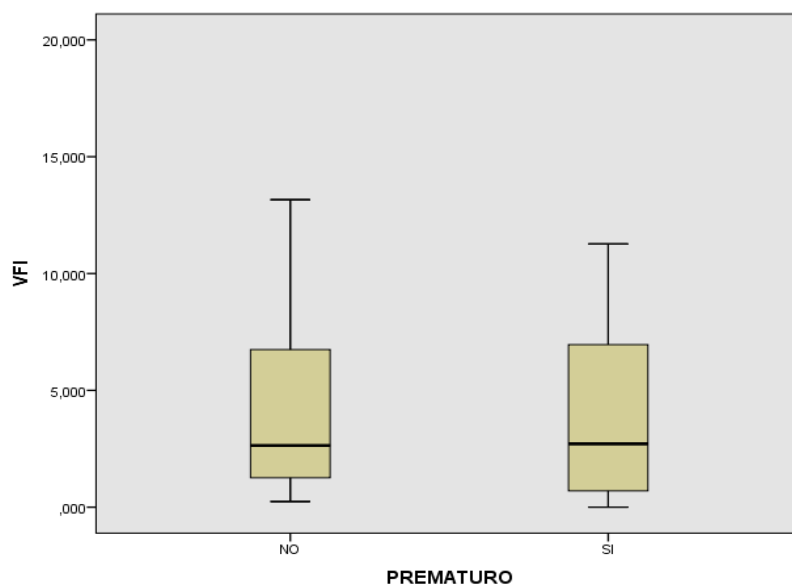
c)



d)



e)



Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

7.3- COMPARACIÓN VARIABLES ECOGRÁFICAS EN LAS PACIENTES INGRESADAS POR APP

Dado el escaso tamaño de uno de los grupos a comparar (47 pacientes versus 24), se opta por el uso del Test no paramétrico U de Mann-Whitney. En dicho análisis se puede comprobar que el primer objetivo no se demuestra, es decir, que no existen diferencias significativas y clínicamente relevantes en los parámetros ecográficos entre el grupo de pacientes con APP y parto a término y el grupo de APP y parto prematuro, a excepción, de la longitud cervical (**Tabla 14**).

Tabla 14: Comparación de las variables ecográficas en las pacientes ingresadas por APP.

	Volumen cervical	VI	FI	VFI	Longitud cervical
U Mann-Whitney	393	508	502	510	320
Z	-1,732	-0,257	-0,334	-0,231	-2,465
Significación estadística (p)	0,083	0,797	0,739	0,817	0.014*

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Potencia de la muestra: Al analizar los datos se plantea la posibilidad que las diferencias no sean estadísticas por el escaso tamaño muestral alcanzado. Sin embargo, se observa que los valores vasculares son muy similares en ambos grupos. Dicha característica, unida a la elevada desviación estándar de todas las variables, produce como consecuencia que para poder observar diferencias en estas variables se requerirían más de 10000 pacientes en cada grupo.

Sobre los resultados obtenidos se procede a realizar un estudio de correlaciones con las variables ecográficas. Para ello se aplica una prueba de correlaciones de Pearson (**Tabla 15**).

Tabla 15: Prueba de correlaciones de Pearson para las variables ecográficas de las pacientes ingresadas por APP.

		LONGITUD CERVICAL	VOLUMEN CERVICAL	VI	FI	VFI
LONGITUD CERVICAL	Correlación de Pearson	1.000	0.403	0.112	-0.131	0.033
	Significación	--	0.001*	0.361	0.282	0.788
VOLUMEN CERVICAL	Correlación de Pearson	0.403	1.000	-0.246	0.01	-0.294
	Significación	0.001*	--	0.04*	0.934	0.014*
VI	Correlación de Pearson	0.112	-0.246	1.000	-0.232	0.881
	Significación	0.361	0.04*	--	0.053	0.001*
FI	Correlación de Pearson	-0.131	0.01	-0.232	1.000	-0.229
	Significación	0.282	0.934	0.053	--	0.057
VFI	Correlación de Pearson	0.033	-0.294	0.881	-0.229	1.000
	Significación	0.788	0.014*	0.001*	0.0057	--

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

7.4- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES CONTROL

Para valorar el segundo objetivo propuesto, se recluta un grupo control con un total de 283 gestantes de entre 23 y 34 semanas de gestación con los mismos criterios de inclusión que habían seguido las pacientes con APP y que finalizaron la gestación a término. El análisis descriptivo de este grupo (mediante la aplicación de estudio T Student para variables cuantitativas y Chi-Cuadrado para cualitativas) se muestra en la **Tabla 16**.

Tabla 16: Características pacientes del grupo control

VARIABLES A ESTUDIO		CONTROL
N		283
Edad media (años)		32,35 (\pm 4,398)
IMC pre-gestacional		23,1 (\pm 3,938)
IMC Eco		26,8 (\pm 3,728)
RAZA	Blanca	283 (100%)
	Negra	0
PARIDAD	Primípara	148 (52.29%)
	Múltipara	135 (47.7%)
Antecedente legrado	No	242 (85.5%)
	Sí	41 (14.5%)
Fumadora	No	235 (83%)
	Sí	48 (17%)
Gestación espontánea	No	256 (90.4%)
	Sí	27 (9.6%)
AF prematuridad	No	271 (95.7%)
	Sí	12 (4.3%)
Antecedente parto prematuro	No	272 (96.1%)
	Sí	11 (3.9%)
Madre prematura	No	274 (96.8%)
	Sí	9 (3.2%)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Una vez analizadas las características de las pacientes del grupo control, se realiza un estudio de homogeneidad entre dicho grupo y el de pacientes ingresadas por APP, a fin de demostrar que ambos grupos pueden ser comparados estadísticamente (**Tabla 17**).

Tabla 17: Estudio homogeneidad de los grupos control y APP.

VARIABLES A ESTUDIO		CONTROL	CASOS (APP)	p
N		283	71	
Edad media		32,35 (± 4,398)	27,04 (±6,099)	0.001*
IMC pre-gestacional		23,1 (± 3,938)	21,5 (±3.638)	0.001*
IMC Eco		26,8 (± 3,728)	25,3 (±3.659)	0.002*
RAZA	Caucásica	283 (100%)	69 (97,1%)	---
	No caucásica	0 (0%)	2 (2,8%)	---
PARIDAD	Primípara	148 (52,3%)	46 (64,7%)	0.121
	Múltipara	135 (47,7%)	25 (35,2%)	
ANT. Legrado	No	242 (85,5%)	60 (83,3%)	0.643
	Sí	41 (14,5%)	11 (15,5%)	
Fumadora	No	235 (83%)	59 (83%)	0.953
	Sí	48 (17%)	12 (16,7%)	
Gestación espontánea	Si	256 (90,5%)	68 (95,7%)	0.143
	No	27 (9,5%)	3 (4,3%)	
AF prematuridad	No	271 (95,8%)	67 (94,3%)	0.144
	Sí	12 (4,2%)	4 (5,7%)	
Antecedente parto prematuro	No	272 (96,1%)	63 (88,8%)	0.015*
	Sí	11 (3,9%)	8 (11,2%)	
Madre prematura	No	274 (96,8%)	69 (97,1%)	0.86
	Sí	9 (3,2%)	2 (2,8%)	

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

La tabla muestra que ambos grupos pueden considerarse homogéneos a excepción de 3 variables en las que se observaron diferencias significativas:

- El grupo de APP tiene una edad media más baja.
- El grupo control tiene un IMC sensiblemente superior al grupo de APP.

- El grupo de APP tiene un incremento del porcentaje de pacientes con antecedente de parto prematuro.

7.5- COMPARACIÓN VARIABLES ECOGRÁFICAS GRUPO CONTROL Y GRUPO APP

Mediante el test T Student se comparan las medias de las variables ecográficas de los grupos control y APP sin tener en cuenta la edad gestacional al ingreso (para las variables VI, VFI y FI que no siguen una distribución normal, se utiliza la escala logarítmica en el test). Al realizar dicho estudio encontramos diferencias significativas en todas las variables analizadas de tal manera que (**Tabla 18**):

- Longitud cervical, Volumen cervical y FI son MENORES en el grupo APP.
- VI y VFI son MAYORES en el grupo APP.

Tabla 18: Comparación entre las variables ecográficas del grupo control y APP.

VARIABLE		N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	P
LC	Controles	283	34.85	8.52	<0.001*
	Casos	71	17.00	5.435	
VOLUMEN	Controles	283	25.864	8.918	<0.001*
	Casos	71	12.915	7.293	
VI	Controles	283	5.719	7.729	0.004*
	Casos	71	15.939	16.467	
FI	Controles	283	34.073	5.335	<0.001*
	Casos	71	30.311	7.349	
VFI	Controles	283	1.944	1.84	0.007*
	Casos	71	4.878	5.381	

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Potencia: A pesar de tener resultados muy significativos, también se realiza un cálculo de la potencia para valorar si la n incluida es suficiente. Para un nivel de significación del 5% el resultado es una potencia para encontrar diferencias significativas del 99,9% para VI, 98,1% para FI y 99,43% para VFI.

7.6- COMPARACIÓN VARIABLES ENTRE SUBGRUPO PACIENTES CONTROL CON CÉRVIX CORTO Y GRUPO APP

El siguiente objetivo intenta demostrar si los parámetros vasculares estudiados son diferentes entre un subgrupo de pacientes control con cérvix corto asintomático y las pacientes del grupo APP. La demostración de este objetivo podría permitir diferenciar que grupo de pacientes con cérvix corto tiene realmente riesgo de desarrollar una APP. Para ello, seleccionamos aquellos pacientes del grupo control con un cérvix corto para edad gestacional (<25mm en gestantes entre 23-30 semanas y <15mm en gestantes entre 30.1-34.6semanas). De las 283 gestantes control, únicamente 29 pacientes (10.2%) cumplieron dicho criterio, en un porcentaje similar al esperado (alrededor del 10%).

En primer lugar se comparan ambos grupos para comprobar que eran homogéneos en las diferentes variables analizadas de la historia clínica (**Tabla 19**).

Tabla 19: Estudio de homogeneidad para variables clínicas entre pacientes ingresados por APP y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional.

VARIABLES A ESTUDIO		CONTROL	CASOS (APP)	p
N		29	71	-----
Edad gestacional a la ECO		30,03(±2.239)	30,68 (±2.94)	0,267
IMC Eco		26.6 (±3.44)	25.3(±3.64)	0.114
RAZA	Caucásica	28 (96.5%)	69 (97.1%)	1.00
	No caucásica	1 (3.5%)	2 (2.8%)	
PARIDAD	Primípara	16 (55.1%)	46 (64.7%)	0.822
	Múltipara	13 (44.9%)	25 (35.2%)	
Fumadora	No	20 (68.9%)	59 (83%)	0.115
	Sí	9 (31.1%)	12 (16.7%)	

Gestación espontánea	No	3 (10.3%)	3 (4.3%)	0.08
	Sí	26 (89.7%)	68 (95.7%)	
AF prematuridad	No	27 (93.1%)	65 (91.5%)	1.00
	Sí	2 (6.9%)	6 (8.5%)	
Antecedente parto prematuro	No	29 (100%)	63 (88.8%)	0,409
	Sí	0	8 (11.2%)	
Madre prematura	No	27 (93.1%)	69 (97.2%)	1.00
	Sí	2 (6.9%)	2 (2.8%)	

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Tras comprobar la homogeneidad de ambos grupos en las variables de la historia clínica (con especial interés en mantener dicha homogeneidad en paridad y edad gestacional), se realiza la misma comparación con las variables ecográficas mediante el test T Student (para las variables VI, VFI y FI que no siguen una distribución normal, se utiliza la escala logarítmica en el test) (**Tabla 20**):

Tabla 20: Comparación de las variables ecográficas entre pacientes ingresados por APP y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional.

VARIABLE		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR (SD)	P
LC (mm)	Casos	71	17,00	5,435	0,188
	Controles	29	18,59	5.271	
Volumen cervical (cc)	Casos	71	12.900	7.241	0,005*
	Controles	29	17,168	7.042	
VI (%)	Casos	71	15,939	16.374	0,002*
	Controles	29	4,369	3,703	

FI	Casos	71	30.311	7.305	0,003*
	Controles	29	33.581	4,198	
VFI	Casos	71	4.878	5.343	0,004*
	Controles	29	1.514	1,392	

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Al observar la tabla, anotar que las diferencias observadas en volumen cervical, VI, FI y VFI se mantienen independientemente de la longitud cervical. Dichas diferencias persisten al comparar las variables ecográficas de las gestantes control con la pacientes ingresadas por APP que finalizaban la gestación a término ($n = 47$) (**Tabla 21**).

Tabla 21: Comparación de las variables ecográficas entre pacientes ingresados por APP que finalizan la gestación a término (grupo 1) y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional (grupo 2).

VARIABLE	GRUPO	N	MEDIA	DESVIACIÓN	P
Longitud cervical (mm)	1	47	18,13	4.857	0,466
	2	29	18,59	5.271	
Volumen cervical (cc)	1	47	13,148	6.909	0,021*
	2	29	17,168	7.042	
VI (%)	1	47	15,404	16.1	< 0,001*
	2	29	4,369	3,703	
FI	1	47	29,702	7.646	0,016*
	2	29	33,581	4,198	
VFI	1	47	4,553	5.574	<0,001*
	2	29	1,514	1,392	

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

7.7- CONSTRUCCIÓN DE TABLAS DE NORMALIDAD PARA ÍNDICES VASCULARES

El siguiente objetivo propuesto es el de construir, mediante el grupo control, unas tablas de normalidad de los valores ecográficos de vascularización cervical. Para ello, se usa como referencia el artículo ya mencionado de Rovas et al.²⁷⁴. De esta manera, se clasifican las pacientes control según la edad gestacional agrupándolas en grupos de 2 semanas y, posteriormente, separándolas entre primíparas y múltiparas (**Tabla 22**).

Tabla 22: Distribución de las pacientes control según edad gestacional y paridad

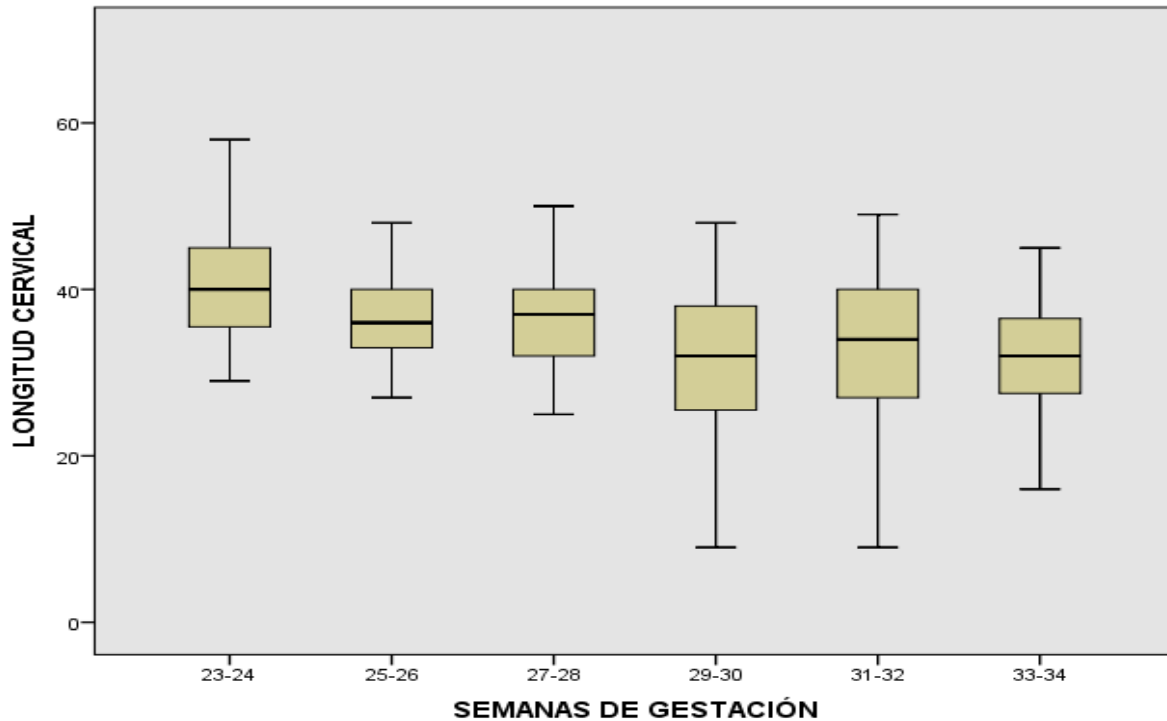
Edad gestacional	PRIMÍPARAS	MULTÍPARAS	TOTAL
23-24 s	20	20	40
25-26 s	29	23	52
27-28 s	30	24	54
29-30 s	27	21	48
31-32 s	22	23	45
33-34 s	19	25	43

Fuente y elaboración: propias

Para cada uno de los grupos se calculan los parámetros vasculares y su distribución en percentiles (Anexo 5 y **Figuras 36-50**). La LC muestra diferencias para edad gestacional pero no para paridad. FI no muestra diferencias significativas ni por edad gestacional ni por paridad. Las variables volumen cervical, VI y VFI muestran diferencias significativas según paridad pero las observadas a lo largo de las diferentes edades gestacionales no alcanzan significación estadística. Todo ello permite construir unas tablas de normalidad con sus respectivos percentiles en nuestra población. A pesar de la falta de significación estadística, se construyen las tablas de normalidad teniendo en cuenta las semanas de gestación (**Tablas 23, 24 y 25**).

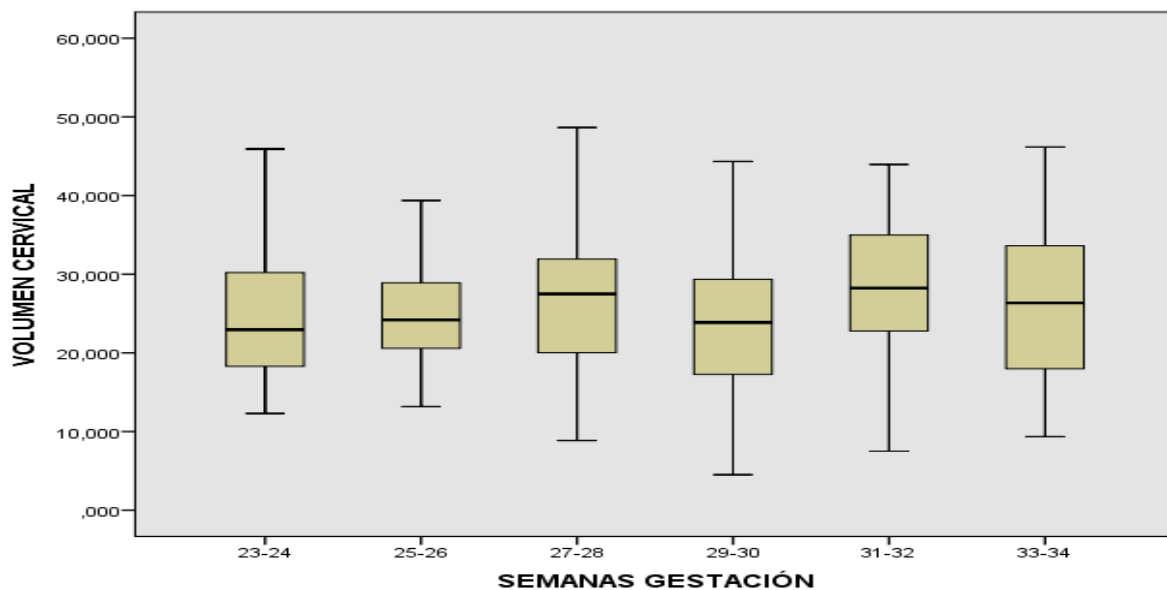
7.7.1- Distribución parámetros ecográficos según semanas de gestación

Figura 36: Distribución de la longitud cervical según semanas de gestación.

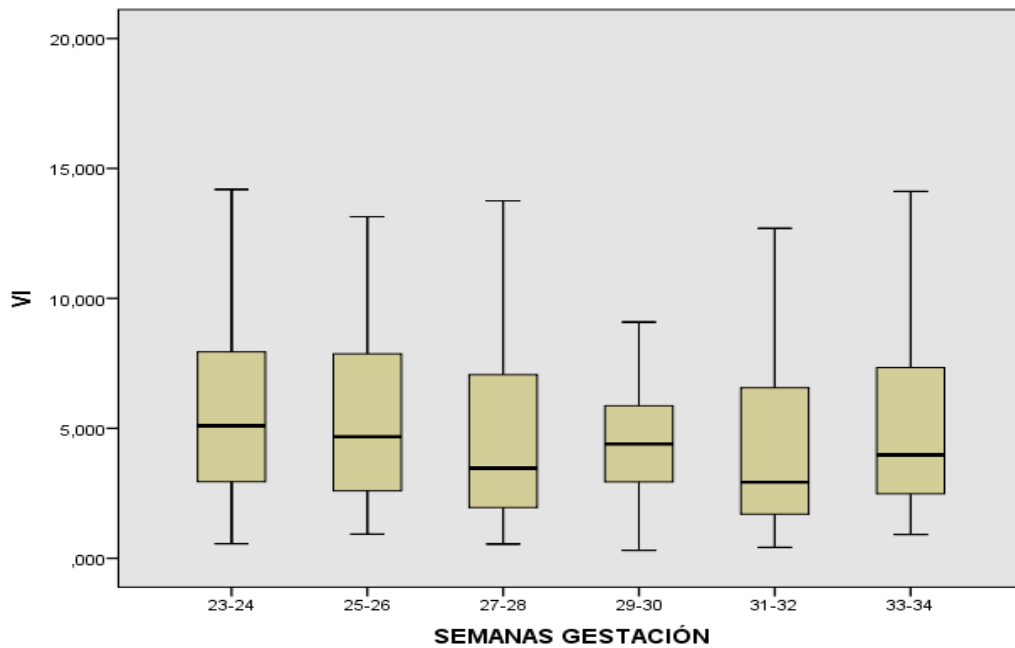


Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

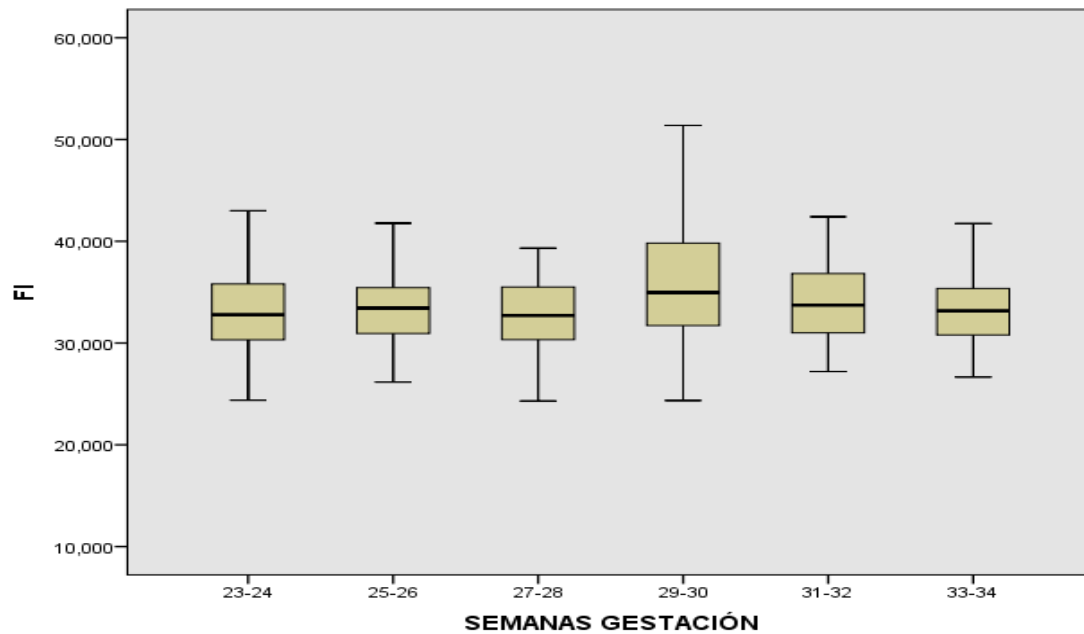
Figura 37: Distribución del Volumen cervical según semanas de gestación.



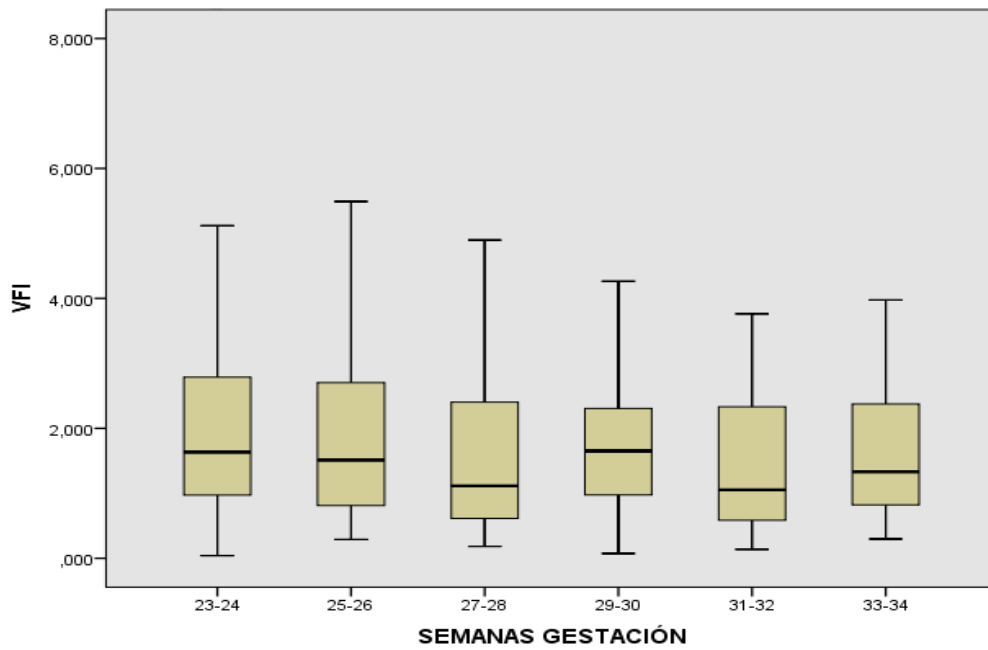
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 38: Distribución del VI según semanas de gestación.

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 39: Distribución del FI según semanas de gestación.

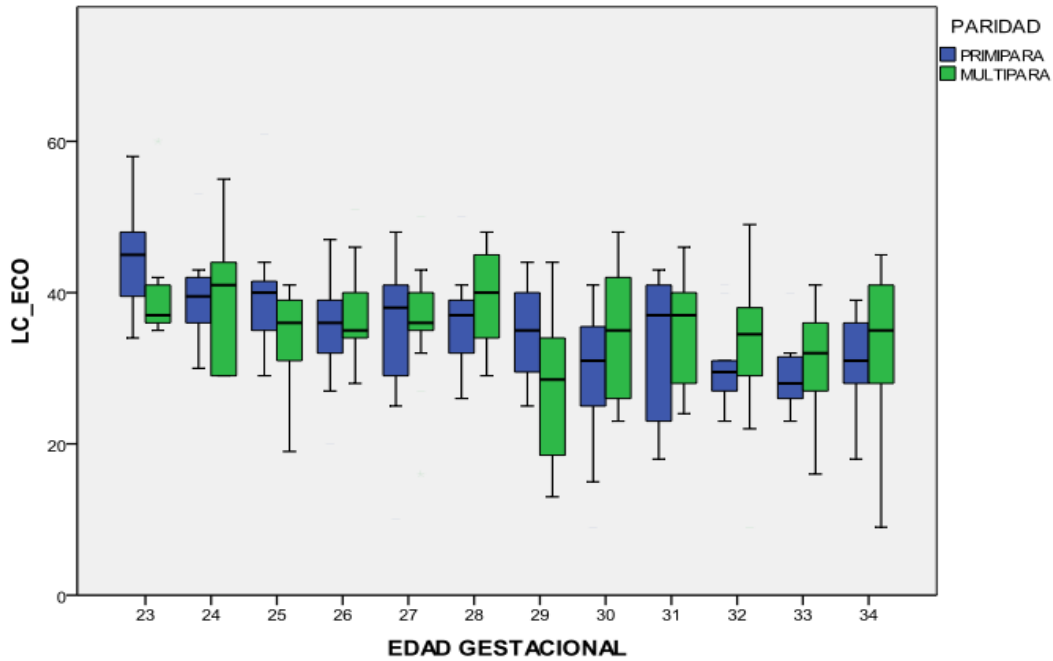
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 40: Distribución del VFI según semanas de gestación.

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

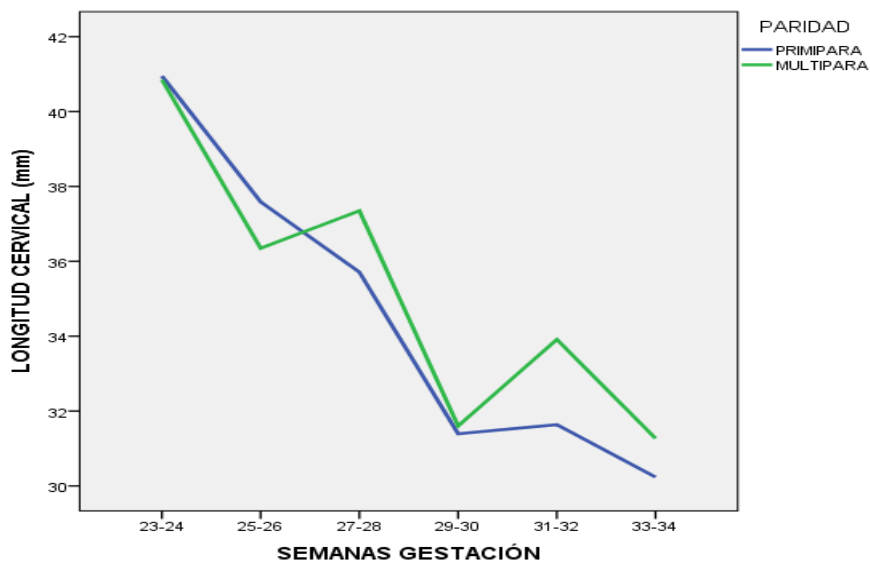
7.7.2- Distribución parámetros ecográficos según edad gestacional y paridad

Figura 41: Distribución de la longitud cervical según semanas de gestación y paridad.



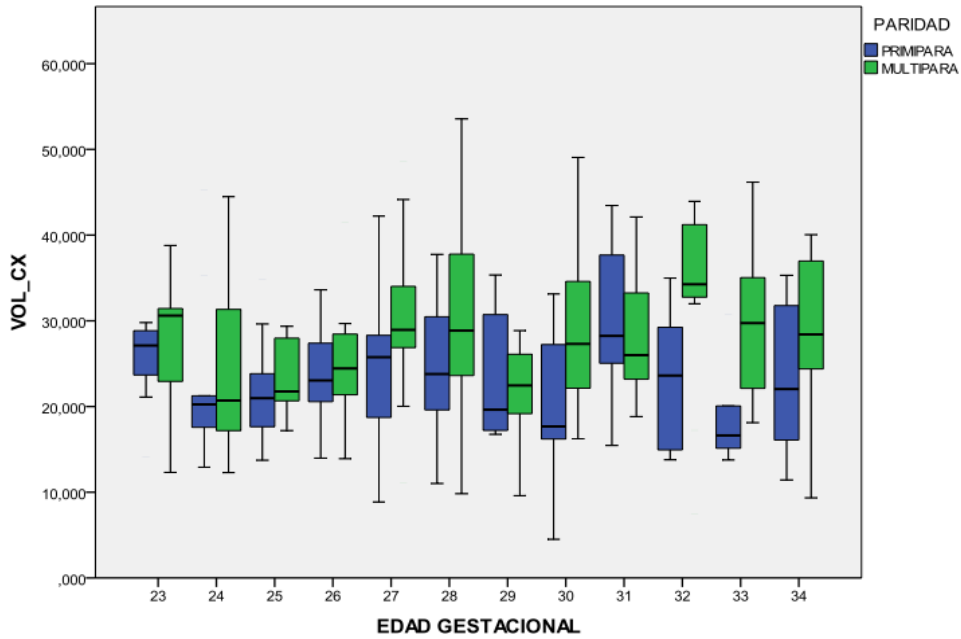
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 42: Distribución de la longitud cervical media según semanas de gestación y paridad.



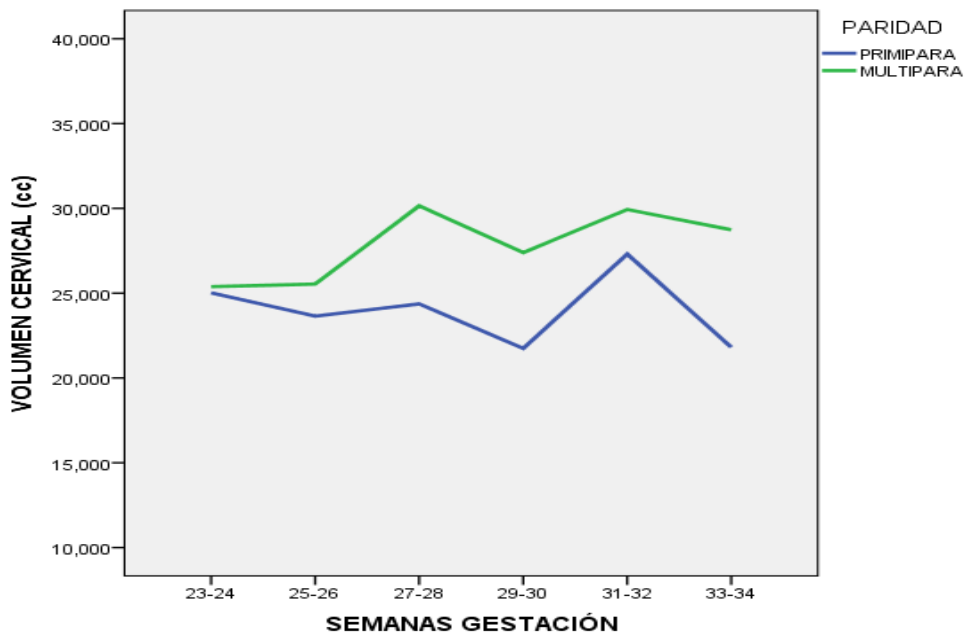
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 43: Distribución del volumen cervical según semanas de gestación y paridad.



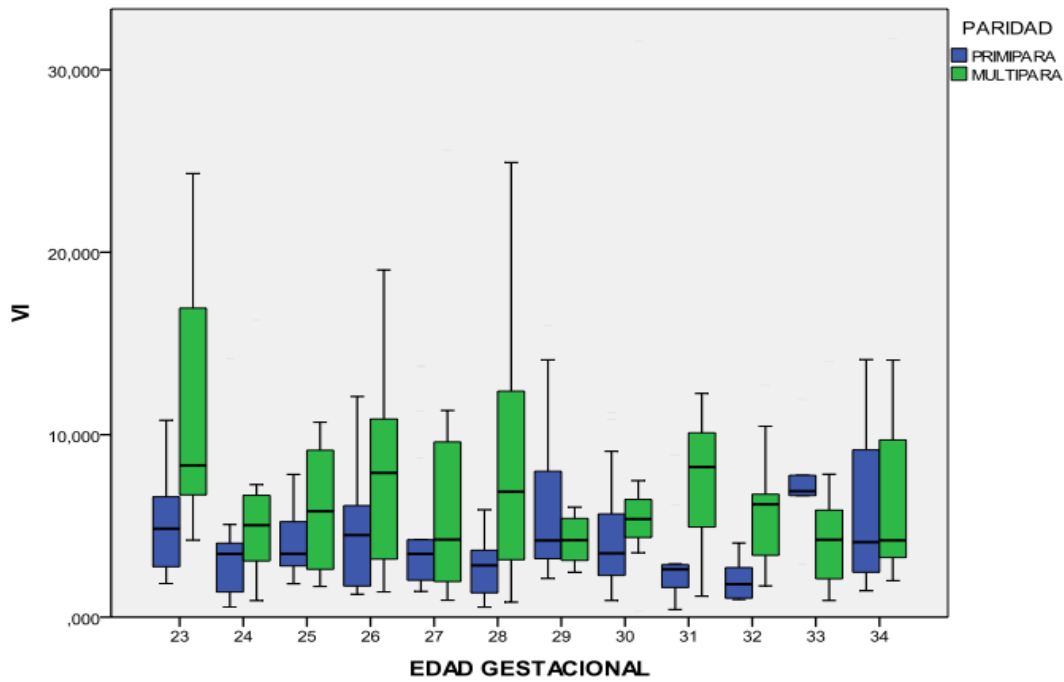
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 44: Distribución del volumen cervical medio según semanas de gestación y paridad.



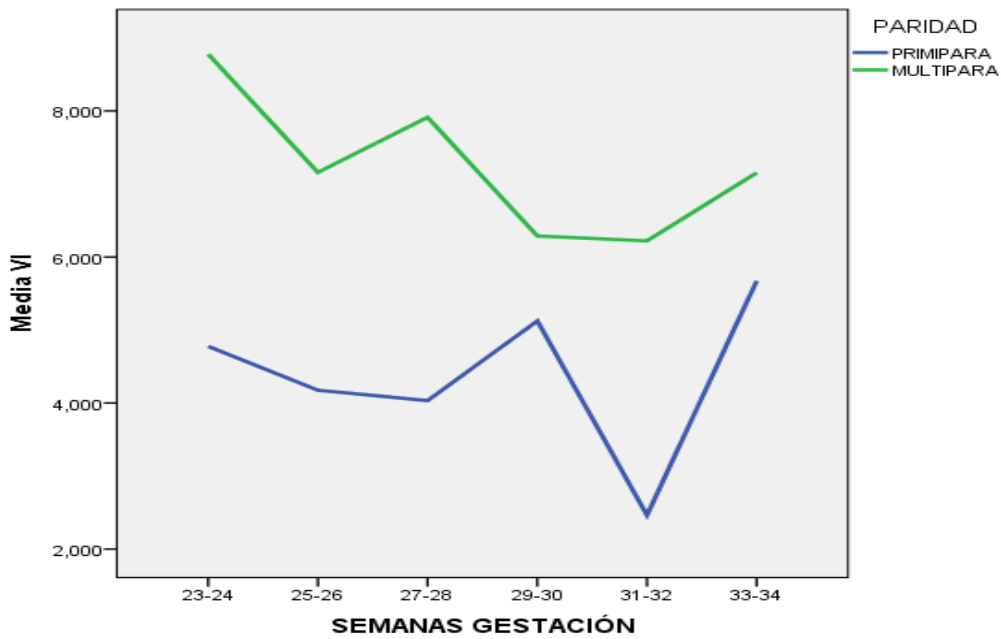
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 45: Distribución de VI según semanas de gestación y paridad.



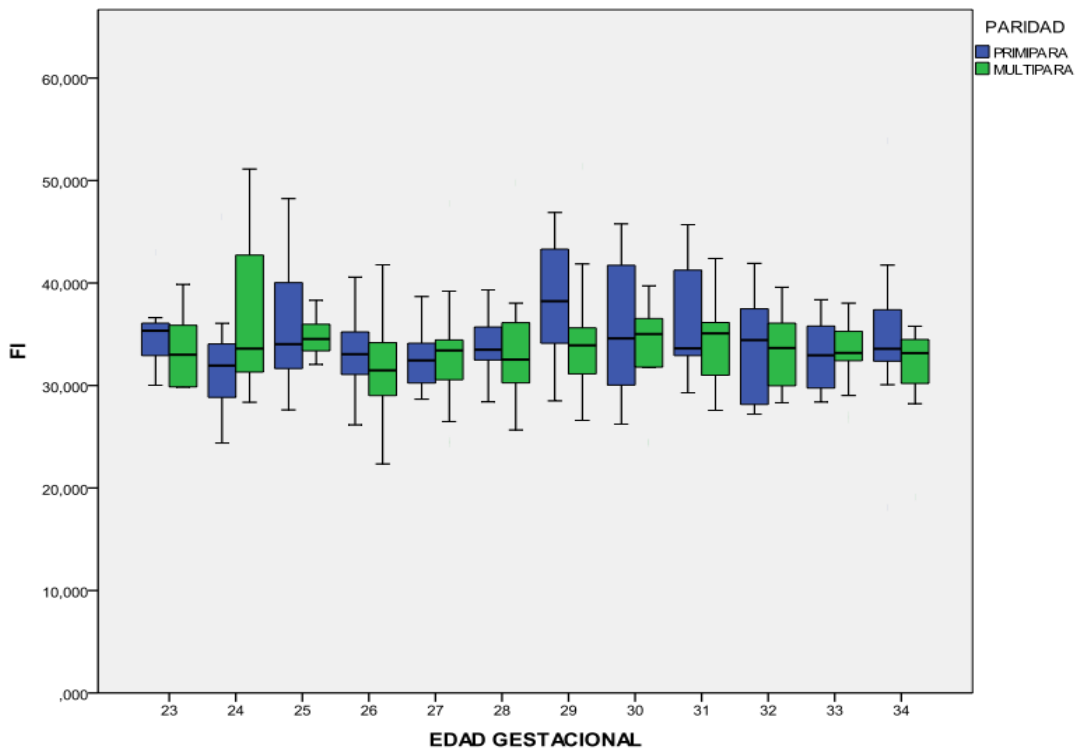
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 46: Distribución de VI medio según semanas de gestación y paridad.



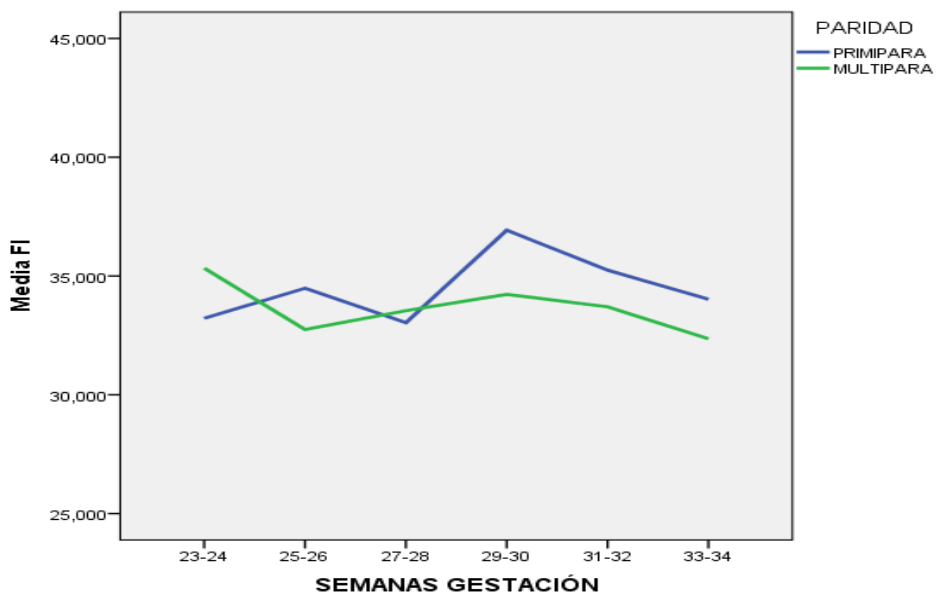
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 47: Distribución de FI según semanas de gestación y paridad.



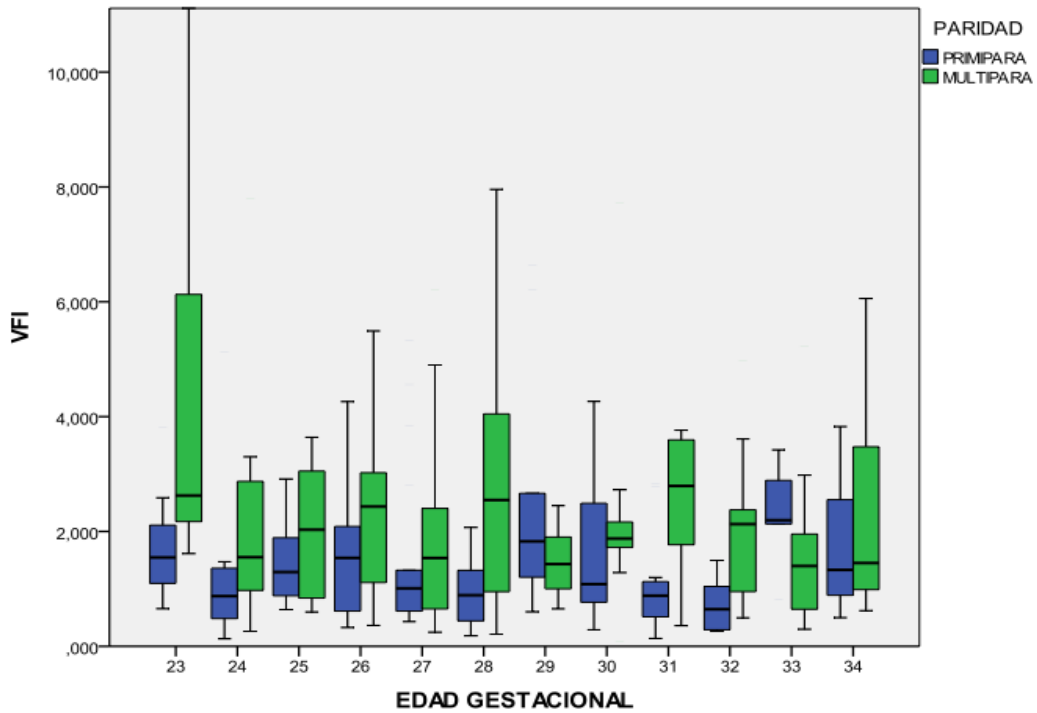
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 48: Distribución de FI medio según semanas de gestación y paridad.



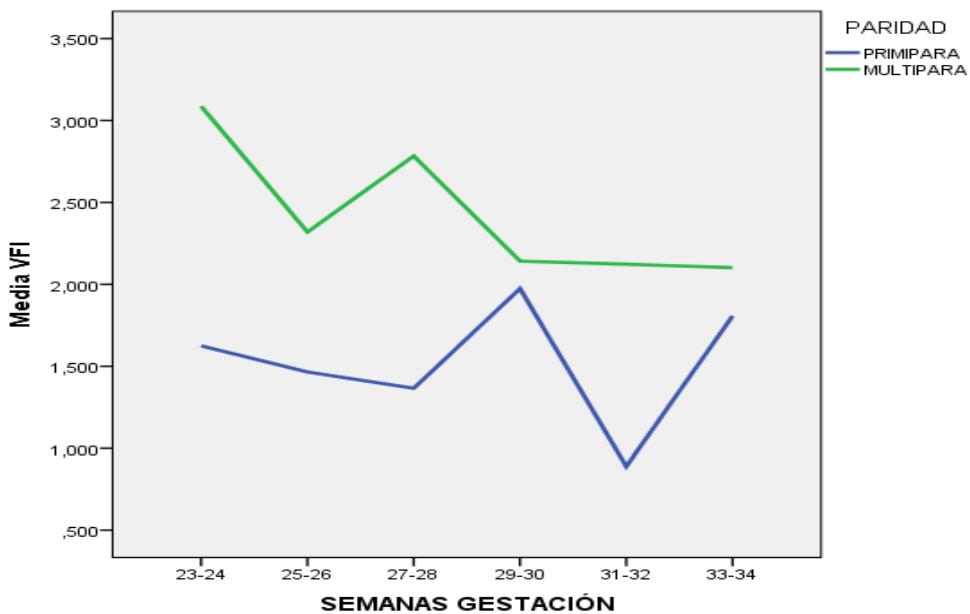
Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 49: Distribución de VFI según semanas de gestación y paridad.



Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 50: Distribución de VFI medio según semanas de gestación y paridad.



Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Tabla 23: Valores de longitud cervical (LC) y FI correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

	GRUPO	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
LC	23-24	26,05	30,30	35,25	40,00	45,00	52,60	57,85
	25-26	23,00	29,00	33,00	36,00	40,00	45,70	49,05
	27-28	22,75	26,50	32,00	37,00	40,25	46,50	48,50
	29-30	13,90	18,60	25,25	32,00	38,50	44,00	45,10
	31-32	18,30	22,60	27,00	34,00	40,00	42,40	45,10
	33-34	16,20	18,40	27,00	32,00	37,00	40,60	41,80
FI	23-24	24,66170	28,7457	30,16675	32,7855	35,9385	45,13260	47,83475
	25-26	26,19585	27,6769	30,860	33,4420	35,5560	41,41240	43,88970
	27-28	25,40775	28,5325	30,3105	32,7025	35,5565	38,40350	41,43650
	29-30	25,28820	28,3112	31,68825	34,9635	39,8665	45,08980	46,37750
	31-32	27,61260	28,2502	30,9425	33,7310	37,1565	41,69100	42,40980
	33-34	20,62740	27,583	30,7350	33,17	35,4440	37,77900	41,07040

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Tabla 24: Valores de volumen cervical, VI y VFI en primíparas correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

	GRUPO	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Volumen cervical	23-24	12,9774	14,4864	19,0505	21,87600	29,23575	44,3220	45,8932
	25-26	13,7705	13,9780	19,5295	23,27700	27,18300	33,6070	35,2055
	27-28	10,0340	12,0094	19,3320	25,76100	29,37700	34,7118	39,5354
	29-30	4,86350	13,0884	16,8850	19,74750	28,25375	33,9366	35,5717
	31-32	13,8349	14,3973	21,5147	26,49650	34,70950	40,6500	43,1235
	33-34	11,4330	12,0482	14,8120	17,84600	31,53650	34,9378	.
VI	23-24	,57555	,97300	2,18175	4,00800	6,14600	10,5925	14,0227
	25-26	1,09050	1,35000	1,78900	3,72600	5,64150	7,82400	11,2670
	27-28	,98020	1,29600	1,74100	2,94100	4,24300	10,7672	13,7524
	29-30	,95465	1,85940	2,39950	3,88300	5,73675	11,5318	15,1380
	31-32	,46180	,78710	1,30950	1,89250	2,85075	5,54310	8,46265
	33-34	1,44700	1,65180	2,56900	4,11100	8,47050	12,3754	.
VFI	23-24	,13685	,28870	,72825	1,31300	2,43800	3,71550	5,05365
	25-26	,30850	,37600	,65700	1,29300	1,97600	2,91400	3,96800
	27-28	,30360	,39720	,55700	,97500	1,51300	3,64280	4,86260
	29-30	,29160	,54440	,93025	1,45650	2,51200	4,46020	6,44360
	31-32	,15620	,26710	,42375	,69600	1,06575	2,39510	2,81570
	33-34	,49900	,54060	,85100	1,35600	2,72150	3,50220	.

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Tabla 25: Valores de volumen cervical, VI y VFI en múltiparas correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

	GRUP	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Volumen cervical	23-24	12,2920	12,75040	17,75375	23,50050	31,50250	38,77100	44,19860
	25-26	13,3170	15,13820	20,65800	24,44700	29,42600	38,71580	41,04380
	27-28	10,0794	14,66500	23,61100	28,93900	34,90700	47,65260	52,57380
	29-30	9,9376	16,44780	20,53600	26,85450	32,49025	43,55570	48,82960
	31-32	9,0040	15,89200	23,72500	31,99100	37,52100	43,64780	43,94100
	33-34	12,0569	17,80640	22,00550	28,05650	35,69475	40,45480	44,50825
VI	23-24	,9346	1,65110	4,35100	5,82600	9,19400	23,51480	40,09560
	25-26	1,4448	1,97640	3,18200	6,57400	10,68200	12,32300	17,85380
	27-28	,8434	1,13740	1,95300	6,50300	10,25700	24,78500	25,44420
	29-30	,4108	2,48650	3,49525	4,92550	5,99350	12,72180	30,61775
	31-32	1,2618	1,75620	2,99800	6,30500	9,36800	11,61600	12,60880
	33-34	,9928	1,23760	2,37200	3,97550	6,35625	19,36650	40,59060
VFI	23-24	,0515	,33090	1,41300	2,15000	3,55875	8,38250	11,57250
	25-26	,4102	,62140	1,11000	2,38600	3,05200	4,15080	5,24360
	27-28	,2178	,32020	,65200	2,19200	4,04700	7,26120	11,51720
	29-30	,1030	,66810	1,22775	1,72800	2,16000	6,46100	7,68635
	31-32	,3864	,56040	,83600	2,17200	3,00300	3,75220	4,73340
	33-34	,3263	,43080	,69775	1,28450	2,21150	5,48050	9,98335

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Una vez construidas las tablas con los percentiles del grupo control, se introducen los valores de las variables ecográficas del grupo de pacientes con APP para conocer a que percentil correspondían. Se puede observar que:

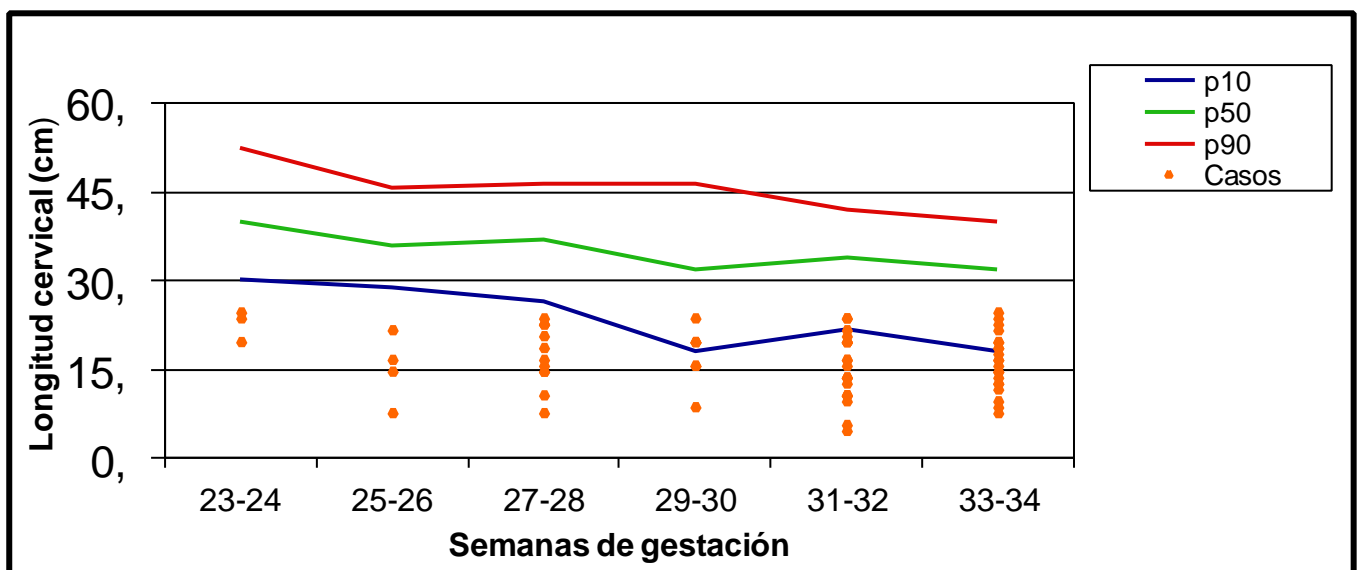
- La longitud cervical de los casos es mayoritariamente < p10.
- La FI de los casos coincide con los parámetros normales (entre p10 y 90).

- La VI y VFI de los casos de pacientes primíparas coincide mayoritariamente con el p>90 pero no así en las pacientes multíparas.
- El volumen cervical de los casos de las pacientes primíparas está, mayoritariamente en un p>90 pero no así en las pacientes multíparas.

A continuación se adjuntan las representaciones gráficas de los casos según las tablas de normalidad con los percentiles 10,50 y 90 (**Figuras 51-58**).

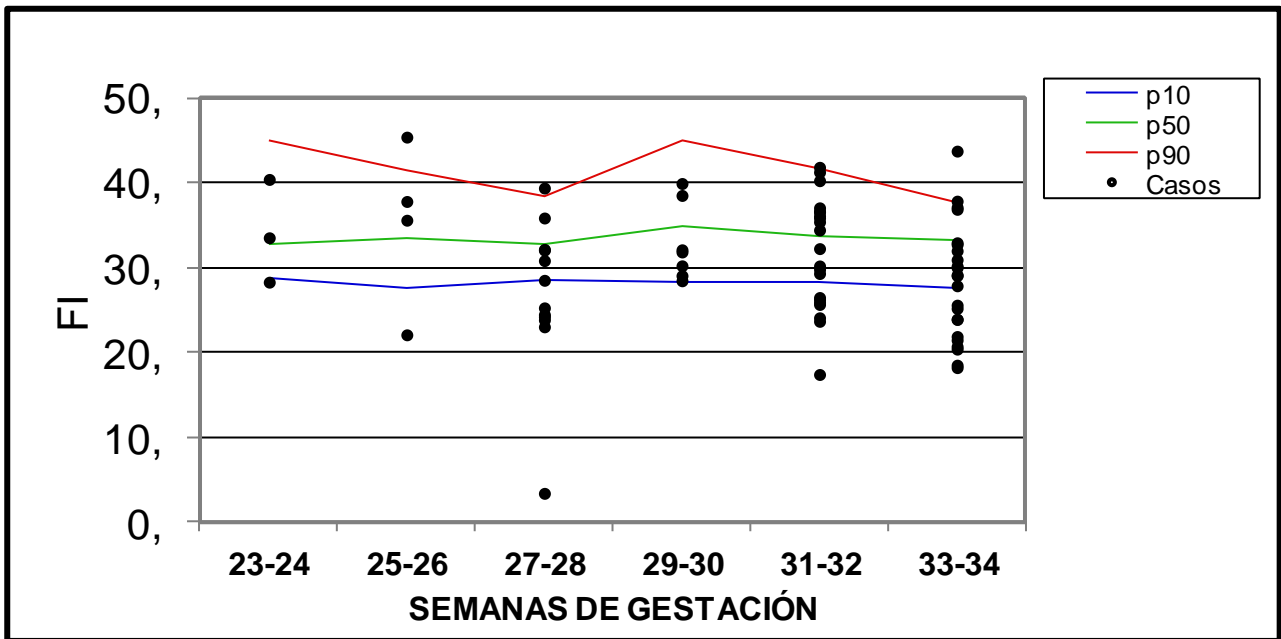
7.8- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS CASOS SEGÚN TABLAS DE NORMALIDAD

Figura 51: Distribución de los valores del grupo caso según la longitud cervical.



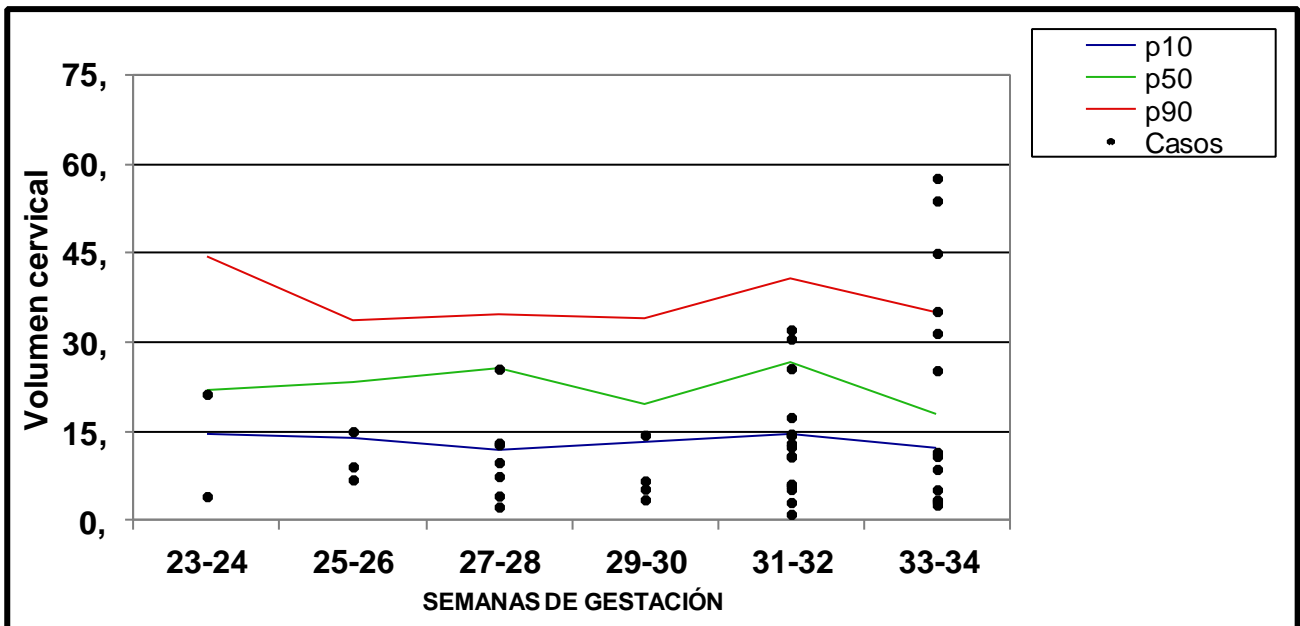
Fuente y elaboración: propias.

Figura 52: Distribución de los valores de las pacientes del grupo caso según FI.



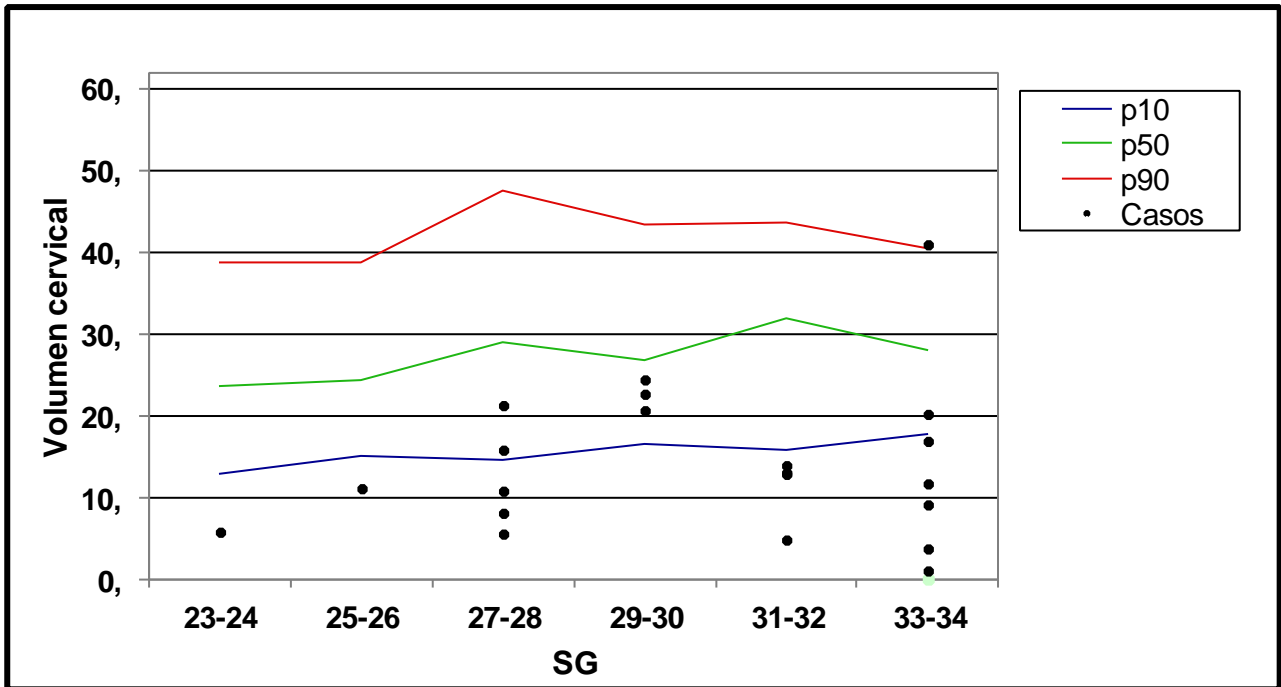
Fuente y elaboración: propias.

Figura 53: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según volumen cervical.



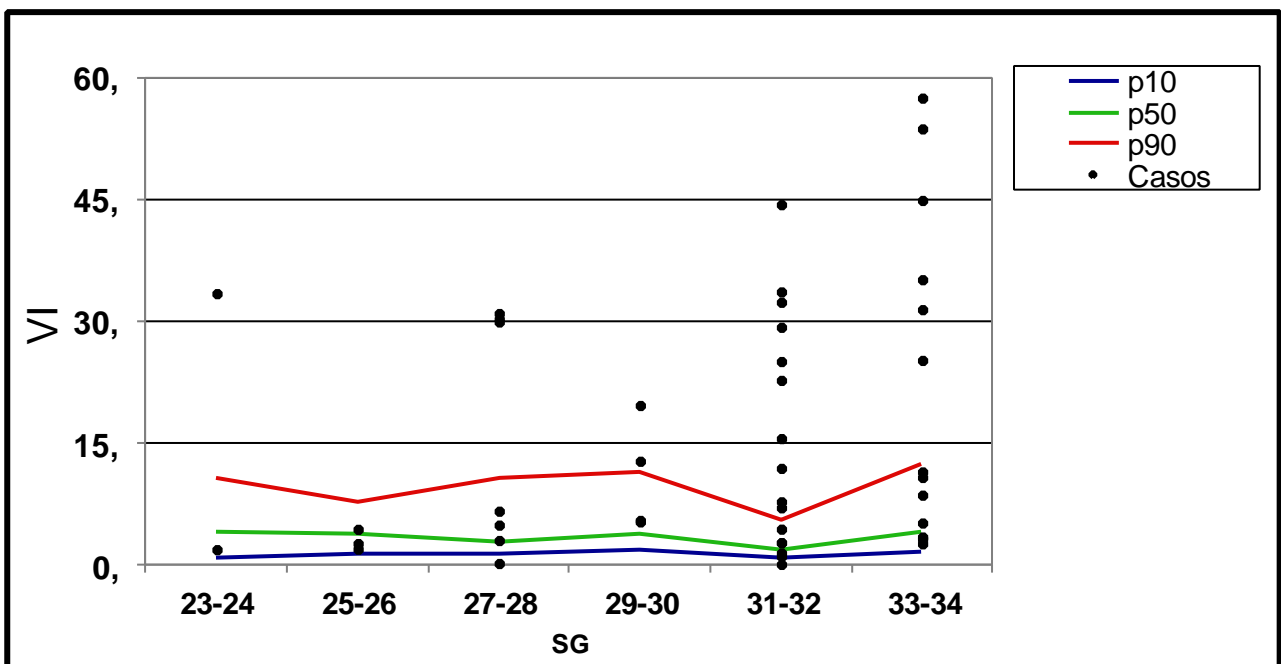
Fuente y elaboración: propias.

Figura 54: Distribución de los valores de las pacientes múltiples del grupo caso según volumen cervical.



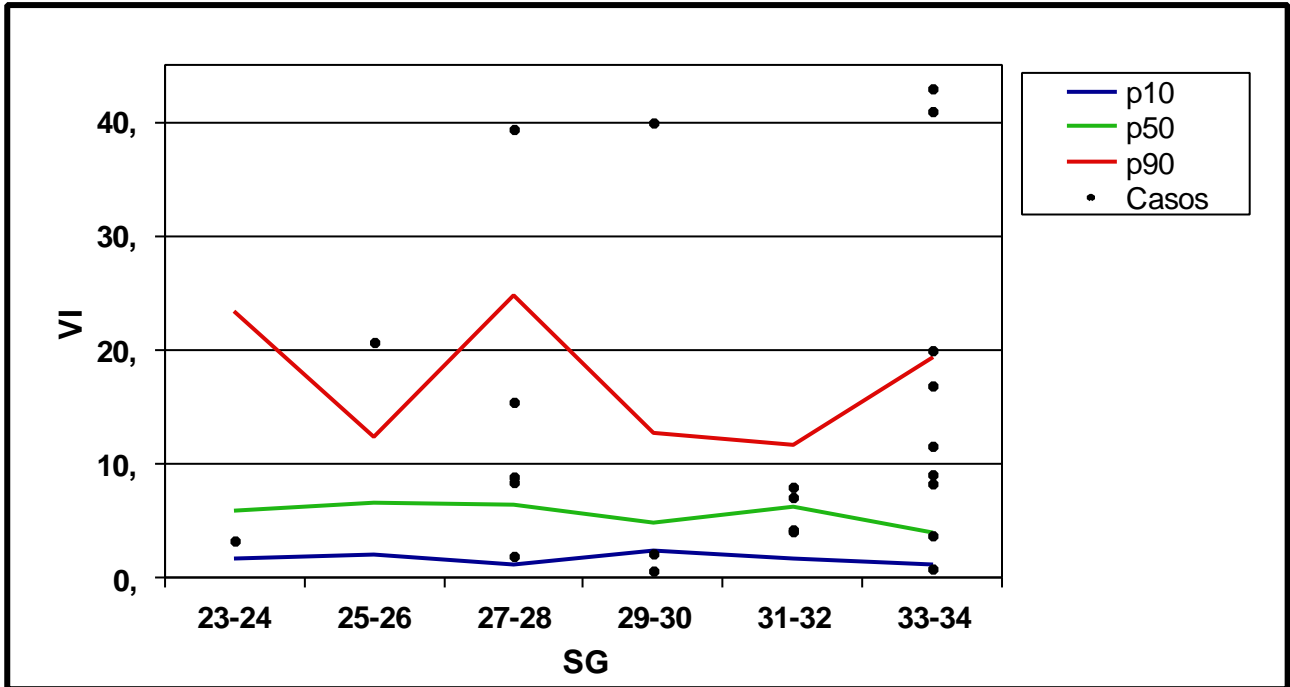
Fuente y elaboración: propias.

Figura 55: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según VI.



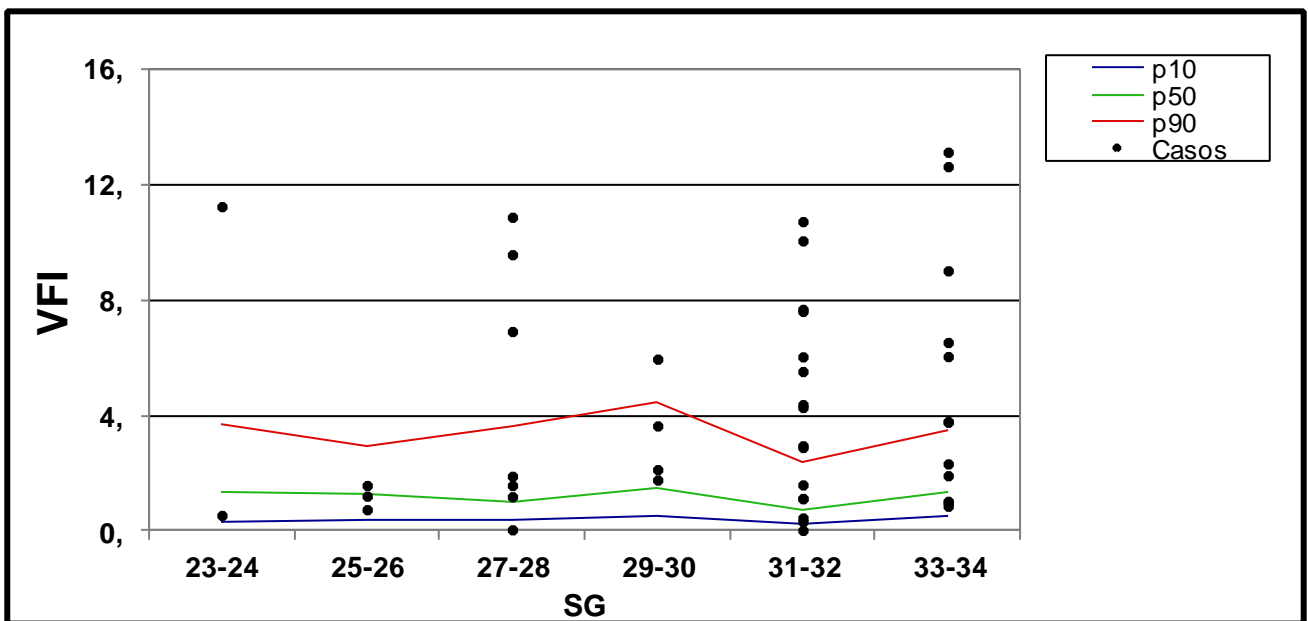
Fuente y elaboración: propias.

Figura 56: Distribución de los valores de las pacientes múltiples del grupo caso según VI.



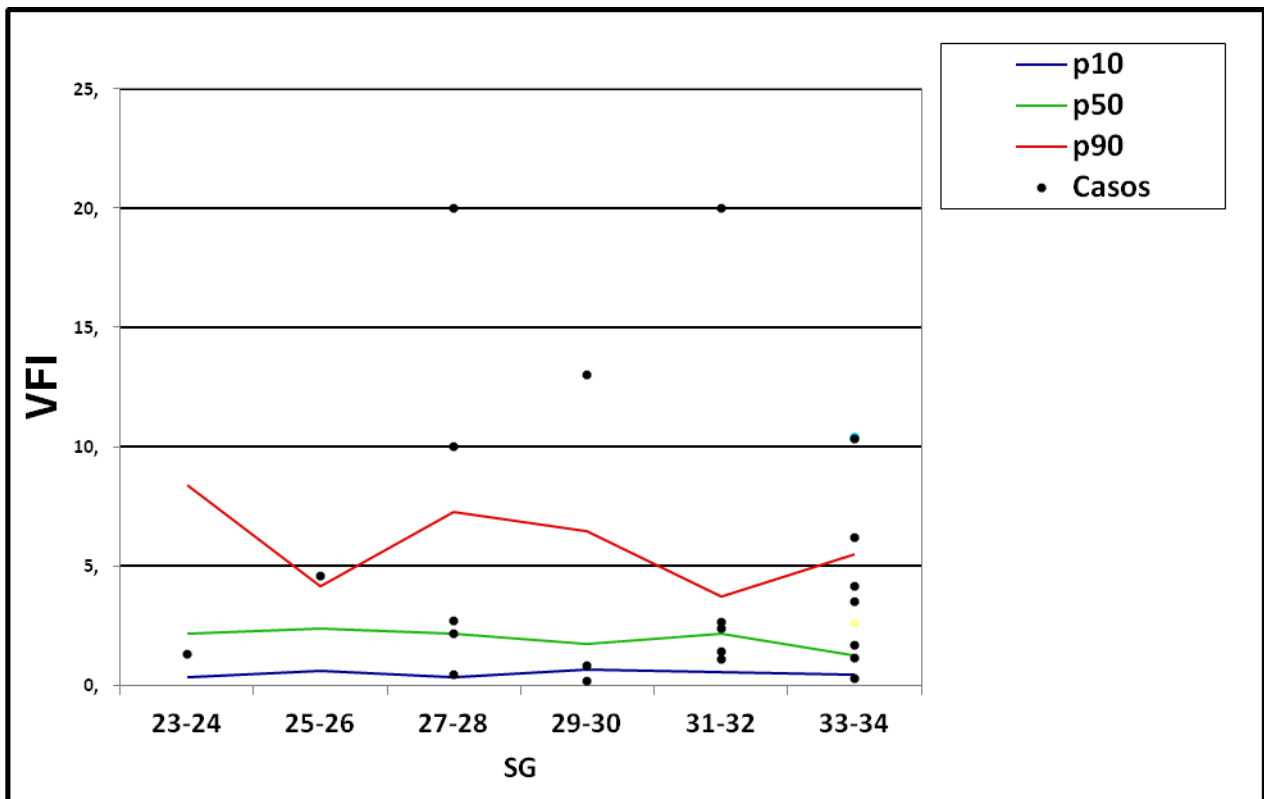
Fuente y elaboración: propias.

Figura 57: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según VFI.



Fuente y elaboración: propias.

Figura 58: Distribución de los valores de las pacientes múltiparas del grupo caso según VFI.



Fuente y elaboración: propias.

7.9- DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE

Una vez establecido que los 3 parámetros vasculares mantienen diferencias significativas entre los pacientes control y los pacientes ingresados con cérvix corto y que no existen diferencias significativas en función de las semanas de gestación, se procede al trazado de 3 curvas ROC con el fin de intentar establecer los puntos de corte que permitan mantener una buena sensibilidad (>80%) y especificidad (tasa de falsos positivos inferior al 70%), cosa que no se alcanza en el caso de FI.

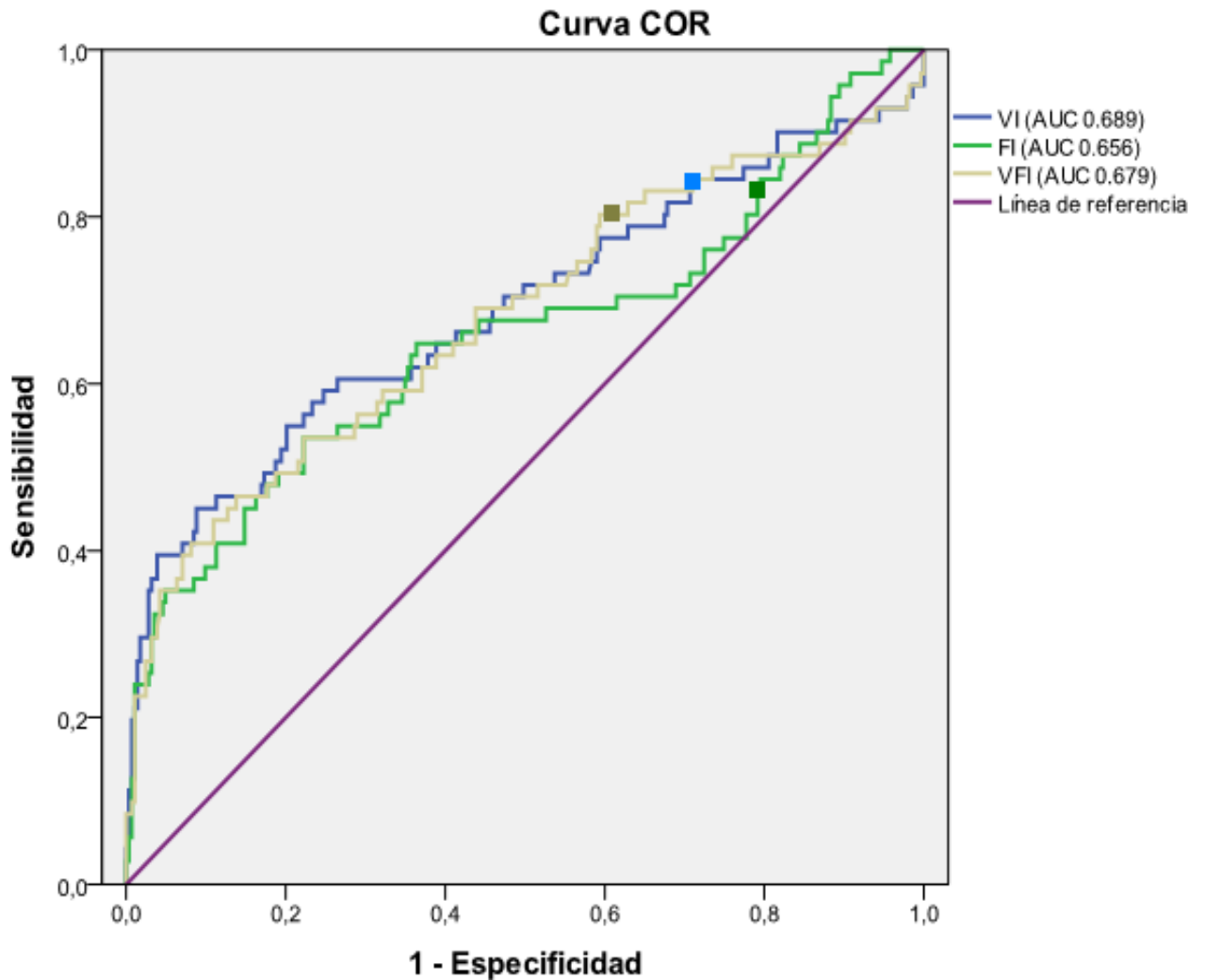
En la **tabla 26** se muestran los puntos de corte elegidos, así como los valores adyacentes a ellos. La curva ROC y los valores correspondientes al área bajo la curva (AUC) se muestran en la **Figura 59**.

Tabla 26: Puntos de corte de VI, FI y VFI (marcados en negrita).

	VALORES	SENSIBILIDAD	1-ESPECIFICIDAD
VI (%)	2.7470	0.81	0.678
	2.7605	0.803	0.678
	2.7725	0.803	0.675
	2.7825	0.789	0.675
	2.8070	0.789	0.671
FI	36.6580	0.775	0.777
	36.6800	0.789	0.777
	36.7225	0.803	0.777
	36.7615	0.803	0.781
	36.7965	0.803	0.784
VFI	1.1045	0.803	0.601
	1.1090	0.803	0.597
	1.1150	0.803	0.594
	1.1205	0.789	0.594
	1.1220	0.789	0.590

Fuente y elaboración: propias. SPSS-PC+.

Figura 59: Curva ROC para VI, FI y VFI. Los puntos marcados corresponden al valor de los puntos de corte anteriormente mencionados.



Para comprobar la bondad de dichos puntos se construye una tabla de contingencia con los valores superiores e inferiores a los puntos de corte y se compara con los pacientes control e ingresados por APP. Se observan diferencias significativas en los casos de VI y VFI pero no en FI. Dichos resultados concuerdan con los resultados observados al construir las tablas de percentiles (**Tabla 27**).

Tabla 27: Bondad de los puntos de corte establecidos.

			CASO	CONTROL	TOTAL
Vlcutoff (%)*	< 2.7725	Recuento	14	92	106
		%	19.7	32.	29.9
	≥2.7725	Recuento	57	191	248
		%	80.3	67.5	70.1
	TOTAL	Recuento	71	283	354
		%	100	100	100
Flcutoff**	>36.7225	Recuento	14	63	77
		%	19.7	22.3	21.8
	≤36.7225	Recuento	57	220	277
		%	80.3	77.7	78.2
	TOTAL	Recuento	71	283	354
		%	100	100	100
VFcutoff***	<1.115	Recuento	14	115	129
		%	19.7	40.6	36.4
	≥1.115	Recuento	57	168	225
		%	80.3	59.4	63.6
	TOTAL	Recuento	71	283	354
		%	100	100	100

Fuente y elaboración: propias.

***p=0.035** (Chi-Cuadrado Pearson)

****p=0.642** (Chi-Cuadrado Pearson)

*****p=0.001** (Chi-Cuadrado Pearson)

Finalmente, se adjunta en la **Tabla 28** el cálculo de la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), likelihood ratio positiva (LR +), likelihood ratio negativa (LR -) para VI y VFI.

Tabla 28: Valoración de la potencia de VI y VFI.

	VI	VFI
SENSIBILIDAD	0.803	0.802
ESPECIFICIDAD	0.325	0.40
VPP	0.23	0.253
VPN	0.86	0.89
LR +	1.19	1.35
IC LR +	0.98-1.45	1.12-1.63
LR -	0.61	0.49
IC LR -	0.37-1	0.3-0.79

Fuente y elaboración: propias.

Al realizar los mismos cálculos teniendo únicamente en cuenta las pacientes primíparas (puesto que son aquellas en las que al aplicar las tablas de normalidad, más se desvían de ella), se observa que, manteniendo la sensibilidad, se consigue un importante incremento de la especificidad (**Tabla 29**).

Tabla 29: Valoración de la potencia de VI y VFI en las primíparas.

	VI	VFI
SENSIBILIDAD	0.803	0.802
ESPECIFICIDAD	0.562	0.625
VPP	0.837	0.857
VPN	0.500	0.526
LR +	1.83	2.13
IC LR +	(1.02-3.27)	(1.11-4.1)
LR -	0.36	0.32
IC LR -	(0.17-0.74)	(0.16-0.64)

Fuente y elaboración: propias.

8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

La prematuridad es la principal patología obstétrica a la cual nos enfrentamos los obstetras y neonatólogos de los países desarrollados en la actualidad. Así mismo, dicho problema ha incrementado su incidencia a lo largo de las dos últimas décadas, situándose entre el 7-8% del total de nacimientos anuales. Ello conlleva un importante incremento de los recursos humanos y económicos destinados a él. A pesar de la mejora en las técnicas de diagnóstico y tratamiento, a día de hoy tan sólo hemos conseguido estabilizar el problema, y todavía tenemos importantes lagunas en el conocimiento de la verdadera fisiopatología del parto prematuro.

El presente trabajo pretende ahondar en el problema de la prematuridad, sacando a relucir el conocimiento acumulado hasta el momento y destacando los instrumentos que tenemos a nuestro alcance para su diagnóstico y tratamiento.

Tal y como destacamos al inicio de nuestro trabajo, el diagnóstico actual de la amenaza de parto prematuro se basa en la sintomatología y la medición ecográfica de la longitud cervical. Ya en el año 2004 y 2005 Tsoi et al i Fuchs et al.^{125,126} demostraron que la medición ecográfica de la longitud cervical era una variable independiente para determinar el riesgo de prematuridad en las pacientes con dinámica uterina. Aquellos primeros estudios, junto con el metanálisis presentado por Sotiriadis et al¹²⁷ en el año 2010 permitieron estandarizar criterios de ingreso para las gestantes que desarrollaban dinámica uterina de forma prematura. A pesar de ello, ya estudios anteriores⁹⁸, habían demostrado que sólo un pequeño porcentaje de las pacientes con una longitud cervical con un percentil <10 parían, finalmente, de forma prematura. Aquí es donde radica la base de nuestro estudio. Si la longitud cervical es el mejor método, juntamente con la historia clínica ginecológica-obstétrica, para la detección de las pacientes en riesgo de prematuridad, pero, en el mejor de los casos, tan solo alcanza una sensibilidad el 80%²³⁸, con una tasa de falsos positivos del 10% y únicamente para prematuridad extrema, está claro que deben existir otros factores que nos permitan mejorar dichos resultados. Los estudios sobre vascularización cervical y las técnicas ecográficas desarrolladas para su medición, que hemos mencionado y expuesto en anteriores apartados, son el punto de partida para la construcción de nuestra hipótesis de trabajo.

8.1 - OBJETIVO 1

Valorar la capacidad de los índices vasculares medidos por ecografía 3DPD-VOCAL para diferenciar entre las pacientes ingresadas por APP, aquellas con un elevado riesgo de prematuridad.

El objetivo principal que inicialmente se plantea es demostrar si las pacientes que ingresan en nuestro servicio bajo en diagnóstico de amenaza de parto prematuro, tienen diferencias significativas en sus índices vasculares medidos por ecografía en función de si, finalmente, la gestación finaliza de forma prematura o a término de forma espontánea. La hipótesis de trabajo plantea que las pacientes que finalizan la gestación de forma prematura tienen unos índices de vascularización cervical superiores a las pacientes que, aunque ingresan igualmente por amenaza de parto prematuro, finalizan la gestación a término.

La justificación de dicho objetivo se basa en el hecho que diferentes estudios anteriormente mencionados refieren que menos del 40% de las pacientes ingresadas por APP finalizan la gestación de forma prematura^{95,125,127}. En nuestro caso este porcentaje es del 33.8% durante el período de estudio. Este hecho sugiere que se ingresan más mujeres de las que quizás lo necesitan, con la consiguiente iatrogenia que ello conlleva y las consecuencias a nivel personal, hospitalario y económico. Por esta razón, descubrir qué factores participan en la activación del proceso de trabajo de parto permitiría identificar de forma más precisa las pacientes en verdadero riesgo de parto prematuro. De esta manera, se podrían concentrar todos los esfuerzos terapéuticos y preventivos sobre este grupo de pacientes, mientras que, por otro lado, se tranquilizaría al resto de pacientes y se observaría una conducta más cauta y expectante. Nuestra hipótesis establece que la vascularización cervical es uno de estos factores que participan en la activación del proceso de trabajo de parto y su determinación objetiva es posible a través del cálculo de los índices de vascularización cervical.

Al comparar el grupo de pacientes APP con parto prematuro con el grupo de APP con parto a término, no se observan diferencias significativas ni en las variables de la historia clínica ni en las variables ecográficas de vascularización. Únicamente, y de forma ya esperada y demostrada en múltiples publicaciones^{90,95,125,127}, se observa una longitud cervical y un peso neonatal sensiblemente menor en el grupo de pacientes con parto

prematureo. El volumen cervical también es menor en el grupo de prematuridad, si bien esa diferencia no alcanzaba el rango de significación estadística.

Sobre los resultados obtenidos se añade un estudio de correlaciones para ver qué tipo de relación seguían las variables ecográficas (**Tabla 15**), observando:

- Correlación significativa entre longitud cervical y volumen cervical.
- Correlación significativa y negativa entre Volumen cervical y VI i VFI de tal manera que a menor volumen cervical mayor VI i VFI.
- No existen correlaciones entre la longitud cervical y los índices vasculares.
- VI y VFI están relacionados estadísticamente de forma positiva, pero no sucede lo mismo con FI que parece tener un comportamiento totalmente contrario.

A la hora de justificar los resultados obtenidos se barajaron diversas posibilidades:

- Los cambios vasculares que se dan entre ambos grupos son tan mínimos que no pueden ser demostrados por medición ecográfica.
- Los cambios vasculares van unidos al desencadenamiento de la clínica de amenaza de parto prematuro. El hecho que en el momento del ingreso ambos grupos tuvieran clínica, hace pensar que el comportamiento a nivel vascular podría ser similar, cosa que justificaría la ausencia de diferencias en los parámetros vasculares estudiados.
- Otros factores, a día de hoy desconocidos, además de los vasculares deben marcar las diferencias entre ambos grupos.
- La correlación negativa del volumen cervical respecto VI y VFI nos permite sugerir que estos parámetros vasculares sí son marcadores de maduración cervical.
- El hecho de que VI y VFI estén relacionados ya era de esperar. Si ambos índices informan sobre la vascularización cervical y VFI está definido, en parte, por VI, es lógico que sigan una trayectoria paralela. El comportamiento de FI aporta más dudas. Inicialmente se esperaba una evolución similar a la de VI y VFI, pero se observa que no es así. En los primeros estudios en los que se describían las bases físicas de estos parámetros, ya se advierte del significado incierto de FI. De esta manera, ya Pairleitner et al.²⁶² en el año 1999, afirmaba que FI no era un indicador de perfusión y que, por lo tanto, no podía darnos información sobre el volumen de sangre que contiene un determinado espacio predeterminado en un momento dado, si bien, los autores defendían que podía ser útil en el estudio de estructuras

altamente vascularizadas, presumiblemente, tumores. Esto podría explicar no sólo la ausencia de correlación entre VI y VFI respecto FI sino también respecto el volumen cervical. Estas conclusiones llevan a centrar nuestros esfuerzos en el estudio de los índices VI y VFI, manteniendo una gran cautela e incluso minimizando o relativizando los resultados de FI.

Las conclusiones alcanzadas parecían dejar en punto muerto nuestro estudio ya que no se muestran diferencias significativas en los índices de vascularización de ambos grupos. Quizás, tal y como ya había observado y postulado Rovas et al en su trabajo con un grupo de gestantes asintomáticas publicado en el año 2006²⁷⁴, las modificaciones vasculares cervicales demostradas a nivel histológico anteriormente por Mowa et al.²³⁸ se producen en el terreno de la microcirculación, cosa que impide que puedan ser objetivadas mediante el uso de la ecografía. Sin embargo, el estudio de correlaciones parecía confirmar el papel de los marcadores vasculares ecográficos en el proceso de maduración cervical. En dicho apartado se muestra una correlación entre el volumen cervical y los índices vasculares VI y VFI de tal manera que a menor volumen cervical, mayores son los índices de vascularización cervical VI y VFI. Ciertamente es que no se ha observado correlación significativa entre la longitud cervical y los índices vasculares pero el papel del volumen cervical también es determinante como factor de maduración cervical y como factor predictor independiente de APP^{278,279,280}, cosa que permite relacionar estos parámetros vasculares con el proceso de maduración cervical y APP. Gracias a ello, se decide prolongar el estudio e incluir un grupo de pacientes control a comparar con el grupo de pacientes con APP inicial. Con ello se pretende comparar 2 grupos en los que posiblemente existen mayores diferencias ecográficas, con la intención de que éstas sean lo suficientemente destacadas como para que alcancen también los índices vasculares.

8.2- OBJECTIVO 2

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales y aquellas gestantes ingresadas por APP.

Para completar el siguiente objetivo, se comparan un total de 283 mujeres gestantes control con 71 pacientes ingresadas por APP.

El primer paso compara las variables de la historia clínica de ambos grupos para asegurar que la homogeneidad de ambas muestras. En dicho estudio se observa:

- No existen diferencias significativas entre ambos grupos en las variables raza, paridad, antecedente de legrado, fumadora, gestación espontánea, antecedente familiar de prematuridad y madre prematura.
- El grupo de pacientes con APP tiene una edad media y un IMC significativamente menor al grupo control. Ello es debido a un mayor número de casos con edades <20 años; ya se ha mencionado en el apartado de factores de riesgo de la prematuridad, que las edades extremas incrementan el riesgo de APP^{1,71}.
- El grupo de pacientes con APP tiene un mayor número de casos con antecedente de parto prematuro. Resultado que concuerda con lo esperado ya que, tal y como se ha mencionado, el antecedente de prematuridad es uno de los principales factores de riesgo para un nuevo parto prematuro en subsiguientes gestaciones^{25,27}.

Al comparar las variables ecográficas de ambos grupos observamos diferencias significativas en todas las variables:

- La longitud cervical y el volumen cervical son menores en el grupo de pacientes con APP.
- VI y VFI son mayores en el grupo de pacientes con APP.
- FI es mayor en el grupo de pacientes control.

Un estudio ANOVA univariante mostró que dichas diferencias persistían al homogeneizar las variables edad media, IMC y antecedente de parto prematuro.

Aunque Rovas et al ya había intentado mostrar los índices vasculares como parámetros de madurez cervical sin conseguirlo, los resultados mencionados aquí sí parecen apoyar dicha aseveración. El trabajo realizado demuestra que las variables ecográficas son claramente diferentes entre los grupos de pacientes con APP y los pacientes control.

La longitud y el volumen cervical son ampliamente aceptados como parámetros determinantes de la maduración cervical. No es el caso de los índices vasculares donde, a pesar de que teóricamente se ha postulado su papel determinante en el proceso de maduración cervical, éste no ha sido demostrado. Sin embargo, en el presente trabajo se observan diferencias significativas en los valores de los índices vasculares de ambos grupos cosa que evidenciaría, por primera vez, que el proceso de vascularización no sólo se observa desde el punto de vista histológico²³⁸ sino que es una realidad que puede ser determinado y medido de forma objetiva. Los estudios llevados a cabo en este trabajo demuestran que a menor longitud cervical y volumen cervical y mayor VI y VFI, más madurez cervical y, por tanto, mayor riesgo de desencadenar una APP. El comportamiento de la FI, tal y como hemos comentado anteriormente, se relativizó.

Estas aseveraciones, aunque no demostradas en ningún otro estudio anteriormente publicado, conduce a diversas consideraciones:

- El resultado ya era esperado puesto que el estudio de correlaciones realizado anteriormente ya afirmaba que existía una relación negativa entre volumen cervical respecto VI y VFI.
- Se demuestra que somos capaces de medir ecográficamente aquello ya demostrado desde el punto de vista histológico en los estudios sobre vascularización cervical de Mowa et al.²³⁸.
- VI y VFI pueden ser considerados factores determinantes de la madurez cervical y, como consecuencia, la vascularización cervical juega un papel esencial en el desencadenamiento del parto.

8.3- OBJETIVO 3

Valorar si existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.

Se ha demostrado que existen diferencias estadísticas entre los grupos control y APP, pero dichas diferencias, ¿persistirían en un subgrupo control con cérvix corto?. Este punto es especialmente importante ya que permite comparar 2 grupos en las que la única diferencia es el comportamiento clínico: el desencadenamiento de contracciones uterinas. Para ello se seleccionan aquellas gestantes control en las que se descubrió un cérvix corto en la ecografía de control. Del total de 283 pacientes control, 29 pacientes (10.2%) fueron diagnosticadas de cérvix corto. El porcentaje alcanzado era similar al esperado, es decir, un 10%. Aunque el total de pacientes obtenidas fue bajo, nos resultó imposible aumentar dicho valor ya que durante el transcurso de nuestro estudio apareció la publicación de Fonseca et al.⁹⁹ En ella se demostraba la eficacia de la medición de la longitud cervical como screening y la aplicación de progesterona vaginal en las pacientes en las que se demostraba una longitud cervical <percentil 10, por lo que nos vimos obligados a modificar nuestro protocolo hospitalario e iniciar la administración de progesterona vaginal a aquellas pacientes diagnosticadas de cérvix corto en la ecografías de control. Debido a los efectos desconocidos de la progesterona sobre la vascularización cervical, y para evitar sesgos en los resultados, no fue posible incrementar el número de pacientes. A pesar de ello, al comparar ambos grupos se observan diferencias significativas en las variables ecográficas de vascularización cervical.

En este punto se muestra que las variables de vascularización cervical son estadísticamente diferentes entre ambos grupos de tal manera que ante un mismo valor medio de longitud cervical y edad gestacional, se observa:

- Los pacientes que ingresan por APP tienen un volumen cervical inferior al de los gestantes asintomáticas con cérvix corto. Ello se debe a que el proceso de maduración cervical no únicamente implica la disminución de la longitud cervical, sino que también aparecería una disminución del grosor y del diámetro anteroposterior. Existen diversos artículos que parecen apoyar esta hipótesis relacionando la disminución del volumen cervical con el riesgo de APP²⁷⁸ o de parto vaginal en gestaciones a término²⁷⁹. Rovas et al.²⁷⁴ también muestra una

disminución del volumen cervical medido por ecografía al final de la gestación. Los resultados del presente trabajo refuerzan la hipótesis del volumen cervical como factor de riesgo independiente de prematuridad.

- Los pacientes que ingresan por APP tienen unos índices de vascularización VI y VFI superiores a los gestantes asintomáticas con cérvix corto. Este punto apoya la hipótesis de que la vascularización cervical es un factor clave en la maduración cervical y que, además, este factor puede ser medido de forma objetiva mediante una técnica ecográfica.

Las diferencias observadas se mantienen aún en el caso de comparar las pacientes control con cérvix corto y las pacientes con APP que finalizan la gestación a término. Este punto también merece ser destacado. Ya se ha demostrado que la determinación ecográfica de la vascularización cervical no es suficiente para diferenciar las pacientes con APP que finalizan la gestación a término de las que lo hacen de forma prematura; sin embargo, sí parecen tener suficiente capacidad para diferenciar las pacientes con cérvix corto que desarrollan una APP de las que no. Ello podría ser debido a que las modificaciones vasculares entre ambos grupos son mucho más importantes y destacables, reforzando la importancia de los índices vasculares a la hora de diferenciar dichos pacientes.

8.4- OBJETIVO 4

Establecer unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación y paridad en la población española, determinando qué valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad.

Tal y como mostraba el estudio de Rovas et al 2006²⁷⁴, el volumen cervical y los parámetros de vascularización cervical, aunque con diferencias no significativas, se mantienen estables a lo largo de la gestación y dependen, en el caso del volumen cervical, VI y VFI, básicamente de la paridad. En la bibliografía existe otro estudio en el que se comparan los parámetros vasculares y el volumen cervical entre primíparas y

múltiparas²⁸¹; los resultados del mismo no encuentran diferencias significativas entre el volumen cervical y los índices vasculares según paridad. La *n* utilizada en dicho estudio es menor que la alcanzada en el presente estudio y en el de Rovas et al y, así mismo, no se realiza un análisis diferenciado por semanas de gestación. Al llevar a cabo este mismo análisis con los datos obtenidos en nuestras pacientes separadas por semanas de gestación, vemos que nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Rovas et al. En ese mismo estudio, se construyen unas tablas de normalidad para los valores de los parámetros ecográficos de vascularización cervical. Siguiendo dicho modelo, y ya que se disponen de todos los datos necesarios, se decide construir unas tablas con los valores de normalidad de los parámetros vasculares cervicales en nuestra población en función de la edad gestacional (agrupando las pacientes cada 2 semanas de gestación) y la paridad para VFI y VI y volumen cervical.

Las tablas de normalidad que hemos mostrado nos permiten:

- Servir de base para futuros estudios.
- Establecer la distribución de los valores de nuestros pacientes con APP respecto las gestantes asintomáticas observando que:
 - La longitud cervical de las pacientes con APP corresponde, mayoritariamente a un percentil inferior a 10 independientemente de la paridad.
 - La VI y la VFI de las pacientes primíparas con APP coincide, mayoritariamente, con un percentil >90, pero no así en el caso de las pacientes múltiparas.
 - El volumen cervical de las pacientes primíparas con APP coincide, de forma preferente, con un percentil <10, pero no así en las múltiparas.
 - No se observa una clara distribución de los valores de FI que, en su mayoría, aparecen entre el percentil 10-90.

Los resultados observados con la longitud cervical eran claramente esperados así como también los del volumen cervical, aunque sorprende que este último únicamente se dé en las primíparas. Una posible explicación podría ser que las modificaciones cervicales que se producen en la primera gestación podrían ser permanentes, de manera que en sucesivas gestaciones ya están presentes desde etapas más iniciales y no permiten observar las diferencias que sí eran evidentes en las pacientes primíparas. De la misma manera, al analizar la distribución de los valores de VI y VFI de los gestantes con APP,

observamos que únicamente en las primíparas coincide con un percentil >90 , que sería el resultado esperado. Es posible que, al igual que lo que se ha observado con el volumen cervical, la neoangiogénesis producida en los partos anteriores persista, cosa que explicaría esta divergencia.

A pesar de la construcción de unas tablas de normalidad, el hecho de no existir diferencias significativas en función de las semanas de gestación en los parámetros estudiados, restaba valor y utilidad al uso de las mismas. De esta manera, se decide completar el análisis con la determinación de unos posibles puntos de corte de los parámetros vasculares, así como el estudio de su bondad. Los puntos de corte es una herramienta más útil ya que su valor es útil independientemente de las semanas de gestación. Inicialmente, y debido al escaso tamaño muestral, se realizan los cálculos independientemente de la paridad y, de forma posterior, se analiza únicamente con las pacientes primíparas.

La determinación de los puntos de corte se realiza buscando alcanzar una sensibilidad superior al 80% manteniendo una correcta especificidad (tasa de falsos positivos $<70\%$). En dicho análisis, se observa que los parámetros verdaderamente útiles son VI y VFI, ya que FI no alcanza significación estadística. Así mismo, a la hora de valorar la potencia de ambos parámetros, mostramos que si únicamente incluimos las pacientes primíparas, manteniendo una sensibilidad $>80\%$, las cifras de especificidad y VPP mejoran ostensiblemente ya que pasan del 32.5% al 56.2% (en el caso de la especificidad) y del 23% al 83.7% en el caso del VPP. Estos datos parecen confirmar el hecho de que los índices vasculares VI i VFI pueden ser especialmente útiles en las pacientes primíparas. Una de las posibles explicaciones de éste resultado sería la misma que hemos desarrollado a la hora de distribuir los valores calculados de los índices vasculares en las tablas de normalidad, es decir, que parte de los procesos de neoangiogénesis que se desarrollan durante la primera gestación permanecen en los tejidos del cérvix, por lo que, en las sucesivas gestaciones las posibles diferencias ya no serían tan marcadas y, por tanto, los valores de los índices vasculares no serían tan útiles para la determinación del riesgo de prematuridad.

8.5- OBJETIVO 5

Plantear nuevos estudios para la introducción de la medición de los parámetros vasculares en la identificación y control de los pacientes de alto riesgo de prematuridad.

El papel actual de la medicina en general y la ecografía, en concreto, sigue un modelo cada vez más encaminado a la prevención y el diagnóstico precoz. De esta manera, patologías que hasta hace muy pocos años no podían ser diagnosticadas o lo eran en estadios muy avanzados, son ahora diagnosticadas cuando aún no han dado signos clínicos. En el campo de la prematuridad, los esfuerzos han ido encaminados, desde hace ya muchos años, en intentar identificar cuáles son los principales factores de riesgo y qué pacientes deben ser monitorizados y seguidos de forma más estrecha por tener un riesgo superior al resto. En el presente trabajo se describen los múltiples factores de riesgo identificados e, incluso, hemos mostrado programas informáticos que permiten la determinación del riesgo de prematuridad ya en el primer trimestre. En este apartado, la determinación de la vascularización cervical, podría tener algún papel muy importante. La última conclusión alcanzada en el apartado anterior parece entreabrirnos la respuesta. Se ha observado que existen diferencias medibles de forma objetiva entre dos grupos con longitud cervical corta pero diferente comportamiento clínico, pero no se conoce si dichas diferencias se dan únicamente en el momento de la aparición de la clínica o ya estaban presentes con antelación. De esta manera, un posible estudio podría ser realizar el seguimiento de los parámetros vasculares de todas aquellas pacientes con cérvix corto para ver su evolución. En este estudio se debería señalar si:

- Existen diferencias significativas desde el inicio/momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que nunca desarrollarán una APP y las que sí.
- Los tratamientos preventivos aplicables hoy en día (progesterona oral/vaginal y pesario cervical) son capaces de modificar los parámetros de vascularización cervical. Si es así, en qué pacientes lo hacen y en qué no.
- Demostrar si los parámetros vasculares son determinantes a la hora de aplicar los tratamientos preventivos actuales o si éstos se han de aplicar indistintamente a todos los pacientes con cérvix corto.

8.6- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio plantea algunas limitaciones que debemos destacar. La primera de ellas está relacionada con el tamaño muestral. Al inicio del estudio, y siguiendo los datos de anteriores años, se calcula en unos 120 las posibles candidatas a estudio; sin embargo, únicamente se logran identificar 98 pacientes (81.6% del total esperado) de las que, finalmente, sólo 71 cumplen todos los criterios de inclusión. Esto significa una importante disminución sobre el tamaño muestral esperado. Como posibles causas debemos destacar la severa disminución de la natalidad en nuestra población de referencia (pasando de los más de 4000 partos en el año 2010 a menos de 3500 en el 2012). Debido a ello, cuando los resultados concluyen que no existen diferencias significativas entre ambos grupos (APP con parto a término versus parto prematuro), pensamos que una de las posibles causas es el escaso número de casos. Para verificarlo se realiza un estudio de potencia que muestra que la n necesaria para lograr observar diferencias entre ambos grupos es tal, que implica la inexistencia de ellos.

Un problema similar aparece a la hora de reclutar pacientes control para nuestro estudio. El reclutamiento de las mismas se realiza en una entrevista que aprovecha la ecografía de 2o trimestre realizada en nuestro centro. La disminución del número de gestante dificultó la configuración de un grupo control más amplio. Aún y así, y basándonos en el estudio previo de Rovas et al, se logra una n similar a ella aumentado en 3 meses el período de estudio.

Otro de los hechos que disminuye nuestro tamaño muestra, es la aparición del estudio de Fonseca et al. respecto la medición sistemática de la longitud cervical y el uso de la progesterona. La demostración de la eficacia de este tratamiento preventivo en la disminución de la prematuridad, obliga a finalizar el proceso de reclutamiento de pacientes control con longitud cervical corta puesto que en nuestro estudio NO se aplica ningún tratamiento preventivo. A pesar de ello, los resultados son claramente significativos, por lo que, debemos considerar que existen diferencias claras entre el grupo control y el de estudio.

Otra de las posibles limitaciones sería la de variabilidad intra- e inter- observador. Existen resultados discordantes respecto a la variabilidad interobservador^{264,265}, aunque nuestro estudio no contempla dicha posibilidad ya que la adquisición de todos los volúmenes y índices vasculares ha sido realizada por la misma persona, en el mismo

centro y con un único ecógrafo. En cuanto a la variabilidad intra-observador, el propio estudio de Alcázar et al. parece desmentirla.

Finalmente, somos conscientes que la ecografía 3DPD debe ser considerada una prueba específica, que requiere un personal entrenado y con un equipamiento específico y caro, requerimientos que limitan su aplicación clínica diaria.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

Se exponen a continuación las conclusiones obtenidas según los objetivos del estudio:

1. No se encuentran diferencias significativas en los parámetros vasculares medidos mediante ecografía 3DPD-VOCAL de las pacientes ingresadas por APP que finalizan la gestación a término y las que lo hacen de forma prematura.
2. Existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL de las gestantes asintomáticas con controles obstétricos normales y aquellas gestantes ingresadas por APP.
3. Existen diferencias entre los índices vasculares cervicales medidos por ecografía 3DPD-VOCAL en un subgrupo de las gestantes asintomáticas con cérvix corto para edad gestacional y las gestantes ingresadas por APP.
4. Se han establecido unas tablas de normalidad de los índices de vascularización cervical según semanas de gestación y paridad en la población española, determinando que valores podrían ser usados como puntos de corte para el diagnóstico de riesgo de prematuridad. Los índices vasculares VI y VFI en primíparas son los que mejor cumplen con los criterios para ser usados como herramientas diagnósticas.
5. Se han propuesto nuevos estudios en los que los parámetros vasculares cervicales podrían mostrar su importancia para la determinación precoz del riesgo de prematuridad.

10. *BIBLIOGRAFIA*

-
- ¹ Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM., Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics* 2011; **127**:146-57.
- ² Stacy B, Wojdyla D, Say L, Betran A, Merialdi M, Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; **88**:31–8.
- ³ SEGO. Documentos de consenso sobre prematuridad. 1997.
- ⁴ Instituto Nacional de estadística. Movimiento natural de la población 1996-2010. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/daco42/mnp/datmnp.htm>
- ⁵ Jané. M., Vidal MJ., Tomás Z., Cabezas C. Indicadors de salut maternoinfantil. Catalunya 2011. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona 2012. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Salut_maternoinfantil/documentacio/arxius/materno_informecomplet2011.pdf
- ⁶ Lozada C., Nimet C., Otón L., Parra J., Marimón E., Gómez Roig MD. Factores etiopatogénicos de la prematuridad en el hospital universitario Sant Joan de Déu de Barcelona. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2012.03.007>
- ⁷ Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, et al. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**:107-18. PMID:17306646 doi:10.1016/j.ajog.2006.03.109.
- ⁸ Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I., Siega-Riz AM., McMahon MJ., Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2003; **157**:14-24.
- ⁹ Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J., Tian Y., Rahbar MH., et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; **170**:148-58.
- ¹⁰ Petraglia F., Coukos G., Volpe A., Genazzani AR., Vale W. Involvement of placental neurohormones in human parturition. *Ann N Y Acad Sci* 1991; **622**:331-40.
- ¹¹ Lockwood CJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. Uptodate 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth>.
- ¹² Perkins AV., Eben F., Wolfe CD., Schulte HM., Linton EA. Plasma measurements of corticotrophin - releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol* 1993; **138**:149-57.
- ¹³ Grammatopoulos DK., Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in

-
- onset of labour. *Lancet* 1999; **354**:1546-49.
- ¹⁴ McLean M., Bisits A., Davies J. Walters W., Hackshaw A., De Voss K., et al. Predicting risk of preterm delivery by second- trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**:207-15.
- ¹⁵ Klein LL, Gibas RS, Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**:1493-1502.
- ¹⁶ Gravett MG., Novy MJ., Rosenfeld RG., Reddy A., Jacob T., Turner M., et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004; **292**(4):462-469.
- ¹⁷ Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**:1094-99.
- ¹⁸ Gibbs RS., Romero R., Hillier SL., Eschenbach DA., Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**:1515-28.
- ¹⁹ Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**:1150-4.
- ²⁰ Zeitlin J., Ancel PY., Saurel-Cubizolles MJ., Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery : an empirical approach using data from a european case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;**107**:750–8.
- ²¹ Harger JH., Hsing AW., Tuomala RE., Gibbs RS., Mead PB., Eschenbach DA. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:130-7.
- ²² Elovitz MA., Saunders T., Ascher-Landsberg J., Philippe: Effects of trombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**:799-804.
- ²³ Norwitz ER., Snegovskikh V., Schatz F., Foyouzi N., Rahman M., Buchwalder L., et al. Progesterone inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidual stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**196**:382.e1-382.e8.
- ²⁴ Word RA., Stull JT., Casey ML., Kamm KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women.

J Clin Invest 1993;**92**:29-37.

- ²⁵ Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA., Clark A., Simonsen SE., et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; **112**:516-23.
- ²⁶ Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER., Campbell DM., Lee AJ., et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010; **115**:1125-33.
- ²⁷ McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**:576.e1-576.e7.
- ²⁸ Shah PS, Zao J. Knowledge synthesis group of determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2009; **116**:1425-1442.
- ²⁹ Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, Morriss FH Jr. Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. *J Reprod Med* 2009; **54**:95-108.
- ³⁰ Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**:581.e1-e6.
- ³¹ DeFranco EA, Stamilio DM, Boslaugh SE, Gross GA, Muglia LJ. A short interpregnancy interval is a risk factor for preterm birth and its recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**:264.e1-e6.
- ³² Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; **103**:551-563.
- ³³ McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldmish LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; **82**:1514-1520.
- ³⁴ Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J., Bryant J., Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005; **83**(6):1650-8.
- ³⁵ Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002; **17**:945-9.
- ³⁶ Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Heinonen S. Comparison of the

-
- pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies. *Hum Reprod* 2012; **27**:1162-9.
- ³⁷ Verstraelen H, Goetgeluk S, Derom C, Vansteelandt S., Derom R., Goetghebeur E. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. *BMJ* 2005; **331**:1173.
- ³⁸ American Collage of Obstetricians and Gynecologist Comite on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, ACOG Joint Editorial Comitte. Multiple gestation:complicated twin, triplet and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; **104**:869-83.
- ³⁹ Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S., Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993;**82**:821-37.
- ⁴⁰ Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991; **78**:14-18.
- ⁴¹ Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**:423-427.
- ⁴² Donders GG., Van Calsteren K., Bellen G., Reyboruck R., Van den Boch T. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimestre of pregnancy. *BJOG* 2009; **116**:1315-24.
- ⁴³ Khader YS., Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm Barth and low Barth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; **76**:161-5.
- ⁴⁴ Smail F., Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
- ⁴⁵ Millar LK., Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;**11**(1):13-26.
- ⁴⁶ Rouse DJ., Andrews WW., Goldenberg RL., Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;**86**(1):119-23.
- ⁴⁷ Nicolle LE., Bradley S., Colgan R., Rice JC., Schaeffer A. Hooton TM et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriouria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;**40**(5):643-54.
- ⁴⁸ Lin K., Fajardo K., U.S Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence

-
- for the U.S Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;**149**(1):W20-4.
- 49 Widmer M., Gülmezoglu AM., Mignini L., Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
- 50 Bogges KA., Moss K., Murtha A. Offenbacher S., Beck JD. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens and risk of preterm birth at <35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**:954-60.
- 51 Jarjoura K., Devine PC., Perez-Delboy A., Herrera-Abreu M., D'Alton M., Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**:513-9.
- 52 Offenbacher S., Jared HL., O'Reilly PG., Wells SR., Salvi GE., Lawrence HP., et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;**3**:233-50.
- 53 Bogges KA., Moss K., Madianos P., Murtha AP., Beck J., Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of perterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**193**:1121-6.
- 54 Vergnes JN., Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**196**:135.e1.
- 55 WHO global malaria program. World malaria report 2013. France 2013. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/
- 56 Desai M., ter Kuile F.O., Nosten F, McGready R., Asamo K., Brabin B. et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:93-104.
- 57 McGready R., Lee S.J., Wiladphaingern J., Ashley E.A., Rijken M.J., Boel M. et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis* 2012;**12**:388-96.
- 58 Suguitan A.L. Jr, Leke R.G., Fouda G., Zhou A., Thuita L., Metenou S. et al. Changes in the levels of chemokines and cytokines in the placentas of women with *Plasmodium falciparum* malaria. *J infect Dis* 2003;**188**:1074-82.
- 59 Valkenburg-van den Berg AW., Sprij AJ., Dekker FW., Dörr PJ., Kanhai HH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;**88**:958-67.
- 60 Meis PJ., Goldenberg RL., Mercer B., Moawad A., Das A., McNellis D., et al. The

preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute Of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:1231-5.

- ⁶¹ Martin DH., Eschenbach DA., Cotch MF., Nugent RP., Roa AV., Klebanoff MA. Double-blind placebo-controlled treatment trial of Chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1997;**5**:10-17.
- ⁶² Mass SB., Brennan JP., Silverman N., va Hoeven KH. Association between a shift in vaginal flora in Papanicolaou smear and acute chorioamnionitis and preterm delivery. *Diagn Cytopathol* 1999; **21**(1):7-9.
- ⁶³ Ward K., Argyle V., Meade M., Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005; **106**:1235-9.
- ⁶⁴ Svensson AC., Sandin S., Cnattingius S. Reilly M., Pawitan Y. Hultman CM., et al. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630000 families. *Am J Epidemiol* 2009;**170**:1365-72.
- ⁶⁵ Genc MR., Onderdonk A., Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variations. *BJOG* 2011;**118**:154-63.
- ⁶⁶ Henriksen TB., Hedegaard M., Secher NJ., Wilcox AJ. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; **102**:198-206.
- ⁶⁷ Juhl M., Andersen PK., Olsen J. Madsen M., Jorgensen T. Nohr EA., et al. Physical exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008; **42**:674-8.
- ⁶⁸ Berghella V., Klebanoff M., McPherson C., Carey JC., Hauth J., Ernest JM., et al. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**:1277-82.
- ⁶⁹ Olsen SF., Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: a prospective cohort study. *BMJ* 2002; **324**:447-50.
- ⁷⁰ Bloomfield FH., Oliver MH., Hawkins P. Periconceptional undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in late gestation. *Endocrinology* 2004; **145**:4278-85.
- ⁷¹ Siega-Riz AM., Adair LS., Hoberl CJ. Institute of Medicine maternal weight gain recommendations and pregnancy outcome in a predominantly Hispanic population. *Obstet Gynecol* 1994; **84**:565-73.

-
- 72 Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J et al. Outcomes of maternal weight gain Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2008; **168**:1-223.
- 73 Committee to Reexamine IOM (Institute of Medicine). Pregnancy weigh guidelines. Weight gain during pregnancy. Washington (DC) National Academies Press (US);2009. ISBN-13:978-0-309-13113-1.
- 74 Kyrklund-Blomberg NB., Chattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. Am J Obstet Gynecol 1998;**179**:1051-5.
- 75 Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns Obstet Gynecol. 2009;**114** (2 Pt 1):318-25.
- 76 Ney JA., Dooley SL., Keith LG., Chasnoff IJ., Socol ML. The prevalence of substance abuse in patient with suspect preterm labor Am J Obstet Gynecol 1990;**162**:1562-5.
- 77 Spence MR., Williams R., DiGregorio GJ., McDonnell AK., Polansky M. The relationship between recent cocaine se and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991;**78**:326-9.
- 78 Almario CV., Seligman NS., Dysart KC., Berghella MD., Baxter J. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. Am J Obstet Gynecol 2009;**201**:326.e1-6.
- 79 Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. Am J Obstet Gynecol 1990;**180**:S264-S266.
- 80 Kramer MS., Lydon J., Séguin L., Goulet L., Kahn SR., McNamara H., et al. Stress Pathways to spontaneous preterm birth: the role os stressors, psychological distress an stress hormones. Am J Epidemiol 2009;**169**:1319-26.
- 81 Dole N., Savitz DA., Herts-Picciotto I., Siega-Riz AM., McMahon MJ., Buekens P. Maternal stress and preterm birth. Am J Epidemiol 2003;**157**:14-24.
- 82 Hodnett D.E., Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD000198.
- 83 Berghella V., Roman A., Daskalakis C., Ness A., Baxter J.K. Gestational age at cervical measurement and incidence of preterm birth. Obstet Gynecol 2007;**110**:311-7.

-
- 84 Mella M.T., Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;**33**:317-24.
- 85 Iams J.D. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.*2003;**101**(2):402-12.
- 86 Crane J.M., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;**31**:579-87.
- 87 Honest H., Bachmann L.M., Coomarasamy A., Gupta J.K., Kleijnen J., Khan K.S. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;**22**:305-22.
- 88 Bergelin I., Valentin L. Patterns of normal change in cervical length and width during pregnancy in nulliparous women: a prospective, longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;**18**:217-22.
- 89 Gramellini D., Fieni S. Molina E., Berretta R., Vadora E. Transvaginal sonographic cervical changes during normal pregnancy. *J Ultrasound Med* 2002;**21**:227-32.
- 90 Naim A., Heberman S., Burgess T., Navizedeh N., Minkoff H. Changes in cervical length and the risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:887-9.
- 91 Brieger G.M., Ning X., Dawkins R., Ying KQ., Weng C., Chang AM. Transvaginal sonographic assessment of cervical dynamics during the third trimester of normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;**76**:118-22.
- 92 Danti L., Palai N., Ravelli V., Lojacono A., Tanzi P. and Bianchi UA. Ultrasonography of the uterine cervix pregnancy. Curve of normality in a longitudinal and cross-sectional study. *Minerva Ginecol* 1998;**50**(10):397-404.
- 93 Crispi F., Llurba E., Predrero C., Carreras E., Higuera T., Gratacós E. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española *Prog Obstet Ginecol* 2004;**47**(6):264-71.
- 94 Goldenberg R.L., Iams J.D., Miodovnik M., Van Dorsten J.P., Thurnau G., Bottoms S. et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:1047-53.
- 95 Iams J.D, Goldenberg M.D., Meis P.J., Brian M., Mercer B.M, Moawad 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.

- ⁹⁶ Owen J., Yost N., Berghella V., Thom E., Swain M., Dildy GA., et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;**286**:1340-8.
- ⁹⁷ Airoidi J., Berghella V., Sehdev H., Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:553-6.
- ⁹⁸ Iams J.D., Johnson F.F, Sonek J., Sachs L., Gebauer C., Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet* 1995;**172**:1097-103.
- ⁹⁹ da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**188**:419-24.
- ¹⁰⁰ Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor MD., O'Brien JM., Cetingoz E., et al. Vaginal progesterone in women with asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;**206**:124-e1.
- ¹⁰¹ Newman RB., Goldenberg R.L., Iams J.D. Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008;**112**:508-15.
- ¹⁰² Arbyn M., Kyrgiou M., Simoons C., Raifu A.O., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;**337**:a1284.
- ¹⁰³ Werner C.L., Lo J.Y., Heffernan T., Griffith W., McIntire D., Ikeno K.J. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;**115**:605-8.
- ¹⁰⁴ Ortoft G., Henriksen T., Hansen E., Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;**117**:258-67.
- ¹⁰⁵ Noehr B., Jensen A., Frederiksen K., Tabor A., Kjaer S.K. Depth of cervical cone

-
- removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;**114**:1232-8.
- ¹⁰⁶ Zeisler H., Joura E.A., Bancher-Todesca D., Hanzal E., Gitsch G. Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. *J Reprod Med* 1997;**42**:390-392
- ¹⁰⁷ Heinonen P. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril* 1997;**68**:224-30.
- ¹⁰⁸ Cooney M.J., Benson C.B., Doubilet P.M. Outcome of pregnancies in women with uterine duplication anomalies. *J Clin Ultrasound* 1998;**26**(1):3-6.
- ¹⁰⁹ Prospt A.M., Hill J.A. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;**18**:341-50.
- ¹¹⁰ Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:21-5.
- ¹¹¹ Bortoli A., Saibeni S., Tatarella M., Prada A., Beretta L., Rivolta R. et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;**22**:542-9.
- ¹¹² Xiong X., Buekens P., Alexander S. Demianczuk N., Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000; **17**:137-46.
- ¹¹³ Scholl T.O., Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000;**130**(2S Suppl):443S-447S.
- ¹¹⁴ Morken N.H., Källen K., Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**:154-61.
- ¹¹⁵ Purisch S.E., DeFranco E.A., Muglia L.J., Odibo A.O., Stamilio D.M. Preterm Birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**:287.e1-287.e8.
- ¹¹⁶ Zeitlin J., Ancel P.Y. Larroque B., Kaminski M. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet* 2004; **190**:1322-5.
- ¹¹⁷ Basso O., Olsen J., Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol* 1999;**28**:695-700.
- ¹¹⁸ Smith G.C., Wood A.M., Pell J.P., Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet* 2005;**366**:2107-11.
- ¹¹⁹ Chao T.T., Bloom S.L., Mitchell J.S., McIntire D.D, Leveno K.J. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol* 2011;**118**(6):1301-8.

-
- ¹²⁰ Glanc P., Andreotti R.F., Lee S.I, Dejesus Allison S.O., Bennett G.L., Brown D.L., et al. ACR Appropriateness Criteria® assessment of gravid cervix. *Ultrasound Q* 2011;**27**:275-80.
- ¹²¹ Hernandez-Andrade E., Romero R., Ahn H., Hussein Y., Yeo L., Korzeniewski S., Chaiwoapongsa T. et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;**25**(9):1682-9.
- ¹²² Berghella V., Talucci M., Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;**21**:140-4.
- ¹²³ Ludmir J. Sonographic detection of cervical incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1988;**31**:101-109.
- ¹²⁴ The Fetal Medicine Foundation. Online Education. 2014. Disponible en: www.fetalmedicine.com/fmf/online-educations/05-cervical-assessment/
- ¹²⁵ Tsoi E., Fuchs I.B., Rane S., Geerts L., Nicolaides K.H. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;**25**:353-6.
- ¹²⁶ Fuchs I.B., Tsoi E., Henrich W., Dudenhausen J.W., Nicolaides K.H. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in twin pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**:42-5.
- ¹²⁷ Sotiriadis A., Papatheodorou S., Kavvadias A., Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;**35**:54-64.
- ¹²⁸ Palacio M., Sanin-Blair J., Sánchez M., Crispi F., Gómez O., Carreras E. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**29**(4):421-6.
- ¹²⁹ Kusanovic J.P., Espinoza J., Romero R., Goncalves L.F., Nien J.K., Soto E., et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid “sludge” in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**:706-14.
- ¹³⁰ Romero R., Kusanovic J.P., Espinoza J., Gotsch F., Nhan-Chang C.L, Erez O., et al. What is amniotic fluid “sludge”? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**(5):793-8.
- ¹³¹ Berghella V., Owen J., MacPherson C., Yost N., Swain M., Dildy G.A., et al. Natural

-
- history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:863-9.
- ¹³² Lockwood C.J., Dudenhausen J.W. New approaches to the prediction of preterm delivery. *J Perinat Med* 1993;**21**:441-52.
- ¹³³ McKenna D.S., Cheng K., Iams J.D. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *J Reprod Med* 1999;**44**:796-800.
- ¹³⁴ Sanchez-Ramos L., Delke I., Zamora J., Kaunitz A.M. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;**114**:631-40.
- ¹³⁵ Lockwood C.J. Predicting premature delivery—no easy task. *N Engl J Med* 2002;**346**:282-4.
- ¹³⁶ Gómez R., Romero R., Medina L., Nien J.K., Chaiworapongsa T., Carstens M., et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;**192**(2):350-9.
- ¹³⁷ Conde-Agudelo A., Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;**23**(12):1365-76.
- ¹³⁸ Keeler S.M., Roman A.S., Coletta J.M., Kiefer D.G., Feuerman M., et al. Fetal fibronectin testing in patients with short cervix in the midtrimester: can it identify optimal candidates for ultrasound-indicated cerclage? *Am J Obstet Gynecol* 2009;**200**:158.e1-158.e6.
- ¹³⁹ Gómez R., Romero R., Nien J.K., Chaiworapongsa T., Medina L., Kim Y.M., et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**(3):678-89.
- ¹⁴⁰ King J.F., Grant A., Keirse M.J., Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;**95**:211-22.
- ¹⁴¹ McPheeters M.L., Miller W.C., Hartmann K.E., Savitz D.A., Kaufman J.S., Garrett J.M., et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:1325-30.
- ¹⁴² Sosa C., Althabe F., Belizán J., Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1);CD003581.
- ¹⁴³ Crowther C.A. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane*

Database Syst Rec 2001; CD000110.

- 144 Yost N.P., Bloom S.L., McIntire D.D., Leveno K.J. Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:14-8.
- 145 Hass D.M., Imperiale T.F., Kirkpatrick P. R Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;**113**:585-94.
- 146 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (RCOG) Green-top Guideline No.1b. Tocolysis for women in preterm labour. 2011.
- 147 Gómez R., Romero R., Edwin S.S, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:135-76.
- 148 Guinn D., King A., Wheeler M., Sullivan L. Utility of amniocentesis in afebrile women with preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001;**97**(4 Suppl 1):S47-S48.
- 149 Ingemarsson I. Tocolytic therapy and clinical experience. Combination therapy *BJOG* 2005;**112** (Suppl 1):89-93.
- 150 Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007; **357**:477-87.
- 151 Thornton JG. The quality of randomised trials of tocolysis. *BJOG* 2006; **113**(Suppl 3):93-5.
- 152 Goldenberg R.L.The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:1020-37.
- 153 Macones G.A., Bader T.J., Asch D.A. Optimising maternal-fetal outcomes in preterm labour: a decision analysis. *Br J obstet Gynaecol* 1998;**105**:541-50.
- 154 Myers E.R., Alvarez J,G., Richardson D,K,, Ludmir J. Cost-effectiveness of fetal lung maturity testing in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997; **90**:824-9.
- 155 Yoon B. H. Park C.W., Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003;**110** Suppl 20:124-7.
- 156 Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;**50**:515-25.
- 157 Report on the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH Pub No.95-3784, November 1994.
- 158 Vidaeff A.C., Ramin S.M., Gilstrap L.C., Alcom J.L. In vitro quantification of

-
- dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J. Matern Fetal Neonatal Med* 2004;**15**:155-9.
- ¹⁵⁹ Walfisch A., Halack M., Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risk and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:491-7.
- ¹⁶⁰ Norberg H., Stalnacke J., Diaz Heijtz R., Smedler AC., Nyman M., Forssberg H. et al. Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatr* 2011;**100**:364-9.
- ¹⁶¹ Crowther C.A., McKinlay C.J., Middleton P., Harding J.E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*.2011;**15**(6):CD003935.
- ¹⁶² Asztalos E., Murphy K., Hannah ME., Willan A., Matthews A., Ohlsson A., et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MAC-5). *JAMA Pediatr*. 2013;**167**(12):1102-10.
- ¹⁶³ Marret S., Doyle L.W., Crowther T. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;**12**:311-7.
- ¹⁶⁴ King J., Flenady V. Prophylactic antibiotic for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4; CD000246.
- ¹⁶⁵ Flenady V., Hawley G., Stock M., Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotic for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;**12**:CD000246.
- ¹⁶⁶ American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol*. 2011;**117**(4):1019-27.
- ¹⁶⁷ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012. Protocolo SEGO. Madrid 2012.
- ¹⁶⁸ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Amenaza del parto pretérmino. Protocolo SEGO. Madrid 2012.
- ¹⁶⁹ Mozurkewich E.L., Luke B., Avni M., Wolf F.M. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;**95**(4):623-35.
- ¹⁷⁰ Sánchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Gaudier F.L., Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**181**(2):484-90.

-
- 171 Gaunekar N.N., Crowther C.A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*.2004(3):CD004071.
- 172 Papatsonis ., Flenady V., Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for Inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD005938.
- 173 Borna S., Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomisd controlled trial. *Aut N Z J Obstet Gynecol* 2008;**48**:58-63.
- 174 Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2006 period linked Birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2010; **58**(17):1-31.
- 175 Stoll B.J., Hanse N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C et al. Neonatal outcomes of extremly preterm infants from the NICHD Neonatal research Network. *Pediatrics* 2010;**126**:443-56.
- 176 Swamy G.K., Ostbye T., Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;**299**:1429- 36.
- 177 Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from 2010 period linked Birth/Infant Deatg Data Set. *Natl Vital Stat Rep* 2013;**62**(8): 1-33.
- 178 Field D.J., Dorling J.S., Manktelow B.N., Draper E.S. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008;**336**:1221-23.
- 179 Altman M., Vanpée M., Cnattingius S., Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr* 2011;**158**(2):239-44.e1.
- 180 Rudolph A.M. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970; **41**:343-59.
- 181 Clyman R.I., Mauray F, Roman C, Rudolph A., Heyman M.A. Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in fetal and neonatal lambs. *J Pediatr* 1980; **97**:455-61.
- 182 Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D., Kawabori I., Peralman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 1981; **98**:443-8.
- 183 Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S., Ramaciotti C., Rosenfeld C.R. Prevalence of

-
- spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; **117**:1113-21.
- 184 Barrington K.J. Low blood pressure in extremely preterm infants: does treatment affect outcome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;**96**:F316-F317.
- 185 Logan J.W., O'Shea T.M., Allred E.N., Laughon M.M., Bose C.L., Dammann O., et al. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*2011;**96**:F321-8.
- 186 Osborn D.A., Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4);CD002055.
- 187 Ibrahim H., Sinha I.P., Subhedar N.V. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(12);CD003662.
- 188 Hallman M., Peltoniemi O., Saarela T. Early neonatal hydrocortisone: study rather than treat. *Pediatrics* 2006;**118**:2540-2.
- 189 Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer E.A., Phelps D.L., Quintos M. et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; **116**:15-23.
- 190 Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; **214**:131-5.
- 191 Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps D.L., Philips C.L., Schaffer D.E., et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; **98**:1628-40.
- 192 Stoll B.J., Hansen N.I., Fanaroff A.A., Wright LL., Carlo WA:, Ehrenkranz RA. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;**110**:285-91.
- 193 Boyle E.M., Poulsen G., Field D.J., Kurinczuk J., Wolke D., Alfirevic Z. et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;**344**:e896.
- 194 Allen M.C. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008;**21**:123-8.
- 195 Aarnoudse-Moens C-S, Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J.B., Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009;**124**:717-28.

- 196 Kiechl-Kohlendorfer U., Ralser E., Pupo Peglow U., Reiter G., Trawöger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factors profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr* 2009;**98**:792-6.
- 197 Wood NS., Marlow N., Costeloe K., Gibson AT., Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**(6):378-84.
- 198 Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., André M., Arnaud C. et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the APIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;**371**(9615):813-20.
- 199 Potijk M.R., de Winter A.F., Bos AF., Kerstjens JM., Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child* 2012;**97**(2):112-7.
- 200 Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Boyle M., Pinelli J, Paneth N., et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA* 2006;**295**(6):667-75.
- 201 Hovi P., Andersson S., Eriksson JG., Järvenpää AL., Strang-Karlsson S., Mäkitie O., et al. Glucosa regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007;**356**(20):2053-63.
- 202 Kerkhof G.F., Breukhoven P.E., Leunissen R.W., Willemsen RH., Hokken-Koelega AC. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr* 2012;**161**(3):390-6.
- 203 Swamy G.K., Ostbye T., Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;**299**:1429-36.
- 204 Lindström K., Winbladh B., Haglund B., Hjern A., Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007;**120**:70-7.
- 205 Mangham L.J., Petrou S., Doyle L.W., Draper ES., Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009;**123**(2):e312-27.
- 206 Norwitz E.R., Robinson J.N., Challis J.R. The control of labor. *N Engl J Med* 1999;**341**:660-6.
- 207 Luo G., Abrahams V.M., Tadesse S., Funai E.F., Hodgson E.J., Gao J., et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: A novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth.

-
- Reprod. Sci 2010;**17**:532-9.
- 208 Likis FE., Andrews JC., Woodworth AL., Vélez Edwards DR., Jerome R., Fonnesebeck CJ. et al. Progestagens for Prevention of Preterm Birth. Comparative Effectiveness Review No.74 (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No.290-2007-10065-I). AHRQ Publication No.12-EHC105-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare. Research and Quality. September 2012. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
- 209 Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;**40**:257-26.
- 210 O'Brien JM., Adair CD., Lewis DF., Hall DR., DeFrancoEA., Fusey S., et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**(5):687-96.
- 211 DeFranco EA., O'Brien JM., Adair CD., Lewis DF., Hall DR., Fusey S., et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**:697-705.
- 212 Rozenberg P., Chauveaud A., Deruelle P., Capelle M., Winer N., Desbeière R., et al. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;**206**(3):206.e1-9.
- 213 Northen AT., Norman GS., Anderson K., Moseley L., Divito M., Cotroneo M. et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;**110**(4):865-72.
- 214 Manuck TA., Lai Y., Meis PJ., Dombrowski MP., Sibai B., Spong C., et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2011;**205**(2):135.e1-9.
- 215 Iams J.D., Cebrik D., Lynch C., Behrendt N., Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;**205**(2):130.e1-6.
- 216 Dor J, Shalev J, Mashiach S, Blankenstein J, Serr DM. Elective cervical suture of

-
- twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;**13**:55–60.
- 217 Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, Renaud R, Papiernik E. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;**91**:731–5.
- 218 Rush RW, Isaacs S, McPherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk for preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;**91**:724–30.
- 219 Fuchs F., Senat M., Gervaise A., Deffieux X., Faivre E., Frydman R., et al. Cervical cerclage in 2008. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;**36**(11):1074-83.
- 220 Iams J.D., Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *AJOG* 2010;**203**(2):89-100.
- 221 Pereira L., Cotter A., Gómez R., Berghella V., Prasertcharoensuk W., Rasanen J., et al. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7)weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**197**(5):483.e1-8.
- 222 Aoki S., Ohnuma E., Kurasawa, Okuda M., Takahashi T. and Hirahara F. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;**40**(2):381-6.
- 223 Roman A., Saltzman D., Fox N., Klauser CK., Istwans N., Rhea D., et al. Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2013;**30**(9):751-4.
- 224 Berghella V., Rafael T.J., Szychowski J.M., 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**(3):663-71.
- 225 Abdel-Aleem H., Shaaban O., Abdel-Aleem M. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007873.
- 226 Arabian B., Halbesma J.R., 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.

-
- 227 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;**379**(9828):1800-6.
- 228 Alfiveric Z., Owen J., Carreras E., Sharp A., Szychowskis 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.
- 229 Randomized study of pessary versus standard management in woman with increased chance of premature birth. *Clinical Trials*: NCT00735137. Sponsor: King's College Hospital NHS Trust.
- 230 Berkowitz G.S., Papiernik E. Working conditions, maternity legislation, and preterm birth. *Semin Perinatol* 1995;**19**:272-8.
- 231 Villar J., Gülmezoglu A.M., de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth : an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv* 1998;**53**:575-85.
- 232 Martin D.H., Eschenbach D.A., Cotch M.F., Nugent RP., Rao AV., Klebanoff MA., et al. Double-Blind Placebo-Controlled Treatment Trial of Chlamydia trachomatis Endocervical Infections in Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;**5**:10 - 17.
- 233 Klebanoff MA., Carey C., Hillier JC., Nugent RP., Thom EA., Ernest JM., et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;**345**(7):487-93.
- 234 Offenbacher S., Beck J.D., Jared H.L., Mauriello SM., Mendoza LC., Couper DJ., et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;**114**(3):551-9.
- 235 Sciscione A.C. Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;**202**:232.e1-5.
- 236 Goldenberg R.L., Mwath A., Read JS., Adeniyi-Jones S., Sinkala M., Msmanga G., et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;**194**(3):650-61.
- 237 Celik E., To M., Gajewska K., Smith GC., Nicolaidis KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm delivery: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*

2008;**31**:549-54.

- 238 Mowa C.N., Jesmin S., Sakuma I., Usip H., Togahi M., Hattori Y. et al
Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix
over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J*
Histochem Cytochem, 2004;**52**:1665-74.
- 239 Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological
angiogenesis. *Am J Physiol* 2001;**280**:C1358-66.
- 240 Kupesic S. The present and future role of three-dimensional ultrasound in assisted
conception. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001;**18**(3):191-4.
- 241 Jayapraksan K., Walker JS., Johnson IR., Raine-Fenning NJ. The interobserver
reliability of off-line astral follicle counts made from stored three-dimensional
ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques.
Ultrasound Obstet Gynecol, 2007;**29**(3):335-41.
- 242 Alcázar J.L., Rodríguez D. Three-Dimensional Power Doppler vascular sonographic
sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses.
J Ultrasound Med 2009;**28**:275-81.
- 243 Raine-Fenning N.J., Clewes JS., Kendall NR., Bunkheila AK., Campbell BK.,
Johnson IR. The interobserver reliability and validity on volume calculation from
three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet*
Gynecol 2003;**21**(3):283-91.
- 244 Riccabona M., Nelson TR., Pretorius DH., Davidson TE. Distance and volume
measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*
1995;**14**(2):881-6.
- 245 Raine-Fenning NJ., Campbell BK., Clewes JS., Kendall NR., Johnson IR. The
reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the
semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion.
Ultrasound Obstet Gynecol, 2003;**22**(6):633-9.
- 246 Testa AC., Mansueto D., Lorusso D., Fruscella E., Basso D., Scambia G., et al.
Angiographic power 3-dimensional quantitative analysis in gynecologic solid
tumors: feasibility and reproducibility. *J Ultrasound Med*.2004;**23**(6):821-8.
- 247 Guimaraes Filho HA., da Costa LL., Araujo Júnior E., Pires CR., Nardoza LM.,
Mattar R. XI VOCAL (eXtended Imaging VOCAL): a new modality for three-
dimensional sonographic volumen measurement. *Arch Gynecol Obstet*

2007;**276**:95-7.

- 248 Raine-Fenning N., Jayapraksan K., Clewes J., Joergner I., Bonaki SD., Chamberlain S., et al. SonoAVC: a novel method of automatic volume calculation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;**31**(6):691-6.
- 249 Geomini P.M., Kluivers KB., Moret E., Bremer GL., Kruitwagen RF., Mol BW. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2006;**108**(5):1167-75.
- 250 Kyei-Mensah A., Zaidi J., Pittrof R., Shaker A., Campbell S., Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril* 1996;**65**(2):371-6.
- 251 Nelson TR., Pretorius DH., Hull A., Riccabona M., Sklansky MS., James G. Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**16**(4):374-83.
- 252 Taylor KJ., Ramos I., Carter D., Morse SS., Snower D., Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology*, 1988;**166**:57-62.
- 253 Ritchie C.J., Edwards WS., Mack LA., Cyr DR., Kim Y. Three-dimensional ultrasonic angiography using power-mode Doppler. *Ultrasound Med Biol*, 1996;**22**(3):277-86.
- 254 McSweeney J.E., Cosgrove D.O., Arenson J. Colour Doppler energy (power) mode ultrasound. *Clin Radiol* 1996. **51**(6):387-90.
- 255 Kurjak A., Kupesic S., Sparac V., Kosuta D. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**16**(4):365-71.
- 256 Alcázar J.L., Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**(3):807-12.
- 257 Guerreiro S., Ajosa S., Piras S., Gerada M., Floris S., Garau N., et al. Three-dimensional quantification of tumor vascularity as a tertiary test after B-mode and power Doppler evaluation for detection of ovarian cancer. *J Ultrasound Med* 2007;**26**(10):1271-8.
- 258 Czerkierdowski A., Smolen A., Bednarek W., Kotarski J. Three dimensional sonography and 3D power angiography in differentiation of adnexal tumors. *Ginekol Pol* 2002;**73**(11):1061-70.

-
- 259 Pomorski M., Zimmer M., Florjanski J., Michniewicz J., Wiatrowski A., Fuchs T et al. Comparative análisis of placental vasculature and placental volumen in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional power Doppler. *Arch Gynecol Obstet.*2012;**285**(2):331-7.
- 260 Guiot C., Gaglioti P., Oberto M., Piccoli E., Rosato R., Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;**31**(2):171-6.
- 261 Odibo A., Goetzinger K., Huster K., Christiansen J., Odibo L., Tuuli M. Placental volumen and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011;**32**(3):230-4.
- 262 Pairleitner H., Steiner H., Hasenoehrl G., Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**14**:139-43.
- 263 Alcázar J.L. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;**32**(4):485-7.
- 264 Alcázar J.L., Rodríguez D., Royo P., Galván R., Ajossa S., Guerriero S. Intraobserver and Interobserver reproducibility of 3-Dimensional power Doppler vascular indices in assessment of solid and cystic-solid adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2008;**27**:1-6.
- 265 Jokubkiene, L., Sladkevicius P., Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**(2):215-25.
- 266 Raine-Fenning NJ., Nordin NM., Ramnarine KV., Campbell BK., Clewes JS., Perkins A., et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2008;**32**(4):551-9.
- 267 Schulten-Wijman MJ. Struijk PC., Brezinka C., De Jong N., Steegers EA. Evaluation of volumen vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;**32**(4):560-4.
- 268 Alcázar J.,L., Mercé L.T., García Manero M. Three-dimensional power Doppler data acquisition within the female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**23**(5):501-8.

-
- 269 Jansson T., Hernandez-Andrade E., Lingman G., Marsal K. Estimation of fractional moving blood volume in fetal lung using Power Doppler ultrasound: methodological aspects. *Ultrasound Med Biol* 2003;**29**:1551-9.
- 270 Ierullo A.M., Fernandez S., Palaco M., Gratacós E. Hernandez-Andrade E. Cervical blood perfusion assessed using power Doppler-derived estimation of fractional moving blood volume: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;**38**:57-61.
- 271 Raine-Fenning N.J., Nordin N.M., Rammarine K.V., Campbell B.K., Clewes J.S., Perkins A., et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;**32**:540-50.
- 272 Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Three-dimensional power Doppler Ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandine in prolonged pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005;**24**:933-9.
- 273 De Diego R., Cabré S., Sabrià J., Espinosa M., Laila J.M. Use of the 3D power Doppler ultrasound and VOCAL in cervix for labor induction in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;**34**(Suppl.1):62-3.
- 274 Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E., Valentin L. Reference data representative of normal findings at three-dimensional power Doppler ultrasound examination of the cervix from 17 to 41 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;**28**:761-7.
- 275 Mercé L.T. Teoría y práctica de la ecografía y angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología. Manual MISUS, Habe Editor.2006. Madrid. p.188- 9.
- 276 Kratochwil A., Lee A., Schoisswohl A. Networking of three dimensional sonography volume data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;**16**(4):335-40.
- 277 Bricker L., García J., Henderson J., Mugford M., Neilson J., Roberts T., et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's view. *Health technology assessment* 2000;**4**(16):1-193.
- 278 Park IY., Kwon JY., Hong SC., Choi HM., Kwon HS., Won HS., et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol* 2011;**37**(7):1039-45.

-
- ²⁷⁹ Jo Y., Lee G., Jang D, Kim S., Lee Y. Clinical efficacy of cervical length and volume for predictions of labor onset in VBAC candidates *Int J Med Sci* 2012;**9**(9):738-42.
- ²⁸⁰ Kim J., Kim H, Hahn M. Jeon HJ., Cho GJ., Hong SC., et al. Three-dimensional volumetric gray-scale uterine cervix histogram prediction of days to delivery in full term pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.*2013;**56**(5):312-9.
- ²⁸¹ Basgul A., Kavac Z., Bakiri N., Gokaslan H. Three-dimensional ultrasound power Doppler assessment of the cervix comparison between nulliparas and multiparas. *J Perinat Med* 2007;**35**(1):48-50.

ANEXO 1: LISTADO TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Recomendaciones en la ganancia de peso durante la gestación según índice de masa (IMC) pregestacional.

Tabla 2: Media y percentiles 5 y 95 de la longitud cervical en gestaciones únicas según edad gestacional (medidas en mm).

Tabla 3: Media y percentiles 5 y 95 de la longitud cervical en gestaciones gemelares según edad gestacional (medidas en mm).

Tabla 4: Incremento del RR (riesgo relativo) para parto prematuro según longitud cervical a las 24 SG en mujeres gestantes de bajo riesgo.

Tabla 5: Tasa de parto en las primeras 48h, 7 días y antes de la semana 35 de gestación en función de la longitud cervical.

Tabla 6: Tratamientos tocolíticos actuales a considerar.

Tabla 7: Tratamiento prenatal con corticoides.

Tabla 8: Uso del sulfato de magnesio en la neuroprotección fetal.

Tabla 9: Tasa de mortalidad infantil según edad gestacional al nacimiento.

Tabla 10: Incidencia de retinopatía asociada a prematuridad en función de la edad gestacional al nacimiento.

Tabla 11: Edad gestacional media al ingreso.

Tabla 12: Estudio de homogeneidad entre pacientes ingresados por APP y finalización de la gestación de forma prematura y aquellas con finalización a término.

Tabla 13: Características ecográficas de las pacientes ingresadas por amenaza de parto prematuro.

Tabla 14: Comparación de las variables ecográficas en las pacientes ingresadas por APP.

Tabla 15: Prueba de correlaciones de Pearson para las variables ecográficas de las pacientes ingresadas por APP.

Tabla 16: Características pacientes del grupo control.

Tabla 17: Estudio homogeneidad de los grupos control y APP.

Tabla 18: Comparación entre las variables ecográficas del grupo control y APP.

Tabla 19: Estudio de homogeneidad para variables clínicas entre pacientes ingresados por APP y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional.

Tabla 20: Comparación de las variables ecográficas entre pacientes ingresados por APP y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional.

Tabla 21: Comparación de las variables ecográficas entre pacientes ingresados por APP que finalizan la gestación a término (grupo 1) y pacientes control con cérvix corto para edad gestacional (grupo 2).

Tabla 22: Distribución de las pacientes control según edad gestacional y paridad.

Tabla 23: Valores de longitud cervical (LC) y FI correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

Tabla 24: Valores de Volumen cervical, VI y VFI en primíparas correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

Tabla 25: Valores de Volumen cervical (Vol), VI y VFI en múltiparas correspondientes a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 en la población control.

Tabla 26: Puntos de corte de VI, FI y VFI (marcados en negrita).

Tabla 27: Bondad de los puntos de corte establecidos.

Tabla 28: Valoración de la potencia de VI y VFI.

Tabla 29: Valoración de la potencia de VI y VFI en primíparas.

Figura 1: Tasa de prematuridad en Catalunya 1993-2010.

Figura 2: Papel de la hormona corticotropina en el parto.

Figura 3: Papel de la CRH en la patogénesis del parto prematuro.

Figura 4: Relación entre la respuesta inflamatoria y prematuridad.

Figura 5: Relación entre la fisiopatología de la hemorragia y la prematuridad.

Figura 6: Relación entre edad gestacional y longitud cervical en gestaciones únicas (blanco) y gestaciones gemelares (cuadro gris).

Figura 7: Curvas de normalidad de longitud cervical en gestaciones únicas (izquierda) y gemelares (derecha) en población española según semanas de gestación.

Figura 8: Probabilidad estimada de parto prematuro <35 SG según Análisis de regresión logística (línea discontinua) y observada (línea sólida) según longitud cervical medida por ecografía transvaginal medida a las 24 semanas.

Figura 9: Distribución de los individuos según percentiles de la longitud cervical medida por ecografía transvaginal a las 24 semanas (línea continua) y riesgo relativo de parto prematuro (<35 SG) según percentiles de longitud cervical (barras).

Figura 10: Delimitación canal endocervical en la medición de la longitud cervical en ecografía transvaginal.

Figura 11: Labios anterior y posterior de cérvix identificados durante la medición ecográfica de la longitud cervical.

Figura 12: Delimitación del canal cervical en caso de aparición de *funneling*.

Figura 13: Medición de la longitud cervical en cérvix con forma curvada.

Figura 14: Tasa de parto en las primeras 48 horas (barra blanca), 7 días (barra gris) y <35 semanas de gestación (barra negra) según longitud cervical.

Figura 15: Tasa de parto en los primeros 7 días tras el diagnóstico de APP según longitud

cervical en gestaciones gemelares (barras blancas) y en gestaciones únicas (barras negras).

Figura 16: Presencia de *Sludge* cervical.

Figura 17: Medición ecográfica del cérvix en presencia de *funneling*.

Figura 18: Reconstrucción 3D de la vascularización cervical.

Figura 19: Ductus arterioso persistente.

Figura 20: Circulación fetal: el rojo muestra la sangre altamente oxigenada proveniente de la placenta; el color lila muestra la sangre moderadamente oxigenada mientras que el color azul representa la sangre con pobre contenido en oxígeno.

Figura 21: Cerclaje cervical según técnica de Shirodkar.

Figura 22: Cerclaje cervical según técnica de McDonald.

Figura 23: Pesario cervical.

Figura 24: Calculadora de riesgo de prematuridad elaborada por la *Fetal Medicine Foundation*.

Figura 25: Propuesta de manejo de la paciente con riesgo de desarrollar APP.

Figura 26: Niveles de los factores angiogénicos VEGF, Flt-1, KDR, ON medidos mediante *Western blot* en diferentes días de gestación y tras 2 días de parto en ratas.

Figura 27: Relación entre VI medido mediante 3DPD y edad gestacional.

Figura 28: Relación entre FI medido mediante 3DPD y edad gestacional.

Figura 29: Relación entre VFI medido mediante 3DPD y edad gestacional.

Figura 30: Secciones ecográficas en estudio cervical con la adquisición en 3DPD. Cada sección delimita de forma manual el límite cervical hasta completar los 180°.

Figura 31: Reconstrucción automática en 3D y cálculo del Volumen cervical tras secciones ecográficas realizadas anteriormente.

Figura 32: Histograma de la representación 4D View con los datos de las variables vasculares VI, FI y VFI calculados de forma automática.

Figura 33: Diagrama de flujo de pacientes a estudio.

Figura 34: Pacientes con APP ingresados por semanas de gestación.

Figura 35: a) Distribución longitud cervical según finalización de la gestación; b) Distribución volumen cervical según finalización de la gestación; c) Distribución VI según finalización de la gestación; d) Distribución FI según finalización de la gestación; e) Distribución VFI según finalización de la gestación.

Figura 36: Distribución de la longitud cervical según semanas de gestación.

Figura 37: Distribución del Volumen cervical según semanas de gestación.

Figura 38: Distribución del VI según semanas de gestación.

Figura 39: Distribución del FI según semanas de gestación.

Figura 40: Distribución del VFI según semanas de gestación.

Figura 41: Distribución de la longitud cervical según semanas de gestación y paridad.

Figura 42: Distribución de la longitud cervical media según semanas de gestación y paridad.

Figura 43: Distribución del Volumen cervical según semanas de gestación y paridad.

Figura 44: Distribución del Volumen cervical medio según semanas de gestación y paridad.

Figura 45: Distribución de VI según semanas de gestación y paridad.

Figura 46: Distribución de VI medio según semanas de gestación y paridad.

Figura 47: Distribución de FI según semanas de gestación y paridad.

Figura 48: Distribución de FI medio según semanas de gestación y paridad.

Figura 49: Distribución de VFI según semanas de gestación y paridad.

Figura 50: Distribución de VFI medio según semanas de gestación y paridad.

Figura 51: Distribución de los valores del grupo caso según la longitud cervical.

Figura 52: Distribución de los valores de las pacientes del grupo caso según FI.

Figura 53: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según volumen cervical.

Figura 54: Distribución de los valores de las pacientes multíparas del grupo caso según volumen cervical.

Figura 55: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según VI.

Figura 56: Distribución de los valores de las pacientes multíparas del grupo caso según VI.

Figura 57: Distribución de los valores de las pacientes primíparas del grupo caso según VFI.

Figura 58: Distribución de los valores de las pacientes multíparas del grupo caso según VFI.

Figura 59: Curva ROC para VI, FI y VFI. Los puntos marcados corresponden al valor de los puntos de corte anteriormente mencionados.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO GRUPO APP

VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL ECOGRÁFICA EN LAS PACIENTES INGRESADAS POR AMENAZA DE PARTO PRETEÉRMINO (APP)

Diversos estudios han demostrado que el cuerpo de una gestante sufre un proceso de preparación para el parto que implica diversos sistemas y órganos. Uno de ellos es el útero y, más concretamente, el cérvix. Este órgano aumenta el número de vasos sanguíneos en previsión del parto. Podríamos inferir que las pacientes que ingresan con el diagnóstico de AP tienen un mayor número de vasos sanguíneos cervicales.

Hoy en día, gracias a los tratamientos actuales, muchas de estas pacientes consiguen controlar sus síntomas y llegar hasta el final de la gestación, pero no todas lo logran. El objetivo de el presente estudio es determinar si este aumento progresivo del número de vasos sanguíneos puede ser calculado de forma ecográfica en las pacientes ingresadas por APP. De esta manera se pretende intentar predecir cual de las pacientes ingresadas conseguirán finalizar la gestación a término y cuáles lo harán de forma prematura.

Si nos otorga su consentimiento para participar en dicho estudio a usted, a lo largo de la ecografía de control, con exploración transvaginal, que se realiza a todas las pacientes afectadas de APP durante su ingreso, se le aplicará el estudio Doppler. Esta prueba tan solo representa 30 segundos más de exploración y no supone ningún riesgo ni para usted ni su hijo.

Por nuestra parte, de los datos obtenidos de usted y el resto de mujeres incluidas en el estudio podremos determinar la utilidad de la aplicación de esta prueba en todas las mujeres ingresadas por APP.

Sus datos serán usados siempre de forma anónima y absolutamente confidencial de forma que únicamente los miembros médicos autorizados dispondrán de acceso a la información obtenida.

Yo,he leído la hoja de información que se me ha entregado; he podido realizar todas las preguntas sobre el posible beneficio e inconvenientes de participar en este estudio, he resuelto las dudas que se me han originado y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He sido informada por el Dr./Dra.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento, sin haber de dar explicaciones y sin que ello repercuta en mi seguimiento y curas médicas.

Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues, .../.../2011

Firma
(nombre de la paciente)

Firma
(nombre del médico responsable)

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO GRUPO CONTROL

VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN CERVICAL ECOGRÁFICA EN LAS AMENAZAS DE PARTO PRETÉRMINO. PACIENTES CONTROL

Diversos estudios han demostrado que el cuerpo de una gestante sufre un proceso de preparación para el parto que implica diversos sistemas y órganos. Uno de ellos es el útero y, más concretamente, el cérvix. Este órgano aumenta el número de vasos sanguíneos en previsión del parto. Podríamos inferir que las pacientes que ingresan con el diagnóstico de AP tienen un mayor número de vasos sanguíneos cervicales.

Hoy en día, gracias a los tratamientos actuales, muchas de estas pacientes consiguen controlar sus síntomas y llegar hasta el final de la gestación, pero no todas lo logran. El objetivo de el presente estudio es determinar si este aumento progresivo del número de vasos sanguíneos puede ser calculado de forma ecográfica en las pacientes ingresadas por APP. De esta manera se pretende intentar predecir cual de las pacientes ingresadas conseguirán finalizar la gestación a término y cuáles lo harán de forma prematura.

Si nos otorga su consentimiento para participar en dicho estudio a usted, previamente a la ecografía de control del tercer trimestre, se le realizaran 2 ecografías abdominales y transvaginales donde se le medirán la longitud cervical y un estudio Doppler del mismo. Esta prueba tan solo representa 60 segundos más de exploración y no supone ningún riesgo ni para usted ni su hijo.

Por nuestra parte, de los datos obtenidos de usted y el resto de mujeres incluidas en el estudio podremos determinar la utilidad de la aplicación de esta prueba en todas las mujeres ingresadas por APP o introducirla en el control de todas las gestantes.

Sus datos serán usados siempre de forma anónima y absolutamente confidencial de forma que únicamente los miembros médicos autorizados dispondrán de acceso a la información obtenida.

Yo,he leído la hoja de información que se me ha entregado; he podido realizar todas las preguntas sobre el posible beneficio e inconvenientes de participar en este estudio, he resuelto las dudas que se me han originado y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He sido informada por el Dr./Dra.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento, sin haber de dar explicaciones y sin que ello repercuta en mi seguimiento y curas médicas.

Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues, .../.../2011

Firma
(nombre de la paciente)

Firma
(Nombre del médico)

ANEXO 4: DOCUMENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Jesús Pineda Sánchez, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica
Fundació Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 29 de julio de 2010 se valoró la realización de la Ajuda de Fin de Residència de **Raul de Diego Burillo** del protocolo de estudio titulado "**Determinació de l'ús del ECO Doppler i VOCAL cervical en la predicció del comportament de les gestants ingressades per amenaça de part preterme**". Código **CEIC PIC-52-10**. Cuyo director de proyecto es la Dra. Maria Dolores Gomez Roig.

Se **aprueba** la realización del estudio.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 30 de octubre de 2012

Firmado:

Don Jesús Pineda Sánchez
Presidente CEIC Fundació SJD

ANEXO 5: DIFERENCIAS VOLUMEN CERVICAL, VI, FI, Y VFI SEGÚN PARIDAD EN EL GRUPO CONTROL.

	PARIDAD	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍPICO	P
LC	PRIMÍPARA	147	35.07	8.698	0.708	0.888
	MULTÍPARA	136	35.21	8.879	0.759	
VOLUMEN CERVICAL	PRIMÍPARA	147	24.139	8.312	0.687	<0.001*
	MULTÍPARA	136	28.112	9.344	0.801	
VI	PRIMÍPARA	147	4.552	3.748	0.310	<0.001*
	MULTÍPARA	136	7.310	7.236	0.620	
FI	PRIMÍPARA	147	34.400	5.286	0.437	0.154
	MULTÍPARA	136	33.517	5.064	0.434	
VFI	PRIMÍPARA	147	1.589	1.365	0.113	<0.001*
	MULTÍPARA	136	2.439	2.271	0.194	

* existe significación estadística ($p \leq 0,05$)

Fuente y elaboración: Propias. SPSS-PC+

ANEXO 6



Journal of Ultrasound in Medicine

HOME | ABOUT | ADVERTISING | ALERTS | ARCHIVES | CONTACT US | GUESTBOOK | HELP | JOIN

Role of 3-Dimensional Power Doppler Sonography in Differentiating Pregnant Women With Threatened Preterm Labor From Those With an Asymptomatic Short Cervix

Raül De Diego[†], Joan Sabrià, Antonio Vela, MD, David Rodríguez, MD and Maria Dolores Gómez, MD

[+ Author Affiliations](#)

Address correspondence and reprint requests to Raul De Diego, Department of Obstetrics and Gynecology, Sant Joan de Déu Hospital, Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain. E-mail: rdediego@hsjdbcn.org

Abstract

Objectives—To compare cervical volumes and vascularization indices using 3-dimensional power Doppler sonography among singleton pregnancies with threatened preterm labor and an asymptomatic short cervix.

Methods—Three hundred asymptomatic healthy pregnant women between 24 and 34.6 gestational weeks were prospectively scanned for cervical length. If cervical length was short, defined as below the 10th percentile for gestational age, the cervical volume and vascularization indices (vascularization index [VI], vascularization-flow index [VFI], and flow index [FI]) were measured. Women receiving any treatment for preterm delivery prevention were excluded. During this period, the same sonographic parameters were measured among patients with threatened preterm labor admitted to our institution during the first 24 hours after admission. Multiple pregnancies and fetal or maternal pathologic conditions, were exclusion criteria. Data on body mass index, maternal age, smoking, parity, family history of preterm birth, mother who was born preterm, and previous preterm birth among the pregnant women were recorded. Sonographic and medical history parameters were compared between the two groups.

[← Previous | Next Article →](#)
[Table of Contents](#)

This Article

doi: 10.7863/ultra.22.4.673
JUM April 1, 2014 vol. 33
no. 4 673-679

[→ Abstract](#)
[Full Article](#)
[PDF](#)

[- Classifications](#)
Original Research

[- Services](#)

Email this article to a colleague
Alert me when this article is cited
Alert me if a correction is posted
Similar articles in this journal
Similar articles in PubMed
Download to citation manager
[© Get Permissions](#)

[+ Google Scholar](#)
[+ PubMed](#)
[+ Related Content](#)