



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2021

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Análisis cuantitativo de fibronectina fetal como predictor de trabajo de parto prematuro: una revisión sistemática.

Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: a systematic review.

Alumno:

Rodrigues, Charllyes

charllyes.rodriques@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Postorivo Nauman, José

jose.postonauman@uai.edu.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Análisis cuantitativo de fibronectina fetal como predictor de trabajo de parto prematuro: una revisión sistemática.

Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: a systematic review.

Autores: Rodrigues C, Postorivo Nauman J.

Resumen

Introducción: La prematuridad se define como el recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación. Suele aparecer en asociación con factores de riesgo obstétricos, ginecológicos y epidemiológicos. Existen diferentes procedimientos para detectar el riesgo de parto prematuro como la medición del cuello uterino por ecografía y uso de marcadores bioquímicos. **Objetivo:** es determinar la relación de los niveles de fibronectina fetal (FNF) en el cérvix con la ocurrencia de partos prematuros de manera que se pueda tratar y disminuir la morbilidad neonatal. **Materiales y métodos:** se basan en una revisión sistemática de ensayos clínicos con búsqueda en PubMed, Scielo y Cochrane cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión para su elegibilidad. **Resultados:** Siete estudios incluidos asignaron al azar a 621 mujeres con gestaciones únicas y amenaza de parto prematuro entre 24 a 36 semanas de las cuales 318 (51%) fueron randomizadas en el grupo FNF y 303 (49%) en el grupo control. La meta-análisis revela un riesgo relativo (RR): 0,73; intervalo de confianza (IC 95%): 0,53 a 0,99. **Discusión:** El manejo basado en el conocimiento de los resultados de (FNF) reduce el parto antes de las 37 semanas (17,6%) en comparación con los controles sin dicho conocimiento (24,7%).

Palabras Clave: Fibronectina; fibronectina fetal; prematuridad; parto prematuro; longitud cervical.

Abstract

Introduction: Prematurity is defined as a live newborn with less than 37 weeks of gestation. It usually appears in association with obstetric, gynecological and epidemiological risk factors. There are different procedures to detect the risk of preterm birth such as measurement of the cervix by ultrasound and the use of biochemical markers. **Objective:** it is to determine the relation between the levels of fetal fibronectin (FNF) in the cervix with the occurrence of premature births so that neonatal morbidity and mortality can be treated and reduced. **Materials and methods:** Are based on a systematic review of clinical trials with a search in PubMed, Scielo and Cochrane, meeting the inclusion and exclusion criteria for eligibility. **Results:** Seven included studies randomized 621 women with single gestations and threatened preterm birth between 24 to 36 weeks, 318 (51%) were randomized in the FNF group and 303 (49%) in the control group. The meta-analysis reveals a relative risk (RR): 0.73; confidence interval (95% CI): 0.53 to 0.99. **Discussion:** Management based on knowledge of the results of (FNF) can reduce premature birth before 37 weeks (17,6%) compared to controls without such knowledge (24,7%).

Keywords: Fibronectin; fetal fibronectin; premature birth; preterm birth; cervical length.

Correspondencia:

Postorivo Nauman, José
 jose.postonauman@uai.edu.com
 Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
 Universidad Abierta Interamericana
 Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
 Tel: 43002147-Int: 1142/1145

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es definida según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el nacimiento que ocurre antes de completarse las 37 semanas de gestación (1), desde el primer día del último periodo menstrual. La incidencia varía con las características de la población siendo que en los países desarrollados ocurre en 9% de los nacimientos y se ha mantenido constante durante algunos años, frente a un 12% en los países más pobres (2). Cada año nacen 15 millones de prematuros en el mundo y las complicaciones provocaron 1 millón de muertes en 2015 en las que se podrían haber realizado intervenciones médicas eficaces y costo-efectiva en 75% de estas muertes(3).

La etapa perinatal tiene una gran morbimortalidad, por lo que uno de los grandes desafíos a los que se enfrentan los servicios de salud es la detección y tratamiento oportuno en pacientes de alto riesgo. El control prenatal es el conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos que son destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que pueden influir en la morbimortalidad materna y perinatal(4).

Los niños que nacen prematuramente tienen mayor complicaciones a corto y largo plazo como el síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, ictericia, hipoglucemia(2), por tal razón representan un grave problema de salud pública que generan un compromiso psicosocial y emocional a la familia además de costos en la atención en salud(5).

Se mencionan como factores de riesgo los embarazos múltiples, polihidramnios, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, insuficiencia útero-placentaria, infección del tracto urinario, vaginosis bacteriana, sífilis, infección por VIH, corioamnionitis, colonización materna por *Estreptococos* del grupo B(6)(5). Otros factores asociados son el tabaquismo y consumo de alcohol en exceso(7).

Por cuenta de este problema sanitario han surgido diversos marcadores para la predicción del parto prematuro, a fin de superar las debilidades del examen obstétrico y permitir así un diagnóstico oportuno y establecer un correcto tratamiento. Entre ellos se encuentra la determinación de fibronectina fetal en el cérvix materno (8).

La fibronectina es una glucoproteína de alto peso molecular producida por el trofoblasto, cuya función es garantizar la adherencia de la placenta a la decidua. Suele estar presente en el cérvix durante las primeras 20 semanas del embarazo. Después de la semana 22, el amnios se fusiona con el corion y la fibronectina desaparece del cérvix hasta la semana 36 (9). La medición de esta glucoproteína es útil para la predicción de riesgo de parto prematuro dentro de las 2 a 3 semanas luego de su realización. Por lo cual se debe considerar la recolección en mujeres embarazadas con las siguientes condiciones: alto riesgo de prematuridad con edad gestacional entre 22 a 36 semanas, bolsa no rota y ausencia de sangrado vaginal (10). La muestra se recoge del orificio cervical externo con un espéculo y un kit adecuado se envía para análisis por método ELISA. Las mujeres que tengan un valor arriba de 50 ng/mL serían susceptibles de iniciar su trabajo de parto(4).

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos randomizados es estudiar la efectividad del manejo basado en el conocimiento de los resultados de la prueba de fibronectina para prevenir el parto prematuro y con eso salvar y/o mejorar potencialmente millones de vidas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo diagnóstico o pronóstico a través de análisis de ensayos clínicos randomizados con búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo y Cochrane. Se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para su elegibilidad con evaluación crítica de los estudios, presentación y recolección de datos, considerando los criterios que los validan para minimizar los sesgos y otorgar calidad a la metodología. Realizamos el análisis estadísticos utilizando el software Review Manager (RevMan 5) para la construcción del gráfico *Forest Plot* con efectos fijos. Luego se combinaron los datos para el meta-análisis y posterior interpretación del riesgo relativo (RR), intervalo de confianza 95% (IC 95%), heterogeneidad con cálculo de Chi cuadrado y su valor P.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos que se enfocaran en mujeres embarazadas entre las 24 a 36 semanas de gestación con amenaza de parto pre término y que hicieron la prueba de fibronectina. Los criterios para considerar los estudios para esta revisión serán los ensayos clínicos randomizados, libros y documentos publicados en Medline, Scielo y Cochrane, categorizados o no. Los resúmenes fueron elegibles para su inclusión si proporcionaron información suficiente, a juzgar por la calidad y el potencial de sesgo de estos ensayos.

Se excluyeron los artículos con embarazos múltiples, rotura de membranas, cerclaje cervical, dilatación mayor o igual a 3 cm, placenta previa, evidencias clínicas de infección intrauterina, sangrado vaginal de origen desconocido, restricción de crecimiento fetal, preeclampsia, sospecha de asfixia fetal y anomalías fetales. Además se excluyeron los artículos duplicados que no corresponden al idioma inglés, español o portugués, títulos no relacionados, opiniones de expertos y los resúmenes que no proporcionaron la información suficiente.

Riesgo de sesgos

El personal de laboratorio que realizó la prueba FFN estaba cegado en 3 ensayos (Grobman 2004, Lee 2013 y Plaut 2003). Un ensayo no fue cegado (Lowe 2004). En los ensayos restantes no estaba claro si los evaluadores de resultado estaban cegados. Se consideró que tres estudios tenían bajo riesgo de sesgo porque no informaron pérdidas durante el seguimiento (Grobman 2004, Ness 2007, Lee 2013). En cuatro ensayos no hubo detalles suficientes en los informes por lo que estos ensayos se evaluaron como de riesgo incierto (Dutta2011, Lowe2004, Nguyen 2002, Plaut 2003). Para todos estos resultados, la evidencia se calificó principalmente como de baja calidad debido a la imprecisión de las estimaciones de efecto.

RESULTADOS

El proceso de selección reveló un total de 235 estudios *Figura 1*. En la selección de títulos y resúmenes concluimos que 218 no cumplían los criterios de inclusión y exclusión, por lo cual, dejaban 17 estudios para su posible inclusión. Después de revisar el texto completo, se excluyeron 10 estudios. Seis estudios no informaban la precisión de la prueba por lo cual cumple los requisitos de exclusión. Tres fueron publicados sólo como resumen con información insuficiente para juzgar la calidad y el riesgo de sesgo, un estudio fue excluido porque utilizó diferentes pruebas de diagnóstico y solo informó parcialmente los resultados de FFN.

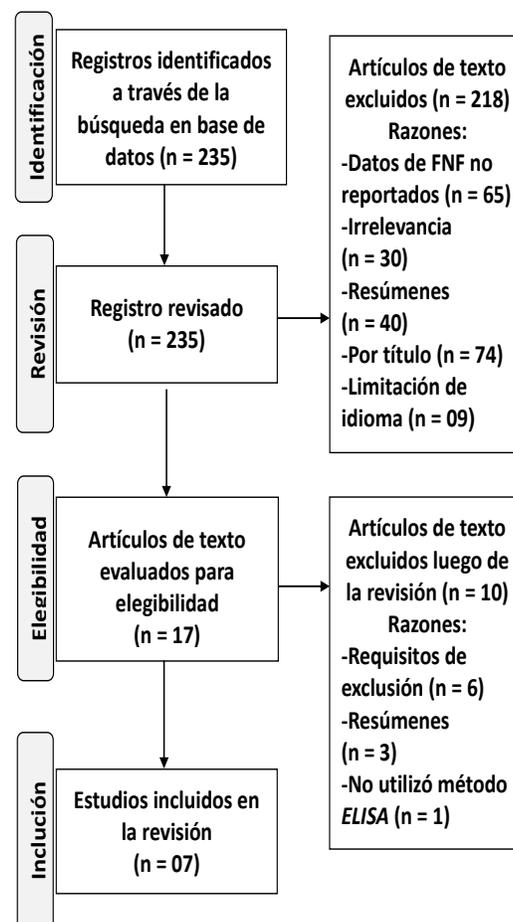


Figura 1. Diagrama (PRISMA)

Los ensayos incluyeron mujeres con gestaciones únicas y amenaza de parto prematuro desde alrededor de las 23 semanas hasta 36 semanas de gestación. Los siete estudios incluidos fueron ensayos clínicos randomizados que asignaron a 621 mujeres. En la tabla comparativa de la *Figura 2* se analiza con más detalles los estudios incluidos.

De las 621 participantes con síntomas de parto prematuro con menos de 37 semanas de gestación, incluidas en el meta-análisis, 318 (51%) fueron randomizadas en el grupo FNF y 303 (49%) en el grupo control. El gráfico de Forest Plot *Figura 3* muestra los resultados agrupados de los análisis estadísticos para los resultados primarios de la comparación entre ambos grupos. Se pudo observar que el parto prematuro antes de las 37 semanas se favoreció con el tratamiento basado en el conocimiento de los resultados de FFN (17,6%) en comparación con los controles sin tal conocimiento (24,7%); con un riesgo relativo (RR): 0,73; intervalo de confianza (IC 95%): 0,53 a 0,99 con un valor (P): 0,04 para la prueba de efecto general.

Todos los ensayos tuvieron (RR) menores de uno con una heterogeneidad sin inconsistencias con valores de

($I^2 = 0\%$), ($\text{Chi}^2 = 2.70$) con un valor ($P = 0.84$). Todos los demás resultados para lo que hubo datos disponibles como parto prematuro con menos de 34, 32 o 28 semanas (edad gestacional al momento del parto); peso al nacer menor de 2.500 gramos; muerte perinatal; hospitalización

materna, útero inhibición, uso de corticoides para la madurez pulmonar fetal fueron similares en los dos grupos. No se dispuso de ningún otro resultado materno o neonatal para un análisis significativo.

Características de los estudios incluidos en el análisis						
Estudio	Año	País	N° de participantes	Semana de gestación	FNF (N° Participantes)	Control (N° Participantes)
1 Nguyen	2002	Estados Unidos	77	24 – 35 semanas y 6 días	42	35
2 Plaut	2003	Estados Unidos	90	24 -35 semanas y 6 días	43	47
3 Grobman	2004	Estados Unidos	100	24 - 34 semanas y 6 días	50	50
4 Lowe	2004	Estados Unidos	97	24 - 34 semanas y 6 días	46	51
5 Dutta	2011	Reino Unido	91	24 - 34 semanas y 6 días	46	45
6 Lee	2013	Estados Unidos	70	24 - 33 semanas y 6 días	41	29
7 Ness	2007	Estados Unidos	96	24 - 33 semanas y 6 días	50	46
Total			621		318	303

Figura 2. Tabla comparativa de los estudios incluidos en el análisis de la Revisión Sistemática.

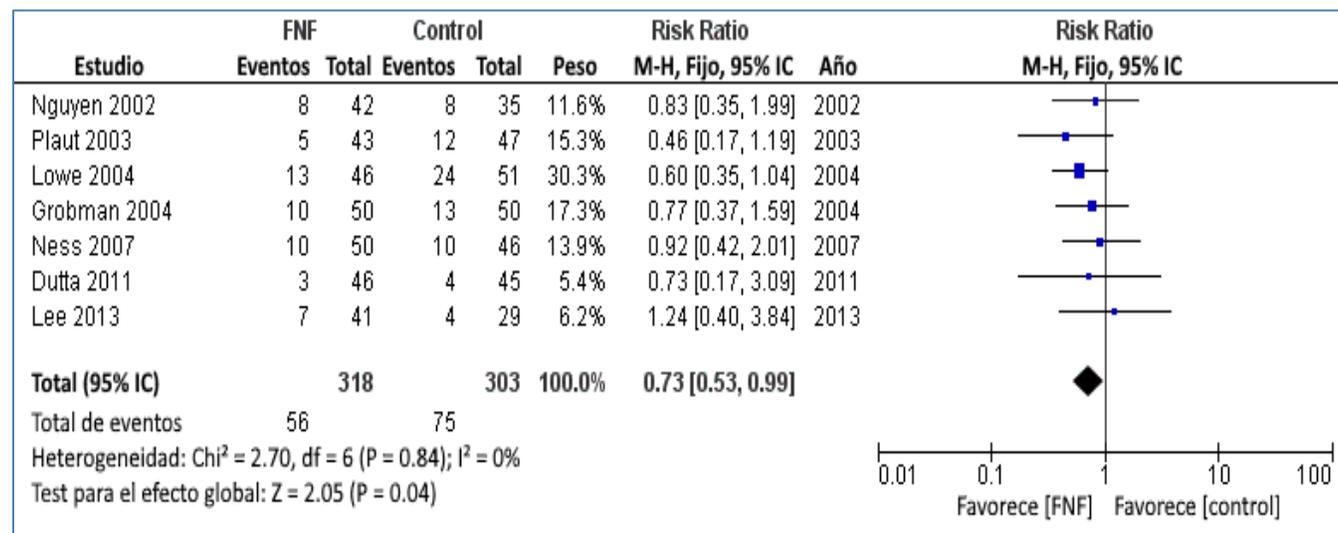


Figura 3. Gráfico Forest Plot. Datos de la asociación entre el grupo FNF y el grupo control para el análisis del riesgo de prematuridad.

DISCUSIÓN

La prevención de las muertes y complicaciones por parto prematuro se debe iniciar con un embarazo saludable. Las guías de la OMS incluyen medidas para la prevención el parto prematuro, con la nutrición adecuada de la embarazada, evitar el tabaco y drogas; ecografías pre natales, que determinan la edad gestacional, malformaciones y embarazos múltiples, y al menos 8

consultas con profesionales de la salud, a fin de identificar y tratar otros factores de riesgo.

Diversos marcadores clínicos han sido utilizados para predecir la inminencia del parto prematuro, sin embargo, ninguno de ellos tiene una sensibilidad mayor a 50%, lo cual evidencia la necesidad de buscar indicadores que permitan un diagnóstico oportuno y establecer un criterio de decisión para el correcto tratamiento. En diversas publicaciones, guías de diagnóstico y tratamiento de parto pretérmino se ha recomendado realizar la evaluación

ecográfica de la longitud cervical y la prueba de la FNF, ya que ambas han demostrado valores predictivos negativos elevados(11).

Aunque la prueba de fibronectina fetal se comercializa y se usa comúnmente en las unidades de trabajo de parto para ayudar en el tratamiento de mujeres con síntomas de trabajo de parto prematuro, actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar su uso(12). Dado que esta revisión encontró una asociación entre el conocimiento de los resultados de la fibronectina fetal y una menor incidencia de parto prematuro antes de las 37 semanas, se debe fomentar la investigación adicional, minimizando los sesgos. Los estudios futuros deben incluir poblaciones específicas por ejemplo, gestaciones únicas con síntomas de parto prematuro, un grupo de estudio manejado con un protocolo basado en los resultados de fibronectina fetal e informar no solo los resultados maternos sino también los resultados perinatales significativos. También se necesitan análisis de costo-efecto. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones antes de que se puedan recomendar de forma rutinaria las pruebas de fibronectina fetal.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Mart RM, Francisco SS, Caballero PJ. De l n a c i o n a l. 0.
- Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe OH. El parto pretermino: Deteccion de riesgos y tratamientos preventivos. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 1999;5(6):373–85.
- Nacimientos prematuros [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Plaut MM, Smith W, Kennedy K. Fetal fibronectin: The impact of a rapid test on the treatment of women with preterm labor symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1588–95.
- Ahmed H, Brunsvold AR, Stone CC. Plastic Strain Accumulation Bounds in a Two Bar Thermal Ratchetting Mechanism. *Inelast Anal Met Struct.* 2016;V L(4):330–42.
- Pohlmann FC, Kerber NP da C, Viana JDS, Carvalho VF de, Costa CC, Souza CS de. Parto prematuro: abordagens presentes na produção científica nacional e internacional. *Enfermería Glob.* 2016;15(2):386.
- Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):235–40.
- Lowe MP, Zimmerman B, Hansen W. Prospective randomized controlled trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):358–62.
- López-Ocaña LR, Palacios-Torres F, Coreño-Juárez MO, Obando-Izquierdo DA, Krug-Llamas E, Villanueva-Romero RR, et al. Utilidad de una prueba cualitativa para la detección de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal como predictor de parto prematuro. *Perinatol y Reprod Humana.* 2015;29(4):136–42.
- Cuartas Calle AM. Predicción de trabajo de parto pretérmino espontáneo. *Rev colomb Obs ginecol.* 2002;53(4):341–54.
- Elliott J, Istwan N, Coleman S. The Frequency of Recurrent Preterm Labor in Twin Gestations Treated with Oral Maintenance Tocolytics. *Obstet Gynecol.* 2002;99(Supplement):97S.
- Dutta D, Norman JE. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: A randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(3):559–65.
- Gómez-Bravo, Castillo-Lechuga, Villegas-Su B-G. Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino. *Cir Cir.* 2004;72(6):491–4.
- Burwick RM, Zork NM, Lee GT, Ross MG, Kjos SL. Cervilenz assessment of cervical length compared to fetal fibronectin in the prediction of preterm delivery in women with threatened preterm labor. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24(1):127–31.
- Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):426.e1-426.e7.
- Farfán JÁL, Tovar HBS, del de Anda MRG, Guevara CG. Fibronectina fetal y longitud cervical como predictores tempranos de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(6):337–43.
- Grandi C, Perego M, Briozzo G, Cassini A, Di Marco I. Fibronectina fetal (fFN) en secreción cervical como predictor del parto prematuro. *Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda.* 1996;15(3):127–36.
- Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):445–51.
- Carvajal C. J, Vera P-G. C. Evaluación de un test rápido para medición de fibronectina fetal en la predicción de parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005;70(2):130–2.
(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19).