

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**PROTEÍNA C REACTIVA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO
COMO PREDICTOR DE PARTO PRETÉRMINO EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO MATERNO
INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DEL 01 MAYO DEL 2020 AL 01 DE
OCTUBRE 2020**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:
M.C. JESSICA YAZMÍN BEAR MÉNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
E. EN G.O GERARDO RODRIGUEZ AGUIÑIGA**

**TUTOR:
E. EN G.O VICTOR HUGO DÍAZ CARBAJAL**

**REVISORES:
DR. EN C.S. VÍCTOR MANUEL ELIZALDE VALDÉS
E. EN M.M.F JULIO CESAR PEDROZA GARCIA
E. EN M.C.O LUIS EMILIO REYES MENDOZA
E. EN G.O JORGE QUIROZ RODRIGUEZ**

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

ÍNDICE

CONTENIDO

1	RESUMEN:.....	1
2	MARCO TEÓRICO	2
	Factores de riesgo/Causas:.....	3
2.2	Historia Reproductiva:	3
2.3	Historial de Aborto:.....	4
2.4	Reproducción asistida:	5
2.5	Gestación múltiple:.....	5
2.6	Hemorragia vaginal.	6
2.7	Infección:.....	6
2.8	Bacteriuria Asintomática:.....	6
2.9	Colonización del tracto genital:.....	7
2.10	Microbioma vaginal:	7
2.11	Enfermedad Periodontal.....	8
2.12	Factores Genéticos:	9
2.13	Factores cervicales y uterinos.	9
2.14	Cirugía cervical.	10
2.15	Malformaciones uterinas.	10
2.16	Enfermedad autoinmune.	10
2.17	Anemia:.....	11
2.18	Características Demográficas.	11
2.19	Estilos de vida.	12
2.20	Índice de masa corporal materno	12
2.21	Años:.....	12
2.22	Tabaquismo.	13
2.23	Consumo de sustancia toxicas.	13
2.24	Estrés.....	14
3	Fisiopatología:	14
3.1	Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA).....	15
3.2	Hormona Liberadora De Corticotropina (CRH).	15
3.3	Estrógenos.....	17
3.4	Respuesta Inflamatoria Exagerada a una Infección.....	17
3.5	Bacterias.	19
3.6	Mediadores proinflamatorios no relacionados con la infección.	19
3.7	Hemorragia Decidual.....	19

3.8	Prevención:	20
3.9	Parto pretérmino y Proteína C reactiva.....	21
3.10	Función:	22
3.11	Las funciones de la PCR:	22
4	JUSTIFICACIÓN:.....	25
	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
	HIPÓTESIS	26
	HIPÓTESIS ALTERNA.....	26
	OBJETIVOS	26
7.1	Objetivo General:	26
7.2	Objetivos específicos:	26
	METODOLOGÍA:.....	27
8.1	Diseño de la investigación:.....	27
8.2	Universo de estudio:.....	27
8.3	Periodo del estudio:.....	27
8.4	Tamaño de la muestra:	27
8.5	Muestra:.....	27
8.6	Criterios de selección:	28
8.7	Criterios exclusión:.....	28
8.8	Criterios de eliminación:	28
8.9	Descripción del estudio:	28
	Clasificación de variables:.....	29
8.11	Definición de las variables de estudio:	30
8.12	Análisis estadístico:.....	32
8.13	Recursos Humanos:.....	32
	Aspectos de bioseguridad:	32
8.15	Aspectos éticos:.....	32
9	RESULTADOS:	33
9.1	Observaciones:	43
10	Discusión:	44
11	Conclusiones:	46
12	Recomendaciones:	47
13	Bibliografía:.....	48
	Anexos:	51

1 RESUMEN:

El parto pretérmino (PPT) es el proceso de nacimiento que ocurre entre la semana 20.0 y 36.6 semanas de gestación, aunque clínicamente los partos con menos de 34 semanas de gestación harían una definición más relevante.

La incidencia del parto pretérmino es global 11.1 %, variando entre 5 – 15% dependiendo del extracto socioeconómico y la entidad que se desee estudiar en los Estados Unidos de Norteamérica oscila entre 12% y de aquí la disparidad entre América latina puede ser desde un 18 % - 23% y en América latina está ligado a una elevada letalidad en bebés con peso menor de 1000 gr, si el bebé prematuro no muere, el cuidado intensivo neonatal llega a ser costoso y las secuelas de los manejos suelen ser incapacitantes con daño neurológico a largo plazo, esto se evidencia más cuando el parto es antes de las 34 semanas de gestación que posterior a esta fecha, por lo que se convierte en una patología con alto impacto socioeconómico y de vital importancia ya que en muchos centros hospitalarios se pierden grandes recursos en brindar una adecuada estabilización al recién nacido. Es importante que el factor de riesgo para predecir el parto pretérmino es el antecedente de un parto pretérmino, siendo de primera línea el 15% en el parto inicial y 30% en los partos siguientes, con lo que este antecedente incrementa a 1.5 – 2 veces el riesgo de presentarlo. La proteína c reactiva es un reactante de fase aguda que se sintetiza principalmente en los hepatocitos, en respuesta a citocinas proinflamatorias, que incluye interleucina 6 y factor de necrosis tumoral y estas en el caso de parto pretérmino que responde a una anoxia placentaria o infección puede incrementarse hasta 1000 veces de forma tan temprana como 2 a 5 horas después de la detección inicial de las citocinas proinflamatorias, las concentraciones definidas de 1.6 mg/dl muestra un aumento de interleucina 6 en el líquido amniótico derivado del estudio de watts y cols, donde su correlación significa un riesgo para parto pretérmino, en ausencia de médicos maternos fetales o médicos capacitados en el uso de ultrasonido para la medición de la longitud cervical o algún otro predictor de parto pretérmino, considerando esto como un marcador bioquímico de fácil acceso en muchos centros hospitalarios.

2 MARCO TEÓRICO

El parto pretérmino (PPT) es el proceso de nacimiento que ocurre entre la semana 20 y 36.6 semanas de gestación, aunque clínicamente los partos con menos de 34 semanas de gestación harían una definición más relevante. (1). La revista médica *JAMA (Journal of the American Medical Association)* y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) definen el parto pretérmino como aquel parto que se produce antes de 37 0/7 semanas de gestación (2). A su vez en el año 1972 la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto pretérmino como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días, contados a partir de la fecha de última menstruación. El límite inferior de edad gestacional que establece el límite entre parto pretérmino y aborto es, de acuerdo con la OMS, 22 semanas de gestación o 500 gramos de peso (2).

La OMS divide por edad gestacional a los niños nacidos de partos pretérminos en un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de gestación.

Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función a edad gestacional:

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas)
- Muy prematuros (28 a 32 semanas)
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas)

El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en el mundo industrializado. Siendo en América Latina, un evento muy frecuente, y que lamentablemente está ligado a una elevada letalidad por prematuridad del 75% (1). En los bebés prematuros nacidos con peso inferior a 1,000 g, las tres principales causas de mortalidad son la insuficiencia respiratoria, infecciones y malformaciones congénitas. Si el bebé prematuro no muere, el cuidado intensivo neonatal moderno ha permitido mejorar la supervivencia, pero también deja como secuela incapacidades en los sobrevivientes, 25 a 50% de daño neurológico a largo plazo (2). En México está reportado que más de 40% de los niños menores de cinco años tienen ceguera secundaria a retinopatía del prematuro.

Ocurren más problemas si el nacimiento ocurre antes de las 34 semanas, pero el nacer a las 34 a 36 semanas se puede asociar a complicaciones del parto, discapacidad y muerte temprana del recién nacido, especialmente al año de vida.

El parto prematuro es relativamente común y ocurre entre el 5 y el 18 por ciento de los nacimientos en todo el mundo. La incidencia de parto pretérmino es globalmente 11.1%, variando entre 5% y 15% en los Estados Unidos De América y ha aumentado en otros países (2-5); es mayor y muy variada en países de bajos o medianos ingresos. La amenaza de parto pretérmino consiste en la aparición de contracciones uterinas regulares, con un intervalo menor de 10 minutos, en una gestante con 37 semanas o menos de amenorrea.

Con fines de manejo e investigación, se agrega a la definición que, debe existir presión de la presentación fetal en el segmento uterino inferior e inicio de modificaciones en el cérvix uterino, señalando algunos autores que puede haber borramiento del cérvix de 50% o menos y una dilatación igual o menor a 3 cm (3-4). La amenaza de parto pretérmino es multifactorial, aunque en la mayoría de los casos no se determina la causa.

El trabajo de parto pretérmino se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas (> 4 en 20 minutos o >8 en una hora) y cambios cervicales (<20 mm ó fibronectina fetal positiva asociada a longitud cervical entre 29 – 20 mm) documentadas con membranas intactas entre las 20.1 semanas de gestación a las 36 semanas con 6 días (6). Aparentemente, menos de 10% de las mujeres con diagnóstico clínico de ‘trabajo de parto pretérmino termina en parto dentro de 7 días, pues 30% se resuelven espontáneamente y 50% dan a luz a término.

2.1 Factores de riesgo/Causas:

2.2 Historia Reproductiva:

Entre los factores de riesgo del PPT se considera el antecedente de parto pretérmino espontáneo: este antecedente es el principal factor de riesgo de recidiva, y las recidivas suelen producirse en la misma edad gestacional (1-3).

Las mujeres con mayor riesgo son aquellas con:

- Ningún embarazo a término entre un parto prematuro espontáneo anterior y el embarazo actual
- Un historial de múltiples partos prematuros espontáneos.

La frecuencia de partos prematuros espontáneos recurrentes es de 15 al 30 por ciento después de uno anterior e incluso el 30% después de dos (2-4). Este antecedente incrementa de 1.5 a 2 veces el riesgo. Los nacimientos a término reducen el riesgo parto prematuros espontáneos en embarazos posteriores (4). El riesgo de parto prematuro espontáneo temprano recurrente es de particular preocupación dada su alta morbilidad y mortalidad. Otras características del parto prematuro espontáneo previo también pueden predecir el riesgo de recurrencia. En un pequeño estudio de cohorte retrospectivo, las mujeres que presentaban dilatación cervical avanzada indolora tenían una probabilidad significativamente mayor de presentar parto prematuro espontáneo recurrente que las mujeres con antecedentes de rotura prematura de membranas antes de término o trabajo de parto prematuro (5). El riesgo de parto prematuro en embarazos únicos después de un parto gemelar anterior, en comparación con un parto gemelar a término anterior, las probabilidades de un parto prematuro único posterior fueron de 2.13 (índice de confianza (IC) del 95%: 1.21-3.74) si los gemelos anteriores nacieron a las 34 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación, 5.18 (IC del 95%: 2,78 a 9,64) si nacieron a las 30 + 0 a 33 + 6 semanas, y 9.73 (IC del 95%: 4.99 a 18.98) si nacieron a las <30 + 0 semanas (6).

2.3 Historial de Aborto:

Las mujeres con antecedentes de evacuación uterina quirúrgica tuvieron un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en riesgo de parto prematuro en un embarazo posterior (7). Las mujeres que se sometieron a la interrupción médica del embarazo tenían un riesgo futuro de parto prematuro similar al de las mujeres sin antecedentes de interrupción del embarazo.

Aunque la evacuación quirúrgica del útero parece ser un factor de riesgo para el parto prematuro posterior, los estudios son defectuosos porque están sujetos a sesgos de memoria y ajustes inadecuados de muchos de los otros factores de riesgo para el resultado adverso del embarazo (7-8).

2.4 Reproducción asistida:

Los embarazos concebidos por reproducción asistida tienen un mayor riesgo de PPT, incluso en ausencia de gestación multifetal. El aumento del riesgo puede estar relacionado con factores maternos iniciales relacionados con la subfertilidad y / o factores relacionados con los procedimientos de reproducción asistida. Los embarazos únicos por fecundación in vitro (FIV), con o sin inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), tienen un mayor riesgo de parto prematuro y peso bajo para la edad gestacional (≤ 2500 g) en comparación con los embarazos concebidos espontáneamente. Podría estar relacionado con el procedimiento de tecnología de reproducción asistida (fármacos, manipulación de gametos y embriones, cultivo, efecto de la estimulación ovárica sobre la receptividad endometrial), aunque no se ha determinado un mecanismo fisiológico que explique cómo los procedimientos y fármacos utilizados en la técnica de reproducción asistida aumentan el riesgo de peso bajo para edad gestacional (8).

2.5 Gestación múltiple:

La gestación multifetal representa solo del 2 al 3 por ciento de todos los nacimientos, pero el 17 por ciento de los nacimientos antes de las 37 semanas de gestación y el 23 por ciento de los nacimientos antes de las 32 semanas.

El mecanismo de la PPT en las gestaciones multifetales, puede estar relacionado con las secuelas de aumento de la distensión uterina. El entorno endocrino producido por la superovulación o el embarazo múltiple también puede influir. Por ejemplo, las gestaciones de alto orden fetal producen mayores cantidades de estrógeno, progesterona y esteroides sexuales en comparación con los embarazos únicos. El aumento de la producción de esteroides puede ser un factor en el inicio del trabajo de parto. Los niveles circulantes más altos de relaxina asociados con la superovulación pueden causar insuficiencia cervical con PPT subsiguiente (12).

2.6 Hemorragia vaginal.

La hemorragia a nivel de la decidua se presenta clínicamente como un sangrado vaginal que ocurre en la primera mitad del embarazo, se asocia con un aumento del parto pretérmino y ruptura prematura de membranas (RPM). Las pacientes que presentan una hemorragia vaginal persistente tienen un riesgo elevado de presentar las complicaciones mencionadas anteriormente, comparado con pacientes que presentan episodios ocasionales de hemorragia vaginal en el las cuales el riesgo de parto pretérmino no está descrito, Las mujeres con sangrado vaginal persistente y sangrado en el segundo trimestre tienen un mayor riesgo de sufrir estas complicaciones que aquellas con un evento aislado en el primer trimestre (14).

2.7 Infección:

Múltiples estudios no relacionados de diversas disciplinas (epidemiología, histopatología, microbiología, bioquímica y medicina materno-fetal) han informado una asociación entre la infección / inflamación y el parto prematuro, probablemente mediada por prostaglandinas. Las más consistentes de estas observaciones fueron comunicadas por patólogos placentarios que describieron evidencia histológica de corioamnionitis en las placentas del 20 al 75% y cultivos de membranas positivos en el 30 al 60% (14-15).

2.8 Bacteriuria Asintomática:

Según reportes de la (OMS) se demostró el beneficio del uso de antibióticos en la bacteriuria asintomática, debido a que su uso disminuye en estas pacientes la instauración de un parto pretérmino. El uso de antibióticos en la bacteriuria asintomática ha mostrado un impacto en la reducción de la tasa de parto pretérmino y de recién nacidos de bajo peso. La mortalidad fetal elevada en pacientes con infección de vías urinarias se ha relacionado con alteraciones placentarias y fetales no infecciosos que pueden presentarse de manera conjunta con bacteriuria y piuria; esta evidencia muestra que la bacteriuria puede ser el causante, de resultado perinatal adverso (15). No se ha establecido claramente una correlación entre la cistitis aguda del embarazo y el aumento del riesgo de bajo peso al nacer, parto

prematureo o pielonefritis, tal vez porque las mujeres embarazadas con infección de vías urinarias (IVU) baja sintomática suelen recibir tratamiento.

Sin embargo, la pielonefritis se ha asociado con resultados adversos del embarazo, la tasa de parto prematuro, principalmente entre las semanas 33 y 36 (13). No hubo diferencias en la muerte fetal o neonatal. Otras complicaciones de la pielonefritis incluyen anemia, sepsis y dificultad respiratoria (12). La morbilidad materna y los resultados obstétricos con pielonefritis no parecen diferir por trimestre.

2.9 Colonización del tracto genital:

Múltiples estudios han informado una asociación entre el trabajo de parto / parto prematuro y varias infecciones / colonización del tracto genital, incluidos los estreptococos del grupo B (GBS), *Chlamydia trachomatis* , vaginosis bacteriana (VB), *Neisseria gonorrhoea* , sífilis , *Trichomonas vaginalis* , *Ureaplasma* especies, y *Haemophilus influenzae* no encapsulado . Un cultivo positivo se correlaciona con la presencia de corioamnionitis histológica; sin embargo, las relaciones causales para la mayoría de estas infecciones y el parto prematuro no se han probado y son controvertidas. (16-17)

2.10 Microbioma vaginal:

Investigaciones emergentes han encontrado que el embarazo altera el perfil del microbioma vaginal para que sea más hospitalario para *Lactobacillus* y menos favorable para *Gardnerella vaginalis* (GB) y otros taxones asociados con la Vaginosis Bacteriana (VB), con la excepción de la bacteria asociada a Vaginosis Bacteriana 1 (BVAB1), que tiende a permanecer estable. Además, existe una creciente evidencia de que algunos microbiomas vaginales están asociados con un mayor riesgo de PPT, y la prevalencia de estos microbiomas varía entre las poblaciones. Por ejemplo, el porte de BVAB1 está asociado positivamente con el parto prematuro y es más frecuente en mujeres embarazadas de ascendencia africana, que se sabe que tienen un mayor riesgo de parto prematuro en comparación con las de ascendencia europea. Se desconoce si las intervenciones diseñadas para alterar favorablemente el microbioma vaginal anularán el riesgo de parto prematuro (16).

2.11 Enfermedad Periodontal.

La enfermedad periodontal y los patógenos de la cavidad oral en líquido amniótico se han encontrado asociados con múltiples eventos obstétricos adversos, dentro de los cuales podemos incluir: bajo peso al nacer, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia y óbito (16).

Los microorganismos encontrados a nivel de la cavidad oral y desencadenan enfermedad periodontal, así como en el parto pretérmino son bacterias orales que se han asociado con la enfermedad periodontal y el parto prematuro incluyen: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum* (17). En una revisión sistemática sobre la enfermedad periodontal y resultados obstétricos adverso los cuales evaluaron 23 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos aleatorizados, y encontraron que 15 de estos 25 estudios demarcaban una relación (razón de momios (OR) de 1.1 a 20) entre la enfermedad periodontal y el resultado obstétrico adverso (18). La flora periodontal puede sembrar la unidad feto placentaria y causar inflamación local, o los mediadores inflamatorios de origen periodontal pueden causar inflamación sistémica. Una explicación alternativa, pero igualmente razonable, es que la enfermedad periodontal es un marcador de individuos que tienen una predisposición genética a una respuesta inflamatoria local o sistémica exagerada a un estímulo dado (p. Ej., Bacterias), que conduce a dos eventos clínicos adversos separados: enfermedad periodontal y parto pretérmino espontáneo. Estas pacientes también pueden hiperreaccionar a las bacterias vaginales con una mayor producción de citocinas que provocan un parto prematuro o la rotura de membranas. Por lo tanto, la enfermedad periodontal y el trabajo de parto prematuro pueden estar vinculados epidemiológicamente pero no causalmente (17-18).

2.12 Factores Genéticos:

La evidencia sugiere que existe una predisposición genética de la madre a desencadenar un parto pretérmino. Encontrando que el parto pretérmino se presenta más frecuentemente en algunos grupos étnicos y familiares (19). Existe evidencia de peso sobre el aumento del parto pretérmino si la madre ha sido resultado de un parto antes del término.

De tal forma este riesgo se aumenta si hay antecedentes de parto pretérmino en familiares en primer grado de la madre. Análisis de segregación y otros estudios han logrado identificar genes que con llevan a que la madre presente mayor susceptibilidad genética a desarrollar parto pretérmino. A pesar de esto, los factores ambientales en torno al parto antes del término influyen más que los factores genéticos maternos (19). En las mujeres de etnia afroamericana se ha conocido clásicamente un riesgo incrementado de parto prematuro. Se han observado diferencias en las tasas de los factores de riesgo epidemiológico para este grupo, pero también se han identificado polimorfismos genéticos como por ejemplo la susceptibilidad del cromosoma 7 (20). Aquellas mujeres y fetos con ciertos polimorfismos en los genes responsables de la regulación de la inmunidad innata presentan mayor riesgo de parto pretérmino y de (RPM). También se han relacionado los polimorfismos en los genes de la interleucina 1 (IL) 1, Factor de Necrosis Tumoral alfa (FTN α), interleucina 6 (IL 6); interleucina 8 (IL8), así como interacciones entre los genes y el ambiente. El genotipo paterno no tiene un efecto significativo sobre el parto prematuro (18- 20).

2.13 Factores cervicales y uterinos.

Un cérvix corto medido por ultrasonografía transvaginal ha sido asociado con un riesgo incrementado para parto pretérmino. Cérvix corto es definido como una medida inferior de 25 mm, usualmente antes de las 24 semanas. Existe una relación inversa entre la longitud cervical medida por ecografía transvaginal entre las 16 y 28 semanas de gestación y la edad gestacional al momento del parto (2).

2.14 Cirugía cervical.

Los procedimientos de conización con bisturí frío y escisión electro quirúrgica con asa para el tratamiento de la lesión intraepitelial escamosa se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo tardío y parto prematuro. Los posibles mecanismos incluyen la pérdida de la resistencia a la tracción por la pérdida del estroma cervical, una mayor susceptibilidad a la infección por la pérdida de las glándulas cervicales y la pérdida de la plasticidad cervical por la cicatrización cervical. Esto ocurre cuando una gran cantidad de colágeno es resecada durante la conización cervical, conllevando a una disminución de la potencia contráctil del cérvix y aumentando la susceptibilidad de éste al parto pretérmino. Además, la extirpación de las glándulas cervicales productoras de moco genera la interrupción de la barrera que provee el moco cervical ante una infección ascendente. Esta cirugía incrementa la dificultad de la plasticidad del cuello uterino, provocando el incremento de RPM (5).

2.15 Malformaciones uterinas.

Las malformaciones congénitas y adquiridas de la cavidad uterina, se asocian aun mayor riesgo, de parto pretérmino, y este va a depender de cada anomalía en específico. El útero bicorne se ha relacionado con una tasa de parto antes del término del 17%. Las mujeres con fibromas pueden tener un riesgo ligeramente mayor de pérdida del embarazo y parto prematuro. Un fibroma grande (es decir, ≥ 5 a 6 cm) o múltiples fibromas parecen ser los factores de riesgo más importantes para el parto prematuro; una ubicación submucosa es el factor de riesgo más importante para la pérdida del embarazo. La relación entre el parto pretérmino y la miomatosis uterina es compleja y se ha basado en estudios observacionales (5).

2.16 Enfermedad autoinmune.

Los trastornos médicos maternos crónicos se pueden asociar con complicaciones maternas o fetales que requieran un parto prematuro indicado por motivos médicos. Los ejemplos incluyen mujeres con hipertensión, insuficiencia renal, diabetes mellitus tipo 1, algunas enfermedades autoinmunes y anemia no

fisiológica. Tanto la depresión como la exposición a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se han asociado con un mayor riesgo de parto prematuro. La enfermedad tiroidea autoinmune o la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha asociado a un incremento del parto pretérmino espontáneo (13).

2.17 Anemia:

Niveles de hemoglobina inferiores de 9.5 gramos por decilitro se han asociado a un mayor riesgo de parto pretérmino secundario a un 23 incremento de la producción hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) dada por la hipoxia y el aumento de la secreción de noradrenalina debido al déficit de hierro. La anemia en el tercer trimestre no se suele asociar a parto prematuro debido a que generalmente refleja la expansión normal del volumen plasmático (18). Generalmente un 70% de los partos que se presentan antes del término y que ocurren de manera espontánea son el resultado de una amenaza de parto pretérmino. Por otro lado, la intervención por problemas maternos y fetales genera el 30% restante (1).

2.18 Características Demográficas.

La raza / etnia de las mujeres parece influir en su microbioma y en el impacto de las bacterias vaginales en el parto prematuro. Factores como la raza y edad materna se encuentran directamente implicados a que la madre presente un riesgo incrementado de parto pretérmino. Múltiples estudios han mostrado que existe una relación causal de parto pretérmino en mujeres de raza afroamericana no hispanas las cuales tienen una mayor prevalencia de parto pretérmino en comparación con las mujeres de raza blanca no hispanas.

También se ha logrado identificar una mayor tasa de partos pretérminos en los extremos de las edades maternas. También se ha observado una discrepancia entre las poblaciones de raza negra y blanca en el riesgo de parto prematuro recurrente. En mujeres negras y blancas cuyo primer parto tuvo lugar entre las 20 y

31 semanas de gestación, la frecuencia de un segundo parto en el mismo rango de edad gestacional fue del 13.4 y el 8.2 por ciento, respectivamente (5).

2.19 Estilos de vida.

Existen múltiples mecanismos por los que la actividad física de alto rendimiento por parte de la madre podría elevar las tasas de parto pretérmino, ocasionando una disminución de la perfusión sanguínea a nivel del útero y la consecuente elevación de los niveles de las hormonas de estrés. Por lo que no se ha logrado identificar una clara relación causal entre la actividad física materna y el parto pretérmino (15- 20). Con respecto a la dieta existe una falta de evidencia de la relación del parto pretérmino con el efecto de la dieta en la gestación. Los suplementos de proteínas isocalóricas ni los suplementos energéticos balanceados de proteínas y energía afectan las tasas de partos pretérminos.

2.20 Índice de masa corporal materno

Los extremos de peso o de índice de masa corporal antes del embarazo se han logrado asociar como un factor de riesgo de parto pretérmino (20). La fuerza de esta asociación no ha sido bien definida, por ejemplo, el bajo peso antes de la concepción podría estar sesgado por el nivel socioeconómico, la raza y la ganancia de peso durante la gestación (17). Las mujeres con índice de masa corporal por encima de 30 kg/m², presentan un mayor riesgo de parto pretérmino iatrogénico debido a complicaciones secundarias, como hipertensión, diabetes entre otras. La obesidad previa al embarazo también aumenta el riesgo de RPM (14).

2.21 Años:

La tasa de parto prematuro es mayor en los extremos de la edad materna (<18 - >40 años). La inmadurez fisiológica y los factores socioeconómicos pueden aumentar el riesgo para las madres adolescentes; una mayor prevalencia de enfermedades crónicas preexistentes y obesidad puede aumentar el riesgo para las

madres mayores. Ambos grupos tienen altas tasas de embarazos no deseados; la prevención de estos embarazos puede reducir el parto prematuro (24).

2.22 Tabaquismo.

El consumo diario por parte de la madre de 1 a 9 cigarrillos se asoció con una razón de momios (OR) de 1.1 (IC 95% 1.1-1.2) para la prevención del parto pretérmino, pero el consumo mayor de 10 cigarrillos eleva el riesgo de desencadenar un parto pretérmino (11). Este efecto se puede explicar por las tasas elevadas de complicaciones asociadas a la ingesta de cigarrillos, como el desprendimiento de placenta normo inserta (DPPNI), RPM y RCIU.

Sin embargo, esta asociación persiste pese al ajuste de los factores de confusión, sugiriendo de este modo que el tabaquismo podría tener un efecto directo sobre el parto pretérmino espontáneo (11-21).

2.23 Consumo de sustancia tóxicas.

El uso de sustancias maternas aumenta el riesgo de PPT, pero es difícil separar el riesgo atribuible a la sustancia a partir de otros factores de riesgo, que son comunes en estos pacientes. Las mujeres con muestras de orina positivas para cocaína tenían un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar trabajo de parto prematuro.

Otra serie encontró toxicología urinaria positiva en 24 de 141 (17 por ciento) de mujeres con trabajo de parto prematuro en comparación con 3 de 108 (2.8 por ciento) controles con trabajo de parto sin complicaciones a término. La cocaína fue la sustancia más común identificada y se detectó en aproximadamente el 60 por ciento de las mujeres en trabajo de parto prematuro con pruebas de toxicología positivas. Alcohol y tolueno son sustancias adicionales asociadas con un mayor riesgo de parto y parto prematuros. En mujeres que consumen múltiples fármacos, se ha informado que el riesgo de parto prematuro oscila entre el 25 y el 63 por ciento (22-23).

2.24 Estrés.

Hay evidencia de que el estrés materno y fetal activa la producción de CRH a nivel de las membranas fetales, placenta y decidua. La CRH aumenta la producción local de prostaglandina, lo que conlleva al inicio de las contracciones uterinas (14).

El estrés psicosocial es un riesgo modesto para parto pretérmino. Aunque el soporte social durante el embarazo resulta en 22 mejoras en el resultado psicosocial inmediato, no se ha demostrado significativamente la reducción del parto pretérmino sometida a estrés (9).

3 Fisiopatología:

El estrés es un elemento común que activa una serie de respuestas fisiológicas adaptativas en los compartimentos materno y fetal. Desde esta perspectiva, la activación prematura del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) puede iniciar el parto prematuro. Existen mecanismos de fisiopatología primarios que llevan a una vía final que acabará en un trabajo de parto pretérmino espontáneo (5):

- Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA) materno y fetal /aumento de la producción y liberación placentaria de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que parece programar un "reloj placentario".
- Aumento de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica hipofisaria fetal (ACTH), que estimula la producción de compuestos estrogénicos placentarios y prostaglandinas que pueden activar el miometrio e iniciar el trabajo de parto.
- Respuesta inflamatoria exagerada a una infección
- Hemorragia Decidual
- Distensión uterina patológica
- Cambios microestructurales del cérvix durante la gestación.

3.1 Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA).

El estrés es un factor común que provoca una serie de respuestas evolutivas tanto en el feto como en la madre (11). Los mecanismos por los cuales se produce la activación del eje HHA para desencadenar el parto pretérmino incluyen:

- Incremento de la producción placentaria y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), aparece con el fin de desencadenar el inicio del trabajo de parto.
- Incremento de la liberación de la hormona adrenocorticotrópica hipofisiaria (ACTH). Está, activa la producción de prostaglandinas y estrógenos placentarios que pueden provocar una hipersensibilidad a nivel del miometrio y desencadenar un trabajo de parto (11).

3.2 Hormona Liberadora De Corticotropina (CRH).

Tiene un papel importante tanto en el parto a término como en el parto pretérmino. La CRH se produce en el hipotálamo, pero durante el embarazo es producida también por el tejido trofoblástico (5). Esto estimula la secreción hipofisiaria de ACTH que a su vez conlleva la liberación de cortisol por la glándula suprarrenal.

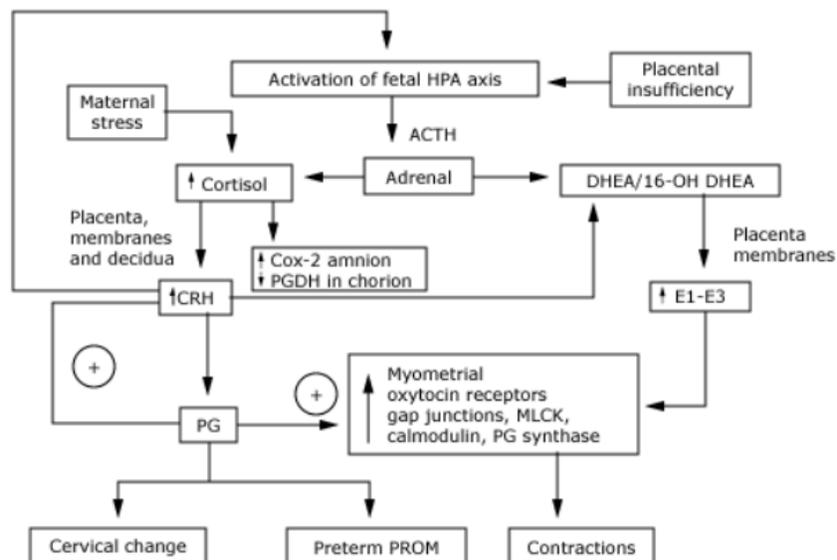
En el eje materno HHA, el cortisol inhibe la CRH hipotalámica y la liberación de la ACTH hipofisiaria, creando una retroalimentación negativa. En contraste, el cortisol promueve el incremento de los niveles de CRH en el compartimento membrana-decidua-trofoblasto. La CRH, por otro lado, establece la activación del eje HHA materno y fetal, estableciendo una potente reacción de estimulación positiva (5).

La CRH también estimula la producción de prostaglandinas a nivel de la decidua, amnios y corion. Por otra parte, las prostaglandinas activan la liberación de CRH a nivel de la placenta incrementando de este modo la producción de esta última (4). En un embarazo sin factores de riesgo para parto pretérmino. Se conoce que la maduración del eje HHA fetal y el desarrollo de la glándula suprarrenal fetal inicia

su desarrollo a partir del segundo trimestre del embarazo, debido a un aumento fisiológico del cortisol y una liberación sostenida de CRH por la unidad placentaria.

El efecto de la CRH se aumenta al final de la gestación debido a la disminución de los niveles en sangre materna de las proteínas asociadas a CRH (2). El aumento de las prostaglandinas finalmente conlleva a desencadenar el parto a través de la formación de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y eleva las propiedades contráctiles del miometrio (5).

Patogenia del parto prematuro espontáneo



HPA: hipotálamo-pituitaria-suprarrenal; ACTH: hormona adrenocorticotrófica 16-OH; DHEA: 16-hidroxidihidroepiandrosterona; E1-E3: estrona, estradiol, estriol; CRH: hormona liberadora de corticotropina; Cox-2: ciclooxigenasa 2; PG: prostaglandina; MLCK: quinasa de cadena ligera de miosina; PROM: rotura prematura de membranas; PGDH: hidroxiprostaglandina deshidrogenasa.

Figura 1. Patogénesis Del Parto Prematuro; Activación Eje Hipotálamo Hipófisis-Adrenal. Fuente: Kelly, R., Holzman, C., Senagore, P., Wang, J., Tian, Y., Rahbar, M. H., & Chung, H. (2009). *Placental vascular pathology innings and pathways to preterm delivery. American journal of epidemiology*, 170(2), 148-158.

Estudios in vitro en células a nivel del miometrio, han logrado demostrar que las prostaglandinas actúan incrementando la expresión del receptor A de progesterona.

la isoforma A puede antagonizar los efectos anti-parto de la isoforma B. Esto sugiere que las prostaglandinas pueden bloquear la función de la progesterona. Por esto, las prostaglandinas pueden inducir el parto a cualquier edad gestacional. Si esto ocurre de forma temprana en la gestación aparecería el parto pretérmino (17).

3.3 Estrógenos.

La activación del eje HHA también genera el parto pretérmino debido a que la secreción de ACTH, estimula la síntesis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) a nivel de la glándula suprarrenal y se convierte a 16-hidroxi-DHEA-s en el hígado fetal. Por otro lado, la CRH placentaria puede aumentar la producción de DHEA directamente. La placenta convierte estos precursores de andrógenos en estradiol (E2), estrona (E1) y estriol (E3), que, en presencia del receptor alfa de estrógenos, se produce la activación del miometrio por el aumento de receptores de oxitocina, de la formación de uniones de hendidura y la activación de prostaglandinas y enzimas responsables de la contracción a nivel muscular (18).

En el contexto de una infección inducida por estrés fetal, es muy útil evaluar la relación cortisol/DHEA la cual, al mantenerse baja, sugiere que la infección asociada al parto pretérmino podría activar otras vías alternativas (18). El valor predictivo de los niveles estrogénicos ha sido estudiado y evaluado en un estudio prospectivo en el que se realizaron detecciones consecutivas de estradiol salival. Se encontró niveles más elevados de estradiol en las semanas 24 y 34 en gestaciones únicas que finalizaron en parto pretérmino, en comparación a las que terminaron a término, además se logró identificar valores elevados de estradiol salival en ambos grupos, entre 3 y 4 semanas previas al inicio del trabajo de parto (19).

3.4 Respuesta Inflamatoria Exagerada a una Infección.

La inflamación es un proceso coordinado que ocurre con el fin de proveer protección al organismo. Cuando esto ocurre de forma controlada la inflamación es benéfica, lo contrario ocurre cuando se pierde su regulación, por lo que puede ser nociva para el organismo (20). La unión de ligandos bacterianos a receptores tipo Toll (constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario

innato) (TLRs) en el corion, amnios, decidua, células placentarias y cervicales promueven la transcripción del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) que provoca una respuesta fetal y materna inflamatoria en personas susceptibles a desencadenar un parto pretérmino (11). La activación de los TLRs depende no solo de la existencia de bacterias sino de un grupo de respuestas intracelulares, receptores modulares solubles y moléculas co-receptoras (5).

Esta respuesta producida por TLR conlleva a la presencia de neutrófilos, macrófagos activados y varios mediadores proinflamatorios (IL-6 y 8; factor estimulante de colonias, de granulocitos, factor 2 estimulante de colonias y metaloproteasas). Los mediadores que inician esta respuesta son la interleucina beta y el TNF, los cuales incrementan la producción de prostaglandinas logrando la inducción de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) a nivel del amnios y la decidua, por otro lado, bloquean la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH), enzima que se encarga de metabolizar las prostaglandinas a nivel del corion. Más aún; interleucina 1 Beta y/o el TNF directamente potencian la expresión de varias metaloproteasas en el corion, amnios, cérvix y decidua para degradar la matriz extracelular de las membranas fetales y del cérvix (12). Sin embargo, la corioamnionitis se ha relacionado con una fuerte reacción decidual mediada por IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos que reclutan neutrófilos (CSF), con el poder de potenciar otras metaloproteasas (IL-1 beta y el TNF), que a su vez son las responsables de que se presente una ruptura prematura de membranas (RPM).

El TNF alfa juega un fuerte papel, ya que provoca muerte celular. Los niveles elevados de TNF alfa y el aumento de apoptosis en las células epiteliales a nivel del amnios se han asociado con RPM (13). La inflamación del corion también se relaciona con un incremento de la producción de IL-6 en la decidua y en las membranas que, a su vez, promueve la liberación de prostaglandinas y la expresión del CSF. La activación del complemento también juega papel importante (14).

En una revisión que incluyó 17 estudios con 6270 gestantes asintomáticas, estudio la elevación de los niveles de IL 6 a nivel de líquido amniótico y secreciones cervicovaginales en el segundo trimestre; predijo un parto pretérmino con un OR 3.05 (IC 95% 2.00-4.67) y un OR de 4.52 (IC 95% 2.67 a 7.65), respectivamente (14). Aunque la evaluación de estos mediadores proinflamatorios es factible, este tipo de pruebas no han sido suficientemente validadas para su aplicación clínica en la actualidad (18).

3.5 Bacterias.

Estas tienen un papel directo en la patogénesis del parto pretérmino. Entre estas las *Pseudomona*, *Bacteroides*, *Staphilococcus*, *Streptococcus* y *Enterobacters*, causan el incremento de los niveles de elastasas y colagenasas que pueden degradar a las membranas fetales (19). Las bacterias también pueden producir fosfolipasas A2 y endotoxinas las cuales estimulan la fibra miometrial y pueden causar un parto pretérmino (19). Algunas técnicas que estudian el genoma en su totalidad han logrado una mejor comprensión del espectro de patógenos microbianos asociados al parto pretérmino (16).

3.6 Mediadores proinflamatorios no relacionados con la infección.

Las causas no infecciosas como la disminución del flujo sanguíneo a nivel de la placenta elevan la producción de mediadores proinflamatorios, esto puede ser otro desencadenante para tener en cuenta debido a la elevada tasa de partos pretérmino observada en los crecimientos intrauterinos restringidos (RCIU) (5).

3.7 Hemorragia Decidual.

Se encuentra asociado con un incremento del riesgo de parto pretérmino y RPM, la hemorragia decidual, causa efectos nocivos a nivel de arterias espirales en la decidua presentándose clínicamente como una hemorragia vaginal o la formación de un hematoma retro placentario (5). El parto antes del término se encuentra fuertemente relacionado con datos histológicos de daño y hemorragia a nivel de las arterias espirales maternas. En un estudio de casos y controles de 341 pacientes, el sangrado vaginal en más de un trimestre aumentó siete veces el riesgo de PPT.

En otra serie, la hemorragia decidual oculta (manifestada por depósito de hemosiderina y formación de hematoma retro coriónico) estuvo presente en el 38 por ciento de las pacientes con parto prematuro entre las 22 y 32 semanas de gestación.

La hemorragia decidual produce una intensa generación de trombina local. Los factores hormonales como la progesterona juegan un papel modulador importante. La trombina también induce la síntesis de elementos del sistema fibrinolítico en las células deciduales. Sin embargo, el efecto principal de la trombina es inhibir la fibrinólisis a través de la generación del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) para evitar hemorragias en caso de desprendimiento, lo que sugiere que la proteólisis decidual asociada al desprendimiento y la PPT están mediadas principalmente por MMP potenciada con trombina (17). Por otra parte, se ha identificado que la trombina es un activador de la interleuquina 8 (IL-8) en las células deciduales y de este modo estas sustancias proinflamatorias inducen la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales y por consiguiente una ruptura prematura de membranas (5).

La hemorragia decidual suele ir ligado a un proceso inflamatorio incluso en ausencia de infección. Múltiples estudios han logrado demostrar que las proteasas y las cadenas libres de hemoglobina activan la inmunidad innata, y de este modo aumentan el proceso inflamatorio, que conlleva a un parto pretérmino o una ruptura prematura de membranas.

3.8 Prevención:

La prevención del parto pretérmino entendido como un síndrome en el que participan diferentes elementos se puede realizar en 3 niveles de acuerdo con el momento de actuación (5).

- *Prevención primaria.* Son las diferentes acciones que buscan eliminar o disminuir los factores de riesgo para la prematuridad ejemplo: el uso del

cigarrillo, índice de masa corporal bajo, anemia materna, consumo de tóxicos, depresión, entre otros.

- *Prevención secundaria.* Es la detección precoz del riesgo de parto prematuro antes de que aparezcan los síntomas, en este se incluyen parámetros clínicos como la historia obstétrica y parámetros ecográficos y bioquímicos. Este sistema de tamizaje debe iniciar una serie de intervenciones eficaces para concluir que es posible realizar una prevención secundaria (5).
- *Prevención terciaria.* Pretende disminuir el impacto negativo del proceso una vez que inician los síntomas del parto pretérmino mediante la aplicación terapéutica a distintos niveles (5).

3.9 Parto pretérmino y Proteína C reactiva.

Un aumento en la concentración de proteínas séricas que se denominan reactantes de fase aguda (APR) acompaña a la inflamación y la lesión tisular (1). La conciencia de este fenómeno, denominado respuesta de fase aguda, se produjo por primera vez con el descubrimiento de la proteína C reactiva (PCR) en el suero de los pacientes durante la fase aguda de la neumonía neumocócica.

Durante la respuesta de fase aguda, los niveles habituales de proteínas plasmáticas que normalmente se mantienen mediante mecanismos homeostáticos pueden cambiar sustancialmente. Se cree que estos cambios contribuyen a la defensa del anfitrión y otras capacidades de adaptación. (1-10)

A pesar de su nombre, la respuesta de fase aguda acompaña a estados inflamatorios crónicos y agudos y se asocia con una amplia variedad de trastornos, que incluyen infecciones, traumatismos, infartos, artritis inflamatorias y otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas y diversas neoplasias. Las proteínas de fase aguda se definen como aquellas proteínas cuyas concentraciones séricas aumentan o disminuyen en al menos un 25 por ciento durante estados inflamatorios. Los cambios en los niveles de reactantes de fase aguda (APR) reflejan en gran medida la producción alterada por los hepatocitos, como resultado principalmente de los efectos de las citocinas producidas durante el proceso

inflamatorio por macrófagos, monocitos y una variedad de otras células. La interleucina (IL) -6 es el principal inductor de la mayoría de los APR (6). Algunas de las otras citocinas principales relevantes para la respuesta de fase aguda son IL-6, IL-1 beta, factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa e interferón gamma.

3.10 Función:

La suposición de que las APR son en gran medida beneficiosas se basa en las funciones conocidas de las proteínas individuales, pero también está influenciada por la especulación sobre cómo pueden servir para propósitos útiles en la inflamación, curación o adaptación a estímulos nocivos. La inflamación es un proceso complejo y altamente orquestado que involucra muchos tipos de células y moléculas que pueden iniciar, amplificar, mantener, atenuar o abolir la inflamación. Varias de las moléculas participantes también son multifuncionales, lo que contribuye tanto al aumento como a la disminución de la inflamación en diferentes momentos (13).

Además de los cambios en las proteínas plasmáticas, se inducen varios cambios fisiológicos, bioquímicos, conductuales y nutricionales durante la respuesta de fase aguda por las citocinas asociadas a la inflamación, así como el aumento de la producción de hormona liberadora de corticotropina (17).

3.11 Las funciones de la PCR:

La PCR pueden influir en múltiples etapas de la inflamación y tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, aunque el efecto principal puede ser antiinflamatorio (1-16).

La PCR puede promover el reconocimiento y la eliminación de patógenos y mejorar el aclaramiento de células necróticas y apoptóticas. La proteína consta de cinco subunidades idénticas, asociadas no covalentemente, cada una con un peso molecular de aproximadamente 23 kD, que están dispuestas simétricamente alrededor de un poro central. La PCR y las proteínas relacionadas con esta estructura se denominan pentraxinas, que son una familia de moléculas de reconocimiento de patrones involucradas en la respuesta inmune innata.

Una función principal de la PCR es su capacidad para unirse a la fosfocolina, lo que permite el reconocimiento tanto de patógenos extraños que presentan esta fracción como de los componentes fosfolípidos de las células dañadas (17).

La PCR también puede activar el sistema del complemento y unirse a las células fagocíticas a través de los receptores de fragmento de unión a la célula inmunitaria (Fc), lo que sugiere que puede iniciar la eliminación de patógenos y células diana mediante la interacción con los sistemas efectores de inflamación tanto humorales como celulares (18-20). Los efectos proinflamatorios de la PCR incluyen la activación del sistema del complemento y la inducción en los monocitos de citocinas inflamatorias y factor tisular y desprendimiento del receptor de IL-6.

La PCR es un reactante de fase aguda que se sintetiza principalmente en los hepatocitos en respuesta a citocinas proinflamatorias que incluyen la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (4). Las concentraciones pueden incrementarse hasta 1,000 veces en respuesta a infección, anoxia, trauma, quemaduras e inflamación (5).

Es generada en respuesta a estímulos de forma tan temprana como de 2-5 horas después de la infección. El aumento de las concentraciones precede en varias horas a la aparición de los síntomas clínicos de la infección. Entre los diferentes estimulantes de la síntesis está la interleucina 6, la cual a su vez es estimulada por el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1. Todos los mediadores del proceso de inflamación desempeñan un papel importante en el desarrollo del parto pretérmino (6). El aumento de las concentraciones de PCR se ha correlacionado con corioamnionitis subclínica (7).

Las concentraciones superiores a 1.6 mg/dl muestran una correlación significativa con las concentraciones de interleucina 6 en el líquido amniótico superior a los 1,300 pg/ml (8). Watts y cols. también demostraron que un valor de PCR en el suero materno superior a 1.6 mg/dl mostraba una fuerte correlación significativa con los cultivos positivos en el líquido amniótico. Por otra parte, la mayoría de las embarazadas con amenaza de parto pretérmino junto a concentraciones elevadas de PCR no responden al tratamiento tocolítico, mientras que las embarazadas con concentraciones normales tienen buena respuesta a dicho tratamiento (10).

Recientemente, la mejoría en la sensibilidad y las pruebas cuantitativas estandarizadas en suero han permitido una reevaluación de potencial de la PCR como una prueba diagnóstica y pronóstica. También puede ser utilizada como un marcador temprano de inflamación de bajo grado y podría ayudar a detectar procesos fisiopatológicos durante el embarazo en forma temprana, por lo que puede tener utilidad en la predicción de resultantes adversas del embarazo (11).

Hasta la fecha existe poca evidencia de la relación de las concentraciones maternas de PCR en la circulación materna durante el segundo trimestre y el riesgo de parto pretérmino con resultados contradictorios (1-7).

4 JUSTIFICACIÓN:

El parto pretérmino (PPT) es el proceso de nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas (259 días) desde la fecha de la última menstruación. La incidencia de PPT es globalmente 11.1%, variando entre 5% y 15% (3); es 12% en los EE. UU. (2) y ha aumentado en otros países (4-5); es mayor y muy variada en países en desarrollo. Entre las causas predominan los antecedentes maternos, factores uterinos e infecciones, siendo causas importantes la inflamación y la infección intraamniótica (9). La proteína C reactiva como marcador temprano dentro del segundo trimestre, se justifica para la obtención oportuna de un diagnóstico de parto pretérmino y nos brinda, al estar en contacto con este reactivo en la mayoría de los centros hospitalarios, un mejor o más rápido diagnóstico de esta patología, con lo que limitamos gastos críticos tanto para la paciente en unidades tiempo cama, así como al recién nacido en unidades de cuidados críticos neonatales. Derivado de los consensos de Instituto Nacional de Perinatología en su revisión 2016 por Suarez-Torres y cols, donde 1.6ng/dl se consideraba un valor predictivo positivo de 12.5%, sin embargo la tasa de participación, el tamaño de la muestra y la homogeneidad de la población estudiada no representaba la fortaleza de para el estudio, la (*American Journal of Epidemiology*) refiere que la PCR en plasma en el embarazo temprano y parto prematuro a asociación fue más fuerte para el parto prematuro espontáneo IC del 95 por ciento compara un nivel de PCR de ≥ 8 mg / litro, que, dependiendo de la edad gestacional, se podría tomar como un factor pronóstico para parto pretérmino(27). Los objetivos del presente trabajo procuran reproducir los hallazgos y valorar si con este parámetro, se puede obtener una mejor estadística y definir a la PCR, como prueba diagnóstica o escrutinio en todas las paciente ingresadas con este diagnóstico, permitiendo conocer la prevalencia de la elevación del factor medido durante el segundo trimestre del embarazo para generar acciones preventivas en la atención del parto pretérmino que van desde la identificación temprana del riesgo hasta la complementación de estudios de laboratorio y gabinete que permitan mejor atención de la mujer embarazada. Los datos obtenidos serán compartidos para fortalecer los servicios de los programas de atención a la salud reproductiva, mujer embarazada y del recién nacido.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Evaluar si los niveles de proteína C reactiva elevadas en el segundo trimestre del embarazo es predictor de parto pretérmino?

6 HIPÓTESIS

Niveles elevados de proteína C reactiva durante el segundo trimestre del embarazo es predictor de parto pretérmino.

6.1 HIPÓTESIS ALTERNA

Los niveles elevados de proteína C reactiva durante el segundo trimestre del embarazo no predicen el parto pretérmino.

7 OBJETIVOS

7.1 Objetivo General:

Evaluar si los niveles séricos elevados de proteína C reactiva en el segundo trimestre del embarazo se asocian como predictor de parto pretérmino.

7.2 Objetivos específicos:

- 1.- Conocer las características demográficas, gineco- obstétricas y antecedentes de riesgos para amenaza de parto pretérmino.
- 2.- Cuantificar los niveles séricos de proteína C reactiva en suero de las pacientes que se encuentren cursando el segundo trimestre del embarazo.
- 3.-Determinar puntos de corte apropiados de proteína C reactiva con la mejor área bajo la curva para predecir parto pretérmino.
- 4.-Determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para parto pretérmino según diferentes puntos de corte.

8 METODOLOGÍA:

8.1 Diseño de la investigación:

Estudio cohorte, observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo, con una muestra calculada.

8.2 Universo de estudio:

Mujeres mayores de 18 años que se encuentren en el segundo trimestre del embarazo y acudan a consulta de control prenatal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

8.3 Periodo del estudio:

01 de Mayo del 2020 al 01 de Octubre del 2020.

8.4 Tamaño de la muestra:

Pacientes que se encuentren en control prenatal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil Del Estado de México.

8.5 Muestra:

El tamaño de la muestra se calculará con la siguiente formula, sensibilidad y especificidad esperada del 75% con un intervalo de confianza de 95% y un margen de error de 10%.

$$n = z^2 \times \frac{p \times q}{e^2}$$

e²

n = muestra

z = Factor de confianza

p x q = Varianza de proporción

e = Error máximo permitido

1-α=95

Z=1.96 para nivel de confianza 95%

p= sensibilidad y especificidad esperada =75%

q=100-p

con una muestra resultante de 90 pacientes y se finalizan con n= 89 pacientes.

8.6 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años
- Embarazadas cursando el segundo trimestre (14 -27.6 semanas de gestación).
- Pacientes con control prenatal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM.

8.7 Criterios exclusión:

- Pacientes con información incompleta
- Diabetes gestacional o Diabetes Mellitus tipo 1 y 2
- Estados hipertensivos asociados al embarazo
- Patologías reumáticas
- Embarazo múltiple
- Neoplasias
- Otra condición que ponga en peligro la vida de la madre.
- Enfermedades inmunológicas (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Síndrome antifosfolípidos, etc.).

8.8 Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidan salir del estudio por medio de la carta de revocación del consentimiento informado
- Que no continúen el control prenatal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM.

8.9 Descripción del estudio:

Se realizó estudio de cohorte en pacientes mayores de 18 durante el segundo trimestre del embarazo y que cumplían con los criterios de selección mediante una carta de consentimiento informado que se firmó previamente antes de iniciar el proceso. Se tomaron las muestras de sangre periférica en tubo rojo para cuantificar proteína C reactiva. Se les dio seguimiento hasta la resolución del embarazo, con cálculo de edad gestacional del producto por Capurro.

Además, se obtuvo la siguiente información de los pacientes:

- Sociodemográficas (edad- género)
- Antecedentes gineco-obstétricos (gestas, partos, cesáreas, abortos)
- Historia previa de 2 o más abortos inducidos, espontáneos, óbitos, incompetencia cervical y anomalías uterinas.

Tras la captura de los datos, se realizó análisis estadístico en SPSS para la presentación de resultados.

8.10 Clasificación de variables:

Variables dependientes:

- Parto pretérmino

Variables independientes:

- Proteína C reactiva

Variables intervinientes:

- Edad
- Gestas
- Partos
- Cesáreas
- Abortos
- Antecedentes de partos pretérminos
- Historia de dos o más abortos inducidos
- Historia previa de abortos espontáneos
- Historia previa de óbitos
- Incompetencia cervical
- Anomalías uterinas
- Edad gestacional al nacimiento

8.11 Definición de las variables de estudio:

A continuación, se definen las variables de estudio.

Tabla 1. Descripción de las variables

Variable	Definición	Categoría	Tipo de variable	Estadístico
Independiente				
Proteína C reactiva	Niveles séricos de proteína c reactiva en el segundo trimestre del embarazo	mg/l	Cuantitativa continua	Media, desviación estándar
Proteína c reactiva elevada	Cifras de proteína c reactiva en suero superiores a 4 mg/l durante el segundo trimestre del embarazo	Si No	Cuantitativa nominal	Frecuencias, porcentajes, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo
Dependiente				
Parto pretérmino	Resolución del embarazo antes de las 37 semanas	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias Porcentajes
Asociadas				
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar

Continúa tabla

Gestaciones	Número total de embarazos de la paciente	Número	Cuantitativa discreta	Media \pm desviación estándar
Partos	Número total de partos previos de la paciente	Número	Cuantitativa discreta	Media \pm desviación estándar
Cesáreas	Número total de cesáreas previas de la paciente	Número	Cuantitativa discreta	Media \pm desviación estándar
Abortos	Número total de interrupciones de embarazos antes de las 12 semanas de gestación	Número	Cuantitativa discreta	Media \pm desviación estándar
Antecedentes de partos pretérminos	Resolución del embarazo antes de las 37 semanas de gestación	Número	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes
Historia de dos o más abortos por inducción	Antecedente de dos o más abortos inducidos	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes
Historia previa de óbitos	Antecedentes de productos nacidos muertos	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes
Incompetencia cervical	Dilatación progresiva del cuello uterino en ausencia de contracciones uterinas	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes
Anormalidades uterinas estructurales	Asociaciones morfológicas del útero asociados a parto pretérmino como útero bicorne, didelfo, unicornio.	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes

Fuente: Realizada por el investigador

8.12 Análisis estadístico:

Se describieron las características de las pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó el programa SPSS para el procesamiento de los datos, con análisis estadístico descriptivo e inferencial. Se reportó la información utilizando medidas de tendencia central y varianza, cualitativas nominal u ordinales, para las variables cuantitativas se utilizará medidas de media, desviación estándar y el rango. Presentando la información en tablas y gráficas.

8.13 Recursos Humanos:

-Residente de Ginecología y Obstetricia M.C Jessica Yazmín Bear Méndez

-Director: Dr. Gerardo Rodríguez Aguiñiga E. en G.O

- Tutor: Dr. Víctor Hugo Díaz Carbajal E. en G.O

8.14 Aspectos de bioseguridad:

La muestra de sangre para medir el nivel de proteína c reactiva en sangre se realizó en conjunto con el resto de los estudios prenatales por lo cual no se tomó una muestra adicional.

Como consecuencia de la venopunción para obtener la muestra sanguínea, se puede presentar dolor o equimosis en la región. Entre los riesgos más frecuentes se encuentran: hemorragia en el sitio de punción, síncope, mareo, hematoma, infección, múltiples punciones.

8.15 Aspectos éticos:

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la ley general de salud que clasifica a la investigación como con riesgo menor al mínimo. El presente estudio está basado en los preceptos emitidos por la Declaración de Helsinki (1964) para investigaciones médicas en seres humanos y ratificados en Río de Janeiro (2014).

Este estudio fue sometido a comité local de bioética e investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

9 RESULTADOS:

Se realizó un estudio de cohorte , prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo , en pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México del 01 mayo del 2020 al 01 de octubre 2020, donde se estudiaron 89 pacientes, todas mujeres, con el fundamento de evaluar la asociación de los niveles elevados de proteína C reactiva tomando como corte (>4 mg/l) durante el segundo trimestre del embarazo y el parto pretérmino, así como la determinación de riesgo relativo (RR).

De los datos estudiados se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y frecuencias relativas para las variables categóricas y para las variables cuantitativas se realiza descripción a través de medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (desviación estándar y varianza). descrito en tabla 3

De los casos estudiados, se realizó la identificación de 89 casos, de los cuales las edades de las mujeres estudiadas se presentan con mínima de 18 años y máxima de 43 años, con media de 24.6 años y mediana de 23 años, conforme lo observable en la **tabla 2**.

Tabla 2. Edad de la madre

Media	24.67
Mediana	23.00
Moda	19
Mínimo	18
Máximo	43

Fuente: Realizada por el investigador

Las frecuencias en la distribución de las edades se concentran en el valor de la moda con 13 casos (14.6%) con edad de 19 años, seguida de los 18 años con 9 casos (10.1%) y de 22 años con 8 casos (9.0%). En el extremo de la edad, con 43 años, solo un caso (1.1%), conforme lo que puede observarse en la **tabla 3**.

Tabla 3. Edad de la madre (frecuencias relativas y absolutas)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18	9	10.1	10.1	10.1
	19	13	14.6	14.6	24.7
	20	6	6.7	6.7	31.5
	21	7	7.9	7.9	39.3
	22	8	9.0	9.0	48.3
	23	4	4.5	4.5	52.8
	24	4	4.5	4.5	57.3
	25	6	6.7	6.7	64.0
	26	6	6.7	6.7	70.8
	27	3	3.4	3.4	74.2
	28	2	2.2	2.2	76.4
	30	1	1.1	1.1	77.5
	31	5	5.6	5.6	83.1
	32	3	3.4	3.4	86.5
	33	1	1.1	1.1	87.6
	34	3	3.4	3.4	91.0
	35	3	3.4	3.4	94.4
	36	2	2.2	2.2	96.6
	37	1	1.1	1.1	97.8
40	1	1.1	1.1	98.9	
43	1	1.1	1.1	100.0	
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

Se realizó el estudio de variables relacionadas a los antecedentes gineco obstétricos de los casos, como se expresa en la **tabla 4**. Las variables estudiadas son semanas de gestación, número de gestas, número de partos, número de cesáreas y el número de abortos.

Se observó en la variable semanas de gestación, donde los valores oscilan desde las 14 semanas de gestación como mínima y máxima como 29, en la cual fue obtenida muestra sanguínea para la cuantificación de proteína C reactiva.

En relación con las gestas se encuentra como mínimo 1 embarazo, considerando como el actual, y máximo el valor de 6, con una mediana de 2 embarazos. La variable partos arroja como valor mínimo 1 y máxima como 4, así como la variable cesárea con valor mínimo de 0 y máxima de 2.

Tabla 4. Descriptivos de antecedentes gineco obstétricos

	Semanas de gestación	Gestas	Partos	Cesáreas	Abortos
Media	21.23	1.94	1.03	.73	.18
Mediana	21.85	2.00	1.00	1.00	.00
Moda	23	1	1	0	0
Mínimo	14	1	0	0	0
Máximo	28	6	4	2	2

Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: Realizada por el investigador

En afán de profundizar en los antecedentes gineco obstétricos de los casos estudiados, se describen las frecuencias de la variable gestas. Donde se identifica que el 38.3% (34) tienen como antecedente una gesta, sin embargo, en lo correspondiente a dos gestas se encuentra el mismo valor con 34 casos (38.2%).

Tabla 5.

Tabla 5. Gestas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	34	38.2	38.2	38.2
	2	34	38.2	38.2	76.4
	3	15	16.9	16.9	93.3
	4	5	5.6	5.6	98.9
	6	1	1.1	1.1	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

En relación con la cantidad de partos, tomando en cuenta en actual, así como los previos, podemos describir que el 38.2% (34) de los casos poseen al menos un parto previo, en contraste con el 34.8% (31) de los casos donde se tiene como antecedente cero partos, como se observa en la **tabla 6**.

Tabla 6. Partos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	31	34.8	34.8	34.8
	1	34	38.2	38.2	73.0
	2	16	18.0	18.0	91.0
	3	6	6.7	6.7	97.8
	4	2	2.2	2.2	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

En relación con la variable cesáreas, se identifica como sin antecedente un total de 40 casos (44.9%) seguido de al menos una cesárea previa con el 37.1% de los casos (33), como se describe en la **tabla 7**.

Tabla 7. Cesáreas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	40	44.9	44.9	44.9
	1	33	37.1	37.1	82.0
	2	16	18.0	18.0	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

De la misma manera, la distribución de las frecuencias con antecedente de aborto, en el 85.4% de los casos (76) se considera nulo, y en el 11.2% de los casos (10) con antecedente de un aborto, **tabla 8**.

Tabla 8. Abortos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	76	85.4	85.4	85.4
	1	10	11.2	11.2	96.6
	2	3	3.4	3.4	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

Se describen las variables categóricas, las cuales describen antecedente de aborto inducido, aborto espontáneo, óbitos. De los cuales resulta lo siguiente en la **tabla 9**, se describe la frecuencia de antecedente de aborto inducido, del total de los casos en 100% (89), no tiene como antecedente el aborto inducido.

Tabla 9. Aborto inducido

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	89	100.0	100.0	100.0

Fuente: Realizada por el investigador

En relación con el antecedente de aborto espontáneo, de los casos estudiados (n=89), el 86. % (77) de los casos, no presentan este antecedente, **tabla 10**.

Tabla 10. Aborto espontáneo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	12	13.5	13.5	13.5
	No	77	86.5	86.5	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

La variable de interés es la descripción de parto pretérmino, del total de 89 casos estudiados, 38 casos (42.7%) presentar valor positivo en esta variable, en contraste con 51 (57.3%) de los casos, con valor negativo en este rubro, **tabla 11**.

Tabla 11. Parto pretérmino actual

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	38	42.7	42.7	42.7
	No	51	57.3	57.3	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

De los cuales, se identificó variables adicionales como incompetencia cervical y anomalía uterina, de los 89 casos, no se identificó valor positivo en alguna de estas variables, **tabla 12 y tabla 12a.**

Tabla 12. Incompetencia cervical

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	89	100.0	100.0	100.0

Fuente: Realizada por el investigador

Tabla 12a. Anormalidad uterina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	89	100.0	100.0	100.0

Fuente: Realizada por el investigador

La variable independiente estudiada es el nivel de la proteína C reactiva, **tabla 13**, se identifica como valor mínimo 0.00 y máximo de 96.00, con media de 4.64, y moda de 1.20.

Tabla 13. Estadísticos

	Valor de proteína C reactiva (mg/L)
Media	4.6467
Mediana	2.4000
Moda	1.20
Mínimo	.00
Máximo	96.00

Fuente: Realizada por el investigador

En relación con los casos estudiados se identifican 55 (61.8%) de los casos con valor < a 4mg/l, así como 34 (38.2%) de los casos con nivel de proteína C reactiva mayor a 4mg/l **tabla 14.**

Tabla 14. Frecuencias de PCR >4mg/L

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	34	38.2	38.2	38.2
	No	55	61.8	61.8	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

Fuente: Realizada por el investigador

Se realiza estadística inferencial para la comprobación de hipótesis, con la determinación de normalidad en la distribución de los datos, se toma la variable edad de la madre como factor de distribución poblacional. Al ser considerado el estudio de 89 casos, se aplica prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo lo plasmado en **tabla 15**.

Tabla 15. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		Edad de la madre
N		89
Parámetros normales ^{a,b}	Media	24.67
	Desv. Desviación	6.015
Máximas diferencias extremas	Absoluto	.155
	Positivo	.155
	Negativo	-.134
Estadístico de prueba		.155
Sig. asintótica(bilateral)		.000 ^c

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

Fuente: Realizada por el investigador

Se asume que la hipótesis alterna de normalidad indica que la distribución de la muestra es anormal, tomando el valor de significancia asintótica (bilateral) 0.000 ($p < 0.05$), lo que indica distribución anormal (asimétrica), conforme se observa en el grafico 2, por lo tanto, se aplican pruebas no paramétricas para la comprobación de hipótesis.

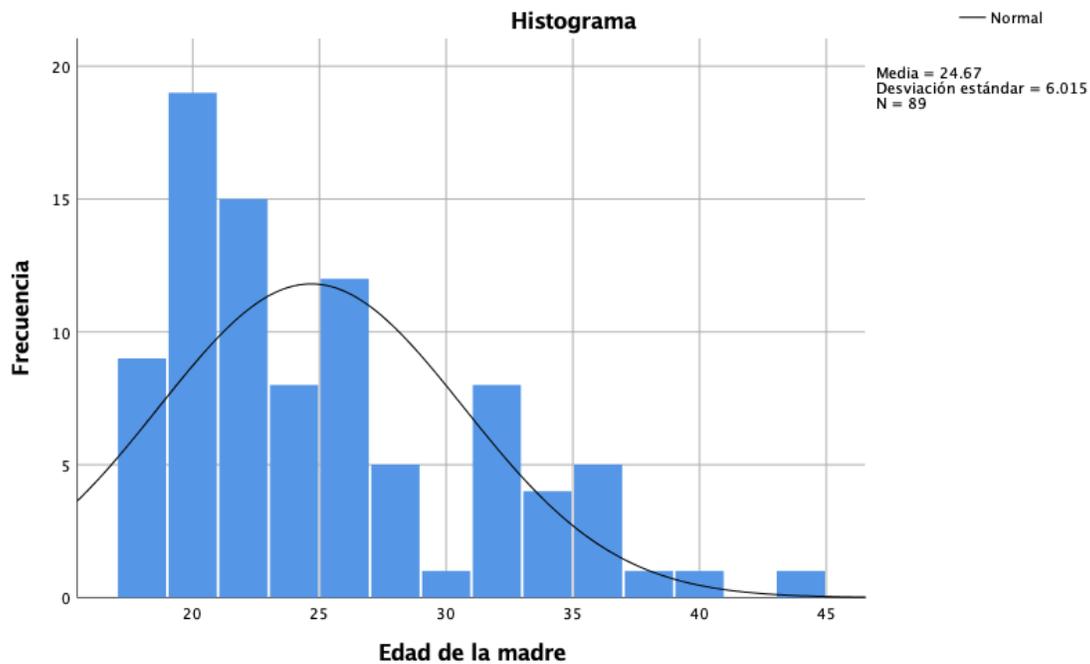


Gráfico 2. Histograma de distribución de datos con curva de normalidad
Fuente: Realizada por el investigador

Se realiza prueba de hipótesis a través de tablas cruzadas tomando en cuenta las variables categóricas de parto pretérmino versus niveles de proteína C reactiva mayor a 4 mg/l, obteniendo lo siguiente. **Tabla 16.**

Tabla 16. Tabla cruzada Parto pretérmino actual*PCR >4

		PCR >4		Total
		Si	No	
Parto pretérmino actual	Si	19	19	38
	No	15	36	51
Total		34	55	89

Fuente: Realizada por el investigador

Tabla 17. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.910 ^a	1	.048		
Corrección de continuidad ^b	3.086	1	.079		
Razón de verosimilitud	3.908	1	.048		
Prueba exacta de Fisher				.077	.040
Asociación lineal por lineal	3.866	1	.049		
N de casos válidos	89				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14.52.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Realizado por investigador

Tabla 18. Medidas simétricas

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximad a ^b	Significaci ón aproximad a
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.210	.105	1.999	.049 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.210	.105	1.999	.049 ^c
N de casos válidos		89			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

Fuente: Realizada por el investigador

Al ser considerada con distribución no normal, se considera el valor de la correlación de Spearman, la cual identifica valor de .210, lo que indica correlación positiva entre las variables parto pretérmino y valor de proteína C reactiva >4mg/l, con significancia de 0.049 ($p < 0.05$), lo que permite rechazar la hipótesis nula que infiere que no existe relación entre las variables, determinando así que el valor de proteína C reactiva >4 mg/l y el parto pretérmino tienen correlación con significancia estadística.

La hipótesis central del trabajo de investigación se enfoca en los niveles de proteína C reactiva en el segundo trimestre elevados tomando como corte (>4 mg/l) durante el segundo trimestre del embarazo predicen el parto pretérmino.

Se realiza la determinación de riesgo relativo para fortalecer la prueba de hipótesis, en la **tabla 19**, se identifica el valor de RR.

Tabla 19. Estimación de riesgo para parto pretérmino

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Parto pretérmino actual (Si / No)	2.400	1.000	5.762
Para cohorte PCR >4 = Si	1.700	1.000	2.891
Para cohorte PCR >4 = No	.708	.492	1.019
N de casos válidos	89		

Fuente: Realizada por el investigador

Se identifica el valor de RR de 1.700 (IC 95% 1.000 – 2.891), lo cual se traduce que los pacientes con proteína C reactiva mayor a 4mg/l tienen 1.7 veces mayor probabilidad de presentar parto pretérmino en comparación de aquellos que no tienen valores de proteína C reactiva mayor a 4mg/l.

9.1 Observaciones:

Tomando en consideración el intervalo de confianza que toca la unidad (1.000), podría considerar no significativamente estadístico el riesgo relativo, sin embargo, para favorecer el valor del intervalo de confianza, el presente estudio se podría fortalecer a través del aumento del tamaño de muestra. Para complementar el cálculo de riesgo, se realiza determinación de valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, lo que se puede observar en la siguiente **tabla 20**.

Tabla 20. Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

		Parto pretérmino actual		Total	
		Si	No		
PCR >4	Si	Recuento	19	15	34
		% dentro de PCR >4	55.9%	44.1%	100.0%
	No	Recuento	19	36	55
		% dentro de PCR >4	34.5%	65.5%	100.0%
Total		Recuento	38	51	89
		% dentro de PCR >4	42.7%	57.3%	100.0%

Fuente: Realizada por el investigador

En resultado para el cálculo de sensibilidad es de 50% como cociente del numerador o verdaderos positivos (19) entre el denominador o total de casos con parto pretérmino (38). Como resultado de especificidad se obtiene 70% a través del cociente del numerador o verdaderos negativos (36) entre el total de casos sin parto pretérmino (51). Como valor predictivo positivo, calculado a través del cociente del numerador o verdaderos positivos entre el denominador o total de casos con PCR>4 mg/l, se obtiene 55%. El valor predictivo negativo se calcula como el cociente del numerador o verdaderos negativos entre el total de casos sin PCR>4 mg/l, obteniendo el valor de 65%. Por lo tanto, se traduce que con una sensibilidad del 50%, especificidad del 70%, con un valor predictivo positivo de 55% y un valor predictivo negativo de 65%, se puede estimar el uso de PCR>4mg/l como una prueba de escrutinio o tamizaje para predecir el parto pretérmino. Tomando en cuenta el riesgo relativo que en caso de identificar PCR>4mg/l, se tiene una probabilidad de 1.70 veces mayor de presentar parto pretérmino en comparación de aquellos que no tienen el reactante de fase aguda elevado.

10 Discusión:

Este estudio de cohorte de embarazos únicos, encontramos que niveles altos de PCR en plasma materno en el segundo trimestre, se asociaron con un mayor riesgo de parto pretérmino, aquellas con niveles elevados de PCR (≥ 4 mg/l) tenían 1.7 veces más probabilidades de parto pretérmino. Estos hallazgos sugieren que la inflamación, representada por niveles elevados de PCR, podría conducir a cambios fisiológicos que resultan en un parto prematuro. Contrario a estudios previos donde el valor de 1.6 mg/dl no se consideraba como valor predictor para parto pretérmino (1). La PCR juega muchos papeles en el proceso inflamatorio. Sin embargo, su función principal es antiinflamatoria al disminuir la migración de neutrófilos al sitio de la inflamación, prevenir la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales y afectar el aclaramiento de los antígenos nucleares liberados por las células apoptóticas o necróticas. (15). Además de las infecciones, la inflamación y los traumatismos, los factores asociados con el aumento de los niveles de PCR incluyen la obesidad, el tabaquismo, el uso de hormonas, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. El consumo moderado de alcohol, el aumento de la actividad física y el uso de medicamentos (en particular, estatinas, fibratos y niacina) se asocian con niveles reducidos de PCR. Como resultado, las embarazadas que presentan una de estas dolencias también tienen un aumento en el riesgo de presentar las otras. En nuestro estudio, la asociación positiva entre la PCR y el parto prematuro persistió después de ajustar factores de riesgo conocidos, incluida la edad materna, antecedentes gineco obstétricos, antecedente de partos pretérminos entre otras. Nuestro estudio no es considerablemente más amplio que otras investigaciones y tiene ciertas limitaciones. La precisión de las estimaciones se vio afectada por el número relativamente pequeño de casos que dieron parto prematuramente. Los posibles factores de confusión no examinados en este estudio incluyen la concepción mediante técnicas de reproducción asistida y otras infecciones maternas, tabaquismo o índice de masa corporal, entre otras (13 – 23). Tampoco se puede excluir la posibilidad de enfermedades infecciosas subclínicas que pueden precipitar el parto pretérmino y que generalmente son asintomáticas y podrían no ser detectadas (17).

En este estudio, no pudimos evaluar si los niveles de PCR estaban elevados antes y después de la concepción. Tampoco sabemos si la asociación de PCR con parto prematuro refleja causalidad; es decir, si la reducción de los niveles de PCR resultara en menos partos prematuros. Los estudios futuros deben evaluar si los cambios en los niveles de PCR durante el embarazo son predictivos de la duración de la gestación y confirmar si una relación dosis-respuesta entre la PCR y el parto prematuro se restringe a las mujeres cuyos niveles de PCR están por encima de un cierto umbral. También se deben realizar investigaciones para determinar si el aumento de las concentraciones ocurre antes del embarazo o si se presentan durante la evolución de este, considerando más de una toma PCR en las diferentes semanas de gestación del embarazo (27).

El seguimiento a este estudio deberá ser si antes del embarazo o durante las primeras semanas se observa un aumento de esta unidad de PCR, y se consideraría como una tamizaje temprano, y predictor de parto pretérmino, por lo que queda abierta esta nueva pregunta de investigación para futuros estudios, así, como la confirmación de la semanas en la cual tendría mayor sensibilidad el uso de este marcador, ya que si podemos considerarlo como predictor temprano, de parto pretérmino, esto sustentado en los estudios de AJCO y ACOG, donde si definen a esta molécula como un factor de inflamación crónica no presente en todas las embarazadas.

11 Conclusiones:

Hay muchos factores de riesgo para parto pretérmino, algunos son reversibles, otros son permanentes. La identificación de los factores de riesgo antes de la concepción o en las primeras etapas del embarazo idealmente conduciría a intervenciones que podrían ayudar a prevenir esta complicación. Derivado del estudio de Suarez-Torres y cols 2016, donde 1.6 mg/dl se consideraba con un valor predictivo positivo de 12.5%, traducía, que no se podría tomar como un factor pronóstico para parto pretérmino sin embargo el estudio realizado por la *American Journal of Epidemiology* sobre PCR en plasma en el embarazo temprano y parto prematuro sugiere que los niveles muy altos de PCR al comienzo del embarazo están asociados con el parto prematuro. 1.05 – 6.02 para PCR \geq 8 mg/l (27). Nuestro estudio validó la hipótesis central de este trabajo de investigación donde se enfoca en niveles de PCR mayores de 4 mg/l durante el segundo trimestre como factor predictor de parto pretérmino y esto modificado por los resultados obtenidos directamente de laboratorio que hacen mención a 1:2 múltiplos de la mediana para la transformación a nanogramos encontrando el valor perfectamente descrito en miligramos sobre litro (4 mg/l) validando nuevamente la hipótesis 1.7 veces mayor la probabilidad de presentar parto pretérmino. Con lo que, de presentar este valor de (PCR >4 mg/l), demostramos una sensibilidad del 50% y una especificidad del 70% considerando a esta, una prueba útil de escrutinio para la mayor parte de las pacientes con amenaza de parto pretérmino. Tomando en consideración estudios de laboratorio y gabinete como son la medición de longitud cervical con ecografía transvaginal y la prueba de fibronectina fetal cervicovaginal y factores de riesgos, se tiene que recordar que ningún biomarcador funciona bien para detección de predecir la PPT, tomando lo anterior el presente estudio, como tal se infirió que tener PCR mayor de 4 mg/l es el punto de corte apropiado como nivel sérico en nuestra muestra de pacientes, para considerar un factor de riesgo predictor de parto pretérmino, considerándose un marcador que puede ser de utilidad sobre todo en unidades médicas donde es un reactivo accesible y no se cuente con los estudios antes mencionados para predicción de parto pretérmino.

12 Recomendaciones:

Estudios futuros deben evaluar si los cambios en las concentraciones plasmáticas de PCR durante diferentes periodos del embarazo son predictores de la aparición de parto pretérmino y otras complicaciones obstétricas y se debe confirmar si existe una relación dosis respuesta entre la PCR y estas complicaciones del embarazo.

También se deben realizar investigaciones para determinar si el aumento de las concentraciones ocurre antes del embarazo o si se presentan durante la evolución de este.

Utilizar como prueba predictora de manera rutinaria y como parte del control prenatal de toma de PCR para detección oportuna de riesgo de parto pretérmino. Considerando si no se cuenta con ningún otro estudio complementario para la predicción de este.

13 Bibliografía:

- 1) Suarez-Torres, I., Reyna-Villasmil, E., Mejia-Montilla, J., Reyna-Villasmil, N., Torres-Cepeda, D., Santos-Bolívar, J., & Fernández-Ramírez, A. (2016). Proteína C reactiva plasmática en el segundo trimestre para predicción de parto pretérmino. *Perinatología y Reproducción Humana*, 30(2), 57-62.
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists. (2016). Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*, 128(4), e155.
- 3) Couto Núñez, D., Nápoles Méndez, D., & Montes de Oca Santiago, P. (2014). Repercusión del parto pretérmino en la morbilidad y mortalidad perinatales. *Medisan*, 18(6), 841-847.
- 4) Pacheco-Romero, J. (2018). Parto pretérmino, avances y retos: A manera de prólogo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 393-398.
- 5) Lamont, R. F., & COUNCIL, I. P. L. (2003). Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 23(5), 469-478.
- 6) Von Der Pool, B. (2000). Preterm Labor: Diagnosis and Treatment. American Academy of Family. May 15 1998.
- 7) De Ginecología, F. A. D. S. (2004). Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Consenso Parto Pretérmino. 14 (1-6).

Tandulwadkar, S., Lodha, P., & Kharb, V. (2012). Congenital malformations and assisted reproductive technique: ¿Where is assisted reproductive technique taking us? *Journal of human reproductive sciences*, 5(3), 244-247.
- 8) Wang, Y. A., Sullivan, E. A., Black, D., Dean, J., Bryant, J., & Chapman, M. (2005). Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertility and sterility*, 83(6), 1650-1658.
- 9) Rodríguez-Bosch, M. R., Miranda-Araujo, O., & Reséndiz-Rossetti, A. E. (2018). Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente. *Ginecología y obstetricia de México*, 86(5), 319-334.
- 10) Spong, C. Y. (2013). Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *Jama*, 309(23), 2445-2446.
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122(5), 1139-1140.

- 12) Blondel, B., Macfarlane, A., Gissler, M., Breart, G., & Zeitlin, J. (2006). General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(5), 528-535.
- 13) Felberbaum, R. E. (2007). Multiple pregnancies after assisted reproduction—international comparison. *Reproductive biomedicine online*, 15, 53-60.
- 14) Goya Canino, M. M. (2014). *Pesario cervical para la prevención del parto prematuro en gestantes con cérvix corto*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- 15) Korebrits, C., Ramirez, M. M., Watson, L., Brinkman, E., Bocking, A. D., & Challis, J. R. G. (1998). Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1585-1591.
- 16) Williams, M. C., O'Brien, W. F., Nelson, R. N., & Spellacy, W. N. (2000). Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(5), 1094-1099.
- 17) Bretelle, F., Rozenberg, P., Pascal, A., Favre, R., Bohec, C., Loundou, A., ... & Javoise, S. (2015). High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. *Clinical Infectious Diseases*, 60(6), 860-867.
- 18) Offenbacher, S., Boggess, K. A., Murtha, A. P., Jared, H. L., Lieff, S., McKaig, R. G., ... & Beck, J. D. (2006). Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 107(1), 29-36.
- 19) Simhan, H. N., & Krohn, M. A. (2009). First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(4), 377-e1.
- 20) Vergnes, J. N., & Sixou, M. (2007). Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(2), 135-e1.
- 21) York, T. P., Eaves, L. J., Lichtenstein, P., Neale, M. C., Svensson, A., Latendresse, S., ... & Strauss III, J. F. (2013). Fetal and maternal genes' influence on gestational age in a quantitative genetic analysis of 244,000 Swedish births. *American journal of epidemiology*, 178(4), 543-550.
- 22) Manuck, T. A., Lai, Y., Meis, P. J., Sibai, B., Spong, C. Y., Rouse, D. J., ... & Peaceman, A. M. (2011). Admixture mapping to identify spontaneous preterm

birth susceptibility loci in African Americans. *Obstetrics and gynecology*, 117(5), 1078.

- 23) Kyrklund-Blomberg, N. B., & Cnattingius, S. (1998). Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(4), 1051-1055.
- 24) Spence, M. R., Williams, R., Digregorio, G. J., Kirby-McDonnell, A., & Polansky, M. (1991). The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*, 78(3 Pt 1), 326-329.
- 25) Almario, C. V., Seligman, N. S., Dysart, K. C., Berghella, V., & Baxter, J. K. (2009). Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(3), 326-e1.
- 26) Shapiro-Mendoza, C. K., Barfield, W. D., Henderson, Z., James, A., Howse, J. L., Iskander, J., & Thorpe, P. G. (2016). CDC grand rounds: public health strategies to prevent preterm birth. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(32), 826-830.
- 27) Pitiphat, W., Gillman, M. W., Joshipura, K. J., Williams, P. L., Douglass, C. W., & Rich-Edwards, J. W. (2005). Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *American journal of epidemiology*, 162(11), 1108-1113.

14 Anexos:

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo: Proteína c reactiva en el segundo trimestre del embarazo como predictor de parto pretérmino en pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

*Investigador principal: Dr. Gerardo Rodríguez Aguiñiga

*Sede y servicio donde se realiza el estudio: Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no debe conocer cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase en absoluta libertad de para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

una vez que haya comprendido el estudio y su usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta orden de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

1.- Justificación del estudio:

La frecuencia de parto pretérmino es la principal causa de morbilidad neonatal. Es de gran interés clínico identificar marcadores como la proteína c reactiva para la predicción del parto pretérmino que permitirían que el tratamiento y el cuidado sean intensificados en los grupos de alto riesgo.

2.- Objetivo del estudio:

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo determinar si los niveles de proteína c reactiva en el segundo trimestre se asocia a partos pretérminos.

3.- Beneficios del estudio:

Con este estudio se conocerá de manera más clara si la proteína c reactiva alta en el segundo trimestre de embarazo se asocia a partos pretérminos, con la finalidad de prevenir el desarrollo de esta en nuestro hospital y tomar medidas en el control prenatal. Este estudio permitirá en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4.- Procedimiento del estudio:

En caso de aceptar, se le realizará una serie de preguntas sobre sus antecedentes médicos y gineco- obstétricos.

5.- Riesgos asociados:

Este estudio consta de las siguientes fases:

Toma de muestra de sangre en laboratorio para determinar los niveles séricos de proteína c reactiva, posterior a la toma de muestra puede presentar dolor, equimosis en área de punción.

La segunda fase consta de determinar los niveles de proteína c reactiva, por lo que no conlleva riesgo para la salud del paciente. En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario, se le brindará atención en los términos que siempre se le han ofrecido en el hospital.

6.- Aclaraciones:

Su decisión de participar en el estudio es absolutamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en cuanto usted lo desee, aun cuando el investigador responsable no lo solicite.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

****Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.**

Yo: _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos de este estudio pueden ser publicados y difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante: _____

Testigo 1 (parentesco): _____

Testigo 2 (parentesco): _____

**** Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):**

He explicado a la Sr(a): _____ la

naturaleza y los propósitos de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida todas la preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador / Fecha

ANEXO 2:

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Título del protocolo: Proteína c reactiva en el segundo trimestre del embarazo como predictor de parto pretérmino en pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

*Sede y servicio donde se realiza el estudio: Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones (este apartado es opcional y puede dejarlo en blanco si así lo desea):

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que se le sea entregada toda la información que se recabo sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor / Fecha

Testigo / Fecha

Testigo/ Fecha

c.c.p El paciente.

**ANEXO 3:
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Fecha: _____

Nombre: _____ IMI: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Fecha de última menstruación: _____ Edad Gestacional: _____

Número de Gestas:

Primigesta	Secundigesta	Múltigesta (especificar número de embarazos hasta el momento contando el actual)

Partos: _____ Cesáreas: _____ (causa): _____

Abortos: _____

Aborto 1 (especificar semanas de gestación): _____

Aborto 2 (especificar semanas de gestación): _____

¿Fue inducido?

- a) Si
- b) No

¿Cuántos? _____

¿Fue espontáneo?

- a) Si
- b) No

¿Cuántos? _____

Óbitos:

a) si b) no Número: _____

Especificar edad gestacional del óbito: _____

Antecedente de embarazos anteriores menores de 37 semanas de gestación:

a) Si b) No ¿Cuántos?: _____

Edad gestacional de los partos/ cesáreas menores de 37 semanas de gestación:

1) _____

2) _____

Incompetencia cervical:

a) Si

b) No

Anormalidades Uterinas:

a) Si

b) No

******* Este apartado se llenará hasta la resolución de la gestación *******

Fecha de nacimiento del recién nacido: _____

Edad gestacional por método de Capurro: _____

Resultado de Proteína C reactiva en el segundo Trimestre del embarazo:
