

Informe final publicable de proyecto

Evaluación de una estrategia para optimizar el manejo clínico de embarazadas con riesgo de prematurez.

Código de proyecto ANII: FSS_X_2022_1_172998

Fecha de cierre de proyecto: 01/04/2025

SOSA FUERTES, Claudio Gerardo (Responsable Técnico - Científico)

SOBRERO, HELENA (Co-Responsable Técnico-Científico)

ALMADA, Ramiro (Investigador)

CASTEDO CAMACHO, Fabiola (Investigador)

MARTINO SCANDROGLIO, Nicolás (Investigador)

MORAES, Mario (Investigador)

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA (Institución Proponente) \\\

ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO \\\ FACULTAD DE MEDICINA. FUNDACIÓN MANUEL PEREZ

Resumen del proyecto

El manejo clínico de la paciente con riesgo de prematurez siempre ha representado un desafío. Las medidas para prevenir el nacimiento tienen eficacia limitada, a diferencia de aquellas que intentan disminuir el daño perinatal cuando ocurre un nacimiento prematuro. En nuestro país es muy frecuente la internación de la embarazada con contracciones, basándonos casi exclusivamente en la evaluación clínica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el nacimiento no se produce en los días siguientes, lo que hace que las intervenciones realizadas sean innecesarias. El presente estudio fue realizado en embarazadas entre 20 y 34 semanas, y propone una estrategia que busca diferenciar de manera más precisa aquellas embarazadas que realmente están en riesgo de parto a corto plazo (y necesitan intervención urgente), de las que pueden esperar sin riesgos. Se trata de una estrategia combinada, que incorpora la ecografía rutinaria (para medir el cuello uterino) y una prueba bioquímica (PAMG-1), que indica si el parto está próximo o no, cuando la ecografía no es concluyente. Para ello, se capacitaron 49 residentes de ginecología en esta medición. De las 184 embarazadas con asignación de “bajo riesgo”, 155 fueron igualmente hospitalizadas, no produciéndose el nacimiento en los siguientes 7 días en ninguna de ellas. El promedio de días de internación fue de 3,51 por paciente, estimándose un gasto de internación (innecesaria) de 51.326 pesos uruguayos por paciente (\$U 7.955.530 en 14 meses). Adicionalmente, todas las embarazadas ingresadas recibieron corticoides, útiles cuando el parto se desencadena a corto plazo, pero potencialmente nocivos para la madre y para el niño que finalmente nace de término. En conclusión, la aplicación de esta estrategia mejora la seguridad del binomio madre-niño, y permite un uso más eficiente de los recursos del sistema de salud, liberando espacio en los hospitales y reduciendo costos.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Obstetricia y Ginecología / Perinatología

Palabras clave: parto pretermino / Alfa-microglobulina-1 placentaria (PAMG-1) / longitud cervical /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

El parto de pretérmino, definido como el nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados (1-5). Se estima que a nivel global ocurren 15 millones de nacimientos prematuros al año (5, 6). En base al Sistema Informático Perinatal de Uruguay (con 98% de cobertura nacional) hubo 3235 nacimientos de pretérmino en el año 2023, correspondiendo a 11% del total de nacimientos, es decir más de uno de cada 10 nacimientos en nuestro país es prematuro. La prematurez se asocia con el 70 % de las muertes neonatales y con el 75 % de la morbilidad neonatal severa, así como con morbilidad a largo plazo (7-11). Las complicaciones más comunes de la prematurez son el síndrome de distrés respiratorio (principal causa de muerte y de enfermedad pulmonar crónica y presente en el 40 % - 50 % de los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación); hemorragia intraventricular (causa importante de parálisis cerebral y retraso mental) y enterocolitis necrotizante (12,13). El manejo clínico de la paciente con riesgo de prematurez continúa representando un desafío. Sabemos que solamente menos del 15% de las pacientes con manifestaciones clínicas de riesgo, efectivamente van a tener un parto prematuro. Sin embargo, la distinción entre verdaderos y falsos trabajos de parto de pretérmino resulta muchas veces dificultosa (14).

Tradicionalmente, en el afán de minimizar los riesgos antes mencionados, cuando las embarazadas con menos de 37 semanas de gestación consultan por contracciones dolorosas, los obstetras hemos venido poniendo en práctica una serie de intervenciones de forma sistemática, aun sabiendo que casi 9 de cada 10

de ellas van a alcanzar el término. Sin embargo, la eficacia de las medidas para prevenir el parto pretérmino son limitadas (por ejemplo fármacos uteroinhibidores), y únicamente han demostrado ser beneficiosas aquellas intervenciones clínicas que intentan disminuir el daño perinatal cuando el nacimiento se produce antes de tiempo (corticoides para acelerar la maduración fetal y sulfato de magnesio como neuroprotector), junto con el nacimiento en instituciones que cuenten con unidad de cuidados especiales para neonatos prematuros (15-18). Este protocolo de manejo de la amenaza de parto de pretérmino, ampliamente difundido en nuestro medio, motiva muchos ingresos y tratamientos de pacientes que no tendrán su nacimiento a corto o mediano plazo. Adicionalmente, se ha publicado que este manejo clínico genera un sobrediagnóstico importante del parto pretérmino, el cual, además de aumentar los costos, pueden provocar efectos adversos sobre aquellos neonatos que finalmente no nacerán en forma prematura (14, 19). En ese sentido, estudios de los últimos años sobre los corticosteroides para maduración fetal, los cuales son altamente beneficiosos para aquellos recién nacidos prematuros, han demostrado que pueden asociarse con efectos deletéreos a nivel neurológico a largo plazo cuando el nacimiento ocurre cerca del término (más allá de las 35 semanas) (20-23).

Por estos motivos, se impone la necesidad de poder discriminar e identificar a aquellas embarazadas que tienen alta probabilidad de tener un parto de pretérmino a corto o mediano plazo, con el fin de ofrecer las intervenciones eficaces basada en las evidencias a la población indicada. En los últimos años se han identificado una serie de marcadores, tanto ecográficos como bioquímicos, que intentan identificar a las pacientes con riesgo real de parto de pretérmino, de modo de individualizar el tratamiento, ofreciéndolo únicamente a aquellas pacientes que probablemente lo necesitan (24-36). La incorporación del ultrasonido en la práctica clínica ha mejorado mucho la evaluación de estas pacientes. Diversas guías clínicas actuales están recomendando realizar una ecografía transvaginal con medición de la longitud cervical (37). Si la longitud cervical es superior a 30 mm la probabilidad de un nacimiento de pretérmino es inferior al 5% (27). En esta situación, no sería necesario el ingreso hospitalario ni otras intervenciones. Cuando la medición de la longitud cervical es menor de 20 mm (o 15 mm para otros autores), la probabilidad de nacimiento de pretérmino a corto plazo es alta y debe considerarse a la paciente de alto riesgo para prematuridad, tomando todos los recaudos necesarios (27, 32, 37, 40, 41). Sin embargo, cuando la longitud cervical se encuentra entre 20 y 30 mm, la ocurrencia del nacimiento es muy heterogénea con respecto a la edad gestacional en que se producirá. En estos casos, la aplicación de pruebas bioquímicas permite identificar, cuando su resultado es negativo, poblaciones con bajo riesgo de prematuridad (inferior al 5%) dentro de los siguientes 7 días, evitando en este grupo intervenciones o internaciones innecesarias (31,35, 38, 39). El presente estudio consideró a la prematuridad como un resultado importante y relacionado con la morbilidad infantil, cuya incidencia viene en aumento a nivel tanto nacional como mundial. Esto es atribuible probablemente al uso creciente de tecnología en reproducción asistida, a la mayor tasa de embarazos múltiples (1, 42, 43), de embarazos en mujeres mayores de 34 años y de interrupción de embarazos por indicación médica (44-46). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la prematuridad ocurre de forma espontánea y no planificada, y por tanto limita el uso de intervenciones beneficiosas en forma oportuna e ideal.

En el escenario actual, en la mayor parte de las maternidades del Uruguay, el diagnóstico de amenaza de parto de pretérmino se realiza de forma clínica (edad gestacional entre 20 y 36 semanas, contracciones uterinas incrementadas, y presencia de modificaciones del cuello uterino en el examen clínico), motivando el ingreso de todas las embarazadas para control evolutivo e inducción de la maduración pulmonar. Existe clara evidencia sobre la ventaja de la ecografía frente al examen clínico para evaluar las modificaciones cervicales, y por ende para predecir el parto pretérmino (47). Aun así, la combinación clínica-ecografía sigue incluyendo a un importante grupo de embarazadas que no presentarán nacimiento a corto plazo o prematuridad. Individualizar la probabilidad de parto prematuro permite optimizar el manejo clínico,

realizando las intervenciones necesarias a pacientes con mayor riesgo, y evitando exponer a las embarazadas con menor probabilidad a intervenciones potentes que pudieran generar efectos adversos (fundamentalmente cuando el nacimiento prematuro no ocurre). Para eso, la propuesta incorpora la utilización de pruebas bioquímicas, que permiten identificar proteínas que únicamente están presentes en las secreciones vaginales ante la inminencia de un parto o cuando se produce rotura de membranas ovulares. Se trata de un estudio inmunocromatográfico (similar al de una prueba comercial de embarazo), cuya principal característica es su alto valor predictivo negativo, por lo que un resultado negativo prácticamente descarta la ocurrencia del parto en los siguientes 7 días. De esta manera, podemos evitar la hospitalización y el uso de intervenciones innecesarias en embarazadas que no tendrán su parto a corto plazo. Entre los marcadores bioquímicos que han demostrado mayor utilidad para este fin se encuentran: a) fibronectina fetal (fFN), b) proteína fosforilada de unión al factor de crecimiento insulínico 1 (phIGFBP-1) y c) alfa microglobulina placentaria 1 (PAMG-1). Los tres marcadores tienen un alto valor predictivo negativo (fibronectina 92%, phIGFBP-1 88% y PAMG-1 96%), variando el valor predictivo positivo (fibronectina 33%, phIGFBP-1 53% y PAMG-1 77%) (36, 37). Adicionalmente, existen otras características que deben considerarse al momento de incorporarse a la práctica clínica. En el caso de la fibronectina, es estudio debe realizarse antes de examen genital ginecológico o ecografía transvaginal, requiere colocación de espéculo, y no puede ser utilizado ante la presencia de sangre o semen en vagina. Tanto phIGFBP-1 como PAMG-1 pueden realizarse en cualquier momento independiente del examen genital, lo que constituye una ventaja operativa, ya que únicamente se realizan cuando es estrictamente necesario (longitud cervical entre 15 y 30 mm). Aunque su resultado puede alterarse por la presencia de sangre, a diferencia de la phIGFBP-1, la PAMG-1 no requiere la colocación de un espéculo para su realización. En base a estas características, y a su presencia en el mercado local, se planteó realizar la evaluación de una nueva estrategia con la incorporación del PAMG-1. A priori, una limitación importante en la implementación de esta estrategia es que antes de la realización de la prueba bioquímica (de fácil realización por el obstetra actuante), es necesaria la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal. En la actualidad, la mayoría de los obstetras no tienen destreza para su realización, por lo que cada vez que una embarazada con menos de 37 semanas consulte por contracciones, se hace necesario convocar desde los Departamentos de Emergencia a un técnico ecografista. La justificación de esta investigación se basa en la necesidad de individualizar el manejo de las pacientes con contracciones antes de las 37 semanas, teniendo en cuenta que se trata de un motivo de consulta frecuente, que no precede al nacimiento pretérmino en la gran mayoría de los casos. En este sentido, consideramos fundamental elaborar una estrategia que permita disminuir internaciones innecesarias de embarazadas que podrían continuar en su entorno familiar, evitando intervenciones potencialmente nocivas y reduciendo costos sanitarios. Adicionalmente, permitiría identificar con mayor precisión a las embarazadas con alta probabilidad de presentar un nacimiento prematuro a corto plazo, a quienes realizar intervenciones basadas en evidencia que logran mejorar los resultados perinatales.

El objetivo general del estudio fue evaluar la instrumentación de una estrategia aplicada a mujeres embarazadas entre 20 y 34 semanas más 6 días de edad gestacional que presentan riesgo de parto pretérmino y a partir de ahí, optimizar la realización de intervenciones basadas en las evidencias. Adicionalmente los objetivos específicos fueron: 1) Capacitar a los residentes de gineco-obstetricia del Centro Hospitalario Pereira Rossell en la medición ultrasonográfica de la longitud cervical y en la utilización del kit del marcador bioquímico PAMG-1 (PartoSure®) cuando corresponda; 2) Evaluar la performance (valor predictivo positivo y negativo e índices de verosimilitud) del marcador bioquímico (PAMG-1) en pacientes con riesgo de prematuridad; 3) Evaluar los costos asociados a la aplicación de una nueva estrategia que considere el PAMG-1 en la toma de decisiones; y 4) Evaluar el impacto en la reducción

de intervenciones medicas que no hubieran sido necesarias realizar en base a la nueva estrategia.

Metodología/Diseño del estudio

El proyecto fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Hospitalario Pereira Rossell, y financiado por la ANII/FSS. Se llevó a cabo entre octubre de 2023 y abril de 2025. Se trató de un estudio observacional analítico, de cohorte prospectiva, que incluyó embarazadas de pretérmino que consultaron en el Departamento de Emergencia de la Maternidad por contracciones uterinas. El diagnóstico clínico fue realizado según los criterios clásicos de amenaza de parto pretérmino o patrón contráctil inadecuado para la edad gestacional. A aquellas pacientes con longitud cervical menor o igual a 30 mm (medida por ecografía transvaginal), sin criterios de exclusión y que aceptaron participar, se les realizó la prueba bioquímica PAMG-1 en el momento de la consulta. Esta prueba se llevó a cabo mediante la introducción de un hisopo en el introito vaginal, procedimiento que no generó molestias ni retrasos en la atención. Un resultado positivo, visualizado como dos líneas en la tira reactiva, indicaba un mayor riesgo de parto en los siguientes 7 días. Los resultados eran registrados y puestos a disposición del equipo médico tratante, quien podía utilizarlos para la toma de decisiones clínicas si así lo consideraba pertinente. Dado que los marcadores bioquímicos son actualmente promovidos por múltiples guías internacionales y se utilizan con éxito en diversos países, el equipo de investigación optó por no enmascarar los resultados del test, permitiendo su consideración por el clínico actuante. No obstante, se reconoce que la implementación de una nueva estrategia diagnóstica depende de múltiples factores, incluidos los propios de la paciente, la institución y el personal de salud. Por ello, este estudio evaluó la utilidad clínica del resultado del test PAMG-1 (positivo o negativo) en función de los distintos desenlaces (parto o no parto a corto plazo) en el contexto de pacientes con contracciones. Se incluyeron tanto casos manejados en forma ambulatoria como aquellos en los que se indicó ingreso hospitalario por decisión del médico tratante, ya fuera siguiendo el protocolo habitual (ingreso por contracciones) o por otros motivos, como necesidad de completar estudios o motivos sociales. Los criterios de inclusión fueron: embarazo único con feto vivo, edad gestacional entre 20 semanas y 34 semanas + 6 días, presencia de contracciones inadecuadas para la edad gestacional y longitud cervical menor o igual a 30 mm. Los criterios de exclusión incluyeron dilatación cervical mayor o igual a 3 cm, embarazo múltiple, malformaciones fetales, polihidramnios, rotura prematura de membranas ovulares y falta de consentimiento de las pacientes para participar en el estudio. La recolección de datos fue realizada en formularios diseñados específicamente para el proyecto, que fueron completados en el momento de la atención por el residente de ginecotocología que recibió a la paciente. La base de datos estaba disponible online, teniendo un formato amigable y con campos con controles cruzados. Se ingresaron datos clínicos, medición de la longitud cervical y resultado de la prueba bioquímica. Los coordinadores de campo supervisaron el llenado y realizaron controles de calidad mediante la confirmación de datos presentes en la historia clínica. Adicionalmente, durante el seguimiento, reclutaron información relacionada a la evolución de la embarazada y al resultado perinatal. Esto permitió analizar los resultados a los 7 días y 14 días, y posteriormente los diferentes resultados perinatales, entre ellos la prematurez. El estudio estuvo precedido de una capacitación teórico-práctica a los residentes de gineco-obstetricia del Hospital en la medición ultrasonográfica transvaginal de la longitud cervical, que incluyó la certificación "Fetal Medicine Foundation" (<https://fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>) en medición de longitud cervical, utilización de simuladores ecográficos, así como práctica supervisada en pacientes reales. Se realizó un análisis univariado para describir las características de la población. Se utilizaron medidas de resumen como ser media, desvío estándar y porcentajes. Secundariamente se realizó el análisis de las características operacionales del test de PAMG-1 (Partosure®) en la población en estudio: sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo, índice de verosimilitud y el área bajo la curva ROC) basado en la estrategia de realizar ecografía transvaginal y el marcador bioquímico. El análisis estadístico

se realizó con el paquete estadístico STATA. En función del manejo clínico habitual (ingreso de todas las usuarias) y el manejo optimizado mediante el uso de ecografía transvaginal y marcador bioquímico, se estimó además del nacimiento a los 7 y 14 días, otros resultados perinatales, y la diferencia en hospitalización y los eventuales costos para ambas estrategias (siendo el costo de internación uno de los de mayor impacto en las pacientes obstétricas). Cuando se complete la cohorte con los resultados de los nacimientos que aún están pendientes a la fecha de este reporte, se procederá a cuantificar el impacto de los costos con los siguientes componentes: a) costos variables de internación, b) costos indirectos de internación, c) promedio de estadía, d) porcentaje de ocupación de camas, y d) costos de comorbilidades. Para los resultados actuales, se utilizó información que nos proveyó el Hospital de la Mujer del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se determinó el impacto en el costo (en pesos uruguayos), mediante la comparación del costo real de internación y el costo si se hubiese aplicado la estrategia innovadora a la misma población. En base a un estudio piloto realizado previamente en la misma institución que incluyó 53 pacientes y se utilizó la misma estrategia (ecografía transvaginal + PAMG-1), con una prevalencia de nacimiento a los 7 días de 13,2%, con una sensibilidad luego de aplicar el test de 57,1%, una especificidad del 95,7%, y considerando una precisión del 3%, se estimó un tamaño muestral requerido de 234 pacientes, por lo que ante eventuales pérdidas de datos, el equipo de investigación propuso reclutar un total de 250 embarazadas.

Resultados, análisis y discusión

Entre el 1º de febrero de 2024 y el 31 de marzo de 2025 se reclutaron un total de 280 pacientes. A la fecha, contamos con datos completos de 212 de ellas, que incluyen información sobre el nacimiento y las altas materna y neonatal. El presente análisis se basa en esta cohorte con datos completos. La edad gestacional promedio al ingreso al estudio fue de 31,4 semanas. La incidencia de parto pretérmino (antes de las 37 semanas) fue del 30,1% (64 de 212 pacientes). El 13,4% de los nacimientos ocurrieron entre las 32 y 35 semanas, correspondientes a pretérminos moderados, y el 4,3% antes de las 32 semanas, clasificados como pretérminos severos. Como resultado principal se evaluó la tasa de nacimiento en los primeros 7 y 14 días posteriores a la realización de la prueba PAMG-1, produciéndose un total de 17 (8,0%) y 29 nacimientos (13,7%) respectivamente. Se definieron 2 subgrupos: longitud cervical de 15 a 30 mm; y longitud cervical menor de 15 mm, realizándose el análisis de las características operativas de la prueba diagnóstica en cada uno de ellos. De las 197 pacientes con longitud cervical entre 15 y 30 mm, 11 pruebas fueron positivas. En los primeros 7 días se produjeron 11 nacimientos, lo que traduce una prevalencia de 5,6% (IC 95%, 2,8-9,8). Sin embargo, se obtuvieron 2 resultados falsos positivos, en los que no ocurrió el nacimiento en los siguientes 7 días, y 2 resultados falsos negativos, en los que se desencadenó el nacimiento luego de una prueba negativa.

Como resultado se comprobó en el test una sensibilidad de 81,8% (IC 95%, 48,2-97,7) y una especificidad de 98,9% (IC 95%, 96,2-99,9). Se calculó un ROC área de 0,904, y una razón de verosimilitud positiva 76,1 (IC95% 18,6-311) y una razón de verosimilitud negativa de 0,18 (IC95% 0,05-0,64). El valor predictivo positivo del test fue de 81,8% (IC95% 48,2-97,7%) y el valor predictivo negativo de 98,9% (96,2-99,9). Ocurrieron 23 nacimientos en los 14 días posteriores a la prueba, con una prevalencia de 11,7% (IC95% 7,5-17). Se observaron 13 resultados falsos negativos y 1 resultado falso positivo. La sensibilidad fue de 43,5 % (IC95% 23,2-65,5) y la especificidad de 99,4% (IC95% 96,8-100). La ROC área fue de 0,72 (IC95% 0,61-0,82).

La razón de verosimilitud positiva fue de 75,7 (IC95% 10,1-564) y la negativa fue de 0,57 (IC95% 0,40 – 0,81). El valor predictivo positivo del test a los 14 días fue de 90,9% (IC95% 58,7-99,8) y el valor predictivo negativo de 93% (IC95% 88,3-96,2).

Un total de 15 pacientes presentaron una longitud cervical menor de 15 mm. En este grupo se registraron 6 nacimientos en los 14 días posteriores a la prueba, todos ellos en los primeros 7 días, con una prevalencia

del 40%. Se obtuvieron 2 resultados positivos, de los cuales solamente uno resultó en un parto; y 13 resultados negativos, 5 de los cuales resultaron en un parto a corto plazo. La sensibilidad fue de 16,7 % (IC95% 0,4-64,1) y la especificidad de 88,9% (IC95% 51,8-99,7). La ROC área fue de 0,53 (IC95% 0,33-0,72). La razón de verosimilitud positiva fue de 1,5 (IC95% 0,1-19,6) y la negativa fue de 0,94 (IC95% 0,61 – 1,44). El valor predictivo positivo fue de 50% (IC95% 1,26-98,7) y el valor predictivo negativo de 61,5% (IC95% 31,6-86,1).

De un total de 184 embarazadas con prueba PAMG-1 negativa, en las que no se produjo el nacimiento en los siguientes 7 días, un total de 155 pacientes fueron ingresadas al hospital. En promedio, cada paciente permaneció internada 3,51 días (DS 0,34). La Unidad Centralizada de Adquisiciones (UCA) de la Agencia Reguladora de Compras Estatales (ARCE), estima un costo diario de internación por paciente embarazada de 8 unidades reajustables (UR). De esta manera, con un valor de la UR al 01/06/2025 de 1827,85 pesos uruguayos, el monto total en materia de internación fue de 7.955.534 pesos uruguayos (aproximadamente 196.919 dólares estadounidenses tomando en cuenta que al 01/06/2025, cada dólar equivalía a 40,40 pesos uruguayos). Individualmente, cada una de estas pacientes representó un gasto solamente en internación de 51.326 pesos uruguayos (unos 1270 dólares estadounidenses)

Conclusiones y recomendaciones

La medición ecográfica transvaginal de la longitud cervical en embarazadas con contracciones antes de las 37 semanas permite identificar grupos con mayor riesgo de parto pretérmino. En el presente estudio, esto se refleja en una incidencia de parto pretérmino del 30,1% entre las pacientes con una longitud cervical ≥ 30 mm, cifra que supera ampliamente la tasa global de prematuridad espontánea (7–9%). Una longitud cervical < 15 mm se asocia a un riesgo muy elevado de nacimiento en los siguientes 7 días (prevalencia del 40%), independientemente del resultado de la prueba PAMG-1. Por lo tanto, en estos casos no se justificaría el uso de dicha prueba, dado que el riesgo por sí solo es suficientemente alto como para orientar la conducta clínica. En nuestra población hospitalaria, la prueba bioquímica PAMG-1 demostró un desempeño diagnóstico comparable al reportado en revisiones sistemáticas. En particular, se destaca su alto valor predictivo negativo en pacientes con longitud cervical entre 15 y 30 mm, alcanzando un 98,9% para el nacimiento en los siguientes 7 días. Esto permitiría evitar hospitalizaciones, traslados, estudios paraclínicos y tratamientos innecesarios. La internación materna constituye el principal determinante del gasto en salud en pacientes con una amenaza de parto de pretérmino. En nuestra población, aplicando la estrategia combinada de ecografía TV y prueba bioquímica PAMG-1, de obtenerse un resultado negativo, y no tener una indicación adicional que motive el ingreso, el ahorro relacionado únicamente a la internación es de aproximadamente 51.326 pesos uruguayos por cada paciente. En poco más de un año de reclutamiento de pacientes en el presente estudio, el ahorro económico en términos de internación hubiese sido de 7.955.534 pesos uruguayos (aproximadamente 196.919 dólares estadounidenses). Más allá del impacto económico, esta estrategia permitió identificar con precisión a las pacientes con bajo riesgo de parto inminente. En el grupo con longitud cervical entre 15 y 30 mm y PAMG-1 negativa, se observaron solo 2 nacimientos entre 186 casos, lo que sugiere que podrían evitarse intervenciones médicas innecesarias, como la administración de corticoides, con potencial impacto negativo en la salud del binomio madre-hijo. La ecografía transvaginal debería ser considerada una extensión esencial de la evaluación clínica en pacientes con amenaza de parto pretérmino, idealmente realizada por el profesional actuante. Este estudio demostró la viabilidad de incorporar esta competencia con un período de entrenamiento relativamente breve. Como resultado, tres generaciones de residentes (N = 49) fueron capacitadas en su uso y han integrado esta destreza a su formación clínica. En conclusión, la estrategia propuesta representa una buena práctica a incorporar: combina el aprendizaje de una habilidad técnica, el aprovechamiento de recursos tecnológicos ya disponibles (ecografía) y la utilización de un test bioquímico de costo moderado. Todo ello se traduce en una

toma de decisiones más informada, con menos intervenciones en poblaciones de bajo riesgo y con un menor impacto económico para el sistema de salud.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Artículo científico	Evaluación clinico-economica de la incorporación de la microglobulina alfa 1 placentaria para el manejo de embarazadas con riesgo de prematurez	Martino N, Sobrero H, Castelo F, Moraes M, Sosa C.			En proceso

Referencias bibliográficas

1. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. BJOG. 2003;110 Suppl 20:3-7.

2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reproductive health. 2013;10 Suppl 1:S2.

3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162-72.

4. The L. The unfinished agenda of preterm births. Lancet. 2016;388(10058):2323.

5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. The Lancet Global health. 2019;7(1):e37-e46.

6. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. Seminars in perinatology. 2017;41(7):387-91.

7. Dollfus C, Patetta M, Siegel E, Cross AW. Infant mortality: a practical approach to the analysis of the leading causes of death and risk factors. Pediatrics. 1990;86(2):176-83.

8. Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. MentRetardDevDisabilResRev. 2002;8(4):249-57.

9. Lubchenco LO, Delivoria-Papadopoulos M, Searls D. Long-term follow-up studies of prematurely born infants. II. Influence of birth weight and gestational age on sequelae. J Pediatr. 1972;80(3):509-12.

10. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Seminars in fetal & neonatal medicine.

2016;21(2):74-9.

11. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.
12. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(6):378-84.
13. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004;329(7467):675-8.
14. Lucovnik M, Chambliss LR, Garfield RE. Costs of unnecessary admissions and treatments for "threatened preterm labor". *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3):217 e1-3.
15. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;12:CD004454.
16. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2020;127(10):1180-8.
17. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2021;34(6):966-78.
18. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;8:CD012077.
19. Coloma M, Kang F, Vallejo-Torres L, Diaz P, Mendez Y, Alvarez de la Rosa M. Economic consequences of over-diagnosis of threatened preterm labor. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;141(2):200-5.
20. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2022:e220483.
21. Aviram A, Murphy K, McDonald S, Asztalos E, Zaltz A, Redelmeier D, et al. Antenatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in late preterm births. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2022;107(3):250-5.
22. van der Merwe J, van der Veeke L, Inversetti A, Galgano A, Valenzuela I, Salaets T, et al. Neurocognitive sequelae of antenatal corticosteroids in a late preterm rabbit model. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021.
23. Raikonen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *Jama*. 2020;323(19):1924-33.
24. Reiter E, Nielsen KA, Fedder J. Digital examination and transvaginal scan - competing or complementary for predicting preterm birth? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(4):428-38.
25. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(3):357-63.
26. Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Bardin R, Yogev Y, Ashwal E. Role of Cervical Length Measurement for Preterm Delivery Prediction in Women With Threatened Preterm Labor and Cervical Dilatation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(12):2631-40.
27. Melamed N, Hirsch L, Domniz N, Maresky A, Bardin R, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with threatened preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(6):1279-87.
28. Ho N, Liu C, Nguyen A, Lehner C, Amoako A, Sekar R. Prediction of time of delivery using cervical length measurement in women with threatened preterm labor. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine :*

the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2021;34(16):2649-54.

29. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(3):322-9.

30. Shin JE, Shin JC, Kim SJ, Lee Y, Park IY, Lee S. Early midtrimester serum insulin-like factors and cervical length to predict preterm delivery. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2016;55(1):45-9.

31. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):57-73.

32. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(6):1185-92.

33. Hadzi-Lega M, Markova AD, Stefanovic M, Tanturovski M. Correlation of cervical length, fetal fibronectin, pHIGFBP-1, and cytokines in spontaneous preterm birth up to 14 days from sampling. *Journal of perinatal medicine*. 2015;43(5):545-51.

34. Brik M, Aguar M, Valiente A, Perales A. Cervical IL-6 and pIGFBP-1 and the prediction of neonatal outcome in symptomatic preterm labour. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2014;27(12):1241-7.

35. Abo El-Ezz AE, Askar AE. Predictive value of phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (PIGFBP-1) (bedside test) in preterm labor. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2014;44(2):525-30.

36. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, De Diego M, Rando D, et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(5):644-9.

37. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(17):2011-30.

38. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(5):562-7.

39. Brik M, Hernandez AI, Pedraz CC, Perales A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(2):268-74.

40. Danti L, Prefumo F, Lojacono A, Corini S, Testori A, Frusca T. The combination of short cervical length and pHIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(10):1262-6.

41. Goyal M, Kriplani A, Kachhawa G, Badiger S. Prediction of preterm labor by a rapid bedside test

detecting phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 in cervical secretions. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;134(2):165-8.

42. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics--2002. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1215-30.

43. Branum AM, Schoendorf KC. Changing patterns of low birthweight and preterm birth in the United States, 1981-98. *PaediatrPerinatEpidemiol*. 2002;16(1):8-15.

44. Bettiol H, Rona RJ, Chinn S, Goldani M, Barbieri MA. Factors associated with preterm births in southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts born 15 years apart. *PaediatrPerinatEpidemiol*. 2000;14(1):30-8.

45. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365(9462):847-54.

46. Lucovnik M, Bregar AT, Steblovnik L, Verdenik I, Gersak K, Blickstein I, et al. Changes in incidence of iatrogenic and spontaneous preterm births over time: a population-based study. *Journal of perinatal medicine*. 2016;44(5):505-9.

47. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(11):1342-7.

Licenciamiento

Reconocimiento 4.0 Internacional. (CC BY)