



El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN™ para el sistema TLiQ®

## **INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA ATENCIÓN SANITARIA UN ENSAYO PARA FACILITAR LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE PARTO PREMATURO**

Este folleto ha sido preparado por Hologic, Inc. para familiarizarle con la interpretación clínica del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o Rapid fFN para el sistema TLiQ®. Junto con otros datos clínicos, el análisis de la presencia de la fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales de mujeres con riesgo de parto prematuro y mujeres que se someten a controles prenatales rutinarios le ayudará a usted y a sus pacientes a conseguir información valiosa sobre sus embarazos, incluyendo la evaluación del riesgo de un parto prematuro. Puede obtener copias adicionales de este folleto llamando al 1-888-PRETERM o al +1 (508) 263-2900.

### **USO PREVISTO**

El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN para el sistema TLiQ son dispositivos que deben emplearse para facilitar la evaluación del riesgo de parto prematuro en un período en  $\leq 7$  ó  $\leq 14$  días desde el momento en el que se recoge la muestra cervicovaginal de mujeres embarazadas con signos y síntomas de un parto prematuro temprano, membranas amnióticas intactas, y una dilatación cervical mínima ( $< 3$  cm), en muestras tomadas entre 24 semanas, 0 días y 34 semanas, 6 días de gestación.

Los valores predictivos negativos del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal de 99,5 % y 99,2 %, para partos en  $\leq 7$  y  $\leq 14$  días, respectivamente, indican que es altamente improbable que el parto tenga lugar durante estos períodos de tiempo. Además, aunque los valores predictivos positivos fueron 12,7 % y 16,7 % para partos en  $\leq 7$  y  $\leq 14$  días, respectivamente, esto representa un incremento aproximado de 4 veces sobre la fiabilidad de predecir el parto cuando no se dispone de información experimental.

Estos dispositivos están indicados además para ser utilizados conjuntamente con información clínica adicional para facilitar la evaluación del riesgo de parto prematuro en  $\leq 34$  semanas, 6 días, cuando se recoge una muestra cervicovaginal durante una visita rutinaria prenatal entre 22 semanas, 0 días y 30 semanas, 6 días de gestación en mujeres con un embarazo de feto único. El valor predictivo negativo del inmunoensayo de la fibronectina fetal varía de 96,4 % a 97,9 % lo que indica que es altamente probable que el parto no tenga lugar durante estos períodos de tiempo. El valor predictivo positivo varía de 13,3 % a 31,7 % para partos en  $\leq 34$  semanas, 6 días y representa un incremento aproximado del riesgo de 4 a 7 veces sobre la fiabilidad de predecir el parto cuando no se dispone de información experimental.

La utilidad clínica del resultado de un ensayo de fibronectina fetal en tiempo real, que está rápidamente disponible cuando se utiliza Rapid fFN, supone una mejora necesaria que es significativa y crítica para dirigir de un modo eficaz el trabajo de parto prematuro que puede provocar un parto de ese tipo.

## **PARTO PREMATURO: EL DILEMA CLÍNICO**

De los aproximadamente 4.000.000 de partos que tienen lugar al año en los Estados Unidos, aproximadamente 400.000 son prematuros. El parto prematuro, que el American College of Obstetricians and Gynecologists define como aquel que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación, ocasiona la mayor parte de la morbilidad y mortalidad perinatal no cromosómica (1-4). Los síntomas de amenaza de parto prematuro incluyen contracciones uterinas, cambio de las secreciones vaginales, hemorragia vaginal, dolor de espalda, molestias abdominales, presión en la pelvis y calambres. Las modalidades de diagnóstico para la identificación de amenaza de parto prematuro incluyen la monitorización de la actividad uterina y la realización de un examen cervical digital, que permite estimar las dimensiones cervicales. Se ha demostrado que estos métodos están limitados, ya que una dilatación cervical mínima (< 3 centímetros) y la actividad uterina tienen lugar de forma normal y no son necesariamente diagnósticas de un parto prematuro inminente (5,12,14). Aunque se han evaluado varios marcadores bioquímicos serológicos, ninguno ha sido ampliamente aceptado para su uso en la práctica clínica (6,7). Ha aumentado la aceptación, en el uso en la práctica clínica, de la fibronectina fetal cervicovaginal, medida utilizando el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas o el Rapid fFN.

## **LA FIBRONECTINA FETAL: PRESENCIA EN LA INTERFASE MATERNO-FETAL**

La fibronectina fetal, una isoforma de la fibronectina, es un componente principal de la matriz extracelular de las membranas del saco amniótico. Se puede distinguir la fibronectina fetal de otros miembros de la familia de la fibronectina por la presencia de una región única, conocida como el dominio III-CS. Los científicos han desarrollado un anticuerpo monoclonal, llamado FDC-6, que reconoce específicamente el dominio III-CS de la fibronectina fetal (8-10). Los estudios inmunohistoquímicos de placentas han demostrado que la fibronectina fetal se halla confinada en la matriz extracelular de la interfase de las unidades materna y fetal en el útero. Esta interfase se conoce también como unión coriodecidual (5,11). Estos estudios sugieren que la fibronectina fetal es producida por los trofoblastos extravelosos coriónicos que cubren la periferia del saco amniótico y se unen a la matriz decidual materna del útero. Debido a la localización única de la fibronectina fetal adyacente a la placenta y al saco amniótico, se han desarrollado un conjunto de ensayos clínicos dirigidos a estudiar la asociación de la expresión de la fibronectina fetal y el riesgo de parto prematuro.

La fibronectina fetal se puede detectar en las secreciones cervicovaginales de las mujeres durante el embarazo utilizando un inmunoensayo basado en un anticuerpo monoclonal. La fibronectina fetal aumenta en las secreciones vaginales durante las primeras 24 semanas del embarazo, pero disminuye entre las semanas 24 y 34 en los embarazos normales. Se desconoce la importancia de su presencia en la vagina durante las primeras 24 semanas del embarazo. Sin embargo, puede reflejar simplemente el crecimiento normal de la población de trofoblastos extravelosos y de la placenta. Se ha publicado que la detección de fFN en las secreciones cervicovaginales entre las semanas 24 y 34 de gestación está asociada con el parto prematuro en mujeres embarazadas sintomáticas (5, 12-16) y asintomáticas (17-20).

## **RESUMEN: LA FIBRONECTINA FETAL COMO UNA HERRAMIENTA CLÍNICA**

Se han realizado dos estudios clínicos dirigidos a demostrar la seguridad y eficacia del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal como un factor de riesgo de parto prematuro.

En el primer ensayo se determinó que la expresión de la fibronectina fetal en secreciones vaginales se puede utilizar para evaluar el riesgo de parto prematuro en  $\leq 7$  ó  $\leq 14$  días desde la toma de la muestra (según se ha descrito en el apartado uso previsto) en mujeres embarazadas sintomáticas con signos o síntomas de trabajo de parto prematuro. En este mismo ensayo, que incluyó a 763 mujeres evaluadas en 10 centros clínicos, se determinó también que la expresión de la fibronectina fetal está relacionada también con otras características clínicas, que incluyen el parto en  $\leq 36$  semanas completas (parto prematuro) y el bienestar neonatal. Un resultado positivo en el ensayo de la fibronectina fetal es indicativo de un riesgo elevado de

parto prematuro incluyendo las consecuencias neonatales asociadas. Por contra, un resultado negativo en el ensayo de la fibronectina fetal está asociado, con mucha seguridad, a una gestación y tiempo de parto prolongados. Las mujeres sintomáticas cuyo resultado del ensayo de la fibronectina fetal es negativo tienen una posibilidad menor del 1 % de dar a luz en  $\leq 7$  ó  $\leq 14$  días desde el momento en el que se recoge la muestra. De este modo, cuando se carece de otra evidencia clínica, un resultado negativo en el ensayo de la fibronectina fetal indica que el riesgo de parto prematuro es bajo. Esto debe ser considerado teniendo en cuenta más información a la hora de decidir el tratamiento del paciente.

En un ensayo clínico independiente se determinó que la expresión de la fibronectina fetal en una muestra cervical o vaginal obtenida de mujeres embarazadas asintomáticas a aproximadamente 24 semanas de gestación identifica una parte de mujeres embarazadas que en último término darán a luz en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación. Dentro de esta población de 2929 mujeres embarazadas asintomáticas, se asoció un resultado positivo en el ensayo de la fibronectina fetal cervical con un incremento aproximado de 9 veces para el riesgo de parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación. La prevalencia del parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación fue 4,4 %. De este modo, el valor predictivo positivo de 31,7 % para las muestras cervicales supone un incremento de aproximadamente 7 veces sobre la fiabilidad de predecir el parto cuando no se dispone de la información de los ensayos de la fibronectina fetal. Es aún más importante que la expresión cervicovaginal de la fibronectina fetal a aproximadamente 24 semanas de gestación está asociada con un incremento de casi 60 veces en la probabilidad de que tenga lugar un parto prematuro temprano, es decir, parto en  $< 28$  semanas de gestación, situación en la que el resultado neonatal puede verse gravemente comprometido. Además, la expresión cervicovaginal de la fibronectina fetal entre 22 semanas, 0 días y 30 semanas, 6 días está asociada con un incremento de 4 a 10 veces del riesgo de parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación. Los resultados de este estudio demuestran además que el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal debe utilizarse junto con otros datos clínicos disponibles para identificar del modo más preciso el riesgo de un parto prematuro en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación en pacientes embarazadas asintomáticas evaluadas entre las 22 semanas, 0 días y 30 semanas, 6 días.

Un tercer estudio prospectivo realizado con 587 muestras cervicovaginales obtenidas de mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas demostró la equivalencia entre el Rapid fFN y el inmunoensayo enzimático fFN. Ambas pruebas dieron el mismo resultado en el 94,9 % de las veces (coeficiente kappa = 0,81; intervalo de confianza del 95 % [0,75; 0,88] Tabla 1).

**Tabla 1**  
**Concordancia entre el inmunoensayo enzimático fFN y el Rapid fFN para el sistema TLI® en mujeres sintomáticas y asintomáticas (n = 587)**

	Inmunoensayo enzimático de la fFN (+)	Inmunoensayo enzimático de la fFN (-)	
Rapid fFN (+)	77	17	94
Rapid fFN (-)	13	480	493
	90	497	587

## LA FIBRONECTINA FETAL: RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### Evaluación del riesgo en pacientes sintomáticas

Se realizó un estudio prospectivo con 763 embarazos en centros clínicos de Estados Unidos para evaluar la asociación entre la expresión vaginal de la fibronectina fetal y el parto prematuro. Se utilizó el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal para evaluar el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas sintomáticas que cumplían los siguientes criterios:

- Presentar indicios de cuidado obstétrico no programado
- Tener signos y síntomas de amenaza de parto prematuro limitados a:
  - Contracciones uterinas (con o sin dolor)
  - Dolor intermitente en los abdominales inferiores, dolor de cabeza sordo, presión en la pelvis
  - Hemorragia vaginal durante el segundo o el tercer trimestre
  - Calambres intestinales similares a los menstruales (con o sin diarrea)
  - Cambio en las secreciones vaginales (cantidad, color o consistencia)
  - Tener una vaga sensación de molestias que identifica como que “no se encuentra bien”
- Tener una edad gestacional entre 24 semanas, 0 días y 34 semanas, 6 días
- Tener las membranas amnióticas intactas
- Tener una dilatación cervical mínima (< 3 centímetros)

### La relación entre la fibronectina fetal y el criterio de valoración del parto

Se evaluó la seguridad y eficacia del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal en una población de 763 pacientes embarazadas que presentaban signos y síntomas comúnmente asociados con la amenaza de parto prematuro. En la tabla 2 se muestra la relación entre el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el término del parto en  $\leq 7$  y  $\leq 14$  días. Para partos en  $\leq 7$  días, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal fueron 86,4 %, 82,3 %, 12,7 %, y 99,5 %, respectivamente. Para partos en  $\leq 14$  días, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal fueron 83,3 %, 82,9 %, 16,7 %, y 99,2 %, respectivamente.

**Tabla 2**  
**Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos de la fibronectina fetal para partos en  $\leq 7$  y  $\leq 14$  días en mujeres sintomáticas (n = 763)<sup>a</sup>**

Parto	n (%)	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	Val pred + (IC 95 %)	Val pred - (IC 95 %)
$\leq 7$ días	22 (2,9 %)	86,4 % (66,4, 95,3)	82,3 % (79,4, 84,9)	12,7 % (4,2, 33,7)	99,5 % (98,7, 99,8)
$\leq 14$ días	30 (3,9 %)	83,3 % (66,3, 93,7)	82,9 % (80,0, 85,4)	16,7 % (7,3, 33,7)	99,2 % (98,3, 99,6)

<sup>a</sup>Se ha calculado la proporción de partos para cada criterio de valoración utilizando un valor de 763 en el denominador.

### Información clínica adicional en pacientes sintomáticas

El resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal se relacionó con otros aspectos clínicos, incluyendo el parto en  $\leq 36$  semanas completas de gestación (parto prematuro) y el bienestar neonatal. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal fueron 41,3 %, 86,2 %, 44,7 %, y 84,5 %, respectivamente, para partos en  $\leq 36$  semanas (162 ó 21,2 % de los 763 sujetos dieron a luz en  $\leq 36$  semanas).

La relación entre el resultado del ensayo de la fibronectina fetal y el bienestar neonatal se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3**  
**Clasificación del bienestar neonatal entre mujeres sintomáticas**  
**según el resultado del ensayo de la fibronectina fetal<sup>a</sup>**

		fFN +	fFN -	valor p <sup>b</sup>
N.º total de sujetos	n (%)	150 (19,7 %)	613 (80,3 %)	—
Peso del recién nacido (gramos)	Media DE n Intervalo	2804,0 776,2 154 625–4280	3242,8 582,7 636 835–5800	0,0001
Peso del recién nacido (gramos)	<1500	11 (7,1 %)	6 (0,9 %)	0,00005
n (%)	<2500	57 (37,0 %)	69 (10,8 %)	<0,00001
Morbilidad perinatal Insuficiencia respiratoria	n (%)	18 (11,7 %)	22 ( 3,5 %)	0,0001
Ingreso en la UCIN	n ( %)	44 (28,6 %)	68 (10,7 %)	<0,000001
Días de hospitalización del recién nacido		5,9±11,1	2,9±7,1	0,01

<sup>a</sup>Información sobre el neonato disponible únicamente para 753 de los 763 sujetos.

<sup>b</sup>El valor p no se ha calculado en base a que “desconocido” es una categoría.

En la tabla 4 se muestra el número de sujetos, la distribución de los resultados del ensayo de la fibronectina fetal, la sensibilidad, y el valor predictivo positivo de un ensayo positivo para el parto en ≤ 7 días desde la recogida de la muestra de mujeres embarazadas sintomáticas en < 32 semanas y a ≥ 32 semanas. La proporción de ensayos positivos y la sensibilidad del inmunoensayo de la fibronectina fetal son iguales para mujeres antes y después de las 32 semanas. El número de mujeres sintomáticas que requieren atención médica aumenta gradualmente según avanza la edad gestacional, del mismo modo que lo hace el número de partos.

**Tabla 4**  
**Distribución de los sujetos sintomáticos y los resultados de los ensayos de la fibronectina fetal antes y después de la semana 32 de gestación<sup>a</sup>**

EG estimada al recoger la muestra <sup>a</sup> (semanas)	Sujetos N	fFN + <sup>b</sup> n (%)	Sensibilidad (%) (fFN+/Parto ≤ 7 días)	Val pred + (%) (Parto ≤ 7 días/fFN+)
< 32 semanas	483	91 (18,8 %)	8/9 (88,9 %)	8/91 ( 8,8 %)
≥ 32 semanas	280	59 (21,0 %)	11/13 (84,6 %)	11/59 (18,6 %)
TOTAL	763	150 (19,7 %)	19/22 (86,4 %)	19/150 (12,7 %)

<sup>a</sup>Edad gestacional estimada al recoger la muestra.

<sup>b</sup>fFN + = resultado positivo del inmunoensayo de la fibronectina fetal.

Se evaluó también en este ensayo prospectivo la capacidad de otros factores clínicos para evaluar el riesgo de parto prematuro y se comparó con el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal. En la tabla 5 se muestra la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos y sus intervalos de confianza del 95 % para partos en ≤ 7 días para el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal, la dilatación cervical, la actividad uterina, el sangrado vaginal, y la infección del tracto genital por vía ascendente (vaginosis bacteriana).

**Tabla 5**  
**Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos**  
**de los factores de riesgo en mujeres sintomáticas**

Factor de riesgo	n	Definición de ensayo positivo <sup>a</sup>	Sensibilidad (IC 95 %) <sup>b</sup>	Especificidad (IC 95 %)	Val pred + (IC 95 %)	Val pred - (IC 95 %)
Inmunoensayo enzimático de la fFN	763	≥ 0,05 µg/mL	86,4 % (66,4 %, 95,3 %)	82,3 % (79,4 %, 84,9 %)	12,7 % (4,2 %, 33,7 %)	99,5 % (98,7 %, 99,8 %)
Actividad uterina	750	≥ 4 contracciones/h	54,5 % (34,5 %, 73,1 %)	75,3 % (72,0 %, 78,3 %)	6,3 % (1,4 %, 24,3 %)	98,2 % (96,9 %, 98,9 %)
Dilatación cervical	757	> 1 cm	38,1 % (20,6 %, 59,4 %)	88,3 % (85,8 %, 90,4 %)	8,5 % (2,1 %, 27,9 %)	98,0 % (96,7 %, 98,8 %)
Hemorragia vaginal	759	Otro tipo de hemorragia	40,9 % (23,0 %, 61,6 %)	85,2 % (82,4 %, 87,6 %)	7,6 % (1,9 %, 26,3 %)	98,0 % (96,7 %, 98,7 %)
Infección del tracto genital por vía ascendente	763	Vaginosis bacteriana	9,1 % (2,5 %, 27,8 %)	84,1 % (81,2 %, 86,5 %)	1,7 % (0,1 %, 17,6 %)	97,3 % (95,9 %, 98,2 %)

<sup>a</sup>Límite utilizado para definir un resultado de ensayo positivo para determinar la sensibilidad, etc.

<sup>b</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

## Evaluación del riesgo en pacientes asintomáticas

Se evaluó la seguridad y la eficacia del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal como un factor de riesgo de parto prematuro en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación en un estudio prospectivo realizado con 2929 embarazos de feto único en 10 centros clínicos de los Estados Unidos. Se obtuvo una muestra cervical y vaginal de mujeres embarazadas asintomáticas que realizaban controles prenatales rutinarios entre 22 semanas, 0 días y 30 semanas, 6 días de gestación.

## La relación entre la expresión de fibronectina fetal y el criterio de valoración del parto

El criterio de valoración primario de este estudio fue el parto prematuro espontáneo en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. Los criterios de valoración secundarios incluyeron parto en < 28 semanas, infección del tracto genital por vía ascendente y los resultados neonatales. De las 2929 mujeres que participaron en este estudio, 127 (4,4 %) dieron a luz en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación y 19 (0,7 %) dieron a luz en < 28 semanas de gestación. De las 2915 muestras cervicales y las 2922 vaginales obtenidas entre las 22 semanas, 0 días y 24 semanas, 6 días de gestación, 82 (2,8 %) y 101 (3,5 %) respectivamente, dieron positivo para la fibronectina fetal. En la tabla 6a se muestra la asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal para partos en < 28 y ≤ 34 semanas, 6 días de gestación obtenidos a partir de las muestras cervicales y vaginales recogidas en la visita de las 24 semanas. Del mismo modo, en la visita de la semana 26, se recogieron 2431 muestras cervicales y 2435 muestras vaginales, y de ellas, 82 (3,4 %) y 84 (3,4 %), respectivamente, dieron positivo para la fibronectina fetal. En la tabla 6b se muestra la asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal para partos en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. En la visita de la semana 28 se recogieron 2308 muestras cervicales y 2312 muestras vaginales. Un total de 60 (2,6 %) y 72 (3,1 %) dieron positivo en las regiones cervical y vaginal, respectivamente. En la tabla 6c se muestra la asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal en la semana 28 para partos en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. En los resultados del ensayo de la fibronectina fetal en la visita de la semana 30 obtenidos a partir de 2422 muestras cervicales y 2425 muestras vaginales, 79 (3,3 %) y 82 (3,4 %) respectivamente, dieron positivo para la fibronectina fetal. En la tabla 6d se muestra la asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal en la semana 30 para partos en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. La presencia de fibronectina fetal en una muestra cervical o vaginal entre las 22 semanas, 0 días y 30 semanas, 6 días de gestación identifica una subpoblación de mujeres

que tienen un riesgo muy alto de dar a luz en  $\leq 34$  semanas, incluyendo muchas que darán a luz en  $< 28$  semanas de gestación, situación en la que el resultado neonatal puede verse gravemente comprometido.

**Tabla 6a**  
**Asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical en la visita de la semana 24<sup>a</sup> con el parto a  $< 28$  y  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación (n = 2929)**

Resultados	Partos (n) <sup>b</sup>	Sensibilidad % (IC 95 %) <sup>c</sup>	Especificidad % (IC 95 %)	Val Pred + % (IC 95 %)	Val Pred - % (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95%)
Cervical (n = 2915) <sup>d</sup>						
< 28 semanas	19	63,2 % (41,0, 80,9)	97,6% (96,9, 98,1)	14,6 % ( 4,9, 36,2)	99,8 % (99,5, 99,9)	59,2 (23,9, 146,5)
$\leq 34$ semanas	127	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,5)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Vaginal (n = 2922) <sup>e</sup>						
< 28 semanas	19	63,2 % (41,0, 80,9)	96,9 % (96,2, 97,5)	11,9 % ( 3,5, 33,1)	99,7 % (99,4, 99,8)	47,9 (19,2, 119,0)
$\leq 34$ semanas	127	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)

<sup>a</sup>La visita de la semana 24 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 22 semanas, 0 días – 24 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>d</sup>n = 82 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical en la visita de la semana 24.

<sup>e</sup>n = 101 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN vaginal en la visita de la semana 24.

**Tabla 6b**  
**Asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical y vaginal en la visita de la semana 26<sup>a</sup> con el parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación (n = 2435)**

Resultados	Partos (n) <sup>b</sup>	Sensibilidad % (IC 95 %) <sup>c</sup>	Especificidad % (IC 95 %)	Val Pred + % (IC 95 %)	Val Pred - % (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95 %)
Cervical (n = 2431) <sup>d</sup>						
$\leq 34$ semanas	90	20,0 % (13,5, 29,9)	97,3 % (96,5, 97,8)	22,0 % (14,6, 31,6)	96,9 % (95,6, 97,1)	7,2 (4,5, 11,4)
Vaginal (n = 2435) <sup>e</sup>						
$\leq 34$ semanas	91	18,7 % (11,9, 27,9)	97,1 % (96,3, 97,7)	20,2 % (13,2, 29,6)	96,9 % (96,1, 97,5)	6,4 (4,0, 10,4)

<sup>a</sup>La visita de la semana 26 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 25 semanas, 0 días – 26 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>d</sup>n = 82 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical en la visita de la semana 26.

<sup>e</sup>n = 84 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN vaginal en la visita de la semana 26.

**Tabla 6c**  
**Asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical y vaginal en la visita de la semana 28<sup>a</sup> con el parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación (n = 2312)**

Resultados	Partos (n) <sup>b</sup>	Sensibilidad % (IC 95 %) <sup>c</sup>	Especificidad % (IC 95 %)	Val Pred + % (IC 95 %)	Val Pred - % (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95 %)
Cervical (n = 2308) <sup>d</sup>						
≤ 34 semanas	76	10,5 % (5,4, 19,4)	97,7 % (96,9, 98,2)	13,3 % (7,4, 22,7)	97,0 % (92,3, 97,6)	4,4 (2,2, 8,8)
Vaginal (n = 2312) <sup>e</sup>						
≤ 34 semanas	75	17,3 % (10,4, 27,4)	97,4 % (96,6, 97,9)	18,1 % (13,3, 32,8)	97,2 % (97,2, 98,4)	6,5 (3,8, 11,3)

<sup>a</sup>La visita de la semana 28 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 27 semanas, 0 días – 28 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>d</sup>n = 60 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical en la visita de la semana 28.

<sup>e</sup>n = 72 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN vaginal en la visita de la semana 28.

**Tabla 6d**  
**Asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical y vaginal en la visita de la semana 30<sup>a</sup> con el parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación (n = 2425)**

Resultados	Partos (n) <sup>b</sup>	Sensibilidad % (IC 95 %) <sup>c</sup>	Especificidad % (IC 95 %)	Val Pred + % (IC 95 %)	Val Pred - % (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95 %)
Cervical (n = 2422) <sup>d</sup>						
≤ 34 semanas	66	25,8 % (16,8, 37,5)	97,4 % (96,6, 97,9)	21,5 % (13,3, 32,8)	97,9 % (97,2, 98,4)	10,3 (6,2, 17,0)
Vaginal (n = 2425) <sup>e</sup>						
≤ 34 semanas	66	16,7 % (10,1, 26,2)	97,0 % (96,2, 97,6)	13,4 % (7,4, 22,4)	97,7 % (97,0, 98,2)	5,7 (3,1, 10,5)

<sup>a</sup>La visita de la semana 30 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 29 semanas, 0 días – 30 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Parto en < 34 semanas, 6 días de gestación.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>d</sup>n = 79 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical en la visita de la semana 30.

<sup>e</sup>n = 82 resultados positivos del inmunoensayo enzimático de la fFN vaginal en la visita de la semana 30.

## Información clínica adicional sobre pacientes asintomáticas

Se evaluó la asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical con el parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación con otros factores de riesgo en la visita de la semana 24. Los otros factores de riesgo que se evaluaron incluyeron la percepción personal del paciente de la actividad uterina en las dos semanas previas, la dilatación cervical ≥ 1 centímetro, el historial de hemorragias vaginales del segundo trimestre, la vaginosis bacteriana y el historial de al menos un parto prematuro previo en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. En la tabla 7 se muestra la asociación de estos factores de riesgo con el parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación. Todos los factores de riesgo, con la excepción de la vaginosis bacteriana, están asociados de un modo significativo con el parto en ≤ 34 semanas, 6 días de gestación.

**Tabla 7**  
**Asociación univariable de todos los factores de riesgo medidos u obtenidos en la visita de la semana 24<sup>a</sup> para partos en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación en mujeres asintomáticas (n = 2929).**

Factor de riesgo	Definición de ensayo positivo <sup>b</sup>	Sensibilidad (IC 95 %) <sup>c</sup>	Especificidad (IC 95 %)	VP positivo (IC 95 %)	VP negativo (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95 %)
Inmunoensayo de la fFN (Cervical) n = 2915	$\geq 0,05 \mu\text{g/mL}$ a las 24 semanas	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,4)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Inmunoensayo de la fFN (Vaginal) n = 2922	$\geq 0,05 \mu\text{g/mL}$ a las 24 semanas	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)
Actividad uterina n = 2929	2 semanas previas a las 24 semanas	31,5 % (23,4, 39,6)	83,1 % (81,7, 84,5)	7,8 % (5,5, 10,1)	96,4 % (95,7, 97,1)	2,2 (1,5, 3,1)
Dilatación cervical n = 2929	$\geq 1 \text{ cm}$ a las 24 semanas	45,7 % (37,0, 54,3)	81,3 % (79,8, 82,7)	9,9 % (7,5, 12,4)	97,1 % (96,4, 97,7)	3,4 (2,4, 4,7)
PP previo <sup>d</sup> n = 1704	$\leq 34$ semanas	27,6 % (19,3, 37,8)	88,4 % (86,7, 89,8)	11,3 % (6,2, 19,6)	95,8 % (94,7, 96,7)	2,7 (1,7, 4,2)
Hemorragia vaginal n = 2929	Hemorragia en el 2 <sup>o</sup> trimestre	16,5 % (10,1, 23,0)	90,9 % (89,9, 92,0)	7,6 % (4,5, 10,0)	96,0 % (95,3, 96,8)	1,9 (1,2, 3,0)
Vag bac <sup>e</sup> n = 2900	PH, células sospechosas a las 24 semanas	29,4 % (21,2, 37,0)	76,9 % (75,6, 78,7)	5,5 % (3,8, 7,2)	96,0 % (95,2, 96,8)	1,4 (0,9, 2,0)

<sup>a</sup>La visita de la semana 24 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 22 semanas, 0 días – 24 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Límite utilizado para definir un resultado de ensayo positivo para determinar la sensibilidad, etc.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>d</sup>PP previos: Partos prematuros previos en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación.

<sup>e</sup>Vag bac: vaginosis bacteriana en la visita de la semana 24.

En general, estos factores de riesgo tienen una sensibilidad igual o mayor que el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y son menos específicos. El uso del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal junto con otros factores de riesgo a aproximadamente 24 semanas de gestación identifica a aquellas mujeres que tienen el mayor riesgo de dar a luz en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación y disminuye el número de falsos positivos atribuibles a otros factores de riesgo. Por ejemplo, los resultados que se muestran en la tabla 8 demuestran que el valor predictivo positivo de la dilatación cervical  $\geq 1$  centímetro (9,9 %) se ve incrementado cuando se combina con el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal (40,0 %). (Los resultados obtenidos para las muestras vaginales son similares y no se muestran aquí.)

**Tabla 8**  
**Valor predictivo para la combinación del resultado de la fibronectina fetal cervical con la dilatación cervical  $\geq 1$  centímetro en mujeres asintomáticas**

Resultados en la visita de la semana 24 <sup>a</sup>	n	Parto en $\leq 34$ semanas (n)	Parto en $\leq 34$ semanas (%)
Número total de sujetos	2915	127	—
fFN+ <sup>b</sup>	82	26	31,7 %
DC $\geq 1$ cm <sup>c</sup>	583	58	9,9 %
fFN-, DC < 1 cm	2280	55	2,4 %
fFN+, DC < 1 cm	52	14	26,9 %
fFN-, DC $\geq 1$ cm	553	46	8,3 %
fFN+, DC $\geq 1$ cm	30	12	40,0 %

<sup>a</sup>La visita de la semana 24 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 22 semanas, 0 días – 24 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>fFN+: resultado del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical positivo (+).

<sup>c</sup>DC: dilatación cervical.

Tener un historial de parto prematuro es uno de los mayores factores de riesgo de parto prematuro, sin embargo aproximadamente el 50 % de los partos prematuros que se producen en Estados Unidos se dan en mujeres embarazadas nulíparas. En la tabla 9 se muestra los datos de asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal con el parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación en mujeres nulíparas y mujeres que han dado a luz previamente clasificados según el historial de partos prematuros previos. (Los resultados obtenidos para las muestras vaginales son similares y no se muestran aquí.)

**Tabla 9**  
**Asociación del resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical obtenido en la visita de la semana 24<sup>a</sup> con el parto en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación en mujeres asintomáticas nulíparas y que han dado a luz previamente clasificados según el historial de partos prematuros previos (n = 2929).**

	fFN+ <sup>b</sup> n (%)	PP <sup>c</sup> n (%)	Sensibilidad (IC 95 %) <sup>d</sup>	Especificidad (IC 95 %)	VP positivo (IC 95 %)	VP negativo (IC 95 %)	Riesgo relativo (IC 95 %)
Nulíparas n = 1211	29 (2,4 %)	40 (3,3 %)	25,0 % (11,6, 38,4)	98,4 % (97,7, 99,1)	34,5 % (17,2, 51,8)	97,5 % (96,6, 98,4)	13,6 (7,4, 25,1)
Parto(s) previo(s) n = 1704	53 (3,1 %)	87 (5,1 %)	18,4 % (10,3, 26,5)	97,7 % (97,0, 98,4)	30,2 % (17,8, 42,5)	95,7 % (94,7, 96,7)	7,1 (4,4, 11,2)
PP <sup>e</sup> n = 212	8 (3,8 %)	24 (11,3 %)	20,8 % ( 4,6, 37,1)	98,4 % (96,6, 99,9)	62,5 % (29,0, 96,0)	90,7 % (86,7, 94,7)	6,7 (3,4, 13,3)
Sin PP n = 1492	45 (3,0 %)	63 (4,2 %)	17,5 % ( 8,1, 26,8)	97,6 % (96,8, 98,4)	24,4 % (11,9, 37,0)	96,4 % (95,4, 97,4)	6,8 (3,8, 12,1)

<sup>a</sup>La visita de la semana 24 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 22 semanas, 0 días – 24 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Resultado positivo del inmunoensayo enzimático de la fFN cervical en la visita de la semana 24.

<sup>c</sup>Parto prematuro en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación.

<sup>d</sup>Intervalo de confianza del 95 % (límite inferior, límite superior).

<sup>e</sup>PP: Historial de parto prematuro en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación.

En la tabla 10 se muestra la relación entre el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical y el bienestar neonatal. (Los resultados obtenidos para las muestras vaginales son similares y no se muestran aquí.)

**Tabla 10**  
**Bienestar neonatal clasificado según el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal cervical obtenido en la visita de la semana 24<sup>a</sup> en mujeres asintomáticas**

		fFN +	fFN -	Valor p
Número total de recién nacidos <sup>b</sup>	n (%)	81 ( 2,8 %)	2829 (97,2 %)	—
Peso del recién nacido (gramos)	Media	2587	3175	0,0001
	DE	1127	617	
	n	81	2829	
	Intervalo	220-4895	195-6390	
Peso del recién nacido (gramos)				
n (%)				
	<1500	18 (22,2 %)	52 ( 1,8 %)	0,001
	<2500	31 (38,3 %)	314 (11,1 %)	0,001
Morbilidad perinatal	n (%)			
Insuficiencia respiratoria		17 (21,0 %)	68 ( 2,4 %)	0,001
Sepsis neonatal		4 ( 4,9 %)	13 ( 0,5 %)	0,040
Enterocolitis necrotizante		6 ( 7,4 %)	7 ( 0,2 %)	0,001
Ingreso en la UCIN	n (%)	24 (29,6 %)	156 ( 5,5 %)	0,001
Morbilidad perinatal	n (%)	6 ( 7,4 %)	15 ( 0,5 %)	0,001

<sup>a</sup>La visita de la semana 24 se refiere a un intervalo de edad gestacional de 22 semanas, 0 días – 24 semanas, 6 días en mujeres asintomáticas.

<sup>b</sup>Se dispone de información neonatal sólo para 2913 sujetos con muestras cervicales recogidas en la visita de las 24 semanas.

## IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA FIBRONECTINA FETAL

La experiencia clínica con el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal ha estado limitada a estudios de observación que establecen la asociación entre el resultado del ensayo y la probabilidad de que el parto tenga lugar. La experiencia clínica con el Rapid fFN ha estado limitada a estudios de concordancia observacionales realizados en el laboratorio. Todavía no han concluido los estudios controlados aleatorios que determinarán la eficacia terapéutica del uso conjunto del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o el Rapid fFN con otros datos clínicos en el diagnóstico de la amenaza del parto prematuro. Dada la ausencia de dichos estudios, no es posible realizar recomendaciones sobre opciones de tratamiento específicas.

## Tratamiento de mujeres que han dado positivo en el ensayo de la fibronectina fetal

Las mujeres embarazadas sintomáticas cuyo ensayo de fibronectina fetal es positivo presentan un riesgo elevado de parto en  $\leq 7$  días,  $\leq 14$  días desde la recogida de la muestra, y de parto prematuro en  $\leq 36$  semanas completas. Las mujeres embarazadas asintomáticas cuyo ensayo de fibronectina fetal es positivo presentan un riesgo elevado de dar a luz en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación. De este modo, un ensayo de fibronectina fetal positivo aumenta la capacidad del médico de predecir el parto prematuro tanto en una población de mujeres embarazadas asintomáticas como en una población de mujeres embarazadas sintomáticas que presentan síntomas ambiguos. En cualquiera de las poblaciones, la identificación del riesgo permitiría aumentar la vigilancia y mejorar el tratamiento de pacientes que, en caso contrario, son consideradas clínicamente normales. El incremento en la vigilancia y la subsiguiente identificación temprana de síntomas clínicos adicionales permitiría tratar los síntomas antes y de un modo más eficaz. Finalmente, y quizás lo más importante, un ensayo positivo de fibronectina fetal se asocia con resultados neonatales adversos, particularmente con el síndrome de insuficiencia respiratoria. De este modo, la identificación temprana del riesgo, especialmente en mujeres embarazadas sintomáticas, mejoraría probablemente la administración de la terapia de corticoides antes de la progresión del trabajo de parto y del parto.

## **Tratamiento de mujeres que han dado negativo en el ensayo de la fibronectina fetal**

La ausencia de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales después de la semana 24 de gestación se asocia con la continuación del embarazo. Las mujeres embarazadas sintomáticas cuyo resultado en el ensayo de la fibronectina fetal es negativo entre la semana 24 y las 34 semanas, 6 días de gestación tienen una probabilidad  $< 1\%$  de dar a luz en  $\leq 7$  ó  $\leq 14$  días desde el momento en el que se recogió la muestra, y aproximadamente una posibilidad del  $15\%$  de dar a luz en  $\leq 36$  semanas completas. En el caso de las mujeres embarazadas sintomáticas, disponer de un resultado negativo permitiría emplear de un modo más juicioso los fármacos tocolíticos, lo que reduciría el riesgo de la toxicidad asociada con estos medicamentos para la madre y el feto, al mismo tiempo que conservaría su eficacia para una ocasión en la que puedan ser críticamente necesarios. Las mujeres embarazadas asintomáticas cuyo resultado en el ensayo de la fibronectina fetal es negativo entre las 22 semanas, 0 días y las 30 semanas, 6 días de gestación tienen una posibilidad de un  $2-4\%$  de dar a luz en  $\leq 34$  semanas, 6 días y una posibilidad  $< 0,5\%$  de dar a luz en  $< 28$  semanas si se realizó el ensayo entre las 22 semanas, 0 días y las 24 semanas, 6 días. Claramente, la mayoría de las mujeres cuyo ensayo de fibronectina fetal es negativo y que sufren un parto prematuro, dan a luz después de 34 semanas completas cuando la morbilidad perinatal grave es improbable aunque posible. Además, las mujeres, especialmente las pacientes sintomáticas, cuyo resultado es negativo no necesitan cambiar su ritmo de vida de un modo excesivo, es decir, no han de permanecer en cama ni restringir su horario de trabajo, lo que podría tener un efecto emocional, económico o social significativo. Es básico reconocer que un resultado negativo en el ensayo de la fibronectina fetal no elimina la posibilidad de un parto prematuro. Las pacientes sintomáticas cuyo ensayo de fibronectina fetal es negativo presentan todavía un riesgo elevado de parto prematuro, simplemente porque no realizan controles rutinarios, mientras que las pacientes asintomáticas pueden desarrollar un riesgo detectable a lo largo del embarazo incluso si el resultado del ensayo es negativo a las 24 semanas de gestación. De este modo, la educación y vigilancia continua del paciente deben continuar siendo componentes fundamentales en el tratamiento del paciente.

## **MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE LA FIBRONECTINA FETAL**

Los mecanismos exactos subyacentes al inicio del trabajo de parto y el parto en los seres humanos son desconocidos, por lo que es imposible describir de un modo concluyente un mecanismo por el que la fibronectina fetal está presente en las secreciones cervicovaginales. Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado que la fibronectina fetal se localiza en la matriz extracelular de la interfase materno-fetal, también conocida como unión coriodecidual. La localización con anticuerpos de la fibronectina fetal en la placenta y el saco amniótico, especialmente el segmento uterino inferior, sugiere que la fibronectina fetal puede extravasarse o sufrir "pérdidas" que acaban en la vagina. Hay dos posibles mecanismos que pueden llevar a la aparición de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales. En el primer mecanismo, el estrés mecánico causado por las contracciones uterinas y el cambio cervical inducen la separación coriodecidual, lo que impulsa la sucesiva pérdida de fibronectina fetal de la interfase. Numerosas evidencias clínicas sugieren la existencia de un segundo mecanismo en el que la inflamación localizada de la interfase coriodecidual, tal vez producida por una infiltración bacteriana por vía ascendente que no ha sido detectada, activa los mecanismos de defensa maternos. Si el estímulo de la infección y la respuesta materna son suficientemente intensos, la inflamación resultante podría provocar la degradación de la matriz extracelular coriodecidual y la debilitación de las membranas amnióticas. Este proceso ha sido analizado en la bibliografía y se puede resumir del modo siguiente: 1) una infiltración bacteriana por vía ascendente desde el tracto genital inferior provoca el reclutamiento de leucocitos en la decidua y las membranas; 2) la matriz extracelular coriónica y decidual son degradadas por las proteasas procedentes de los leucocitos y de las bacterias; 3) la degradación de las proteínas de la matriz extracelular provoca que la fibronectina fetal se extravase a la vagina y, si la degradación es intensa, puede

inducir la ruptura prematura de las membranas amnióticas; 4) el mismo proceso de inflamación desencadenado induce la liberación localizada de prostaglandinas y citoquinas, lo que provoca la maduración cervical y las contracciones<sup>21-26</sup>. De este modo, la aparición de la fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales se puede atribuir probablemente a varios procesos asociados con la separación coriódécidual y el inicio del trabajo de parto, independientemente de si el estímulo es de tipo infeccioso o mecánico.

## **¿POR QUÉ LAS POBLACIONES DE PACIENTES ESTÁN RESTRINGIDAS?**

El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN tienen dos aplicaciones clínicas. En la primera aplicación, el ensayo se utiliza para facilitar la evaluación del riesgo de parto en mujeres que presentan síntomas de parto prematuro cuyas membranas amnióticas se encuentran intactas y tienen una dilatación cervical mínima (< 3 centímetros). El ensayo no está diseñado para su uso con mujeres sintomáticas con una avanzada dilatación cervical ( $\geq 3$  centímetros), rotura de las membranas amnióticas, cerclaje cervical o una evidencia visual de una hemorragia vaginal moderada o grave. El parto ocurre normalmente de un modo inmediato si la dilatación cervical supera los 3 centímetros o si hay rotura de las membranas amnióticas. Por ello, no es necesario realizar más ensayos de diagnóstico para confirmar el riesgo en mujeres que presentan una avanzada dilatación cervical o rotura de las membranas amnióticas. La hemorragia vaginal moderada o grave es un factor de riesgo independiente del parto prematuro y puede estar asociada con otros problemas médicos u obstétricos graves. La atención médica se debe centrar en la identificación del origen de la hemorragia antes que en la evaluación inmediata del riesgo de parto. Actualmente, no se dispone de suficiente información para describir la asociación entre la expresión de fibronectina fetal vaginal y el parto de mujeres con cerclaje cervical.

En la segunda aplicación, el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN se utilizan junto con otra información clínica para facilitar la evaluación del riesgo de parto prematuro en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación, cuando se recogen muestras cervicovaginales de mujeres embarazadas asintomáticas durante una visita prenatal rutinaria entre las 22 semanas, 0 días y las 30 semanas, 6 días de gestación. El ensayo está diseñado para su uso exclusivo en mujeres que presentan un embarazo de feto único independientemente de la paridad y el historial de partos prematuros anteriores en  $\leq 34$  semanas, 6 días. No se ha demostrado la seguridad y eficacia del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN en mujeres embarazadas asintomáticas que tienen un riesgo conocido de parto prematuro, por ejemplo, gestaciones múltiples, cerclaje cervical o placenta previa.

Tanto en poblaciones de pacientes sintomáticas como asintomáticas, el inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN se deben utilizar junto con toda la información clínica disponible para evaluar el riesgo de parto, por ejemplo, contracciones uterinas, dilatación cervical, infección del tracto genital por vía ascendente, hemorragia vaginal, historial obstétrico, etc.

## **¿SE PUEDE UTILIZAR LA FIBRONECTINA FETAL SOLA PARA IDENTIFICAR EL RIESGO DE PARTO?**

El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y el Rapid fFN son ensayos objetivos que pueden utilizarse para evaluar el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas. No se puede evaluar el riesgo de un parto inmediato interpretando solamente la detección de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales. El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal y Rapid fFN deben usarse junto con otra información y ensayos clínicos para evaluar el riesgo global de parto prematuro y asegurar un adecuado tratamiento del paciente.

## RECOGIDA DE MUESTRAS

Las muestras se deben recoger del fórnix posterior de la vagina durante el examen con espéculo. *El kit de recogida de muestras Hologic es el único sistema de recogida de muestras aceptado que se puede utilizar para recoger muestras para esta prueba.* El bastoncillo de poliéster que se proporciona en el kit de recogida de muestras se ha de introducir en la vagina y se debe rotar ligeramente por el fórnix posterior durante unos 10 segundos para absorber las secreciones cervicovaginales. Una vez que se ha obtenido la muestra, retire cuidadosamente el bastoncillo de la vagina e introdúzcalo en el tubo de ensayo que contiene tampón que se suministra con el kit de recogida de muestras. Utilice sólo un dispositivo de recogida de muestras por paciente. Etiquete el tubo de ensayo en el que se transporta la muestra con el nombre de la paciente y cualquier otra información identificativa que sea necesaria.

Para interpretar de un modo seguro el resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o del Rapid fFN, la muestra debe recogerse antes de realizar cualquier actividad o procedimiento que pueda afectar al cuello uterino, por ejemplo, el coito, un examen digital cervical, ultrasonidos vaginales, un cultivo microbiológico de secreciones cervicales o una extensión de Papanicolau. Finalmente, el resultado del ensayo no es válido si el bastoncillo se contamina con lubricantes, jabones o desinfectantes, por ejemplo, el lubricante en gelatina K-Y®, el desinfectante Betadine®, hexaclorofeno o la crema Monistat®. Los jabones y agentes desinfectantes pueden interferir en la reacción antígeno-anticuerpo. El método de recogida se describe también en las instrucciones incluidas en el kit de recogida de muestras.

## BASES DEL INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO DE LA FIBRONECTINA FETAL

El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal es un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas que se realiza en fase sólida (ELISA). En el ensayo, las muestras cervicovaginales se incuban en pocillos de microplacas recubiertos con FDC-6, un anticuerpo monoclonal específico para la fibronectina fetal (5). El complejo resultante antígeno-anticuerpo se lava para eliminar el material que se había unido de un modo inespecífico y se incuba con un anticuerpo marcado con una enzima que reconoce a la fibronectina humana. Una vez se ha formado el “sándwich” antígeno-anticuerpo, se lava bien el pocillo de la microplaca para eliminar el anticuerpo marcado no unido y se incuba con el sustrato de la enzima. La presencia o ausencia de fibronectina fetal en la muestra se determina espectrofotométricamente a una longitud de onda de 550 nanómetros.

## BASES DEL RAPID fFN PARA EL SISTEMA TLi<sub>Q</sub>®

El kit de cassette Rapid fFN es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral en fase sólida. En el ensayo, las muestras cervicovaginales fluyen desde una almohadilla absorbente hacia una membrana de nitrocelulosa por la acción de la capilaridad a través de una zona de reacción que contiene un anticuerpo monoclonal murino anti-fibronectina fetal conjugado a microesferas de color azul (conjugado). El conjugado, integrado en la membrana, es movilizado por el flujo de la muestra. La muestra pasa a continuación a través de una zona que contiene un anticuerpo de cabra policlonal anti-fibronectina humana que captura los complejos fibronectina-conjugado. El resto de la muestra pasa a través de una zona que contiene un anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG de ratón que captura el conjugado no unido, lo que proporciona una línea de control. Tras 20 minutos de incubación, las intensidades de la línea de ensayo y la línea de control se interpretan con el analizador TLi<sub>Q</sub>.

El analizador TLi<sub>Q</sub> utiliza una tecnología óptica reflectante que permite crear un formato digital de un cassette Rapid fFN reactivo. Los datos se analizan utilizando múltiples parámetros, que incluyen una comparación entre los datos de la muestra con los datos de la calibración. El analizador TLi<sub>Q</sub> proporciona uno de los tres resultados de ensayo que son posibles: positivo, negativo o no válido.

El método de funcionamiento del analizador TLi<sub>Q</sub> incluye: 1) Introducir el cassette Rapid fFN en el analizador TLi<sub>Q</sub>; 2) encender el analizador TLi<sub>Q</sub> utilizando el teclado del instrumento; 3) recoger los datos de reflectancia utilizando el software del analizador TLi<sub>Q</sub>; 4) convertir los datos crudos en un resultado notificable utilizando el software del analizador TLi<sub>Q</sub>.

Cada paquete de cassettes Rapid fFN se identifica con un "código de calibración" que es único para cada lote. El código de calibración se establece por el fabricante y especifica el valor de referencia de la calibración. El valor de referencia de la calibración equivale a la intensidad de señal asociada con 0,050 µg/mL de fFN.

El software de análisis convierte los datos crudos del analizador  $TLi_{iq}$  en uno de estos tres resultados posibles: positivo, negativo o no válido. Los datos crudos se convierten en un resultado de ensayo al determinarse la intensidad de la señal que se obtiene de la muestra de una paciente y establecer si la intensidad de la señal de esa muestra es mayor, igual o inferior que la intensidad de la señal especificada por el valor de referencia de la calibración.

El resultado se considera positivo si la intensidad de la señal de la muestra del paciente es mayor o igual que la especificada por el valor de referencia de la calibración. El resultado se considera negativo si la intensidad de la señal de la muestra del paciente es menor que la especificada por el valor de referencia de la calibración. El resultado se considera no válido si el ensayo no cumple los requisitos de los controles de calidad internos.

Los controles internos forman parte del sistema  $TLi_{iq}$  y se realizan automáticamente con cada ensayo. Estos controles internos comprueban: 1) el nivel de umbral de la señal en la posición de control del procedimiento, 2) el flujo adecuado de la muestra a través del cassette Rapid fFN, 3) la ausencia de agregación del conjugado (Cassette: positivo/negativo), y 4) el funcionamiento adecuado del hardware del analizador (Analizador: positivo/negativo).

## **DEFINICIÓN DE UN ENSAYO POSITIVO O UN ENSAYO NEGATIVO**

### **El inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal**

Las muestras de las pacientes cuya absorbancia es mayor o igual que la absorbancia del marcador de referencia positivo (que contiene 0,050 µg/mL de fFN) se definen como positivas para la presencia de fibronectina fetal. Las muestras de las pacientes cuya absorbancia es menor que la absorbancia del marcador de referencia positivo se definen como negativas para la presencia de fibronectina fetal.

### **Rapid fFN para el sistema $TLi_{iq}$**

Las muestras de las pacientes que tienen una intensidad de señal mayor o igual que la señal de intensidad especificada por el valor de referencia de calibración (0,050 µg/mL de fFN) aparecerán como "positivas" en el analizador  $TLi_{iq}$ . Las muestras de las pacientes que tienen una intensidad de señal menor que la señal de intensidad especificada por el valor de referencia de calibración (0,050 µg/mL de fFN) aparecerán como "negativas" en el analizador  $TLi_{iq}$ .

## **LIMITACIONES**

El resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o del Rapid fFN no se debe interpretar como una evidencia absoluta de la presencia o ausencia de un proceso que provocará el parto en  $\leq 7$  días desde la recogida de la muestra para mujeres sintomáticas o en  $\leq 34$  semanas, 6 días de gestación para mujeres asintomáticas. Un resultado positivo del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o del Rapid fFN se puede observar en pacientes que hayan sufrido disrupción cervical provocada por, pero no de forma exclusiva, eventos como el mantenimiento de relaciones sexuales, un examen digital cervical o la realización de una prueba vaginal con ultrasonidos. El resultado del inmunoensayo enzimático de la fibronectina fetal o del Rapid fFN debe utilizarse siempre junto con la información disponible derivada de la evaluación del paciente y de otros procedimientos diagnósticos como el examen cervical, el cultivo microbiológico de muestras cervicales, la evaluación de la actividad uterina, y la evaluación de otros factores de riesgo.

- La modificación del protocolo que se ha descrito en el presente documento puede producir resultados erróneos.

- El ensayo se ha optimizado con muestras adquiridas a partir del fórnix posterior de la vagina o de la región ectocervical del orificio cervical externo. No se deben utilizar muestras obtenidas de otras ubicaciones.
- No se ha determinado la seguridad y eficacia de utilizar un límite distinto a 0,050 µg/mL de fFN.
- No se puede descartar la interferencia con el ensayo de los siguientes componentes: ducha vaginal, glóbulos blancos, glóbulos rojos, bacterias, y bilirrubina.
- No se ha descartado la presencia de infecciones como un factor de confusión de riesgo de parto prematuro.
- En este momento, no hay suficiente información relativa a la asociación de la expresión cervicovaginal de la fibronectina fetal y el parto en mujeres embarazadas asintomáticas con VIH/SIDA.
- Los resultados se deben interpretar con precaución si se obtiene la muestra de un paciente cuya edad gestacional no está confirmada.
- Los resultados del ensayo son difíciles de interpretar si la muestra contiene semen o si la muestra se recogió en las 24 horas posteriores al coito. Dos estudios han permitido determinar que el mantenimiento de relaciones y la presencia de semen pueden dar un resultado de ensayo positivo. En el primer estudio, se detectó fibronectina fetal en el 23 % de las muestras vaginales postcoitales que se obtuvieron de 22 mujeres que no estaban embarazadas. En el segundo estudio, se detectó fibronectina fetal en 21 de 41 muestras de esperma que se obtuvieron de voluntarios varones sanos. Estos resultados sugieren que el esperma (o el semen) puede contener una concentración suficiente de fibronectina fetal para proporcionar un resultado de ensayo de fibronectina fetal positivo. Sin embargo, un resultado del ensayo de fibronectina fetal negativo es válido incluso si el paciente notifica que ha mantenido relaciones en las 24 horas anteriores a la recogida de la muestra.

## REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin, Número 133, Octubre, 1989.
2. Creasy RK, Resnick R. Maternal and Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1989.
3. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Supl. 1):2S-4S.
4. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Supl. 1):5S-12S.
5. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med* 1991;325:669-74.
6. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental isoferitin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597-99.
7. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3029-32.
8. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by the monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6517-21.
9. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. Unique structural requirement for the antigen specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988;263:3314-22.
10. Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 1988;57:375-413.
11. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
12. Morrison JC, Allbert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients

- with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-42.
13. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, et al. Detection of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
  14. Iams J, Casal DC, Goodwin TM, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-145.
  15. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic sub-categories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.
  16. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:971-74.
  17. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798-804.
  18. Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:48-53.
  19. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-48.
  20. Morrison JC, Naef RW, Botti JJ, Katz M, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996;87:649-655.
  21. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983;62:137-144.
  22. Romero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Endotoxin stimulates prostaglandin E2 production by human amnion. *Obstet Gynecol* 1988;71:227-228.
  23. Romero R, Drum S, Dinarello CA, Oyarzun E. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
  24. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachetin/tumor necrosis factor- $\alpha$  formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430-36.
  25. McGregor JA, French JI, Lawellin D. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167-74.
  26. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JBL. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:134-140.

El kit de cassette Rapid fFN, el sistema TLi<sub>IQ</sub>, el TLi<sub>IQ</sub> QCette y el kit de recogida de muestras, así como su uso, están cubiertos por una o más de las siguientes patentes, de las que Hologic, Inc. y/o sus filiales son titulares o cuentan con licencia: patentes de los EE.UU. n° 4,894,326; 4,919,889; 5,096,830; 5,243,029; 5,281,522; 6,267,722; 6,394,952; 6,867,051; 6,936,476; Des. 432,244; Des. 434,153; están pendientes las patentes correspondientes en otros países, así como otras patentes adicionales.

© 2009 Hologic, Inc. Reservados todos los derechos.

K-Y es una marca comercial registrada de Johnson & Johnson.

Betadine es una marca comercial registrada de Purdue Frederick.

Monistat es una marca comercial registrada de Ortho Pharmaceuticals.

Hologic, Rapid fFN, TLI<sub>Q</sub> y TLI<sub>Q</sub> QCette y los logotipos asociados son marcas comerciales y/o registradas de Hologic, Inc. y/o de sus filiales en los Estados Unidos y/o en otros países.

## **INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO**

Hologic, Inc.

250 Campus Drive

Marlborough, MA 01752 EE.UU.

[www.hologic.com](http://www.hologic.com)

Tel. (EE.UU. y Canadá): 1-888-PRETERM (1-888-773-8376)

Tel.: +1 (508) 263-2900

EC/REP Hologic UK Ltd.  
Link 10 Napier Way  
Crawley, West Sussex  
RH10 9RA  
UK  
Tel.: +44 (0) 1293 522 080