

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Evaluación del índice de consistencia cervical, el factor B, el factor H y la fracción C3  
del complemento como predictores de parto pretérmino

Carlos Hernán Becerra Mojica, MD

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Biomédicas

Director

Bladimiro Rincón Orozco, PhD

Codirector

Miguel Parra Saavedra, PhD

Departamento de ciencias básicas

Escuela de medicina

Universidad Industrial de Santander

2026

### **Dedicatoria**

Este trabajo está dedicado a las mujeres, quienes han ocupado la mayor parte de mi vida profesional; las he acompañado en todas sus etapas, en particular durante la gestación. He atendido procesos saludables y también embarazos con problemas de salud de la madre o del bebé en desarrollo. Las complicaciones de la gestación han sido, al final, ese reto que me ha impulsado a estudiar más, crecer como profesional y, como persona, a prepararme cada día más y a adquirir las mejores destrezas para este fin. Decidí dedicar buena parte de mis energías al estudio del método científico para aportar un poco más al entendimiento de algunas situaciones aún no resueltas por la ciencia médica, y espero que el resultado de este trabajo, de alguna manera, contribuya a mejorar el futuro de las gestantes y sus bebés.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### **Agradecimientos**

A Dios, que me asignó un lugar especial en la tierra, rodeado del cariño de mi familia y del apoyo de quienes me han acompañado en este camino, me dio los instrumentos apropiados, y espero responder con la misma generosidad con la que se me han dado tantas cosas buenas en la vida.

A mis padres, ejemplo de vida, en especial, me enseñaron a obrar bien y que las cosas se consiguen con dedicación, perseverancia y mucha paciencia.

A mi esposa Claudia, mi alegre compañera de vida, me ha secundado en todos mis propósitos profesionales, asumiendo con dedicación el cuidado de nuestro hogar.

A mis hijos Juanita y Charli, que me han acompañado pacientemente en todos mis propósitos, me facilitaron la tarea de ser papá, y todos los días me hacen sentir muy orgulloso de ser su padre.

A toda mi familia y la de mi esposa que siempre estuvieron pendiente de mis avances en esta etapa de la vida apoyándome y dándome buena energía.

A mi tutor, el profe Bladimiro, que desde el primer encuentro creyó en mis capacidades para sacar adelante este ambicioso proyecto, un trabajador incansable de la ciencia, buenas enseñanzas, profe.

A mi amigo Luis, que me impulsó en la investigación y me apoyó sin restricciones cada vez que necesité su tiempo, su ayuda y sus consejos.

A mi amigo Miguel, que sin dudar lo aceptó el reto de acompañarme como codirector del proyecto y me aportó y apoyó en cada paso del proceso.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

A la profe Ruth, siempre bien dispuesta a ayudarme en el componente metodológico, gran docente y muy paciente, cada vez se tomó el tiempo necesario para asegurarse de que comprendiera correctamente cada una de sus lecciones.

A Elianita, compañera de largas jornadas en el laboratorio de Guatiguará, siempre en la mejor disposición para ejecutar todos los ensayos de laboratorio.

A Mónica y Hernando Augusto, amigos y socios que se hicieron cargo de la empresa mientras me dedicaba a mi desarrollo profesional doctoral, les agradezco mucho su generosidad.

A mis compañeros de trabajo que asumieron responsabilidades académicas para que pudiera disponer de tiempo para dedicar a mis estudios durante todo este periodo de formación doctoral.

A los evaluadores, que, en sus complejas ocupaciones, dedicaron el tiempo necesario a leer los documentos y, ayudaron a mejorar cada paso de esta investigación hasta llevarla al punto de madurez actual.

A las participantes, siempre bien dispuestas a ayudar, aunque el resultado de la investigación beneficie a futuras generaciones.

**Tabla de contenido**

Introducción.....	15
1 Objetivos.....	22
1.1 Objetivo General.....	22
1.2 Objetivos específicos .....	22
2 Cuerpo del trabajo .....	23
2.1 Marco teórico: El cuello uterino .....	23
2.1.1 Remodelación del cuello uterino en la gestación .....	23
2.1.2 Valoración clínica de los cambios del cuello uterino en la gestación.....	26
2.1.3 Técnicas para valorar la remodelación cervical .....	30
2.1.4 La vía alterna del complemento en el inicio y el final de la gestación.....	31
2.1.5 La interfase materno fetal.....	31
2.1.6 La inflamación como proceso fundamental en el embarazo .....	35
2.1.7 Receptores Toll like (TLR).....	36
2.1.8 Células T Th1:Th2: Th7 y Treg en el embarazo .....	37
2.1.9 La placenta y el trofoblasto.....	38
2.1.10 Inflamación e implantación.....	39
2.1.11 Papel de las hormonas .....	40
2.1.12 Citoquinas y quimioquinas en parto pretérmino.....	41
2.1.13 El complemento en el inicio y el final de la gestación.....	43
2.1.14 Regulación del sistema de complemento .....	47
2.1.15 Complemento y alteraciones del embarazo.....	49
2.1.16 Complemento y parto pretérmino.....	50

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

2.2	Metodología .....	54
2.2.1	Primer estudio: índice de consistencia cervical .....	56
2.2.1.1	Diseño del estudio y participantes. ....	56
2.2.1.2	Reclutamiento. ....	56
2.2.1.3	Evaluación del cuello uterino por ultrasonido. ....	57
2.2.1.4	Seguimiento de las gestantes.....	58
2.2.1.5	Variable dependiente. ....	59
2.2.1.6	Plan estadístico. ....	59
2.2.1.6.1	Tamaño de muestra.....	59
2.2.1.6.2	Análisis estadístico. ....	59
2.2.1.7	Resultados .....	60
2.2.1.7.1	Descripción de la cohorte y características de la población en estudio. ....	60
2.2.1.7.2	Índice de consistencia cervical como predictor de PPe. ....	63
2.2.1.7.3	Índice de consistencia cervical como predictor de PPe según la historia de PPe. ....	64
2.2.1.7.4	Asociación entre PPe, ICC, LC, y el antecedente de PPe.....	65
2.2.1.7.5	Acuerdos intraobservador e interobservador. ....	66
2.2.1.8	Discusión.....	67
2.2.2	Segundo estudio: Proteínas de la vía alterna del complemento y el parto pretérmino .....	72
2.2.2.1	Diseño del estudio y participantes. ....	72
2.2.2.2	Reclutamiento y evaluación inicial.....	73
2.2.2.3	Prueba de inmunoensayo ELISA.....	73
2.2.2.4	Seguimiento de las gestantes.....	74
2.2.2.5	Análisis estadístico.....	74

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

2.2.2.6	Resultados .....	75
2.2.2.6.1	Descripción de las características de la población de estudio.....	75
2.2.2.6.2	Concentraciones de C3, factor B y factor H del complemento en primer trimestre de la gestación. ....	77
2.2.2.6.3	Asociación entre Proteínas del Complemento y PPe antes de las 37 Semanas. ....	77
2.2.2.7	Discusión.....	79
2.2.3	Tercer estudio: Desarrollo y validación interna de un modelo de predicción temprana del parto pretérmino.....	83
2.2.3.1	Fuente de los datos.....	84
2.2.3.2	Participantes.....	85
2.2.3.3	Variable dependiente. ....	85
2.2.3.4	Selección de las variables predictoras.....	86
2.2.3.5	Tamaño de la muestra.....	87
2.2.3.6	Caracterización y manejo de los valores faltantes (missing values).....	88
2.2.3.7	Métodos estadísticos.....	88
2.2.3.8	Resultados .....	89
2.2.3.8.1	Participantes.....	89
2.2.3.9	Desarrollo del modelo .....	92
2.2.3.9.1	Selección de las variables predictoras que componen el modelo final. ....	92
2.2.3.9.2	Penalización para la selección de predictores.....	96
2.2.3.10	Desempeño del modelo.....	98
2.2.3.11	Ajuste del modelo.....	101
2.2.3.12	Calibración.....	102

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

2.2.3.13	Validación del modelo. ....	103
2.2.3.13.1	Validación interna. ....	103
2.2.3.13.2	Validación externa. ....	104
2.2.3.14	Utilidad clínica del modelo. ....	105
2.2.3.15	Presentación del modelo de predicción. ....	106
2.2.3.16	Discusión. ....	106
3	Conclusiones generales. ....	112
4	Recomendaciones. ....	114
	Referencias bibliográficas. ....	115
	Apéndices. ....	143

### Lista de tablas

<b>Tabla 1</b> Cuantificación de la deformidad tisular .....	30
<b>Tabla 2</b> Cuantificación de la presencia, orientación y concentración de la matriz extracelular.....	30
<b>Tabla 3</b> Caracterización de la composición de las imágenes. ....	30
<b>Tabla 4</b> Características de la población incluida por grupo de PPe < 37 semanas.....	61
<b>Tabla 5</b> Eficiencia predictiva del ICC para predicción de PPe.....	63
<b>Tabla 6</b> Desempeño del ICC para la predicción del PPe según el antecedente de PP. ....	64
<b>Tabla 7</b> Asociación entre PPe, ICC, longitud cervical y la historia de PPe.....	65
<b>Tabla 8</b> Características basales de la población estudiada según parto a término o pretérmino.....	76
<b>Tabla 9</b> Asociación de la concentración del factor H por percentiles y el parto pretérmino < 37 semanas.....	78
<b>Tabla 10</b> Características basales de las gestantes incluidas para el estudio.....	91
<b>Tabla 11</b> Análisis univariado con regresión logística para PPe menor de 37 semanas.....	93
<b>Tabla 12</b> Análisis univariado con regresión logística para PPe menor de 34 semanas.....	94
<b>Tabla 13</b> Coeficientes de regresión logística multivariante para la predicción del parto pretérmino < 37 semanas incluyendo las variables transformadas al cuadrado. ....	95
<b>Tabla 14</b> Selección de predictores con LASSO incluyendo las variables cuantitativas transformadas al cuadrado para PPe < 37 semanas.....	96
<b>Tabla 15</b> Variables retenidas en el modelo de predicción de parto pretérmino <37 semanas con sus coeficientes. ....	97

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

<b>Tabla 16</b> Variables retenidas en el modelo de predicción de parto pretérmino < 34 semanas con sus coeficientes. ....	98
<b>Tabla 17</b> Desempeño de diferentes modelos para la predicción de PPe < 37 semanas* ..	99
<b>Tabla 18</b> Desempeño de diferentes modelos para la predicción de PPe < 34 semanas* ..	99

### Lista de figuras

<b>Figura 1</b> Orígenes del parto pretérmino .....	20
<b>Figura 2</b> Las vías del sistema del complemento .....	45
<b>Figura 3</b> Regulación del sistema del complemento .....	48
<b>Figura 4</b> Diseño de la cohorte COLPRET.....	55
<b>Figura 5</b> Técnica de las medidas cervicales por ultrasonido.....	58
<b>Figura 6</b> Flujograma de pacientes.....	61
<b>Figura 7</b> Acuerdo intraobservador para el ICC.....	66
<b>Figura 8</b> Acuerdo interobservador para el ICC. Gráfico de Bland-Altman. ....	67
<b>Figura 9</b> Flujograma de pacientes.....	75
<b>Figura 10</b> Niveles de las proteínas del complemento según parto a término o parto pretérmino.....	78
<b>Figura 11</b> Flujograma de pacientes.....	90
<b>Figura 12</b> Comparativo de la discriminación con AUC para la predicción de PPe menor de 37 semanas .....	100
<b>Figura 13</b> Comparativo de la discriminación con AUC para la predicción de PPe menor de 34 semanas .....	101
<b>Figura 14</b> Gráfica de la pendiente de calibración del modelo para la predicción de PP < 37 semanas.....	102
<b>Figura 15</b> Gráfica de la pendiente de calibración del modelo para la predicción de PP < 34 semanas.....	103
<b>Figura 16</b> Curva de análisis de decisiones .....	105

### Lista de apéndices

<b>Apéndice A.</b> Consentimiento informado para el ingreso de participantes al estudio .....	143
<b>Apéndice B.</b> Asentimiento informado para ingreso de participantes menores de edad al estudio .....	146
<b>Apéndice C</b> Certificado de presentación poster en congreso internacional U23.....	149
<b>Apéndice D</b> Certificado de presentación de poster en congreso internacional.....	150
<b>Apéndice E</b> Certificado de presentación de poster en congreso internacional.....	151
<b>Apéndice F</b> Evidencia de pasantía de investigación en GenXpro. Frankfurt. Alemania. .....	152
<b>Apéndice G</b> Evidencia de participación en grupo colaborativo internacional de parto pretérmino PREBIC. ....	153
<b>Apéndice H</b> Página inicial de artículo publicado de la cohorte colombiana para el estudio de predicción temprana del parto pretérmino. Revista científica categoría A1.....	154
<b>Apéndice I</b> Pagina inicial de artículo publicado presentando la capacidad predictiva para parto pretérmino del índice de consistencia cervical. Clasificación de la revista científica: A1.	155
<b>Apéndice J</b> Página de inicio de artículo publicado presentando la asociación entre factor H del complemento y el parto pretérmino. Clasificación de la revista científica: A1.....	156

### Resumen

**Título:** Evaluación del índice de consistencia cervical, el factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento como predictores de parto pretérmino \*

**Autor:** Carlos Hernán Becerra Mojica \*\*

**Palabras clave:** Parto pretérmino, predicción temprana, factor H del complemento, índice de consistencia cervical, modelo predictivo.

**Introducción:** El parto pretérmino continúa siendo un problema relevante de salud pública mundial, asociado con elevada morbilidad neonatal y secuelas a largo plazo. Su origen multifactorial dificulta la predicción temprana, por lo que se requieren biomarcadores capaces de integrar cambios cervicales, inmunológicos y clínicos desde el primer trimestre. **Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva para parto pretérmino de un modelo basado en el índice de consistencia cervical y las concentraciones séricas del factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento, medidos entre las semanas 11+0 y 13+6 de gestación en mujeres con embarazo único, comparándolo con la longitud cervical. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura para identificar técnicas ecográficas asociadas al reblandecimiento cervical, como cambio previo al acortamiento, y biomarcadores sanguíneos candidatos durante el primer trimestre. Con base en esta revisión, se seleccionaron el índice de consistencia cervical y tres proteínas de la vía alterna del complemento: factor B, factor H y C3. Posteriormente, se evaluó su asociación con el parto pretérmino y se desarrolló un modelo predictivo. **Resultados:** Los estudios preliminares mostraron asociación entre cuello uterino blando y parto pretérmino, así como entre concentraciones bajas del factor H del complemento y este desenlace. Para el modelo final se analizaron 645 gestantes con embarazo único, medidas cervicales, concentraciones séricas de factor H y datos clínicos. Mediante regresión logística se seleccionaron como predictores el antecedente de parto pretérmino, el índice de masa corporal, el índice de consistencia cervical y el factor H. El modelo identificó el 41% de los partos antes de las 37 semanas y el 50% antes de las 34 semanas. **Conclusión:** El modelo mostró adecuada discriminación, calibración, estabilidad y utilidad clínica, constituyéndose en una herramienta temprana para estratificar riesgo e individualizar intervenciones, orientadas a reducir complicaciones perinatales y optimizar vigilancia obstétrica desde el inicio.

---

\*Tesis Doctoral

\*\*Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Bladimiro Rincón Orozco, PhD. Codirector Miguel Parra Saavedra MD, PhD.

### Abstract

**Title:** Cervical consistency index, complement factor B, factor H, and C3 fraction as predictors of preterm birth. \*

**Author:** Carlos Hernán Becerra Mojica \*\*

**Key words:** Preterm birth, early prediction, complement factor H, cervical consistency index, predictive model.

**Introduction:** Preterm birth remains a major global public health problem, associated with high neonatal morbidity and mortality and long-term sequelae. Its multifactorial origin makes early prediction difficult; therefore, biomarkers capable of integrating cervical, immunological and clinical changes from the first trimester are needed. **Objective:** To evaluate the predictive capacity for preterm birth of a model based on the cervical consistency index and serum concentrations of complement factor B, factor H and C3 fraction, measured between 11+0 and 13+6 weeks of gestation in women with singleton pregnancies, compared with cervical length. **Methodology:** A literature review was conducted to identify ultrasound techniques related to cervical softening, considered a change that precedes cervical shortening, and candidate blood biomarkers during the first trimester. Based on this review, the cervical consistency index and three proteins from the alternative complement pathway were selected: factor B, factor H and C3. Their association with preterm birth was then assessed, and a predictive model was developed. **Results:** Preliminary studies showed an association between a soft cervix and preterm birth, as well as between low concentrations of complement factor H and this outcome. For the final model, 645 pregnant women with singleton pregnancies, cervical measurements, serum factor H concentrations and clinical data were analyzed. Logistic regression selected previous preterm birth, body mass index, cervical consistency index and factor H as predictors. The model identified 41% of deliveries before 37 weeks and 50% before 34 weeks. **Conclusion:** The model showed adequate discrimination, calibration, stability and clinical utility, including internal validation. It is proposed as an early tool to stratify the risk of preterm birth and support individualized interventions, aimed at reducing perinatal complications and optimizing obstetric surveillance from the beginning of pregnancy. The risk calculation formula may facilitate practical implementation in clinical settings and future external validation studies across diverse populations.

---

\*Doctoral thesis

\*\*Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Bladimiro Rincón Orozco, PhD. Codirector Miguel Parra Saavedra MD, PhD

### **Introducción**

El parto pretérmino: un problema de salud pública universal aún sin resolver

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto pretérmino (PP) como el nacimiento antes de las 37 semanas (March of Dimes et al., 2012). El PP es un problema de salud pública en el mundo. Uno de cada 10 nacimientos ocurre antes de completar las 37 semanas de gestación (World Health Organization, n.d.). La prematuridad y sus complicaciones permanecen como la primera causa de mortalidad neonatal y en menores de 5 años; se estima que en el mundo ocurren cerca de un millón de muertes al año derivadas de esta condición y sus complicaciones (Perin et al., 2022). La enfermedad de membrana hialina, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intracerebral son las consecuencias más significativas de nacer antes del término y las causantes de las muertes y secuelas a corto y largo plazo (Saigal & Doyle, 2008). Entre los neonatos sobrevivientes ocurren secuelas derivadas de la inmadurez orgánica y sus estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos; un metaanálisis reciente mostró una relación inversa con mayor frecuencia de secuelas en el neurodesarrollo a medida que la edad gestacional del nacimiento era menor (Sarda et al., 2021). La discapacidad derivada de este evento contribuye con gran peso en la salud pública; según el informe del Global Burden of Disease, los nacimientos prematuros aportan el 3.1% de los años de vida saludable perdidos por discapacidad (GBD 2017 SDG Collaborators, 2018).

En 2020 13.4 millones de niños nacieron antes de completar las 37 semanas de gestación (9.9%) comparado con 13.8 millones para el 2010, con una tasa estimada mundial de reducción de 0.14%, con algunas regiones que permanecen sin cambio y otras con incrementos en sus cifras a pesar de los grandes esfuerzos e inversiones en investigación y prácticas de atención clínica. En

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Latinoamérica de acuerdo con este estudio la tasa de PP es de 8.9% (IC95% 8.4-9.5) (Ohuma et al., 2023).

En Colombia, según los datos informados por el Instituto Nacional de Salud para el 2021 ocurrieron 65,156 nacimientos entre 22 y 36 semanas de un total de nacimientos de 616,914, para una frecuencia del evento del 10.56%. En Santander en el 2021 nacieron 3142 menores de 37 semanas, de un total de 25,728 nacimientos (12.2%). En Bucaramanga, para el mismo año nacieron 890 menores de 37 semanas de un total de 6.637 nacimientos (13.4%) (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2021). De acuerdo con los informes del Instituto Nacional de Salud de Colombia, en el 2022, el 45 % de las muertes perinatales y de menores de 5 años se originaron en la prematuridad, asfixia y causas relacionadas (Instituto Nacional de Salud, 2022), cifra que se ha mantenido en el tiempo (Instituto Nacional de Salud, 2019). Sin embargo, en el país las guías de atención para gestantes no incluyen un capítulo dedicado al parto prematuro, su predicción y su prevención (Ministerio de Salud y Protección Social, n.d.). Tampoco se cuenta con información de las consecuencias a largo plazo y su efecto sobre el costo social de este problema (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, n.d.).

El parto pretérmino puede estar determinado por condiciones médicas maternas o fetales que llevan al médico a decidir facilitar el nacimiento antes de las 37 semanas, y se ha denominado parto pretérmino indicado. Este es el responsable del 30 % de los nacimientos pretérmino; el 70 % restante ocurre por inicio de contracciones uterinas o por ruptura prematura de las membranas y es el denominado parto pretérmino espontáneo (PPE) (Perin et al., 2022), este último grupo es el motivo de estudio presentado en este documento.

Diversas estrategias han contribuido a reducir la morbilidad de los nacidos pretérmino. Entre ellas están el uso de útero-inhibidores, la inducción de maduración pulmonar con esteroides,

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

la neuroprotección con sulfato de magnesio, las mejoras tecnológicas y de atención en las unidades de cuidado intensivo pediátrico y los programas de “madre canguro” (World Health Organization, 2015). Ahora bien, ninguna de estas medidas, sola o en conjunto, ha logrado aumentar la duración de la gestación más allá del tiempo necesario para preparar el escenario de atención de un nacimiento anticipado inevitable en aquellas gestantes que consultan por actividad uterina y cambios cervicales (Han et al., 2013; Naik Gaunekar et al., 2013; Papatsonis et al., 2013).

En un esfuerzo por mejorar los resultados perinatales se han buscado factores epidemiológicos que pudieran identificar pacientes a riesgo del PPe. El principal factor de riesgo reconocido es el antecedente de un parto pretérmino previo, como se demostró en un estudio multicéntrico en Brasil (Passini et al., 2014). En un metaanálisis reciente se concluyó que el riesgo general de tener un parto antes de las 37 semanas en una gestante con antecedente de PPe es del 30% (Phillips et al., 2017). En el 2003 se demostró por primera vez el beneficio de la terapia con progesterona para reducir en un 34% el riesgo de PPe en la siguiente gestación en mujeres con antecedente de un PPe (Meis et al., 2003). Lo que luego se corroboró, considerándose actualmente que el uso de progesterona por vía vaginal reduce en forma significativa la frecuencia de PPe antes de las 34 o las 37 semanas comparado con el grupo placebo (da Fonseca et al., 2003).

Sin embargo, solo un 15% de las gestantes tienen este antecedente, quedando un 85% que no tienen el antecedente del PPe, sea porque los embarazos previos no lo presentaron, lo que representa un grado menor de riesgo, o es su primera gestación, en quienes no se conoce la probabilidad de terminar en un nacimiento anticipado.

En las últimas décadas se ha realizado investigación en la búsqueda de una medida biológica en gestantes asintomáticas que permita identificar anticipadamente quienes tendrán un parto antes de las 37 semanas de embarazo. El biomarcador más estudiado hasta ahora ha sido la

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

longitud del cuello uterino (LCU) medido por ultrasonido transvaginal; el uso de este marcador está basado en el conocimiento de que a lo largo de la gestación ocurren cambios en la composición de esta estructura anatómica que facilitan que al final de la gestación su longitud disminuya, y luego, con el inicio de las contracciones, permita la dilatación. Estos cambios pueden ser identificados desde el trimestre medio (Iams et al., 1996).

Un cuello corto, definido como una LCU menor a 25 mm (percentil 10), identificó 18% de pacientes que presentaron un PP antes de 37 semanas (Heath et al., 1998). Cuando se combina con la historia obstétrica, una LCU menor a 25 mm entre semanas 20-24, puede identificar hasta un 28% de las pacientes que van a presentar PPe entre 34-37 semanas (Celik et al., 2008). Debido a su limitada tasa de detección, requirió de muchos años de investigación adoptar la medición de la longitud cervical en el trimestre medio del embarazo como una prueba de tamizaje universal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021). Varios metaanálisis en los que incluyeron al menos de 23 estudios y más de 26.000 gestantes, aportaron evidencia que un cuello uterino con longitud menor a 25 mm, medido entre semana 18 y 24 de gestación, es un factor de riesgo fuerte y consistente para PPe independiente inclusive de si la paciente tiene o no el antecedente de un PPe previo (Crane & Hutchens, 2008; Domin et al., 2010; Honest et al., 2003; Honest et al., 2009).

En un metaanálisis se evidenció que la progesterona micronizada suministrada por vía vaginal es efectiva en la reducción del PPe de menos de 34 semanas en un 35%, así como de la morbilidad y mortalidad neonatal compuestas hasta en un 40% en gestantes con cuello corto, menor de 25 mm medido entre semana 18 y 24 de gestación (Romero et al., 2018). En este mismo estudio se documentó que esta terapia no tenía efectos en el desarrollo neurológicos de los infantes y hasta los 2 años de vida (Romero et al., 2018). Esta intervención farmacológica en gestantes con

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

embarazo único y cuello corto ha demostrado ser eficaz en pacientes con y sin antecedente de PPe (Conde-Agudelo & Romero, 2022).

La práctica de evaluación universal de gestantes con ultrasonido en trimestre medio con intervención farmacológica como es el uso de progesterona en mujeres con embarazo único y cuello menor a 25 mm, también ya se demostró que es costo efectivo en diferentes regiones del mundo (Figarella et al., 2023; Son et al., 2016; Einerson et al., 2016; Pizzi et al., 2014).

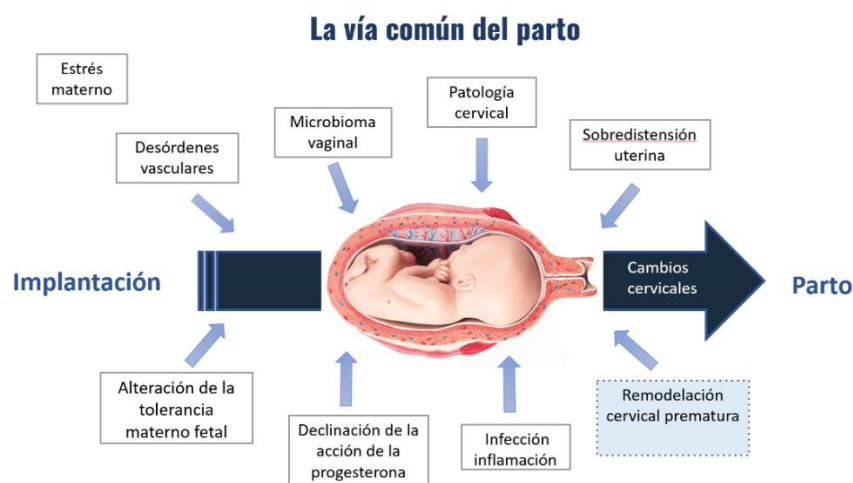
La estrategia de realizar tamizaje universal entre semana 18-24 de gestación y el uso de progesterona vaginal en aquellas pacientes con cuello corto, ha demostrado una reducción de la frecuencia del parto pretérmino entre el 5% y el 10.5% (Figarella et al., 2023; Son et al., 2016), y aunque esto ya representa un avance y una ventaja en costos de atención frente a no hacer tamizaje (Einerson et al., 2016; Pizzi et al., 2014), es un cambio aun modesto frente a la magnitud del problema.

En este punto, en nuestro equipo nos preguntamos el porqué de estos resultados limitados y las posibles respuestas las colocamos en dos dimensiones, la primera: el momento del tamizaje es tardío, de tal forma que es probable que para algunas gestantes el estadio de la enfermedad no sintomática es ya avanzado y la progesterona no logra el efecto esperado y así tienen un PPe, por tanto es imperativo mover el tamizaje al primer trimestre; la segunda: el PPe es un síndrome con múltiples orígenes, un estado preclínico largo, y manifestaciones clínicas diversas que obedecen a interacciones materno fetales complejas y no bien comprendidas (Romero, Dey, et al., 2014), y se está valorando solo una características del cuello uterino, la longitud cervical, y es probable que haya cambios previos en otras características del cuello que puedan ser cuantificables a más temprana edad, y cambios moleculares que anteceden los cambios en las características físicas del cuello del útero.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### Figura 1

#### *Orígenes del parto pretérmino*



*Nota.* Adaptado de Romero, Dey, et al., 2014.

Para ayudar en la resolución de las preguntas planteadas y posibles respuestas, el equipo de investigación diseñó una cohorte de gestantes con la intención no sólo de caracterizar el problema en nuestro medio del cual existe poca información sino también de obtener imágenes por ultrasonido de otras características del cuello uterino, muestras biológicas como secreción vaginal para estudio de la microbiota, muestras de sangre para estudios de biomarcadores serológicos, y al final establecer si hay diferencias en las medidas de los candidatos biomarcadores entre las pacientes con PPe y las que tienen un parto a término, para finalmente, basándonos en los resultados obtenidos, construir un modelo predictivo de riesgo individualizado. Los detalles de la cohorte fueron publicados en la revista British Medical Journal (Becerra-Mojica et al., 2022).

### **Justificación**

Entendiendo que la forma más adecuada de reducir la frecuencia de los partos pretérmino y sus complicaciones es prevenirlos identificando gestantes en la fase subclínica de la enfermedad para iniciar intervenciones tempranas que modifiquen los resultados. Actualmente el tamizaje

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

universal se hace a mitad de la gestación y se basa en un solo parámetro, la intervención única existente es la progesterona para cubrir todos los orígenes y todas las presentaciones de parto pretérmino; lo expuesto refleja un vacío en el conocimiento de las vías celulares y moleculares que subyacen al parto pretérmino, limitando manejos clínicos efectivos por falta de biomarcadores para identificar enfermedad, para seguir la evolución clínica, y por ende falta de otras posibles intervenciones farmacológicas. Esta tesis se enfocará en identificar posibles marcadores tempranos de la enfermedad, particularmente del componente inflamatorio, del que se tienen claros indicios de su participación, pero del que aún se desconoce su mecanismo subyacente. Al mismo tiempo, pretende identificar los cambios anticipados del componente anatómico sujeto a los efectos de la inflamación en el cuello uterino que puedan medirse y, dependiendo de los hallazgos, constituirán una oportunidad para visualizar, además, nuevas dianas terapéuticas. Atendiendo además al origen multifactorial del parto pretérmino tener insumos para la construcción de un modelo que incorpore más predictores de los que actualmente tenemos.

### **Pregunta de investigación**

¿La integración del índice de consistencia cervical junto con las concentraciones en sangre del factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento, predice mejor el parto prematuro que la longitud cervical en población general de embarazadas cuando se evalúa entre semanas 11+0 a 13+6 de gestación?

### **Hipótesis**

El índice de consistencia cervical junto con las concentraciones en sangre del factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento evaluados en semana 11+0 a 13+6 tienen en conjunto una sensibilidad del 50% para predecir el parto prematuro frente al 35% de la longitud cervical en población general de embarazadas.

## 1 Objetivos

### 1.1 Objetivo General

Evaluar la capacidad predictiva para parto prematuro del conjunto de biomarcadores conformado por el índice de consistencia cervical y las concentraciones en sangre del factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento, medidos entre las semanas 11+0 a 13+6 de gestación en mujeres con embarazo único, en comparación con la capacidad predictiva de la longitud cervical.

### 1.2 Objetivos específicos

- Establecer las características sociodemográficas y clínicas de las gestantes estudiadas, incluyendo la prevalencia del antecedente del PP y la incidencia del PP.
- Evaluar el comportamiento de valores de factor B, factor H, la fracción C3 del complemento, la LC y del ICC medidos en semana 11+0 a 13+6.
- Evaluar la existencia de asociación, su tipo y magnitud, por separado del antecedente del PP, del ICC, la LC, los factores H, B y la fracción C3 del complemento medidos en semana 11+0 a 13+6 con PP.
- Construir posibles modelos que integren el antecedente materno del PP, los biomarcadores de la vía del complemento y el ICC para mejorar la predicción del PP.
- Valorar las diferencias en la capacidad predictiva de los posibles modelos frente al de la LC.

## 2 Cuerpo del trabajo

### 2.1 Marco teórico: El cuello uterino

#### 2.1.1 Remodelación del cuello uterino en la gestación

Uno de los componentes anatómicos del útero que presenta cambios desde el inicio de la gestación y que son significativos durante el proceso del parto, es el cuello uterino. En esta compleja estructura anatómica se presentan modificaciones estructurales que se pueden cuantificar no solo en el examen clínico, sino que pueden ser medibles más objetivamente para obtener información en relación con la cercanía del parto, por tanto, el conocimiento de sus características es de la mayor importancia en el tema que nos ocupa.

Desde el punto de vista anatómico, el cuello del útero se continúa con el segmento inferior del útero para formar un canal cilíndrico que conecta el útero con la vagina. Se encuentra dentro de la pelvis entre la vejiga y el recto. Hacia los lados, los ligamentos lo conectan con la pared pélvica, estando sostenido en su posición por los ligamentos cardinales y los ligamentos úterosacros. El cuello uterino está irrigado por una densa red vascular proveniente de las arterias uterinas y ramas de la arteria vaginal. La porción intravaginal del cérvix mide 2.5-3.0 cm y su diámetro es ligeramente menor; está dirigido hacia abajo y hacia atrás; y aumenta en tamaño con la paridad y las infecciones (Krantz & Phillips, 1962).

Desde el punto de vista histológico, el cuello está cubierto en su parte externa por un epitelio escamoso estratificado compuesto de varias capas: basal, parabasal, intermedia y superficial, mientras que el canal cervical está cubierto por epitelio columnar. El cuerpo del cuello uterino está compuesto predominantemente de tejido fibroso conectivo con un 15 % de músculo liso, con pequeñas cantidades de fibras elásticas (Danforth & D. N, 1947).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

El espesor de las fibras de colágenos aumenta con la edad gestacional y en principio la consistencia del cérvix depende de la polimerización de la matriz extracelular y no de las fibras. La despolimerización de la matriz causa reblandecimiento y desplazamiento de las fibrillas. La red de colágeno comprende tres capas, la interna y la más externa están compuestas de fibras longitudinales que corren en paralelo al canal endocervical y ayudan a prevenir que el cuello se separe del útero durante la dilatación. La capa media está compuesta de fibras de colágeno circunferenciales, que se cree que controlan la dilatación cervical. Además de la heterogeneidad estructural de estas tres capas, los orificios cervicales interno y externo pueden tener también diferentes cantidades de reticulado y solubilidad de colágeno (Vink & Feltovich, 2016). La matriz extracelular del estroma es similar a la de otros tejidos conectivos fibrosos: lo constituyen colágeno tipo I y tipo III, hialuronan, proteoglicanos, elastina y agua (Myers et al., 2008). La concentración de agua aumenta en el cérvix con el aumento de la edad gestacional, lo que se ha estimado en un 7%. La retención de agua y electrolitos, así como pérdidas de mucopolisacáridos son efectos conocidos de los estrógenos. El incremento del hialuronan en el embarazo, en particular cerca del parto, se ha relacionado con un incremento de la hidratación cervical y la desorganización de la red de colágeno (Kleissl et al., 1978). Los cambios hiperplásicos e hipertróficos de los vasos sanguíneos y linfáticos de cuello uterino son pronunciados: al final el cuello uterino es como una esponja.

Desde el punto de vista físico, los cambios del cuello durante el embarazo ocurren en cuatro fases: La fase inicial, de ablandamiento, es un proceso lento y progresivo de un alto recambio de los componentes de la matriz extracelular, con reorganización de la red fibrilar de colágeno. La segunda fase, denominada de maduración, precede las contracciones uterinas del parto e involucra un incremento de la síntesis de proteoglicanos, glucosaminoglicanos y colágeno, con aumento de

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

los glucosaminoglicanos hidrofílicos, particularmente. La tercera fase, de dilatación durante el parto, involucra la presencia aumentada de leucocitos y liberación de proteasa y colagenasas en la matriz extracelular. La cuarta fase, de remodelación cervical después del parto, incluye la resolución de la inflamación, la pérdida de la hidratación y la restauración del tejido conectivo que conduce a la restitución integral del cuello (Word et al., 2007).

Los procesos moleculares y biológicos que median el reblandecimiento cervical no están bien entendidos. La expresión de una proteína de la matriz celular, la trombospondina-2 (TSP-2), parece ser importante para el mantenimiento de la rigidez cervical durante el embarazo en el ratón. Los animales deficientes de esta proteína terminan con ablandamiento cervical prematuro (Kokenyesi et al., 2004). El papel de la TSP-2 en el reblandecimiento cervical es desconocido; sin embargo, trombospondina-1 incrementa dramáticamente en el tejido cervical de ratones y en humanos en el momento del parto, sugiriendo que la expresión de subtipos de la trombospondina-1 es regulada únicamente en tejidos cervicales. La relaxina está agrupada con la insulina y el factor de crecimiento como insulina en términos de homólogos estructurales. La relaxina madura es derivada del proceso de la prorelaxina a un péptido de dos cadenas (cadena A y cadena B) por convertasas. Siete genes de la familia de la relaxina humana han sido identificados, y relaxina-2 es el producto génico predominante que regula el parto. La relaxina-2 es primariamente expresada en el cuerpo lúteo, mientras que la relaxina-1 es expresada en decidua, trofoblasto y próstata. Ambos péptidos pueden estar involucrados en la remodelación cervical del embarazo (Sakbun et al., 1990). En la mayoría de las especies, las hormonas esteroides, los estrógenos y la progesterona tienen efectos mínimos en el ablandamiento cervical cuando se administran en ausencia del péptido hormona relaxina (Summerlee et al., 1998).

### ***2.1.2 Valoración clínica de los cambios del cuello uterino en la gestación***

Desde el punto de vista clínico, el cambio de consistencia del cuello hace parte de la semiología médica del obstetra desde sus primeras descripciones: un cuello blando al tacto y violáceo a la inspección permitía sospechar la condición gestante de una mujer. Posteriormente, se incluyó como parte de los componentes del índice de Bishop, como un predictor del éxito o no de la inducción del trabajo de parto con oxitocina (Abboud & C. J, 2017). En 1974, en un intento por hacer más objetiva la valoración de la rigidez del cuello del útero con aplicación clínica, se diseñó un dispositivo, que con una presión definida sobre el tejido cervical podía estimar el grado de deformación que permitía el cuello del útero, mostrando como la consistencia cambiaba desde el estado de no embarazo y perdía resistencia a medida que avanzaba la gestación (Bakke & T, 1974).

La característica del cuello uterino más estudiada para valorar cambios a lo largo de la gestación es la medición de la longitud cervical por ultrasonido transvaginal habiéndose establecido que la longitud se acorta a medida que avanza el embarazo y que este acortamiento es más acelerado en las pacientes que tienen un PPe. Un cuello corto definido como aquel que mide menos de 25 mm entre semanas 18 y 24 de gestación, es un factor de riesgo para PPe y es indicación para el inicio de progesterona por vía vaginal (Romero et al., 2018).

La LCU medida por ultrasonido también se ha evaluado en estadios tempranos, entre semanas 11-13 de gestación, con resultados poco favorables, algunos estudios que no hallaron diferencia de en esta medida entre pacientes que terminaron con un PPe y las que no (Carvalho et al., 2003; Conoscenti et al., 2003).

Otros estudios, hallaron diferencias en la medida del cuello uterino en mujeres que tuvieron un PPe comparado con la que lo tuvieron a término, sin embargo, el valor predictivo de la medida del cérvix en primer trimestre fue bajo (Antsaklis et al., 2011; Berghella et al., 2003).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Otra característica del cérvix que se ha intentado cuantificar es la composición del tejido, basados en el principio que hay cambios previos al acortamiento del cuello y esto daría una ventaja en la identificación de pacientes con cambios prematuros que terminarán en un parto antes de las 37 semanas, diferentes técnicas se han probado en diferentes edades gestacionales. Uno de esos métodos es la atenuación que hace referencia a la reducción en la amplitud de la señal de ultrasonido a medida que la profundidad aumenta; este principio se usa en otros campos como en el diagnóstico de la enfermedad difusa del hígado y la diferenciación de tejidos benignos de los malignos. McFarlin y colegas plantean que la atenuación debería disminuir con el aumento de la hidratación de los tejidos y, por tanto, sería ideal para identificar cambios en la maduración cervical; para ello desarrollaron y validaron un algoritmo para estimar un llamado coeficiente de atenuación. Este método tiene la limitación que asume que el tejido es homogéneo, cosa que no es cierta para el cuello uterino, y requiere recursos adicionales muy elaborados (McFarlin et al., 2010).

Otro método propuesto es la valoración del área glandular cervical por ultrasonido modo B. Se basa en la observación de que esta área disminuye después de la semana 31 de embarazo; su ausencia indica el inicio de la maduración. Al ser evaluada entre las 16 y 19 semanas, las glándulas de la mucosa fueron detectadas en el 77% de las gestantes que tuvieron parto a término y en el 55% de las que tuvieron PPe. A pesar de la sencillez de la prueba no mostraba el rendimiento apropiado para diferenciar los desenlaces (Sekiya et al., 1998), pues no identifica mejor el parto pretérmino que la LCU (Afzali et al., 2012).

La velocidad de expansión de onda es un enfoque para cuantificar las propiedades mecánicas de los tejidos como la rigidez. Se define como el desplazamiento transversal de partículas que resulta de la propagación del ultrasonido a través de los tejidos. La velocidad de esta

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

onda refleja la rigidez del tejido: entre más blando el tejido tiene una baja velocidad de expansión de la onda, y entre más firme, más alta la velocidad. El estudio de Carlson encontró que la velocidad de expansión de onda fue más alta en cuellos inmaduros comparados con los maduros. También encontró que la diferencia hallada entre el orificio cervical interno (OCI) y el externo (OCE) fue mayor en los cuellos inmaduros, sugiriendo que la madurez incrementa la homogeneidad del tejido cervical (Carlson et al., 2014). Este método tiene como virtud que es operador independiente con resultados reproducibles. Es un método seguro ya probado por años en la valoración del hígado. La limitación de este método es que requiere transductor y software especializado (limitante para su implementación).

La espectroscopia de Raman usa luz para lograr datos bioquímicos en tiempo real. El efecto de Raman hace referencia a las diferencias de energía producida por vibraciones de fotones dispersados cuando se introduce luz. El espectro de Raman es representado por picos que corresponden con una molécula definida, como agua, lípidos o carbohidratos. El espectro de Raman provee información acerca de la bioquímica y la estructura de los tejidos y se ha usado para detectar displasia cervical (O'Brien et al., 2015).

La elastografía es otro método que provee información cuantitativa en relación con las propiedades mecánicas de materiales: estrés, presión y deformación. Esta modalidad obtiene conclusiones observando la relación entre presión y deformación, con mayor deformación en tejidos más blandos. La elastografía se ha usado para diagnosticar tumores de mama, nódulos linfáticos, tiroides, próstata o hígado. Hernández-Andrade en su estudio concluye que el canal endocervical tiene la mayor deformación, que es mayor en gestantes multíparas comparado con nulíparas, y que es mayor en cuellos que median entre 25 y 30 mm que en los que tenían más de 30 mm de LCU (Hernández-Andrade et al., 2013). La distribución de las medidas de elastografía

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

sugirió que la parte distal anterior del cuello es significativamente más blanda que la parte proximal posterior (Molina et al., 2012). La ventaja de la elastografía es que se realiza con un transductor transvaginal y su limitación es que las medidas son dependientes de la fuerza que aplique el operador. Además, en clínica los mejores resultados se obtienen cuando la dureza se compara con tejido normal alrededor, situación que es difícil en el cuello del útero, pues no hay tejido de referencia.

Una modalidad más sencilla de evaluar la consistencia del cuello uterino fue propuesta por Parra-Saavedra en el año 2011, y consiste en realizar presión en sentido anteroposterior del cuello y ver que tanta compresión permite expresado en una proporción de la medida del diámetro de cuello bajo presión por la medida del diámetro del mismo sin compresión resultando en un número entre 0 y 1, este denominado índice de consistencia cervical mostró en el estudio original una mayor capacidad predictiva que la LCU para parto antes de 37 y 34 semanas (Parra-Saavedra et al., 2011). La ventaja de este método es su sencillez, puede ser implementada sin software ni equipos adicionales, y los resultados son reproducibles entre operadores. El índice de consistencia cervical fue evaluado por otros autores en el escenario de gestantes con embarazo único de bajo y alto riesgo de PPe (Baños, Julià, et al., 2018; Baños, Murillo-Bravo, et al., 2018), y también en embarazos gemelares (van der Merwe et al., 2020), mostrando mejor rendimiento que la longitud cervical.

Si bien se han hecho medidas a lo largo de la gestación y se valoró su eficiencia frente a la LCU medidos entre 18 y 22 semanas, no existen estudios de implementación, y su valoración en primer trimestre de la gestación como predictor de PPe no se ha realizado.

Para mejorar la capacidad de identificación de características de imágenes del cuello uterino sutiles e imperceptibles al ojo humano, se han explorado métodos computacionales, como

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

las redes neuronales convolucionales, que tienen la capacidad de extraer de las imágenes esas características adicionales, lo que puede mejorar la predicción (Włodarczyk et al., 2020). Los resultados son prometedores.

### 2.1.3 Técnicas para valorar la remodelación cervical

**Tabla 1**

*Cuantificación de la deformidad tisular*

Parámetro	Finalidad	Herramienta
Índice de consistencia	Obtención de imagen con transductor endocavitario	imágenes convencionales en escalas de grises
Elastografía estática	Obtención de imagen con transductor endocavitario	Software adicional
Elastografía dinámica	Obtención de imagen con transductor endocavitario	Software adicional
Aspiración mecánica	Dispositivo mecánico para uso con especuloscopio	PregnoIia <sup>TM</sup>

**Tabla 2**

*Cuantificación de la presencia, orientación y concentración de la matriz extracelular.*

Parámetro	Herramienta
Atenuación del ultrasonido	Ultrasonido
Impedancia eléctrica	Dispositivo externo
Espectroscopia de Raman	Dispositivo externo

**Tabla 3**

*Caracterización de la composición de las imágenes.*

Parámetro	Herramienta
Texturas	Obtención de imagen por ultrasonido
Análisis radiómico	Obtención de imagen por ultrasonido

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Considerando la sencillez de la medición del índice de consistencia cervical, que solo requiere un transductor transvaginal, sin hardware ni software adicional, y que ha mostrado ventajas en el trimestre medio, decidimos evaluar este método en el primer trimestre de la gestación, así como la reproducibilidad de la medición y el rendimiento de la prueba para identificar pacientes a riesgo de parto pretérmino.

### ***2.1.4 La vía alterna del complemento en el inicio y el final de la gestación***

Los resultados de las investigaciones de los últimos años soportan el concepto de la existencia de un proceso inflamatorio regulado durante el embarazo, desde el inicio mismo de la implantación. El sistema inmune no solo está involucrado en el inicio del embarazo sino también en su mantenimiento y finalización; su alteración podría dar lugar a resultados adversos no deseados como el PPe. Se presenta a continuación una revisión de los aspectos más relevantes de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el inicio, mantenimiento y finalización de la gestación y la participación del componente de la inmunidad innata en estos procesos fisiológicos y patológicos.

### ***2.1.5 La interfase materno fetal***

El éxito reproductivo depende de la interacción de dos órganos físicamente opuestos: la placenta y el útero. El espacio físico entre el tejido extraembrionario y la mucosa uterina se denomina la interfase materno-fetal (IMF). La mucosa uterina sufre una transformación altamente especializada conocida como decidualización, proceso que requiere un programa de diferenciación radical de los fibroblastos endometriales y de expresión génica que involucran de forma significativa a los componentes celulares y del sistema inmune (Erlebacher & A, 2013).

Los actores principales en la IMF son células del sistema inmune materno; su composición en la decidua es la siguiente: células NK (70%), macrófagos (20%), células T que varían entre el

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

10 y 20% y, finalmente, las células dendríticas, células B y células NKT, las cuales son escasas (Trundley & Moffett, 2004). Las células NK son dominantes en número en la decidua y aparecen desde la fase secretora del ciclo y previo a la implantación. Su marcador de superficie es el CD56 brillante/CD16-, estas células expresan una amplia variedad de citoquinas, quimioquinas y factores angiogénicos. Una proporción de las células NK son reclutadas de sangre periférica y son localmente inducidas para realizar funciones específicas para el embarazo; esta inducción es llevada a cabo por TGF-beta e IL-15, que son expresadas por la decidua (Keskin et al., 2007).

La función principal de las células NK deciduales es promover los cambios en las arterias espirales, transformándolas en vasos de baja resistencia y alta capacitancia, privilegiando así el flujo sanguíneo hacia la placenta, lo cual se logra reemplazando el endotelio de estos vasos por trofoblasto extraveloso. Se han descrito dos fases de la remodelación de las arterias espirales. La primera se da en ausencia de trofoblasto cercano e incluye, la disrupción del músculo liso vascular y la pérdida de la continuidad de la capa endotelial, con apoptosis parcial de las células de músculo liso, todo esto sucede en presencia de acúmulo de NK deciduales y macrófagos (Smith et al., 2009), en la segunda fase ocurre la migración del trofoblasto extraveloso hasta la luz de los vasos sanguíneos maternos, conformando un pseudoepitelio que deja al final las vellosidades rodeadas de sangre para el intercambio de gases y nutrientes entre el feto y la madre. Las interacciones entre células NK y el trofoblasto dan lugar a la remodelación de arteriolas, incluida la primera fase, en donde señales de largo alcance orientan la acumulación de células NK y macrófagos perivasculares a pesar de la distancia física del trofoblasto en este periodo (Hazan et al., 2010). La función citotóxica de las células NK, que se ejerce a través de moléculas como perforinas y granzimas, es inhibida en este momento para evitar poner en riesgo la nueva vida en desarrollo (Manaster & Mandelboim, 2010).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Los macrófagos constituyen la segunda población más abundante de leucocitos en la decidua (20%) y son los candidatos naturales para la remodelación vascular. Son sensores de patógenos y efectores inmunológicos. Expresan el marcador CD14 y el 70% expresa en su membrana el DC-SIGN (CD209) (Kämmerer et al., 2003). En el útero, los macrófagos CD209+ están en densidades cuatro veces menores que en otros tejidos como el pulmón o la dermis. Los macrófagos deciduales producen niveles elevados de IL-10 de forma constitutiva; son dirigidos hacia un fenotipo similar al M2, con funciones de remodelación y remoción de células en apoptosis, favoreciendo microambientes inmunosupresores (Lidström et al., 2003). Los macrófagos deciduales se convierten en células muy especializadas con varias funciones, expresando niveles importantes de fibronectinas, componentes de colágeno, MMP-9, C1q y CD63, las cuales son promotoras del proceso de remodelación y limpieza (Svensson et al., 2011).

Por su capacidad para expresar de forma robusta mediadores inflamatorios, se cree que estas células son importantes en el inicio de las contracciones y en el proceso del parto. Su activación puede ser inducida por exposición a patrones moleculares de patógenos, en casos de infecciones como la corioamnionitis (Hamilton et al., 2012). No se sabe cuál es el volumen crítico de macrófagos para dar inicio al trabajo de parto, ni cómo la producción constitutiva de IL-10 en el primer trimestre se ve reducida al final de la gestación, para dar lugar nuevamente al proceso de inflamación decidual. Los macrófagos deciduales en el primer trimestre se dividen en dos tipos: los CD209+, los cuales expresan niveles elevados de CD163, CD206 e ICAM-3; y los CD209-, los cuales están en menor número y tienen un perfil transcripcional similar al de los macrófagos de sangre periférica. Ambos tipos de macrófagos inducen las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- $\alpha$  al ser estimulados con lipopolisacáridos (LPS); los CD209- producen más IL-10 (Houser et al., 2011).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Las células dendríticas se encargan de la vigilancia de la respuesta inmune adaptativa en tejidos periféricos; luego de la exposición a patógenos o a estímulos inflamatorios, migran por vía linfática para presentar antígenos a las células T en los ganglios linfáticos adyacentes, dirigiendo así su expansión y polarización. En la IMF el hallazgo más llamativo es su bajo número, lo cual refleja una limitación de la habilidad del tejido para iniciar respuesta de células T adaptativas en los nódulos linfáticos; este hecho es beneficioso para los antígenos fetoplacentarios (Tagliani & Erlebacher, 2011). Una observación adicional es la poca cantidad de vasos linfáticos en la decidua cercana a las arteriolas, dando lugar al denominado efecto de atrapamiento de las células dendríticas. Este conjunto de hallazgos sugiere que la decidualización es un proceso definitivo para minimizar la inmunovigilancia de la IMF (Volchek et al., 2010).

Las células T representan entre el 10 y el 20 % de los leucocitos de la decidua humana del primer trimestre; 30-45% son CD4+, y 45-75% son CD8+ (Volchek et al., 2010), en proporciones que permanecen relativamente constantes durante la gestación. Las células T ayudadoras Th2 y Th17 comprenden solo el 5 y el 2%, respectivamente, de las células CD4+ deciduales del primer trimestre, mientras que las Th1 son el 5-30% del total de las células deciduales. Las células T con TCR gamma delta y células NKT están presentes en bajo número (Mjösberg et al., 2010). Aún no está claro cuál es la función de las células T en la decidua. Se han hallado muchas células T CD3+ en agregados periglandulares de leucocitos en la decidua en primer trimestre de embarazo en proceso de apoptosis, fenómeno ligado a Galectina-1, una lectina producida por las células NK deciduales y los macrófagos. Esta inducción de apoptosis podría ser otro mecanismo para limitar la acumulación de células T en la interfase materno fetal (Kopcow et al., 2008).

Las células T infiltrantes CD4+ y CD8+ se encuentran aumentadas y acumuladas en tres patologías histológicas que coexisten en el tercer trimestre del embarazo, deciduitis crónica,

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

corioamnionitis crónica y villitis de etiología desconocida, las cuales se asocian a resultados perinatales adversos, sugiriendo una pérdida del mecanismo de silenciamiento de quimioquinas en las células estromales de la decidua (Kim et al., 2010).

En resumen, desde el punto de vista inmunológico, la decidua tiene dos características fundamentales para el éxito de la reproducción. En primer lugar, un alto grado de especialización de las poblaciones de leucocitos residentes, las células NK y los macrófagos, y, en segundo lugar, una virtuosa capacidad de restringir la acumulación de cierto tipo de células del sistema inmune para preservar la salud fetoplacentaria.

Toda la evidencia descrita hace pensar que existe un programa que coordina múltiples aspectos de la inmunología decidual, pero los componentes moleculares de este aún están por definir. Una falla o la interrupción del programa inician una serie de eventos que alteran el equilibrio de los componentes del sistema inmune y que finalmente conducen al desarrollo de complicaciones del embarazo como el PPe.

### ***2.1.6 La inflamación como proceso fundamental en el embarazo***

La inflamación es el proceso con el cual el cuerpo responde a agresiones, ya sean de origen infeccioso o no; se produce para resolver la lesión inicial, retirar detritos, limitar el proceso y evitar su extensión, e iniciar el proceso de regeneración (Henson & P. M, 2005). En el embarazo ocurren una serie de eventos que movilizan señales y células en un proceso inflamatorio dirigido que mantiene el equilibrio entre los eventos necesarios para una adecuada implantación y para el desarrollo del feto; al final de la gestación, estos eventos facilitan el inicio del parto sin comprometer los tejidos placentarios y fetales. Mor y sus colegas describen tres momentos inmunológicos en el embarazo (Mor & G, 2008):

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

a) La primera fase, que incluye la implantación y la placentación, ocupa las primeras 14 semanas, con características proinflamatorias con niveles aumentados de IL-8, proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1), RANTES y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

b) Una segunda fase, que ocupa el segundo y gran parte del tercer trimestre, en la cual se completa el desarrollo fetal seguido de un rápido crecimiento; en esta fase el perfil de citoquinas es antiinflamatorio con predominio de IL-10.

c) La última fase corresponde a la preparación de los eventos del parto en el miometrio, membranas fetales y el cuello uterino; en esta fase el perfil de citoquinas es eminentemente proinflamatorio.

En una gestación normal a término el parto involucra un influjo de células inflamatorias en el cuello uterino, las membranas y la cavidad amniótica; la acumulación de leucocitos en el estroma cervical favorece su rápida remodelación, liberando enzimas proteolíticas que digieren las proteínas de la matriz extracelular para culminar en el proceso de dilatación cervical, paso previo a la expulsión fetal (Shynlova et al., 2013).

### **2.1.7 Receptores Toll like (TLR)**

Es uno de los mecanismos del sistema inmune utilizado para diferenciar de manera rápida lo extraño de lo propio; son los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos receptores se unen a patrones repetidos presentes en las moléculas de la superficie de microorganismos (Medzhitov & Janeway, 1997). También pueden identificar señales de alarma en sitios de lesión; por ejemplo, fragmentos de fibronectina, ácido hialurónico o proteínas nucleares de alta movilidad del grupo box (HMGB1), que cuando se liberan activan un tipo de PRRs, los TLR-4. Los TLRs son PRRs transmembranales; en humanos se han identificado 10 de ellos, 6 de los cuales reconocen

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Estos receptores además reconocen señales del hospedero durante la lesión como las proteínas del choque térmico (Hoang et al., 2014).

Después de la unión de los TLR, sobreviene la activación de una cascada de quinasas que conduce a la activación de la Protein Kinasa activada por mitógeno p38 (MAPK) y el factor nuclear amplificador de cadena ligera Kappa de células B activadas (NF- $\kappa$ B). Entre otras vías de activación esto conduce a la producción de citoquinas, quimioquinas y péptidos antimicrobianos (Shynlova et al., 2013). La función principal del NF- $\kappa$ B es la transcripción de genes codificadores de citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la IL-1 beta. TLR-3 y TLR-4 pueden usar una vía alterna, independiente de MyD88, que señala a través de interferón beta inductor de adaptación, el cual contiene un dominio TIR (TIRF) y activa la vía del NF- $\kappa$ B, causando fosforilación del factor-3 regulador de interferón. Esta vía alterna genera una respuesta antiviral asociada a interferón tipo I (Hoang et al., 2014). Varios TLRs se encuentran en el tracto reproductivo, en epitelio de vagina, ectocérvix, endocérvix y trompas de Falopio (TLR-1, 2, 3, 5 y 6). Estas moléculas, en combinación con péptidos microbianos antigénicos, son presentados por proteínas del complejo de histocompatibilidad clase II en células dendríticas y macrófagos que pueden activar las células T CD4+, las cuales, a su vez, inician la mayoría de las respuestas inmunes adaptativas (Romero et al., 2007).

### ***2.1.8 Células T Th1:Th2: Th7 y Treg en el embarazo***

El sistema inmune en el embarazo debe tolerar al feto. Las células T reguladoras tienen una función determinante en inmunotolerancia, inhibiendo la proliferación y la producción de citoquinas en células T CD4+ y CD8+, la producción de inmunoglobulinas por parte de las células B, la actividad citotóxica de las células NK, la maduración de las células dendríticas y la diferenciación de células Th-17 encargadas de producir la IL-17, una citoquina inflamatoria. Las

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

células T Reg requieren de la transcripción del TGF-beta (Tilburgs et al., 2010). El embarazo normal está asociado con niveles aumentados de células T Reg en la periferia y en la interfase materno fetal.

### ***2.1.9 La placenta y el trofoblasto***

Para lograr que una gestación llegue a término cumpliendo todas sus metas, se requiere de un estado de equilibrio entre la placenta, el feto y el sistema inmune materno. Se cree que el trofoblasto es el encargado de crear ese microambiente que influencia la diferenciación y especialización vista en las células de la decidua (Fest et al., 2007). Se han planteado tres estadios en los que el trofoblasto modula el sistema inmune materno; el primero es el de la atracción, en el cual las células del trofoblasto secretan quimioquinas que reclutan células inmunes en el sitio de implantación; el segundo estadio es el de educación, en el cual el trofoblasto produce citoquinas reguladoras que modulan la diferenciación de células inmunes; y el tercero es el de respuesta en el cual las células educadas responden a señales del microambiente (Mor & G, 2008).

El trofoblasto expresa también PRRS; una vez se da el reconocimiento sobreviene la secuencia de eventos que lleva hasta la producción de citoquinas específicas que actúan en las células deciduales. Todos los TLR se expresan en la placenta a diferente edad gestacional, causando las respuestas apropiadas para el momento preciso; por ejemplo, TLR-6 se expresa en último trimestre del embarazo, mientras que TLR-2 y TLR-4 se expresan en citotrofoblasto de primer trimestre y en sincitiotrofoblasto al término de la gestación (Fest et al., 2007). Varios tipos celulares en las placentas de término y de pretérmino, incluyendo las células de Hofbauer y el trofoblasto intermedio y extraveloso, expresan TLR-2 y TLR-4. La variación de la expresión de los TLRs tiene un importante impacto sobre cuando los microorganismos ponen a mayor riesgo al

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

feto en desarrollo. Un microorganismo es una amenaza para el feto si sobrepasa la capa de citotrofoblasto en ausencia de TLRs (Patni et al., 2009).

### ***2.1.10 Inflamación e implantación***

Una implantación exitosa requiere de una reacción inflamatoria, con reclutamiento celular y producción de citoquinas para la implantación y remodelación vascular. Es en este proceso donde las células NK entran en acción regulando la invasión trofoblástica a través de la IL-8 y la proteína-10, quimioquina inducible por interferón, favoreciendo así la remodelación vascular mediante la secreción de factores angiogénicos como el VEGF y el IFN-gamma (Mor et al., 2011). Los macrófagos y las células dendríticas uterinas también forman el perfil de citoquinas en la interfase materno fetal. Los macrófagos deciduales remueven los detritos de células en apoptosis y facilitan la migración del trofoblasto. Los macrófagos tienen funciones angiogénicas, están involucrados en la remodelación vascular uterina, tienen cualidades inmunosupresoras necesarias para el mantenimiento de la homeostasis inmunológica durante el embarazo, y participan en la maduración cervical (Nagamatsu & Schust, 2010). Se cree que la proteína quimioatrayente de monocitos MCP-1, contribuye a la propagación del trabajo de parto atrayendo los macrófagos al miometrio (Nagamatsu & Schust, 2010). Adicionalmente, se ha descrito que las células T Reg previenen una respuesta inflamatoria exagerada en el útero durante la implantación. Sin células dendríticas, la maduración de las células NK, la remodelación tisular y la angiogénesis se alteran (Shynlova et al., 2008). La depleción de las células dendríticas previene la implantación del blastocisto y la formación decidual, lo que puede conducir a la reabsorción embrionaria. Birnberg y sus colegas demostraron cómo la implantación del blastocisto y la formación decidual no son posibles en ausencia de las células dendríticas (Plaks et al., 2008).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### *2.1.11 Papel de las hormonas*

En el proceso de inicio de la gestación, el mantenimiento del estado de reposo del útero y el inicio del trabajo de parto hay hormonas que juegan un papel determinante en el equilibrio inmunológico; de estas, la más estudiada es la progesterona. Esta hormona esteroidea es secretada por el cuerpo lúteo en la fase temprana de la gestación; a partir de la semana 11, la placenta toma el control de la producción de progesterona (Csapo & Pulkkinen, 1978). Después del segundo trimestre los niveles permanecen sin cambio, pero a niveles más altos que los existentes antes del embarazo y así continúan hasta la evacuación de la placenta (Challis et al., 2000). Entre sus actividades están: obstaculizar la proliferación de linfocitos mitógeno-estimulados, regular la producción de anticuerpos, reducir las citoquinas proinflamatorias producidas por los macrófagos y alterar la secreción de las células T (incrementando IL-10) (Lockwood et al., 2009). Adicionalmente, la progesterona inhibe la producción basal de MMP-1 y la producción ampliada por citoquinas, así como también inhibe la expresión MMP-3 en cultivo de células deciduales. Esta hormona, además, inhibe varias citoquinas inflamatorias (IL-1beta y IL-8) en la interfase materno-fetal así como la síntesis de prostaglandinas (Pařízek et al., 2014).

La acción predominante de la progesterona a lo largo de la gestación es mantener en reposo las células del miometrio hasta el momento del parto, a través de la acción medida por los receptores nucleares de progesterona que presentan dos isoformas, una PR-A y una PR-B; la forma PR-B es la más activa transcripcionalmente. La evidencia más reciente sostiene que la isoforma PR-A, al ser activada por estímulos proinflamatorios, tiene actividad trans-represiva sobre las isoformas PR-B y, de esta manera, bloquea su efecto antiinflamatorio, dando lugar al inicio de las contracciones uterinas (Wilson & Mesiano, 2020). La relaxina ayuda en el desarrollo y crecimiento uterino, en la contractilidad miometrial y en la maduración cervical; también incrementa MMPs y

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

citoquinas proinflamatorias. Los estrógenos modulan funciones inmunes, inhiben citoquinas proinflamatorias como IL-2, TNF-alfa e INF-gamma, y estimula citoquinas antiinflamatorias como IL-11, IL-4, y TGF-beta.

La oxitocina estimula las contracciones uterinas y su receptor es regulado de forma positiva por mediadores inflamatorios durante el parto. El promotor del receptor de oxitocina (OTR) contiene sitios de unión de factor de transcripción que son activados por citoquinas (IL-1 beta y IL-6) durante el parto. El factor liberador de corticotropina tiene efectos antiinflamatorios mediados por productos de la respuesta adaptativa al estrés y efectos proinflamatorios mediados por el receptor 1 del factor liberador de corticotropina (CRFR-1) (Lockwood et al., 2009).

### ***2.1.12 Citoquinas y quimioquinas en parto pretérmino***

La citoquina IL-1beta fue la primera que se detectó involucrada en PPe inducido por infección, con un efecto de favorecimiento de su inicio (Romero et al., 1991). Se han implicado en el inicio de trabajo de parto y del PPe a las IL-6, IL-10, IL-16 e IL-18, el factor estimulante de colonias, el TNF-alfa, y las quimioquinas IL-8, péptido 78 activante de los neutrófilos derivados del epitelio, RANTES y MCP-1 (100). Se cree que la IL-10 y las citoquinas antiinflamatorias son esenciales para el mantenimiento del embarazo. La IL-10 está significativamente disminuida en la placenta de pacientes a término en trabajo de parto activo en comparación con el tejido de primer y segundo trimestre del embarazo, sugiriendo una regulación negativa durante el trabajo de parto que promueve un estado inflamatorio necesario para el parto. Está también disminuida en tejidos placentarios complicados por PPe y corioamnionitis (Chatterjee et al., 2014).

Los mediadores inflamatorios que se producen en la corioamnionitis pueden impactar el desarrollo fetal y, por tanto, la vida posnatal; por ejemplo, la IL-6 elevada en sangre fetal se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS), el cual se caracteriza por la activación

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

generalizada del sistema inmune fetal. El FIRS clínico se define por una concentración de IL-6 mayor que 11 pg/mL, mientras que el FIRS subclínico se define histológicamente por funisitis y vasculitis fetal (Galinsky et al., 2013). Los neonatos con FIRS tiene una mayor tasa de morbilidad neonatal grave (síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía de la prematuridad o enterocolitis necrotizante). Las secuelas a largo plazo incluyen trastornos del desarrollo neuromotor, parálisis cerebral, retardo mental o hidrocefalia posthemorrágica o postmeningitis (Yüce et al., 2014).

En los nacimientos pretérmino donde la inflamación intrauterina está presente sin evidencia de infección intrauterina patológica se supone que otros agonistas no bacterianos podrían ser los responsables de inducir la respuesta inflamatoria. Este proceso se conoce como inflamación intra-amniótica estéril. Romero y sus colegas hallaron que la inflamación intra-amniótica estéril es significativamente mayor que la inflamación intra-amniótica asociada con microbios en pacientes con PP y membranas intactas (Romero, Miranda, et al., 2014). Una posible explicación de este proceso inflamatorio no relacionado con bacterias es la presencia de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) como responsables de la respuesta inflamatoria (Romero et al., 2008). IL-1 alfa, proteína B unida a calcio S100 (S100B), HMGB1 y proteínas de choque térmico son algunas de varias señales de alarma que se encuentran aumentadas en el líquido amniótico de mujeres con inflamación intra-amniótica (Romero et al., 2008). DAMPs no proteicos incluyen adenosina trifosfato, ácido ureico, heparán sulfato y DNA. La degradación de las proteínas de matriz extracelular como fibronectina y proteoglicanos activan los TLR4, una posible explicación de cómo la inflamación estéril puede conducir al parto. Esta inflamación es probable que sea distinta de la inducida por bacterias, aunque en las dos, inflamación estéril y la indicada por

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

infección, se inducen varias de las mismas citoquinas mediadoras (Bryant-Greenwood et al., 2007).

### ***2.1.13 El complemento en el inicio y el final de la gestación***

El sistema del complemento está muy activo durante el inicio de la gestación; también al final de esta con el inicio de la actividad uterina y en el parto. El complemento está presente en las membranas e induce mediadores inflamatorios que contribuyen al inicio de la actividad uterina, a la maduración cervical, a la quimiotaxis celular y a la producción de metaloproteinasas que llevan al adelgazamiento y ruptura de las membranas (Regal et al., 2015). El complemento hace parte de la respuesta de la inmunidad innata, con varias funciones en la respuesta del hospedero a la inflamación y a la infección, tales como opsonización de patógenos, lisis celular, síntesis de anafilatoxinas y reclutamiento de leucocitos, entre otras. Está constituido por más de 30 proteínas solubles y unidas a membrana, incluyendo enzimas proteolíticas, receptores y reguladores. La mayor parte de los componentes de este sistema se producen en el hígado; sin embargo, otros tejidos bajo el estímulo apropiado también lo pueden producir, entre ellos, el endometrio y las membranas fetales (Horwitz et al., 2019).

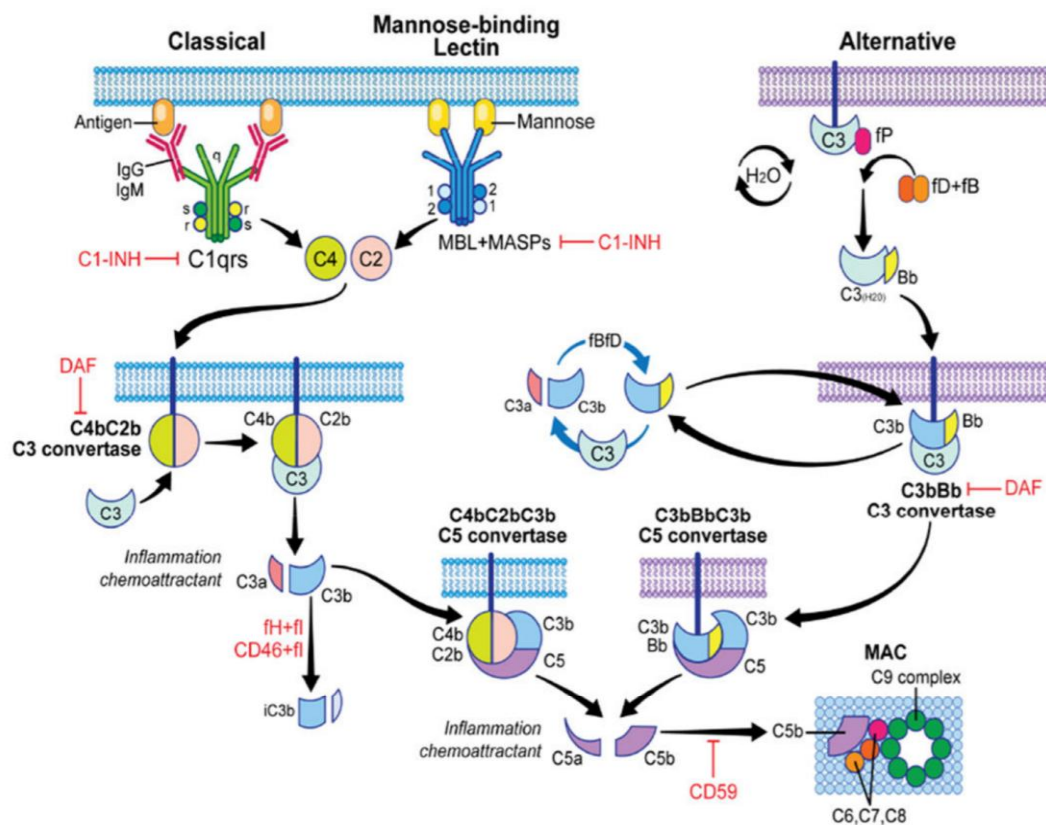
Entre las situaciones que pueden activar el sistema de complemento están la remodelación tisular, donde hay apoptosis, y las lesiones vasculares (Galindo-Sevilla et al., 2019). Este sistema se puede activar por tres vías, que convergen en un punto común que genera un set de moléculas efectoras. La vía alterna se inicia con la activación basal de C3, que genera los productos C3a y C3b; este último se une de manera covalente a la membrana del patógeno. Luego, el factor B es adicionado y escindido por el factor D en Ba y Bb, generando la convertasa C3 (C3bBb).

Por otro lado, la vía clásica es iniciada por la unión del complejo antígeno anticuerpo, la cual es reconocida por la molécula C1q, a las que les adicionan las fracciones C1r y C1s; este

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

complejo activa las proteasas de serina que escinden C4 y C2, llevando a la formación de la convertasa de C3 (C4b2a). La vía de la lecitina es iniciada por la unión de lecitina adherente a manosa (MBL), una proteína que reconoce perfiles de manosa sobre la superficie de microorganismos y activa las proteasas 1 y 2 de MLB unido a serina (MASP-1 y MASP-2), las cuales escinden C4 y C2 para generar la convertasa de C3 (C4b2a) (Horwitz et al., 2019). Una vez formada la convertasa de C3, esta permite la incorporación de C3b en las tres vías; este complejo multimolecular resulta en la formación de la convertasa de C5. El producto C5b es el iniciador de la fase final del complemento. Los componentes C5b, C6, C7 y C8 se unen a la membrana lipídica. El paso final es la inserción del C9 en la membrana celular, resultando en la formación de C5b-9, el complejo de ataque de la membrana (MAC), el cual tiene una estructura multimolecular que lleva a la lisis de la membrana de los patógenos o de las células objetivo.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 2***Las vías del sistema del complemento*

*Nota.* Tomada de Julián K. Horwitz, Nicholas H. Chun, and Peter S. Heeger. Clin Lab Med. 2019 March.

Fuera de la vía clásica, C1q también modula el sistema inmune y juega un papel en maduración celular (Kouser et al., 2015), al unirse el C1qR a una célula dendrítica inmadura, induce la translocación de NF- $\kappa$ B al núcleo y la sucesiva producción de IL-10, IL-12 y TNF alfa, seguido de la maduración de la célula dendrítica (Csomor et al., 2007). Adicionalmente, C1q tiene un efecto antiproliferativo sobre las células T y otras células sanguíneas periféricas, con excepción de los eritrocitos (Chen et al., 1994). Estos datos sugieren que C1q puede ser crítico para la

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

tolerancia de antígenos periféricos; también tiene funciones en angiogénesis y en limpieza de células apoptóticas.

Recientemente se identificó un sistema intracelular caracterizado en células T CD4+ (Arbore et al., 2017). Desde el descubrimiento inicial de este denominado “complosoma” se han identificado otras células no inmunes que contienen componentes funcionales del complemento a nivel intracelular, incluyendo células madre mesenquimales (Jung et al., n.d.), células del epitelio intestinal (Satyam et al., 2017), y células B del páncreas (King et al., 2018). El complosoma no solo incluye la fracción C3 intracelular, sino que las células T CD4+, el receptor de C3a (C3aR) sobre el lisosoma y la Catepsina L del lisosoma. La Catepsina L de manera constitutiva divide C3 en C3a y C3b. Las señales producidas por los receptores vesiculares difieren de aquellas de la membrana plasmática (Irannejad et al., 2017). Durante la homeostasis el sistema C3a-C3aR sostiene un bajo nivel de actividad de TORm, promoviendo la sobrevivencia de las células T en vivo. Una vez se da la activación del TCR, el sistema intracelular de C3, que normalmente está confinado a los lisosomas, se transloca a la membrana plasmática, permitiendo la liberación extracelular de C3a y C3b a través de sus receptores de membrana. Esto induce la producción de IFN gamma y el desarrollo de células TH1 (Lajoie & Wills-Karp, 2013). Adicionalmente, una vez se da el acoplamiento del TCR, el C5 intracelular es clivado por una proteasa no conocida. La activación del receptor intracelular de C5 (C5aR1) aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e induce la activación del inflamosoma NLRP3 (Arbore et al., 2016), y esta a su vez, cliva IL-1B, produciendo de forma autocrina aumento de interferón alfa.

Finalmente, la vía extrínseca representa la conexión del sistema del complemento y el de la coagulación, comunicación necesaria para el mantenimiento de la homeostasis. El complemento

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

participa en la fibrinólisis y la reparación tisular; puede ser activado por el sistema de coagulación. En ausencia de C3, la trombina tiene actividad de convertasa de C5 (Kenawy et al., 2015).

### ***2.1.14 Regulación del sistema de complemento***

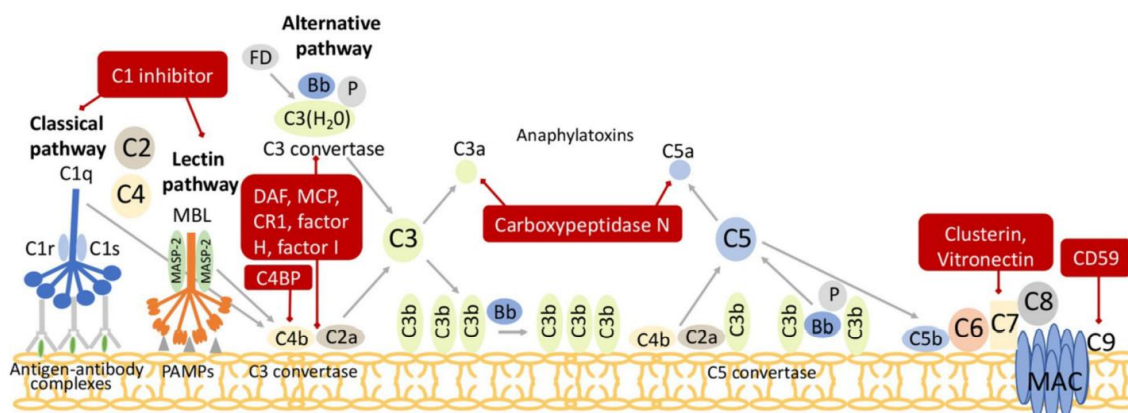
La actividad del complemento no es específica y, por tanto, es necesaria una regulación adecuada para prevenir lesión de los tejidos del hospedero por sobreactivación del sistema. Para ello existen los reguladores del complemento. La mayoría de los inhibidores del complemento están compuestos de pequeñas unidades (60 a.a., aproximadamente) llamadas proteínas de dominio de control del complemento. Estos reguladores están codificados en varios sectores del cromosoma 1, llamados reguladores de la activación del complemento (Meri & Jarva, 2013). La activación del complemento puede ser regulada en diferentes niveles, en el inicio, en la amplificación y en la generación de los efectores como opsoninas MAC o las anafilatoxinas proinflamatorias.

Algunos son proteínas de membrana y otros de fase líquida; entre los primeros está la proteína cofactor de membrana (MCP o CD46), que es un cofactor del inactivador C3b, la protectina o CD59, que inhibe la asociación de C9 con C5b-8 para prevenir la formación del MAC, y un factor acelerador de degradación (DAF o CD55), el cual inhibe y acelera la degradación de la convertasa de C3 (107). Entre los reguladores de fase líquida están el inhibidor de C1 (C1INH), la proteína de unión C4b (C4BP), el factor H, la Clusterina y la Vitronectina.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### Figura 3

#### Regulación del sistema del complemento



*Nota:* Tomado de Girardi, G. (1681). From Implantation to Parturition and Beyond. *Frontiers in immunology*, 11.

El mayor regulador de la vía alterna es el inhibidor de la fracción C3: el factor H. El factor H posee 20 dominios con diferente capacidad de unión a C3b en solución; actúa como cofactor de FI para inactivar C3b y para inhibir la convertasa C3b de la vía alterna del complemento C3bBb (Meri & Jarva, 2013). Es una molécula de reconocimiento y un regulador soluble de activación de la vía alterna en sangre y en superficies celulares; compete directamente con C1q en la unión a fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina, lípido A y *E. coli* (conocidos activadores de la vía clásica) y actúa como un regulador negativo directo de la vía clásica de complemento (Kishore & Sim, 2012). C4BP tiene funciones análogas promoviendo la inactivación de C4b y controlando la convertasa de C3 de la vía clásica C4b2a. Los reguladores unidos a membranas CD35, CD46 (proteína cofactor de membrana MCP) y CD55 (DAF, factor acelerador de la degradación) actúan regulando la vía clásica y la vía alterna, mientras que CD59 (protectin MAC-IP) previene el ataque de membrana de las células propias (Meri et al., 1990).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### ***2.1.15 Complemento y alteraciones del embarazo***

En embarazo normal se caracteriza por aumento en la activación del complemento. Esto fue demostrado por el incremento de las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a que se halló en plasma de gestantes frente a lo que ocurre en no embarazadas. Sus niveles permanecen estables desde la semana 20 y hasta el final de la gestación. Se interpretan como un mecanismo necesario para la protección del hospedero de las infecciones (Richani et al., 2005).

También el complemento está involucrado en el desarrollo placentario, como lo demuestra el hallazgo de C1q en la invasión trofoblástica fisiológica del endometrio humano (Bulla et al., 2008). El factor embriotrófico más abundante en humanos es el ETF-3 que contiene C3, C3b e iC3b, sugiriendo que C3 es importante para el desarrollo fetal (Lee et al., 2009). El C3 es el componente central del complemento y ha sido motivo de estudios en complicaciones del embarazo, desde modelos animales que muestran su presencia como prerrequisito para la salud de la gestación (Xu et al., 2000), hasta estudios que indican que su alteración funcional puede ser causa de pérdidas gestacionales a repetición (Mohlin et al., 2013). También se ha relacionado la presencia de ciertos haplotipos del C3 con la presentación de preeclampsia (Inkeri Lokki et al., 2017).

En el ámbito uterino también se manifiesta la actividad regulatoria del complemento. Es así como se han encontrado a nivel de la interfase materno fetal, proteínas como el factor acelerador de la degradación, la proteína cofactor de membrana y el CD59 como manera de prevenir la excesiva activación del complemento (Holmes et al., 1990). El factor H es el más potente regulador de la vía alterna con capacidad para promover la inactivación de C3b en iC3b. La evidencia indica que la vellosidad placentaria está protegida del ataque del complemento por la presencia de factor H a su alrededor (Lokki et al., 2014). También este factor ha sido observado

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

a nivel intracelular en el trofoblasto placentario. Adicionalmente, se le ha documentado un papel en la diferenciación de las células dendríticas derivadas de monocitos hacia un fenotipo tolerogénico IL-10 (Olivar et al., 2016).

El término desregulación del complemento se ha usado para hacer referencia al exceso de activación o defecto en la regulación, que al final conduce a un estado inflamatorio aumentado (Lynch et al., 2011). Por ejemplo, deficiencias en los componentes del complemento como C1q, C2 o C4 predisponen al incremento del riesgo de infección por bacterias encapsuladas, trastornos vasculares y alteraciones en el proceso de implantación, y a complicaciones de la gestación como la preeclampsia (Singh et al., 2011). La activación sin control del complemento en respuesta a infección u otros iniciadores puede sobrepasar a los mecanismos reguladores, incrementando el riesgo de complicaciones perinatales. Es así como se han hallado depósitos de productos de activación del complemento en tejidos reproductivos como placenta, cuello del útero y las arterias espirales (Girardi et al., 2006).

En un estudio de pérdidas a repetición se registró la ocurrencia de desregulación del complemento, esta alteración fue evidente en un aumento de los niveles en plasma del complemento, en una deficiencia en genes regulatorios, y en una disminución en los mismos reguladores del complemento. La desregulación del complemento ha sido implicada en una variedad de resultados adversos del embarazo como la preeclampsia (Mohlin et al., 2013).

### ***2.1.16 Complemento y parto pretérmino***

En los apartes anteriores queda claro el papel central de la inflamación como mecanismo en el inicio de los fenómenos que conducen al parto, al término o anticipadamente; en este último caso, puede haber mecanismos subyacentes activos desde el inicio de la gestación o que aparecen en el transcurso de esta y precipitan la cascada que conduce al parto, y hay evidencia de la

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

participación activa de la vía del complemento. Uno de los aspectos estudiados y que ha dado más luces sobre los mecanismos del parto pretérmino es la inflamación intraamniótica, como el evento relacionado con el parto pretérmino con y sin ruptura de las membranas ovulares. En los nacimientos pretérmino donde la inflamación intrauterina está presente sin evidencia de infección intrauterina patológica, se hace suponer que otros agonistas no bacterianos podrían ser los responsables de inducir la respuesta inflamatoria. Este proceso se conoce como inflamación intraamniótica estéril. Romero y sus colegas hallaron que la inflamación intra-amniótica estéril es significativamente mayor que la inflamación intra-amniótica asociada con microbios en pacientes con PP y membranas intactas (Romero, Miranda, et al., 2014). Una posible explicación de este proceso inflamatorio no relacionado con bacterias es la presencia de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) como responsables de la respuesta inflamatoria (Romero et al., 2008). IL-1 alfa, proteína B unida a calcio S100 (S100B), HMGB1 y proteínas de choque térmico son algunas de varias señales de alarma que se encuentran aumentadas en el líquido amniótico de mujeres con inflamación intra-amniótica (Romero et al., 2008). Un componente de la vía del complemento, el factor Bb fue hallado en concentraciones más altas en gestantes con infección intramniótica y parto pretérmino en comparación con las concentraciones en líquido de gestantes con parto a término, señalando cómo el sistema del complemento está íntimamente ligado a todos estos mecanismos inflamatorios, independientemente de su origen, y, por tanto, pueden verse reflejados en cambios en las concentraciones de sus componentes a diversos niveles. El factor Bb también se ha estudiado en sangre materna; este componente se encontró aumentado cerca de las 20 semanas en mujeres que posteriormente presentaron el parto antes de las 34 semanas; el incremento de Bb también fue confirmado al momento del parto y, por el contrario, no aumentó en pacientes con parto a término, lo que sugiere que la actividad del complemento por la vía alterna

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

tiene el potencial para ser marcador de PPe. Otra molécula que se ha encontrado aumentada en PPe es C3a (Lynch et al., 2011). El estudio fue realizado con muestras tomadas entre las 12 y 20 semanas; se hallaron niveles elevados de C3a en pacientes que tuvieron el parto antes de las 37 semanas comparado con los niveles de las pacientes que alcanzaron el término; sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre las pacientes con partos espontáneos y aquellas con partos indicados. En el estudio de caso y controles de Cantonwine y colegas, se hallaron valores elevados de un inhibidor de la proteasa (IC1), procedente de la superfamilia de las serpinas, cuando esta sustancia fue medida entre semana 10 a 12 de gestación. Este fue un estudio exploratorio que buscaba detectar candidatos circulantes en sangre materna presentes antes de la manifestación del PPe (Cantonwine et al., 2016). En otro estudio de casos y controles realizado por McElrath en muestras de sangre de gestantes entre 10 y 12 semanas para identificar proteínas presentes en suero, se concluye también que la vía del complemento y de la coagulación están involucradas en las diferencias entre pacientes con PPe y las que tienen parto a término (McElrath et al., 2019). En el estudio de Lynch y colaboradores, también de casos y controles, mediante una técnica diferente de proteómica hecha para buscar candidatos a biomarcadores de PP existentes entre las semanas 12 a 15, se encontró que una de las vías activas es la del complemento; y, en esta, los factores del complemento B y H estaban diferencialmente expresados en las pacientes que luego tuvieron PPe frente a los controles que no lo experimentaron (Lynch et al., 2016). El estudio de D'Silva y sus colegas de casos y controles, en el que evaluaron 10 pacientes con parto espontáneo a término y 10 pacientes con parto espontáneo pretérmino, se vio que, en muestra de sangre obtenidas entre semana 11+0 y 13+6 evaluada con una técnica de proteómica combinada de espectrometría de masas y electroforesis bidimensional en gel, entre las proteínas que se hallaban elevadas más de 1.5 veces en el suero de pacientes con PPe estaba la fracción C3 del complemento (D'Silva &

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Hyett, 2018). Finalmente, un estudio realizado por Huang y colegas evaluó en sangre materna niveles de C3, C4 y proteínas C reactiva y hallaron una relación de niveles elevados del C3 del complemento en el primer trimestre en pacientes con PPe comparado con pacientes con parto a término; las muestras fueron tomadas entre las 6 y 32 semanas de embarazo (Huang et al., 2020). Un estudio reciente de Beernink y colaboradores, con técnicas de proteómica, evaluó sueros de 8 pacientes con parto pretérmino y 8 controles y, posteriormente, estableció las concentraciones de las proteínas diferencialmente expresadas, hallando niveles bajos de gelsolina y fibulina-1 y niveles aumentados de proteína C reactiva y de la fracción C5 del complemento (Beernink et al., 2023).

Todo lo anterior evidencia la plausibilidad biológica del asunto: estudios en animales y en humanos documentan la activación del complemento durante el proceso de implantación, desarrollo, sostenimiento y finalización de la gestación. Las alteraciones en los niveles de diversos factores de la vía del complemento se asocian con resultados perinatales adversos. La vía alterna parece ser la más activa en los diferentes momentos fisiológicos de la gestación así como en los diversos procesos fisiopatológicos que conducen a resultados adversos, entre estos PPe, que si bien es el menos estudiado, si existen estudios que sugieren la presencia de niveles elevados de C3 a lo largo de la gestación en mujeres que terminarán con PPe, así como de factor B del complemento y del regulador principal de la vía alterna, el factor H del complemento; estos últimos aumentados de manera diferencial en primer trimestre. Es por estas razones que se proponen como los biomarcadores candidatos de la vía del complemento para valorar en primer trimestre de la gestación.

## 2.2 Metodología

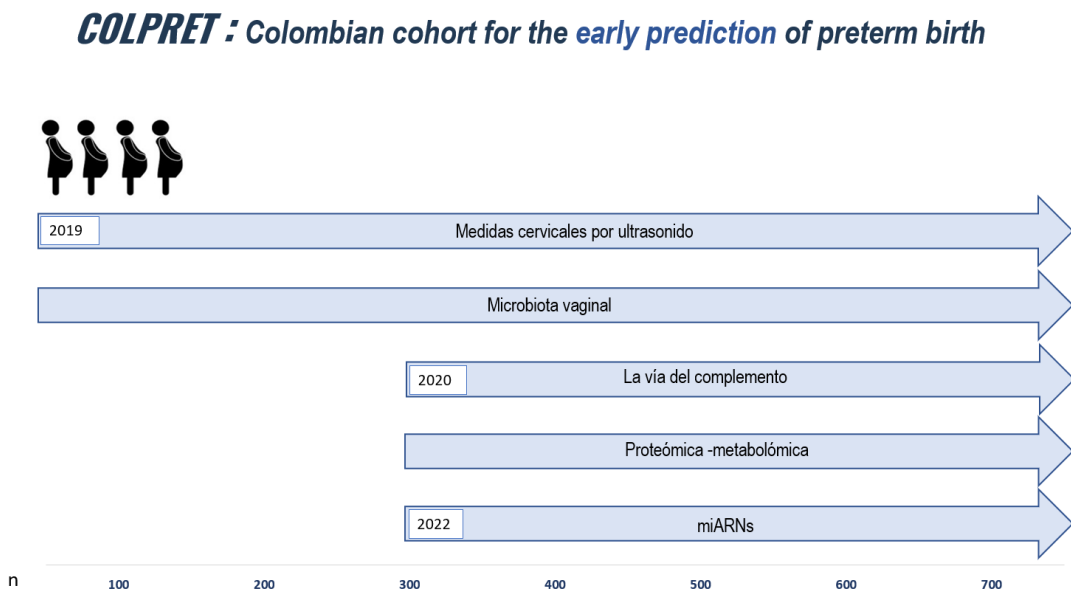
Para resolver los objetivos de investigación se realizaron tres estudios. A continuación, se presenta cada estudio por separado, incluyendo la metodología, los resultados y la discusión para facilitar la comprensión del documento y los hallazgos.

Para realizar los estudios de evaluación de biomarcadores partimos de la conformación de una cohorte de gestantes con embarazo único que se diseñó no solo para cumplir los objetivos propuestos en la tesis sino con una proyección futura de estudios de investigación de otros factores pronósticos basado en estudios de proteómica, metabolómica, genómica y transcriptómica , la cohorte se denominó COLPRET por sus siglas en inglés ( Colombian cohort for the early prediction of prterm birth) que fue publicada en el revista científica BMJ Open (Becerra-Mojica et al., 2022).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### Figura 4

*Diseño de la cohorte COLPRET*



Nota: Los números en la flecha indican el año de inicio de cada área de investigación de biomarcadores, determinado por el momento en que se obtuvieron recursos para cumplir cada objetivo.

De acuerdo con el gráfico presentamos las investigaciones como se llevaron a cabo según su temporalidad para establecer de cada candidato o candidatos predictores según cada caso su comportamiento en el primer trimestre de la gestación y si había una asociación y la magnitud de esta. En el último aparte se presenta el desarrollo de un modelo predictivo basado en los hallazgos de los primeros estudios. La primera evaluación fue la de las medidas del cuello uterino por ultrasonido, en este caso el índice de consistencia del cuello uterino.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### ***2.2.1 Primer estudio: índice de consistencia cervical***

El primer estudio derivado de esta cohorte tenía como objetivo evaluar la capacidad del índice de consistencia cervical medido en primer trimestre de la gestación para predecir parto pretérmino.

**2.2.1.1 Diseño del estudio y participantes.** Este fue un estudio prospectivo que incluyó mujeres con embarazo único entre 11 y 13 semanas de gestación y que aceptaron participar entre noviembre de 2019 y septiembre de 2022, en 2 instituciones de salud de Bucaramanga, el Hospital Universitario de Santander y el Centro de Atención Materno-fetal INUTERO. El comité de ética en investigación de la Universidad Industrial de Santander y los centros participantes aprobaron el estudio (CEINCI: Acta No. 17, 17 octubre 2019. Código del proyecto: 254). Todas las gestantes firmaron el documento de consentimiento informado para participar en el estudio. Se incluyeron mujeres con y sin antecedente de PP, así como mujeres en su primera gestación. Se excluyeron pacientes con historia de cirugía del cuello uterino, anomalías müllerianas y aquellas cuyo parto terminó antes de las 37 semanas por indicaciones maternas o fetales, se excluyeron pacientes cuyo embarazo terminó antes de las 22 semanas de gestación.

**2.2.1.2 Reclutamiento.** Se invitó a participar a todas las mujeres elegibles que asistieron a la evaluación de la semana 11+0 a 13+6. Los datos se obtuvieron de mujeres embarazadas mediante una encuesta estándar en el momento de la inscripción, que incluía edad, antecedentes obstétricos, antecedentes de parto prematuro y procedimientos quirúrgicos cervicales. Se obtuvieron datos antropométricos antes de la evaluación ecográfica para determinar los cálculos de riesgo típicos de anomalías cromosómicas y riesgo de preeclampsia.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

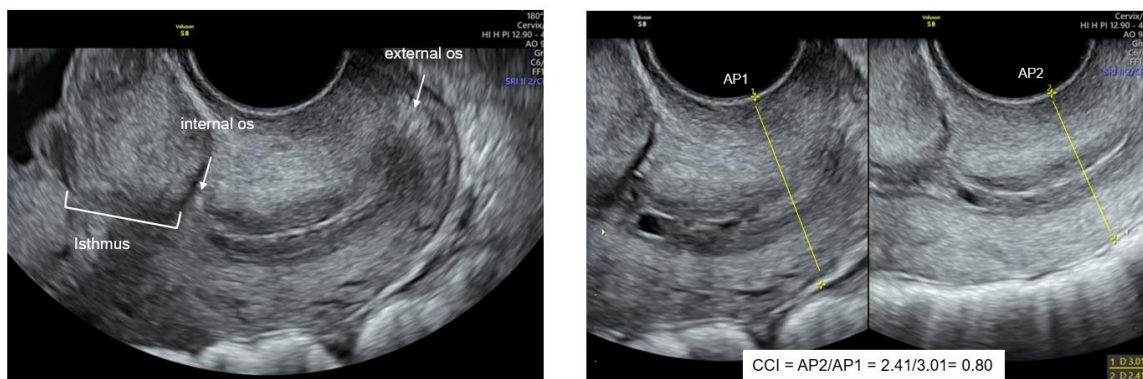
**2.2.1.3 Evaluación del cuello uterino por ultrasonido.** Los estudios de ultrasonido fueron realizados por médicos especialistas en medicina materno fetal con más de cinco años de experiencia en estudio de tamizaje de primer trimestre y medición de longitud cervical. El equipo fue entrenado por el Dr. Miguel Parra Saavedra quien describió la técnica de la medición del índice de consistencia cervical (Parra-Saavedra et al., 2011). Posterior al entrenamiento, se les pidió que realizaran 10 imágenes de forma independiente, se realizó una retroalimentación de la técnica y con un formato predeterminado se evaluaron las características consideradas importantes en la medición por ultrasonido hasta obtener la competencia previa al inicio del estudio. La técnica recomendada fue descrita en el artículo Cohort Profile (Becerra-Mojica et al., 2022) y en resumen consiste en: con una sonda transvaginal de 4-9 MHz (Voluson E6, S8 General Electric, Milwaukee MI, USA) se coloca en posición de obtener la medida de la longitud cervical, ya en plano medio y ampliando el ángulo de visión de 180 grados y en el que la imagen del cuello uterino ocupe al menos el 75% del espacio en pantalla, y se identifique la zona glandular que inicia y termina con los orificios cervicales interno y externo que son los puntos de reparo para la medición de la longitud cervical; una vez lograda esta imagen se divide la pantalla en dos áreas, se deja congelada la imagen de la izquierda y en ese instante se ejerce presión con la sonda vaginal en sentido anteroposterior hasta la máxima compresión que permita el cuello uterino y en ese momento se congela la imagen, se toman las dos medidas de diámetro anteroposterior a nivel del tercio medio del cuello, en reposo y con compresión (Figura 5), de estas medidas se obtiene posteriormente el índice de consistencia para evitar sesgo del operador. Se toma una segunda medida y se almacena. En todos los casos se tomaron dos medidas y en 50 casos la medida fue realizada por 2 operadores en la misma paciente, con el fin de evaluar la variabilidad intra e interoperador, cabe anotar aquí que el resultado de esta medida no influenció las decisiones clínicas y los operadores permanecían

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

cegados tanto para los valores del ICC como del resultado perinatal y así mantener la integridad de la investigación, se aclara también que ninguna paciente recibió progesterona basado en estas evaluaciones.

### Figura 5

#### *Técnica de las medidas cervicales por ultrasonido*



*Nota:* (a) Características de la imagen requerida para la medición de la longitud cervical. (b) Diámetro anteroposterior del cuello uterino sin presión (AP1) y diámetro anteroposterior del cuello uterino posterior a la presión con el transductor (AP2) para obtener el índice de consistencia cervical (ICC).

**2.2.1.4 Seguimiento de las gestantes.** Posterior a la evaluación basal, se realizó seguimiento telefónico para saber la condición del embarazo hasta el parto, se obtuvo la edad gestacional al momento del parto con base en la edad gestacional asignada por la longitud cráneo caudal (LCC), se identificó si la vía del parto fue vaginal o cesárea, si fue un espontáneo o fue por indicación médica secundario a una condición fetal o materna.

También se consignó la forma de inicio del parto, con actividad uterina o con ruptura de membranas. Toda la información se confirmó en las historias clínicas de las gestantes. La

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

información fue almacenada en una base de datos en la web, las imágenes codificadas fueron almacenadas en un disco duro externo protegido con una copia de seguridad.

### **2.2.1.5 Variable dependiente.**

El resultado primario fue la ocurrencia de parto pretérmino espontáneo (PPE) definido como el nacimiento antes de completar 37 semanas. El resultado secundario fue un PPE antes de las 34 semanas de gestación.

### **2.2.1.6 Plan estadístico.**

**2.2.1.6.1 Tamaño de muestra.** Se plantea demostrar un aumento de la sensibilidad del 35 % (Celik et al., FMF) al 50 % de la hipótesis. Para un delta del 15 %, usando un 80 % de probabilidad de hallar diferencias significativas estadísticamente para un umbral de 0.05 y estimando un 15 % de pérdidas se calcula deben ingresar al estudio 385 participantes.

**2.2.1.6.2 Análisis estadístico.** Para los datos con distribución normal se usó la media y la desviación estándar, mientras que para los datos no paramétricos se usó la mediana y los rangos intercuartílicos. Los datos categóricos se expresaron como proporciones y porcentajes. La asociación entre el parto PPE, el ICC, la LC y la historia de PPE fueron establecidas con análisis de regresión logística múltiple y la eficiencia se examinó con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), razones de probabilidad positivas (LR+) y negativas (LR-) y el área bajo la curva operador receptor (AUC).

Adicionalmente se estableció la confiabilidad intra e interobservador con los coeficientes de correlación intraclase (CCI), modelo de efectos al azar de 2 vías, el acuerdo intraobservador se calculó como la diferencia entre dos medidas del ICC por el mismo observador y el acuerdo interobservador como la diferencia entre las mediciones del ICC por dos observadores diferentes.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

La magnitud de las diferencias fue evaluada según la descripción de Bland-Altman. (Bibl). Todos los análisis fueron realizados con el software estadístico Stata 2016 (College Station, TX: StataCorp LLC).

### **2.2.1.7 Resultados**

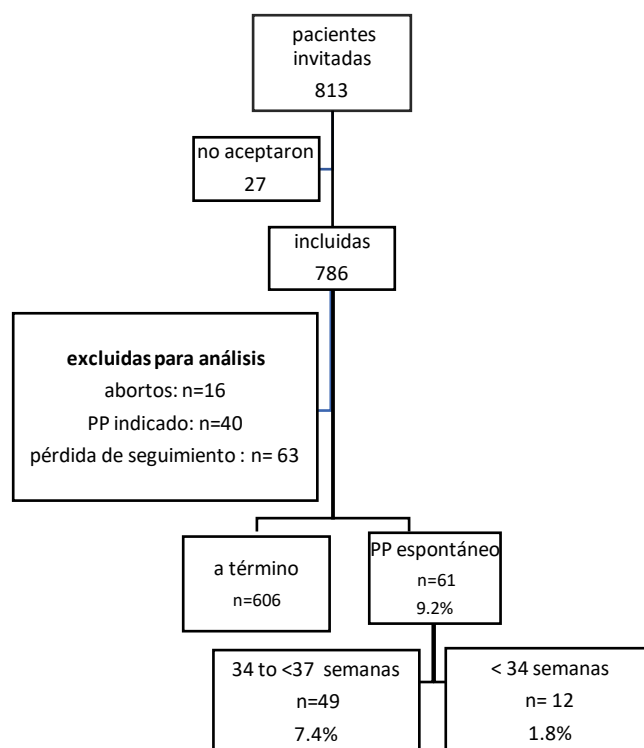
#### **2.2.1.7.1 Descripción de la cohorte y características de la población en estudio.**

Entre 786 gestantes que aceptaron la invitación a participar, 119 fueron excluidas por diversas causales, incluyendo que su embarazo terminó antes de las 22 semanas definidas como abortos (Papatsonis et al., 2013), que el embarazo terminó antes de las 37 semanas por indicaciones médicas relacionadas con la salud materna o fetal (Myers et al., 2008), y por pérdidas en seguimiento (van der Merwe et al., 2020) (Figura 6).

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 6**

*Flujograma de pacientes.*



De las 667 mujeres que quedaron para análisis, la tasa de PPe < 37 y < 34 semanas fue del 9.2% (61/667) y del 1.8% (12/667), respectivamente. La media de la edad materna fue de 28 años. El 8.1% (54/667) de la población de estudio tenía antecedente de PP previo. Entre las mujeres que tuvieron PPe < 37 semanas había mayor prevalencia del antecedente del PP (21.3% vs 6.8 %:  $p < 0.001$ ) y un ICC menor (0.80 vs 0.83;  $p = 0.003$ ) en primer trimestre, pero no se hallaron diferencias significativas en la medición de la LC en el mismo momento (35 mm vs 35 mm;  $p = 0.845$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4**

*Características de la población incluida por grupo de PPe < 37 semanas.*

Característica	Parto a término	Parto pretérmino <37semanas
----------------	-----------------	--------------------------------

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

	<b>n=606</b>	<b>n=61</b>	<b>p</b>
Edad materna (años)*	28 (24-32)	27(25-32)	0.118
Historia de parto pretérmino	41 (6.8 %)	13 (21.3 %)	<b>&lt;0.001</b>
Antecedente de tabaquismo	70 (11.5 %)	4 (6.6 %)	0.244
Índice de masa corporal*	25.3 (22.6-28.1)	26.5 (23.4-29.7)	0.224
EG al ultrasonido (semanas)*	13.1(12.5-13.5)	13.2 (12.5-13.5)	0.671
Longitud cervical (mm)*	35 (35-38)	35 (33-37)	0.845
ICC*	0.83 (0.78-0.87)	0.80 (0.76-0.85)	0.003
EG al parto (semanas)*	38.6 (38-39.4)	36.2(34.5-36.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Sin embarazos previos	223 (37%)	16 (26.2)	0.097
Seguridad social			
Subsidiado	78 (28.2%)	10 (29.4%)	
Contributivo	172 (62.1%)	17 (50.0%)	0.537
Especial	16 (5.8%)	5 (14.7%)	0.146
No asegurado	11 (3.1%)	2 (5.9%)	0.677
Estado marital			
Casada	189 (31.2%)	13(21.3%)	
Vive con un compañero	334 (55.1%)	44 (72.1%)	0.480
Soltera	83 (13.7%)	4 (6.5%)	0.544
Lugar de residencia			
Área metropolitana	460 (76.0%)	42(68.8%)	
Otras áreas	145(24.0%)	19 (31.2%)	0.217
Nacionalidad			
Colombiana	576(95.1%)	58 (95.1%)	
Venezolana	30(4.9%)	3(4.9%)	0.991

\*mediana (RIC); PPe: parto pretérmino espontaneo; ICC: índice de consistencia cervical; EG: edad gestacional

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.1.7.2 Índice de consistencia cervical como predictor de PPe.** Un ICC menor al percentil 10 (ICC:0.74) tiene una sensibilidad del 20% y una especificidad del 90% para la predicción de PPe < 37 semanas. El mismo percentil 10 tiene una sensibilidad del 33% y una especificidad del 90% para PPe < 34 semanas. El LR+ y LR- para el percentil 10 fueron 2.05 y 0.89 para PPe <37 semanas y 3.35 y 0.74 para PPe <34 semanas. El punto de corte con el mejor LR+ para PPe <37 semanas fue un ICC de 0.70 con una tasa de detección del 9.8% a un 4% de falsos positivos con un LR+ de 3.4 y LR- de 0.87. El mejor punto de corte para PPe <34 semanas fue un ICC de 0.69 con una tasa de detección del 17% a una tasa de falsos positivos de 3.7%, y con LR+ de 4.53 y LR- de 0.87 (Tabla 5).

**Tabla 5**

*Eficiencia predictiva del ICC para predicción de PPe.*

<i>Punto de corte</i>	<i>Sensibilidad % (n/N)</i>	<i>Especificidad % (n/N)</i>	<i>VPP % (n/N)</i>	<i>VPN % (n/N)</i>	<i>LR + 95% IC</i>	<i>LR – 95% IC</i>
<b>PPe &lt; 37 semanas</b>						
ICC(percentil)						
0.71 (5 <sup>th</sup> )	9.8 (6/61)	95.4 (576/604)	17.6 (6/34)	76.2 (576/631)	2.12 (0.91-4.92)	0.95 (0.85-1.06)
0.74 (10 <sup>th</sup> )	19.7 (12/61)	90.4 (546/604)	17.1 (12/70)	91.8(546/595)	2.05 (1.17-3.60)	0.89 (0.77-1.03)
0.76 (15 <sup>th</sup> )	24.6 (15/61)	85.9 (519/604)	15.0(15/100)	91.9 (519/565)	1.75 (1.08-2.83)	0.88 (0.75-1.03)
CCI < 0.70*	9.8 (6/34)	96.2 (581/604)	20.7 (23/29)	91.4 (581/636)	3.40 (1.09-6.10)	0.87 (0.84-1.05)
<b>PPe &lt; 34 semanas</b>						
ICC(percentil)						
0.71 (5 <sup>th</sup> )	16.7 (2/12)	95.1 (621/653)	5.9 (2/34)	98.4 (621/631)	3.40 (0.92-12.60)	0.88 (0.67-1.14)
0.74 (10 <sup>th</sup> )	33.3 (4/12)	90.0 (588/653)	5.8 (4/69)	98.7 (588/596)	3.35 (1.46-7.70)	0.74 (0.49-1.11)
0.76 (15 <sup>th</sup> )	50.0 (6/12)	85.6 (559/653)	6.0 (6/100)	98.9 (559/565)	3.47 (1.91-6.30)	0.58 (0.33-1.03)
CCI < 0.69*	16.7 (2/12)	96.3 (629/653)	7.7(2/26)	98.4 (629/639)	4.53 (1.21-17.06)	0.87 (0.66-1.13)

Nota: \*mejor punto de corte estimado maximizando los LR+ y LR-

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.1.7.3 Índice de consistencia cervical como predictor de PPe según la historia de PPe.** Usando el percentil 10 del ICC como punto de corte ( $ICC < 0.74$ ), dividimos las pacientes con PPe entre grupos de historia de PPe. La sensibilidad para el ICC fue mejor en mujeres con historia de PPe comparadas con aquellas sin este antecedente, sin embargo, la especificidad fue más baja en mujeres con historia de PPe. La mejor sensibilidad se encontró en pacientes con antecedente de PP quienes terminaron el embarazo en estudio antes de las 34 semanas (67%), mientras que la más alta especificidad fue la misma para mujeres sin historia de PP en general (Tabla 6).

**Tabla 6**

*Desempeño del ICC para la predicción del PPe según el antecedente de PP.*

<b>Sin historia de PP</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
	<b>% (n/N)</b>	<b>% (n/N)</b>	<b>% (n/N)</b>	<b>%(n/N)</b>		
PPe <37 semanas						
ICC percentil 10	15 (7/48)	91 (516/565)	13 /7/49)	93 (516/557)	1.68	0.94
PPe <34 semanas						
ICC percentil 10	22 (2/9)	91 (550/604)	4 (2/56)	99 (550/557)	2.49	0.85
Con historia de PPe						
PPe <37 semanas						
ICC percentil 10	39 (5/13)	90 (37/41)	56 (5/9)	82 (37/45)	3.94	0.68
PPe <34 semanas						
ICC percentil 10	67 (2/3)	82 (44/51)	22 (2/9)	98 (44/45)	4.86	0.40

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.1.7.4 Asociación entre PPe, ICC, LC, y el antecedente de PPe.** En un análisis de regresión logística univariada las dos variables asociadas con PPe < 37 semanas fueron el ICC (OR: 2.55; IC95%:1.28-5.10) y el antecedente de PPe (OR: 3.73; IC95%: 1.87-7.44). Para PPe < 34 semanas las dos variables asociadas fueron ICC < percentil 10 (OR: 4.87; IC95%:1.42-16.63) y el antecedente de PPe (OR: 3.94; IC95%: 1.03-15.09). Al medir el desempeño de las diferentes covariables para la predicción del PPe, la mejor área bajo la curva operador receptor (AUC) fue obtenida con el ICC (0.62; 95% IC: 0.48-0.76). No hubo asociación significativa entre el PPe y la LC (Tabla 7).

**Tabla 7**

*Asociación entre PPe, ICC, longitud cervical y la historia de PPe*

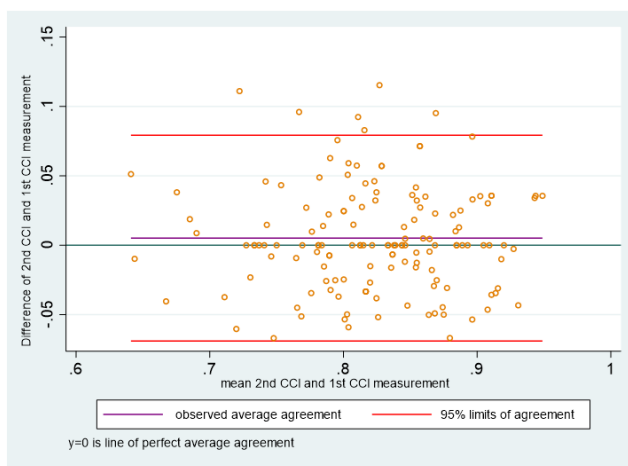
<b>PPe&lt;37 semanas</b>	<b>OR</b>	<b>5% IC</b>	<b>95%IC</b>	<b>p-val</b>	<b>AUC</b>
ICC < percentil 10	2.55	1.28	5.10	<b>0.008</b>	<b>0.55 (0.50-0.60)</b>
Longitud cervical	1.00	0.95	1.06	0.843	0.50 (0.43-0.58)
Historia de PP	3.73	1.87	7.44	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.57 (0.52-0.62)</b>
<hr/>					
<b>PPe &lt;34 semanas</b>					
ICC < percentil 10	4.87	1.42	16.63	<b>0.012</b>	<b>0.62 (0.48-0.76)</b>
Longitud cervical	0.95	0.83	1.08	0.475	0.41 (0.22-0.60)
Historia de PP	3.94	1.03	15.09	<b>0.044</b>	<b>0.58 (0.45-0.71)</b>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.1.7.5 Acuerdos intraobservador e interobservador.** Dos mediciones por el mismo observador fueron hechas en 109 casos para establecer la variabilidad intraobservador y dos operadores evaluaron 49 pacientes para establecer la variabilidad interobservador. La relación entre diferencias y medias son presentadas entre las gráficas del Bland-Altman (Figura 2 y Figura 3). El coeficiente de correlación intraclass intraobservador fue de 0.862 (IC95%: 0.769-0.920) y el coeficiente de correlación interobservador fue de 0.833 (IC95%: 0.722-0.902).

### Figura 7

*Acuerdo intraobservador para el ICC.*



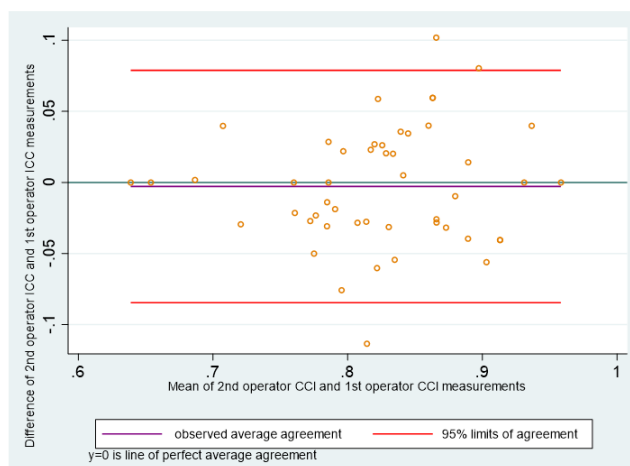
<i>median (range)</i>	<i>agreement limits</i>	<i>icc (CI 95%)</i>
0.83(0.61-0.96)	-0.069-0.081	0.86(0.77-0.92)

*icc; intraclass correlation coefficient*

Nota: Gráfico de Bland-Altman que muestra la magnitud de las diferencias entre las medidas del ICC realizadas por el mismo observador.

**Figura 8**

*Acuerdo interobservador para el ICC. Gráfico de Bland-Altman.*



<i>median (range)</i>	<i>agreement limits</i>	<i>icc (CI 95%)</i>
0.83(0.65-0.96)	-0.085-0.079	0.83(0.72-0.90)

*icc; intraclass correlation coefficient*

*Nota:* muestra la magnitud de las diferencias entre las medidas del ICC realizadas por dos observadores diferentes.

**2.2.1.8 Discusión.** Hay dos hallazgos principales del estudio. El primero es que un ICC medido en primer trimestre por debajo del percentil 10 ( $ICC < 0.74$ ) demostró una asociación significativa con PPe antes de las 37 semanas, mostrando una sensibilidad del 20% y una especificidad del 90%. El mismo percentil tenía una sensibilidad del 33% y una especificidad del 90% para predecir el PPe antes de las 34 semanas.

El segundo hallazgo es que las mujeres con antecedentes de PP que dieron a luz antes de las 34 semanas mostraron la mayor sensibilidad (67%) para el  $ICC < 0.74$ , mientras que el mejor predictor general de PPe fue el ICC, con un AUC de 0.62. Además, encontramos una sólida

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

concordancia intraobservador e interobservador, lo que afirma la confiabilidad de las mediciones del ICC en la predicción del PPe.

Estos resultados están en línea con observaciones anteriores de otros investigadores que han confirmado que el cuello uterino se ablanda antes de acortarse (McFarlin et al., 2010; Torres et al., 2019). Varios estudios han evaluado el desempeño de la LC al inicio del embarazo para seleccionar la población en riesgo de PPe (Conoscenti et al., 2003; Antsaklis et al., 2011; Berghella et al., 2003; Carvalho et al., 2003; Feltovich & Carlson, 2017; Feng et al., 2022; Greco et al., 2011; Souka et al., 2011; Souka et al., 2011). En el estudio de Conoscenti et al. (2003), los autores evaluaron el papel de la LC al comienzo del segundo trimestre (13 a 15 semanas) para predecir el PPe, pero no encontraron diferencias entre grupos. Carvalho et al. (2003) evaluaron la LC en dos momentos del embarazo, y tampoco encontraron diferencias entre los grupos entre las 11 y 14 semanas. Sin embargo, al comparar el resultado con la LC a las 22-24 semanas, la asociación fue significativa (39.3 mm vs. 26.7 mm,  $p = 0.0001$ ), concluyendo que el cuello uterino se acorta más rápidamente entre el primer y segundo trimestre en aquellas pacientes que dan a luz prematuramente. En el estudio de Berghella et al. (2003) en mujeres embarazadas con alto riesgo de PPe, un cuello uterino corto ( $LC < 25$  mm) entre las 10 y 14 semanas identificó al 14% de las mujeres que tuvieron PPe. Antsaklis et al. (2011), utilizaron 27 mm y 30 mm como puntos de corte entre las 11 y 14 semanas para predecir el PPe; los puntos de corte no fueron predictivos para parto menor de 35 semanas, mientras que para la predicción de PPe menor de 37 semanas el AUC fue de 0.60 (IC 95% 0.54-0.66,  $p = 0.001$ ).

Otros estudios, que argumentan que la técnica de medición de la LC puede influir en los resultados, han informado una asociación entre el cuello uterino corto en el primer trimestre y el PPe. Por ejemplo, Souka et al. (2011) evaluaron el valor predictivo de un modelo entre las 11 y 13

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

semanas que incluía características maternas y la LC sin incluir el istmo uterino en la medición. Estos autores encontraron que el punto de corte de 27 mm identificó al 25% (3/12) de las pacientes que presentaron cuello uterino < 15 mm a las 20-24 semanas. Greco et al. (2011) al medir la LC a las 11-13 semanas, encontraron diferencias significativas entre las pacientes que tuvieron un PPe en comparación con las pacientes que tuvieron un parto a término (27.5 mm vs. 32.5 mm  $p < 0.0001$ ), pero la predicción no fue evaluada. Souka et al. (2011), informaron que la mediana de LC entre las 11 y 13 semanas fue significativamente más corta en las mujeres que posteriormente tuvieron un PPe; la LC predijo el PPe antes de las 37 semanas (OR 0.90; IC95%, 0.522–0.671; AUC 0.596) y antes de las 34 semanas (OR 0.74; IC95%, 0.649–0.869; AUC 0.759). La sensibilidad para predecir el PPe <37 semanas fue del 27% para una tasa fija de resultados positivos del 25%. Recientemente, Feng et al. (2022) encontraron que la LC era significativamente más corta en mujeres que dieron a luz < 34 semanas en comparación con mujeres que dieron a luz a término ( $p < 0.001$ ) con el método de dos líneas, siguiendo la curvatura del canal cervical (AUC 0.658; IC95% 0.637–0.677). En nuestro estudio se excluyó el istmo uterino en la medición del CL y no encontramos diferencias ( $p = 0.845$ ) entre la longitud cervical en mujeres que tuvieron un parto a término (mediana 35 mm, RIQ: 33-38) y mujeres que tuvieron un PPe (mediana 35 mm, RIQ: 33-37).

Respecto a la otra característica a evaluar del cuello uterino, como es el ablandamiento cervical para la predicción del PPe, se han probado muchas técnicas en diferentes edades gestacionales; las características de cada uno son revisadas en detalle por Feltovich & Carlson, 2017. El autor analiza las limitaciones de las técnicas y finalmente enfatiza la necesidad de integrar técnicas cuantitativas. La elastografía de ondas de corte (SWE) es una de las más evaluadas. Hernandez-Andrade et al. (2018), encontraron que un cuello uterino blando evaluado por SWE

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

entre las 18 y 24 semanas de gestación aumentaba el riesgo de PPe <37 semanas y <34 semanas. Un cuello uterino blando definido como un SWE en el OS interno < percentil 25 para la edad gestacional es un factor de riesgo de PPe < 34 semanas (OR 7.7; IC95% 1.8–29.6) y de PPe < 37 semanas (OR 4.4; IC95 % 1.4–12.0), independiente de la longitud cervical.

Para el primer trimestre, Feng et al. (2022), exploraron el valor potencial del SWE para predecir el PPe; las puntuaciones medias de SWE cervical fueron significativamente más bajas en mujeres que dieron a luz <37 semanas (28.0 kPa frente a 30.6 kPa,  $p < 0.05$ ). Las mujeres con un SWE cervical medio MoM < percentil 10 tuvieron un RR de 2.42 (IC95% 1.29–4.55) y 7.81 (IC95% 2.13–28.60) para el PPe <37 semanas y <34 semanas de gestación, respectivamente. La tasa de detección fue del 20.4% y del 44.4% para PPe a las 37 y 34 semanas, respectivamente. En nuestro estudio, el ICC mostró una tasa de detección del 20% para PPe < 37 semanas y del 33% para PPe < 34 semanas.

Tomando todos estos resultados en conjunto, consideramos que para el caso de la predicción de PPe en el primer trimestre, el reblandecimiento cervical es la característica que identifica cambios tempranos en el curso de la enfermedad, y el ICC es una técnica eficiente para detectar el reblandecimiento prematuro. Se pueden implementar estrategias de intervención temprana, como intervenciones farmacológicas (progesterona), seguimiento específico y planes de atención personalizados para mujeres identificadas con un ICC bajo, lo que podría reducir la incidencia de PPe y mejorar los resultados maternos y neonatales. Se requieren estudios en poblaciones más grandes para validar estos hallazgos.

El ICC del primer trimestre tiene una capacidad limitada para identificar pacientes con riesgo de PPe y, considerando las múltiples vías que causan el parto prematuro, es poco probable

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

que una sola prueba logre mejores cifras. Por tanto, será necesario añadir otras mediciones y biomarcadores para construir un modelo que mejore su capacidad predictiva.

Las fortalezas del estudio radican en su naturaleza prospectiva, el cegamiento del operador para el resultado del índice de consistencia cervical y el hecho de que el equipo de investigación no tomó decisiones clínicas o terapéuticas basadas en las mediciones cervicales. Además, la edad gestacional basada en el LCC añade solidez a nuestros hallazgos. Nuestro enfoque minimizó los desafíos de reproducibilidad, considerando las características biomecánicas del tejido cervical.

Reconocemos que el estudio tiene limitaciones, incluida una baja prevalencia de PPe antes de las 34 semanas, lo que afectó la precisión de los hallazgos. Hay que ser cautelosos con la sensibilidad para identificar pacientes con antecedentes de PP (67%) con base en tres casos. Además, se observó una ligera pérdida de participantes durante el seguimiento, lo que afectó la precisión; sin embargo, el diseño prospectivo del estudio, el cegamiento de los operadores y el grupo diverso de participantes de múltiples instituciones aseguraron una metodología rigurosa y mejoraron su credibilidad.

Los resultados de este estudio resaltan el potencial clínico de utilizar el ICC como una herramienta predictiva temprana para seguimiento del riesgo de PPe, basados en su consistente asociación con PPe especialmente en el menor de 34 semanas, un ICC menor al percentil 10 en primer trimestre permite al proveedor de cuidados ofrecer una atención individualizada con inicio temprano de medidas tendientes a reducir el riesgo de PPe. En términos de investigación el siguiente paso es evaluar el efecto del inicio más temprano de las terapéuticas que han demostrado beneficios para establecer si la intervención farmacológica más precoz reduce la cifra de PPe o extiende la duración de estos, así como evaluar su efecto sobre los efectos adversos de la prematuridad.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

En conclusión, este primer estudio establece el CCI como un marcador predictivo temprano y prometedor del riesgo de PPe, particularmente antes de las 34 semanas de gestación. Este estudio muestra que un ICC por debajo del percentil 10 en el primer trimestre se correlaciona significativamente con una mayor probabilidad de PPe. Esta investigación reabre la discusión de la investigación del primer trimestre para la predicción de PPe.

### **2.2.2 Segundo estudio: Proteínas de la vía alterna del complemento y el parto pretérmino**

El segundo estudio derivado de esta cohorte tenía como objetivo: establecer si existe una asociación entre la ocurrencia de un PPe y la concentración de la fracción C3, el factor B y factor H del complemento en sangre de mujeres en primer trimestre de la gestación.

**2.2.2.1 Diseño del estudio y participantes.** La población de estudio consistió en una cohorte prospectiva de mujeres con embarazo único entre 11+0 y 13+6 semanas de gestación, reclutadas entre septiembre de 2020 y enero de 2023 en las unidades materno-fetales de dos instituciones de salud en el Área Metropolitana de Bucaramanga, Colombia: Centro de Atención Materno-Fetal INUTERO y Materno Fetal Colombia.

Los criterios de inclusión fueron mujeres embarazadas entre 11 + 0 y 13 + 6 semanas con un embarazo único, incluyendo PPe previo y mujeres nulíparas. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas y autoinmunes, así como con antecedentes de cirugía cervical o anomalías müllerianas, las que terminaron en un PP por indicación médica debido a enfermedad fetal o materna, o por haber terminado el embarazo antes de las 22 semanas de gestación. El Comité de Ética e Investigación de la Universidad Industrial de Santander y los centros participantes aprobaron el estudio (CEINCI: Acta No. 17, 17 octubre 2019). Todas las mujeres dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.2.2 Reclutamiento y evaluación inicial.** Se invitó a las mujeres a participar en el período de selección de 11+0 a 13+6 semanas. Los datos, incluida la edad, los antecedentes obstétricos, el antecedente de PPe y el antecedente de procedimientos cervicales, se obtuvieron de las mujeres embarazadas mediante una encuesta estandarizada durante la inscripción. Se obtuvieron datos antropométricos antes de la evaluación ecográfica para determinar los cálculos de riesgo típicos de anomalías cromosómicas y el riesgo de preeclampsia. Además, se tomó sangre del antebrazo en un tubo con anticoagulante EDTA K2. La muestra se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min; el plasma se recogió y almacenó a -70 °C hasta que se realizó el análisis de laboratorio.

**2.2.2.3 Prueba de inmunoensayo ELISA.** Se evaluaron tres componentes de la vía alternativa del complemento, incluidos C3, factor B y factor H. Se utilizaron los kits Abcam de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); (ab108823—Kit ELISA humano del complemento C3 Cambridge Reino Unido, ab137973, kit ELISA del factor B humano Cambridge Reino Unido y ab252359 Kit ELISA SimpleStep del factor H humano Cambridge Reino Unido). Los ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizó la técnica colorimétrica para establecer los niveles de proteínas del complemento en el lector de placas CLARIOStarPlus BMG LABTECH (Ortenberg, Alemania).

Dos investigadores realizaron todos los ensayos de laboratorio a lo largo del estudio para mantener la estabilidad de la técnica. La curva estándar se determinó mediante análisis de regresión utilizando un ajuste de curva logística de cuatro parámetros. Para cada experimento, el R<sup>2</sup> de las curvas de referencia estuvo entre 0,992 y 0,999. Además, evaluamos al menos diez muestras aleatorias por placa y muestras en diferentes placas para probar el coeficiente de variabilidad (CV) interensayo e intraensayo. El CV intraensayo fue del 7%, mientras que el CV interensayo fue del

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

12%. Un CV interensayo menor al 10% indica buena precisión intraensayo y un CV interensayo menor al 15% indica buena reproducibilidad entre ensayos (Aydin et al., 2025).

**2.2.2.4 Seguimiento de las gestantes.** Luego de la evaluación inicial, las participantes continuaron con sus controles médicos programados siguiendo los lineamientos institucionales. El resultado fue la aparición de PPe, definido como el parto antes de las 37 semanas de gestación. El equipo de investigación se puso en contacto con las participantes para controlar el embarazo hasta el parto. Se registró la fecha, la vía y las características del parto y si fue espontáneo o indicado por condiciones fetales o maternas. También se registró el motivo del parto. Los datos fueron confirmados a partir de las historias clínicas de las participantes.

Los datos clínicos se almacenaron en una base de datos electrónica protegida con contraseña en REDCap. Las concentraciones de complemento se fueron agregando a la base de datos a medida que se realizaban las pruebas de laboratorio según el código asignado.

**2.2.2.5 Análisis estadístico.** Para describir las variables cuantitativas se utilizó la mediana y el rango intercuartil (RIC) para los datos que no tenían una distribución normal. Los datos categóricos se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se compararon los niveles de C3, factor B y factor H entre las pacientes que dieron a luz prematuramente y las que dieron a luz a término mediante la prueba U de Mann-Whitney, y las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Chi<sup>2</sup>.

La asociación de los niveles C3, factor B y factor H con el PPe se evaluó mediante análisis de regresión logística utilizando puntos de corte del p75, p90 y p95 para cada biomarcador (StataCorp. 2020, Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX, EE. UU.). Las

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

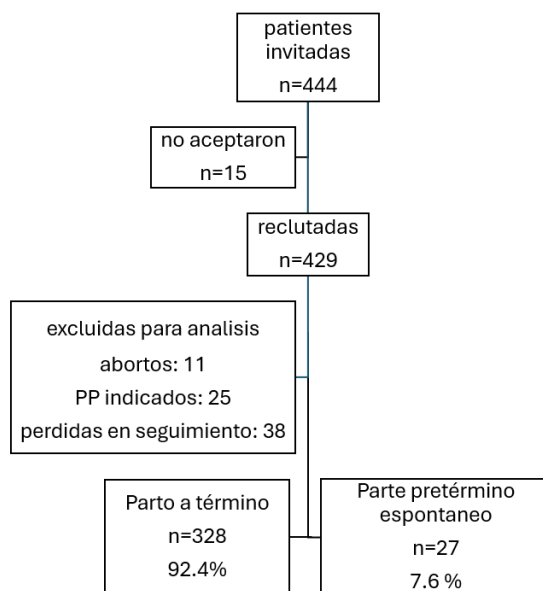
gráficas diferenciales de las concentraciones de proteínas se crearon utilizando GraphPad Prism 10.

### 2.2.2.6 Resultados

**2.2.2.6.1 Descripción de las características de la población de estudio.** Entre las 429 mujeres embarazadas reclutadas inicialmente, 74 fueron excluidas debido a aborto espontáneo 11 (15%), PP indicado 25 (34%) y resultados perinatales incompletos 38 (51%) (Figura 9). Las causas del PP indicado fueron preeclampsia (n=12), colestasis (n=3), desprendimiento de placenta (n=2), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (n=4), estado fetal no satisfactorio (n=3) y muerte fetal intrauterina (IUFD) (n=1).

### Figura 9

#### Flujograma de pacientes



En las 355 mujeres que quedaron para el análisis, la incidencia de PPe < 37 semanas fue del 7.6% (27/355). La mediana de edad materna fue de 28 años, la mayoría vivían con un compañero, eran de nacionalidad colombiana y residían en el área metropolitana de Bucaramanga.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

El 2% (7/355) de la población tenía antecedentes de PP, pero las mujeres que dieron a luz antes de las 37 semanas de gestación exhibieron una mayor prevalencia de este antecedente (14.8% vs 0.9%,  $p < 0.001$ ). Además, se observó una longitud cervical menor (34 mm vs 35 mm,  $p = 0.108$ ) en pacientes con PPe, pero esta diferencia no fue significativa. No se observaron diferencias significativas en el índice de masa corporal (25.8 vs 25.1;  $p = 0.934$ ), el hábito de fumar (11.1% vs 11.9%;  $p = 0.908$ ) ni la mediana de la edad gestacional basal (Tabla 8).

La mediana de la edad gestacional en el momento del parto fue de 39.0 semanas (RIC 38-39.5) en las pacientes que dieron a luz a término, mientras que fue de 34.2 semanas (RIC 34.0-36.3) en las pacientes que dieron a luz prematuros.

**Tabla 8**

*Características basales de la población estudiada según parto a término o pretérmino.*

Características	Parto a término <i>n</i> = 328	PPe < 37 semanas <i>n</i> = 27	<i>p</i>
Edad materna (años) *	28 (24–32)	26 (23–29)	0.118
Historia de parto pretérmino	3 (0.91%)	4 (14.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Fumadora	39 (11.9%)	3 (11.1%)	0.928
Índice de masa corporal*	25.1 (22.6–28.1)	25.8 (21.8–29.3)	0.934
Edad gestacional(semanas) *	13.1 (12.5–13.5)	13.0 (12.4–13.4)	0.329
Longitud cervical (mm) *	35 (33–37)	34 (32–36)	0.108
Concentración de C3 (µg/mL)	481 (379–679)	597 (421–755)	0.171
Concentración Factor B(µg/mL)	348 (263–472)	427 (289–517)	0.141
Concentración Factor H (µg/mL)	415 (323–489)	382 (208–459)	<b>0.034</b>
Estrato socioeconómico			
1, 2 †	176 (53.6%)	16 (59.2%)	
3, 4, 5, 6	152 (46.3%)	11 (40.7%)	0.634
Estado civil			
Vive con un compañero	281 (85.7%)	27 (100%)	0.480
Soltera	47 (14.3%)	0	---
Infección local			
Sin infección	99 (30.2%)	8 (29.6%)	
Vaginal	170 (51.8%)	15 (55.5%)	0.419
Infección del tracto urinario	59 (17.9%)	4 (14.8%)	0.801
Lugar de residencia **			

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Área metropolitana	280 (85.4%)	20 (68.8%)	0.217
Otra	48 (14.6%)	7 (31.2%)	
Nacionalidad **			0.991
Colombiana	321 (97.8%)	26 (95.1%)	
Venezolana	7 (2.2%)	1 (4.9%)	

Nota: \* Mediana (RIC); PPe: parto pretérmino espontáneo. \*\* algunas pacientes no respondieron la pregunta. † Categorías 1 y 2 representan bajos ingresos económicos.

**2.2.2.6.2 Concentraciones de C3, factor B y factor H del complemento en primer trimestre de la gestación.** Se establecieron los niveles plasmáticos de las tres proteínas del complemento. La mediana del nivel de C3 fue de 488.3 µg/mL (RIC 385.2–684.2), del factor B fue de 352,6 µg/mL (RIC 264.2–475.4) y del factor H fue de 413.2 µg/mL (RIC 320.0–484.6).

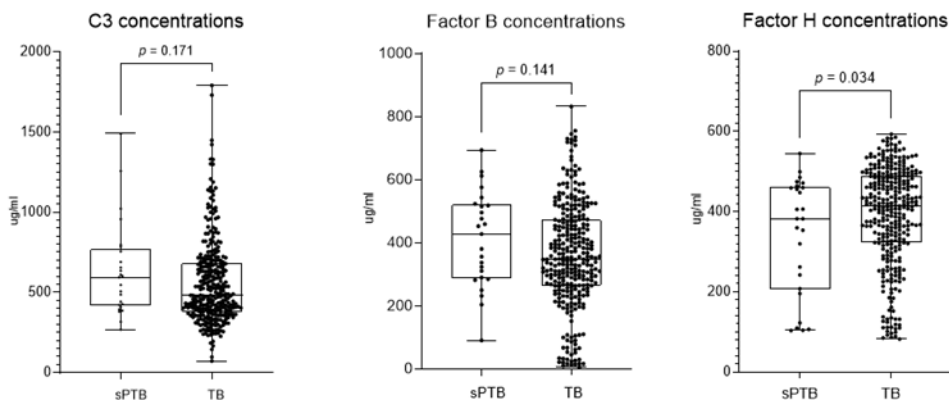
**2.2.2.6.3 Asociación entre Proteínas del Complemento y PPe antes de las 37 Semanas.** Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la concentración del factor H del complemento entre las mujeres que dieron a luz prematuramente y aquellas que dieron a luz a término. La concentración fue de 382 µg/mL en el primer grupo, frente a 415 µg/mL en el segundo ( $p = 0.034$ ).

Se observó que las concentraciones de complemento C3 y factor B eran mayores en mujeres embarazadas que dieron a luz prematuramente en comparación con mujeres que dieron a luz a término; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, con valores de  $p$  de 0.171 y 0.141, respectivamente (Tabla 8 y Figura 10).

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 10**

*Niveles de las proteínas del complemento según parto a término o parto pretérmino.*



Además, la asociación entre las proteínas del complemento y el PPe se investigó utilizando los percentiles 5, 10 y 25. Los pacientes con niveles de factor H inferiores al percentil 5 (117.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) exhibieron casi una probabilidad cuatro veces mayor de PPe (OR 3.90). Además, el percentil 10 (200.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) demostró una probabilidad casi del triple (OR 2.95), mientras que el percentil 25 (320.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) no se asoció con el resultado. Este resultado se mantuvo constante incluso después de ajustar por la edad materna y el antecedente de PPe. La evaluación de los percentiles 75, 90 y 95 para C3 y el factor B no arrojó ningún resultado significativo (Tabla 9).

Asociación de la concentración del factor H por percentiles y el parto pretérmino < 37 semanas.

**Tabla 9**

*Asociación de la concentración del factor H por percentiles y el parto pretérmino < 37 semanas.*

Percentil/concentración	OR (95% CI)	p	ORa * (95% CI)	p
C3				
>75 (550.61)	1.36 (0.57–3.26)	0.482	1.34 (0.55–3.22)	0.519
>90 (684.20)	1.67 (0.54–5.15)	0.372	1.71 (0.54–5.15)	0.357
>95 (908.50)	0.79 (0.10–6.26)	0.829	0.83 (0.10–6.68)	0.864
Factor B				
>75 (484.63)	2.27 (0.98–5.27)	0.056	<b>2.50 (1.05–5.90)</b>	<b>0.037</b>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

>90 (528.58)	1.85 (0.59–5.75)	0.286	1.86 (0.58–5.87)	0.292
>95 (550.16)	0.79 (0.10–6.26)	0.829	0.83 (0.10–6.68)	0.864
<hr/>				
Factor H				
<5 (117.55)	<b>3.90 (1.19–12.81)</b>	<b>0.025</b>	<b>3.37 (1.00–11.29)</b>	<b>0.049</b>
<10 (200.78)	<b>2.95 (1.10–7.88)</b>	<b>0.031</b>	<b>2.83 (1.04–7.71)</b>	<b>0.041</b>
<25 (320.02)	1.92 (0.84–4.36)	0.120	1.86 (0.81–4.28)	0.142

Nota: \* Ajustado por edad maternal e historia de parto pretérmino.

**2.2.2.7 Discusión.** Este es el primer estudio de cohorte prospectivo que demuestra una asociación entre la disminución de las concentraciones plasmáticas de factor H y el PPe antes de las 37 semanas de gestación. Las concentraciones diferenciales de las proteínas del complemento estudiadas sugieren una actividad patológicamente mayor de la vía alternativa del complemento a partir del primer trimestre del embarazo en pacientes que dieron a luz antes de las 37 semanas. Los niveles más altos de C3 y factor B indican un aumento de la actividad del complemento, mientras que el nivel significativamente más bajo de factor H probablemente refleja una respuesta intensa dirigida a controlar la actividad exagerada en este punto.

El factor H del complemento juega un papel fundamental en la regulación de la vía alternativa. Es una proteína que comprende 20 unidades repetidas de 60 aminoácidos, conocida como repetición corta de consenso. Esta proteína reguladora está codificada en el cromosoma 1 dentro de un grupo de genes designados como reguladores de la activación del complemento (RCA). El grupo RCA contiene más de sesenta genes, todos los cuales codifican miembros de la familia del factor H (Hernandez-Andrade et al., 2018). La función reguladora del factor H se ejerce en varios niveles dentro de la cascada de vías alternativas. Una de sus funciones es actuar como cofactor para la proteólisis de C3b mediada por el factor I (FI) en iC3b, que no puede propagar aún más la activación de la vía. Además, el factor H también compite con el factor B (FB) para inhibir la formación del complejo de paso de fase fluida C3(H2 O) O) B. Por último, el factor H promueve la descomposición de los complejos C3bBb existentes (es decir, la convertasa C3), así

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

como de los complejos C4bC2aC3b y C3bBbC3b (es decir, las convertasas C5) (Poppelaars et al., 2021).

Existe una variabilidad considerable en los niveles plasmáticos del factor H en humanos. Se ha documentado que las concentraciones plasmáticas aumentan con la edad, mientras que se han observado niveles más bajos entre los fumadores. Sin embargo, se considera que la mayor variabilidad depende de la composición de los determinantes genéticos de la codificación del factor H (Esparza-Gordillo et al., 2004). La información sobre los niveles plasmáticos del factor H en mujeres embarazadas es limitada. A pesar de la falta de estandarización en la cuantificación del factor H, los estudios al respecto comúnmente muestran que las mujeres embarazadas sanas tienen niveles plasmáticos más altos que las mujeres no embarazadas (Derzsy et al., 2010; Dijkstra et al., 2022; Savaris et al., 2016).

Aunque los niveles de factor H del complemento durante el embarazo varían en los estudios revisados, estas variaciones podrían explicarse por las diferentes técnicas de cuantificación de proteínas. A pesar de estas diferencias, la dinámica derivada de estudios que obtuvieron muestras en diferentes etapas del embarazo muestra un aumento que se evidencia a partir de la semana 6 de embarazo, con valores máximos al final del primer trimestre y principios del segundo. Posteriormente, exhiben una meseta (Johnson & Gustavii, 1987; He et al., 2020), con una disminución de los valores hacia la normalidad durante el período posparto (Johnson & Gustavii, 1987).

En el contexto del comportamiento del factor H en pacientes con patología obstétrica, algunos estudios han demostrado niveles plasmáticos bajos en pacientes que desarrollaron preeclampsia (Yasmin et al., 2024), particularmente en casos de inicio temprano (Dijkstra et al., 2022; Jia et al., 2019). Para el caso del PPe, no encontramos estudios clínicos prospectivos

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

orientados a establecer asociación con el factor H en ningún momento del embarazo. En el estudio de Beernike, los autores encontraron factor H expresado diferencialmente en la fase de descubrimiento, y la cuantificación ELISA mostró concentraciones bajas de factor H en pacientes con PPe; sin embargo, no se encontró significancia estadística (Beernink et al., 2023).

Teniendo en cuenta que un estado inflamatorio no controlado representa una base biológica de un subconjunto de pacientes que dan a luz antes de las 37 semanas, se han estudiado algunos componentes del complemento, observándose diversos grados de asociación. Por ejemplo, Lynch y colaboradores identificaron una correlación significativa entre la elevación del fragmento Bb del complemento antes de las 20 semanas de gestación y el PPe antes de las 34 semanas. Los pacientes con niveles de fragmento Bb en el cuartil superior exhibieron un riesgo cuatro veces mayor de PPe (Lynch et al., 2008). En un estudio posterior del grupo Lynch se evaluó otro fragmento del complemento, la anafilatoxina C3a. Este estudio identificó una asociación entre PPe antes de las 37 semanas y niveles más altos de C3a al comienzo del embarazo (Lynch et al., 2011).

Los resultados del presente estudio son consistentes con la hipótesis propuesta por los autores mencionados, es decir, que un ambiente inflamatorio incontrolado está presente en el primer trimestre del embarazo en pacientes que presentan resultados adversos, incluido el PPe. Los hallazgos indican que las mujeres embarazadas con PPe presentan valores más altos de C3 y factor B a partir del primer trimestre. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, estos resultados sugieren que en este grupo de pacientes existe una mayor actividad en la vía alternativa del complemento, que se acompaña de una mayor actividad del factor H para controlar este proceso patológico. Nuestra hipótesis es que las concentraciones marcadamente reducidas del factor H indican un agotamiento de todo el sistema resultante del alto consumo en los diferentes niveles de acción en la cascada del complemento.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Esta es la explicación más plausible, dado que estudios previos han demostrado que otras proteínas posteriores no aumentan, lo que indica que el proceso se controla en la medida de lo posible para que no supere la activación de las convertasas C3 y C5 (He et al., 2020). Una hipótesis alternativa es que existe una baja producción de factor H. Esta hipótesis debería explorarse buscando mutaciones o variantes genéticas en el cromosoma 1. Sin embargo, si este fuera el caso, se esperaría evidencia de una mayor actividad en el sistema del complemento aguas abajo del proceso de implantación, que aún no ha sido demostrado. Se requieren más estudios para probar esta hipótesis.

Este estudio proporciona información relevante sobre los procesos anormales que ocurren en el primer trimestre del embarazo en una mujer que tuvo un PPe y destaca las características del factor H del complemento como un biomarcador potencial para identificar a una mujer embarazada en riesgo de PPe. Sin embargo, la capacidad predictiva debe validarse en otras cohortes más grandes. Los hallazgos indican la posibilidad de mejorar la predicción de PPe e investigar nuevos objetivos terapéuticos dentro de la vía del complemento. Esto podría ofrecer una oportunidad de modificar la trayectoria de la enfermedad en una etapa temprana, aunque esta hipótesis requiere mayor fundamentación.

Este estudio tiene varias fortalezas notables. En primer lugar, es de naturaleza prospectiva, lo que permite observar los resultados a lo largo del tiempo. En segundo lugar, la edad gestacional se determinó con precisión a partir del CRL ecográfico obtenido en el primer trimestre, aspecto crucial en la investigación perinatal. En tercer lugar, el mismo equipo profesional realizó todos los ensayos, garantizando coherencia y confiabilidad en el proceso de recolección de datos. Además, el kit ELISA utilizado ha mostrado características confiables para detectar el miembro principal de la familia del factor H (Aydin et al., 2025). El rigor de los ensayos fue confirmado por el R2 y

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

los CV inter e intraensayo que estuvieron por debajo de los límites recomendados. Este estudio contribuye a la base de conocimientos de un país de ingresos medianos bajos. Una limitación del estudio es que los hallazgos no sean generalizables, ya que la población del estudio estuvo compuesta por mujeres de una región colombiana con características sociodemográficas y genéticas homogéneas. Además, no se exploraron otros componentes de la vía alternativa del complemento ni el comportamiento del complemento durante el embarazo, lo que podría haber proporcionado más información.

En conclusión, la vía alterna del complemento es muy activa desde el inicio del embarazo. Esta actividad está estrictamente regulada y la alteración de este delicado equilibrio puede provocar complicaciones adversas en el embarazo, incluido el PPe. En este estudio se identificaron niveles significativamente bajos de factor H en el plasma del primer trimestre de mujeres embarazadas que dieron a luz antes de las 37 semanas. Los hallazgos contribuyen a la comprensión de los procesos fisiopatológicos asociados con el PPe y sugieren que el factor H puede servir como un posible biomarcador temprano del PPe.

### ***2.2.3 Tercer estudio: Desarrollo y validación interna de un modelo de predicción temprana del parto pretérmino***

Con base en los resultados previos, el tercer estudio derivado de la cohorte *COLPRET* tenía como objetivo el desarrollo y la validación interna de un modelo para la predicción temprana del PPe basado en variables demográficas y variables clínicas incluyendo el índice de consistencia cervical y la concentración en plasma del factor H del complemento.

El máximo objetivo de la investigación pronóstico es mejorar los resultados en los pacientes permitiendo un abordaje más personalizado para el cuidado de la salud y la predicción del riesgo. En el ámbito del pronóstico, las predicciones se pueden utilizar para planificar el estilo

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

de vida o decisiones terapéuticas basadas en el riesgo de desarrollar un determinado resultado o estado de salud dentro de un período específico de tiempo (Steyerberg & E. W, 2009) (Moons et al., 2009). Estas estimaciones de riesgo también pueden utilizarse para estratificar el riesgo para los participantes en ensayos clínicos terapéuticos (Hayward et al., 2006; Dorresteijn et al., 2011). Tanto para los estudios de diagnóstico como para los estudios de pronóstico, los estimados de probabilidades raramente se basa en un único predictor (Riley et al., 2013), de forma similar al proceso analítico de un médico en su diario vivir, que integra características de los pacientes, síntomas, datos del examen físico, y pruebas de laboratorio y estudios de imágenes, así, la predicción es inevitablemente multivariable.

Los estudios de desarrollo de modelos tienen el objeto de derivar un modelo seleccionando predictores relevantes y combinándolos estadísticamente en un modelo multivariable. La regresión logística y la de Cox, son las técnicas más comúnmente utilizadas (Steyerberg et al., 2001; Royston et al., 2009). El desarrollo del modelo predictivo temprano de parto pretérmino que aquí presentamos fue llevado a cabo siguiendo los lineamientos y recomendaciones hechos en el texto *Clinical Research in Healthcare: Concepts, Methods and Impact* (Riley et al., 2019).

**2.2.3.1 Fuente de los datos.** Los datos para el presente estudio provienen de un estudio de cohorte prospectivo planeado para la investigación de biomarcadores tempranos de PPe, el inicio de captación de gestantes comenzó en septiembre de 2019 y el tamaño de muestra para cumplir el propósito se completó en diciembre de 2023, el plan de trabajo fue publicado en la sección Cohort profile de la revista *BMJ Open* (Becerra-Mojica et al., 2022). El desarrollo del modelo que incluye hasta la validación interna fue realizado con la misma población original del estudio.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.3.2 Participantes.** Todas las mujeres con embarazo único que asistían para su estudio de tamizaje de primer trimestre entre semana 11+0 a 13+6 de gestación en tres unidades de medicina materno fetal, Hospital Universitario de Santander, Centro de Atención Materno Fetal Inutero y Maternofetal de Colombia SAS, de la ciudad de Bucaramanga fueron invitadas a participar de forma consecutiva (Población del primer y segundo estudios previamente enunciados).

Estas unidades atienden prioritariamente gestantes pertenecientes los regímenes subsidiado y contributivo del sistema general de atención en salud en Colombia.

Se excluyeron gestantes con antecedente de anomalías müllerianas, cirugías en el cuello del útero, las que terminaron el embarazo antes de las 37 semanas por indicaciones maternas o fetales y las que su gestación terminó antes de las 22 semanas.

**2.2.3.3 Variable dependiente.** El resultado primario a medir fue la ocurrencia de un parto espontáneo antes de completar las 37 semanas de gestación (hasta 36 semanas y 6 días). El resultado secundario fue la ocurrencia de un parto espontáneo antes de completar las 34 semanas (hasta 33 semanas y 6 días). La asignación de edad gestacional al ingreso y al momento del parto se basó en la medida de la LCC al ingreso al estudio.

Los médicos que realizaron los estudios de ultrasonido no participaron en la atención posterior de las gestantes y no conocieron los resultados perinatales. Los profesionales que realizaron los ensayos de laboratorio para la medición de las proteínas del complemento no conocían datos de las gestantes, recibían muestras con códigos y no estaban involucrados en la atención y decisiones clínicas de las pacientes, de esta forma se mantuvo el cegamiento de los investigadores.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.3.4 Selección de las variables predictoras.** Para el desarrollo del modelo se comenzó incorporando todas las variables clínicas consideradas en el proyecto, se incluyeron también las medidas ecográficas del cuello uterino, longitud e índice de consistencia y finalmente un biomarcador de la vía del complemento que demostramos tuvo asociación significativa con el parto pretérmino: el factor H (Resultado de segundo estudio previamente mencionado).

Características clínicas: el antecedente de PPe, ya conocido como un factor de riesgo en la literatura y documentado en nuestros dos estudios previos. El antecedente de tabaquismo, aunque no mostró asociación en los primeros estudios, lo incluimos por su importancia en estudios en otras regiones. También se incluyó la edad materna; el índice de masa corporal se incluyó como variable continua y como variable categórica (bajo peso; peso adecuado; sobrepeso y obesidad). El estado marital (casada, unión libre, soltera). El sistema de salud al que pertenece (subsidiado, contributivo, especial, no perteneciente a ninguno).

Medición de características ecográficas cervicales: Se usó la medición de la longitud cervical siguiendo los estándares de la Fetal Medicine Foundation (The Fetal Medicine Foundation, 2019) y del índice de consistencia cervical siguiendo el procedimiento descrito en la publicación Cohort Profile (Becerra-Mojica et al., 2022; Becerra-Mojica et al., 2024). Los detalles de estas mediciones se describieron en el primer estudio (sección 2.2.1). Las dos medidas se mantuvieron en el desarrollo del modelo como variables continuas.

Cuantificación en sangre materna de proteínas candidatos de la vía alterna del complemento: la elección de las proteínas se basó en una revisión de la literatura de biomarcadores de primer trimestre y su asociación con PPe, en la que se encontró en estudios discovery una expresión diferencial de proteínas de la vía alterna del complemento y se realizó un estudio para establecer asociación de tres proteínas de esta vía con el parto pretérmino: C3, factor B y el factor

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

H, hallando una asociación estadísticamente significativa entre valores bajos de factor H y el PPe. La medición del factor H del complemento se realizó por técnica de ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (ver detalle en la sección 2.2.2. del segundo estudio), la variabilidad intra-ensayo fue del 7% y la variabilidad inter-ensayo fue del 12 % (Becerra-Mojica, Mora-Guevara, et al., 2024). Aunque en el segundo estudio de asociación se estableció el percentil 10 como el mejor punto de corte en el análisis, durante el desarrollo del modelo se manejó como variable cuantitativa siguiendo las recomendaciones para el desarrollo de un modelo de predicción.

**2.2.3.5 Tamaño de la muestra.** El cálculo de muestra original presentado en el artículo Cohort profile, fue de 384 participantes, considerado el número necesario de pacientes para demostrar un aumento de la sensibilidad de 35 % (Celik et al., FMF) al 50 % propuesto en la hipótesis, resultando en un delta del 15 % y usando un 80 % de probabilidad de hallar diferencia significativa para un umbral de 0.05 y un estimado de pérdidas de 15 %.

Para ese momento conocíamos las cifras generales de PP nacional y regional, no teníamos datos la proporción de PPe, por tanto, partimos con un supuesto extrapolado de la literatura universal. Cuando realizamos el primer análisis exploratorio del rendimiento del ICC (primer estudio) encontramos que en nuestro medio la frecuencia de PP indicados era mayor que la reportada en la literatura y por tanto se tomó la decisión de aumentar el número de gestantes para el tercer estudio, además era propósito original extender la cohorte en la medida que los resultados y otros análisis de biomarcadores lo requiriesen, así como los recursos para continuar los estudios lo permitieran. Se incluyeron finalmente todas las gestantes que tenían todos los datos de interés, siendo el límite hasta donde se realizaron las pruebas del factor H del complemento, 764 gestantes.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.3.6 Caracterización y manejo de los valores faltantes (missing values).** Las características del estudio prospectivo es una condición que previene en buena medida la pérdida de información de las variables motivo de estudio. Después de la exclusión basada en los criterios establecidos al inicio de la cohorte encontramos la ausencia de valores en 25 pacientes de uno de los predictores, la concentración del factor H del complemento. Este dato faltante correspondió a una gestante tuvo un PPe de 36 semanas (1/60, 1.6%) y los otros 24 valores faltantes correspondía a pacientes con parto a término (24/585, 0.04%).

Se probaron varios escenarios imputando los valores faltantes con la mediana de los casos, con la mediana de los controles y la mediana de toda la cohorte sin hallar diferencia en los resultados comparados con el análisis sin imputar los valores faltantes. Se realizó imputación simple por regresión en la que observamos que resultaba en una sobreestimación en el análisis de predicción de PPe menor de 34 semanas. Se decidió finalmente realizar los análisis sin imputación.

**2.2.3.7 Métodos estadísticos.** El método usado para la construcción del modelo fue la regresión logística, para el análisis de los predictores se mantuvieron en su forma original, es decir los predictores continuos no se dicotomizaron. Para la selección de los predictores a incluir en el modelo se utilizó la metodología paso a paso y de manera inversa (Backward stepwise), se inició incluyendo todos los posibles predictores que en el análisis univariado presentaron una  $p < 0.2$  (modelo saturado).

Posteriormente se creó un modelo multivariante provisional (modelo de efectos principales) y luego se fueron eliminando los predictores que en el modelo de regresión multivariado presentaron un valor de  $p$  mayor de 0.05 o que ocasionaban un cambio menor al 10% en la magnitud de los coeficientes, hasta terminar con un modelo con la menor cantidad de predictores (modelo parsimonioso). Además, se probó la inclusión de cada variable eliminada en

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

el modelo parsimonioso utilizando el *l1* test, sin encontrar cambios significativos en la predicción. Adicionalmente para afinar la selección de variables se utilizó también una técnica de machine learning LASSO (least absolute shrinkage and selection operator), como técnica de penalización y así llevar al modelo final con la menor cantidad y los mejores predictores.

Para evaluar el desempeño de los posibles modelos se utilizó el área bajo la curva ROC para establecer su habilidad de discriminación entre gestantes con PPe y parto a término, la tasa de detección para las diferentes combinaciones de modelos se fijó con un 10% de falsos positivos. Para evaluar el acuerdo entre los resultados predichos y los observados se realizó la calibración del modelo final y se presenta la gráfica de la pendiente de calibración. La validación interna se realizó en la misma población del estudio con el método de Bootstrapping utilizando 1000 repeticiones.

### **2.2.3.8 Resultados**

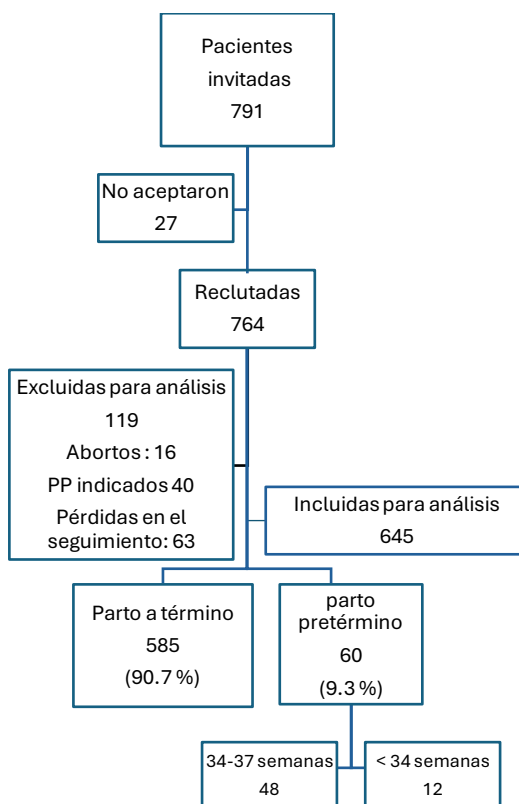
**2.2.3.8.1 Participantes.** Un total de 791 mujeres fueron invitadas a participar, de las cuales 764 aceptaron y firmaron consentimiento informado. Se excluyeron 119 gestantes, 16 que presentaron un aborto espontáneo, 40 gestantes por PP indicado por condiciones maternas o fetales y 63 pacientes se perdieron en el seguimiento (Figura 11).

De las 645 mujeres restantes, 60 (9.3%) presentaron un parto antes de completar las 37 semanas, 12 (1.86%) presentaron un parto antes de las 34 semanas, las restantes presentaron parto a término (585, 90.7%). En 25 pacientes no se realizó la cuantificación del predictor factor H del complemento, las demás pacientes tenían todos los datos completos.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 11**

*Flujograma de pacientes*



La mayoría de las gestantes incluidas eran de nacionalidad colombiana, residían en el Área Metropolitana de Bucaramanga, tenían pareja, eran trabajadoras y pertenecían al régimen contributivo. El 52.2% tenían sobrepeso u obesidad, 11.2% era fumadora y 8.1% tenía antecedente de PPe. La mediana de EG al ingreso fue de 13.1 semanas y al parto fue de 38.5 semanas. En cuanto a las mediciones ecográficas del cuello uterino, la mediana de la longitud fue de 35 mm y la del ICC fue de 0.83. La concentración plasmática del Factor H tuvo una mediana de 421.2 ug/ml (Tabla 10).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Tabla 10***Características basales de las gestantes incluidas para el estudio.*

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>	<b>media (DE)</b>	<b>mediana (RIC)</b>
Nacionalidad			
Colombia	612(94.88)		
Venezuela	33(5.12)		
Edad (años)			28(24-32)
Centro de captación			
Hospital Universitario de Santander	111(17.21)		
Inutero – Foscal Internacional	534(82.79)		
Lugar de residencia			
Bucaramanga (área metropolitana)	490(76.09)		
Otras	154(23.91)		
Estado civil			
Casada	196(30.39)		
Unión libre	365(56.59)		
Soltera	84(13.02)		
Ocupación			
Empleada	278(43.10)		
Informal	116(17.98)		
Ama de casa	214(33.10)		
Estudiante	35(5.43)		
Desempleada	2(0.31)		
Sistema de salud			
Subsidiado	158(24.50)		
Contributivo	445(68.99)		
Especial	29(4.50)		
No tiene	13(2.02)		
Fumadora			
Si	72(11.16)		
No	573(88.84)		
Índice de masa corporal			25.33(22.77-28.30)
Índice de masa corporal categorías			
Bajo peso	21(3.26)		
Peso adecuado	287(44.50)		
Sobrepeso	219(33.95)		
Obesidad	118(18.29)		
Historia de parto pretérmino			
Si	52(8.06)		

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

No	364(56.43)	
Sin embarazos previos	229(35.50)	
Historia de parto pretérmino		
Si	52(8.06)	
No	593(91.94)	
Edad gestacional al ingreso		13.1(12.5-13.5)
Longitud cervical		35(33-38)
Diámetro AP1	30.86(3.92)	
Diámetro AP2	25.40(3.05)	
Índice de consistencia cervical		0.83(0.78-0.87)
Concentración del factor H (ug/ml)		421.2(339.2-496.9)
Edad gestacional al parto (semanas)		38.5(37.6-39.4)
Parto pretérmino <37 semanas		
Si	60(9.3)	
No	585(90.7)	
Parto pretérmino <34 semanas		
Si	12(1.86)	
No	633(98.14)	

Nota: DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartílico.

### 2.2.3.9 Desarrollo del modelo

**2.2.3.9.1 Selección de las variables predictoras que componen el modelo final.** Para la primera etapa se realizó un análisis univariado para cada una de las variables de estudio. El antecedente de PPe, el estado civil, el diámetro AP1, el ICC y la concentración del factor H del complemento se asociaron significativamente con el desenlace de PPe <37 semanas (Tabla 11). Para el desenlace de PPe <34 semanas, las variables asociadas fueron el antecedente de PPe, la ocupación, el ICC y la concentración del factor H del complemento (Tabla 12).

En la tabla 13 se presenta el modelo multivariante de efectos principales con los coeficientes de regresión para cada una de las variables, incluyendo la forma original y la transformación al cuadrado de las variables

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

continuas (considerando que esta fue la transformación que mejor se acercó a una distribución normal). En la tabla 14 se presentan las variables retenidas con sus coeficientes de regresión, después de la eliminación de las variables no significativas.

**Tabla 11**

*Análisis univariado con regresión logística para PPe menor de 37 semanas.*

Variable	Parto < 37 semanas	Parto a término	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
	60	585			
Edad(años)	27(25-32)	28(24-32)	0.636	0.99(0.95-1.04)	0.807
Estatura (metros)	1.59(0.54)	1.60(0.61)	0.679	0.39(0.04-32.67)	0.679
Peso (kg)	68.5(57-78.5)	65(58-73)	0.203	1.01(0.99-1.03)	0.309
Índice de masa corporal	26.7(23.3-29.9)	25.3(22.8-28.1)	0.127	1.03(0.98-1.09)	0.201
Edad gestacional al ingreso	13.2(12.5-13.5)	13.1(12.5-13.5)	0.505	1.15(0.80-1.66)	0.440
Longitud cervical (mm)	35(33-37)	35(33-38)	0.830	1.00(0.95-1.06)	0.779
Diámetro AP1 (mm)	32(4.08)	30.7(3.87)	<b>0.008</b>	<b>1.10(1.02-1.17)</b>	<b>0.008</b>
Diámetro AP2	25.7(3.50)	25.4(3.01)	0.435	1.03(0.94-1.12)	0.435
Índice de consistencia cervical	0.78(0.76-0.85)	0.83(0.78-0.88)	<b>0.002</b>	<b>0.002(0.00-0.12)</b>	<b>0.003</b>
Índice de consistencia p 10	20% (12/60)	8.9% (52/585)	<b>0.011</b>	<b>2.56(1.28-5.12)</b>	<b>0.008</b>
Concentración del Factor H	322.5(252.7-406.2)	429.3(349.9-502.7)	<b>0.000</b>	<b>0.99(0.99-0.10)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Centro de Captación</b>					
HUS	20% (12/60)	16.9% (99/585)	0.589	0.81(0.41-1.58)	0.548
Inutero-Foscal Internacional	80% (48/60)	83.1% (486/585)			
<b>Historia de parto</b>					
pretérmino	21.7% (13/60)	6.7% (39/585)	<b>0.000</b>	<b>3.87(1.93-7.75)</b>	<b>0.000</b>
Si	78.3% (47/60)	93.3% (546/585)			
No					
<b>Fumadora</b>					
Si	6.7% (4/60)	11.6% (68/585)	0.386	0.54(0.19-1.54)	0.252
No	93.3% (56/60)	88.4% (517/585)			
<b>Estado marital</b>					
Casada	20.0% (12/60)	31.5% (184/585)			
Unión libre	73.3% (44/60)	54.9% (321/585)	<b>0.023</b>	<b>2.10(1.08-4.08)</b>	<b>0.028</b>
Soltera	6.7% (4/60)	13.7% (80/585)		0.76(0.23-2.44)	0.544
<b>Ocupación</b>					
Empleada	35.0% (21/60)	43.9% (257/585)			
Trabajo informal	25.0% (15/60)	17.2% (101/585)		1.81(0.90-3.66)	0.095
Hogar	36.7% (22/60)	32.8% (192/585)	0.441	1.40(0.74-2.62)	0.290
Estudiante	3.3(2/60)	5.6% (33/585)		0.74(0.16-3.30)	0.695
Desempleada	00	0.3% (2/585)			
<b>Sistema de salud</b>					
Subsidiado	30.0% (18/60)	23.9% (140/585)			
Contributivo	56.7% (34/60)	70.2% (411/585)		0.64(0.35-1.17)	0.152

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Tabla 12**

*Análisis univariado con regresión logística para PPe menor de 34 semanas.*

Variable	Parto <34 semanas	Parto a término	p	OR	p
	12	633			
Edad (años)	29(21-31)	28(24-32)	0.998	0.99(0.90-1.09)	0.916
Altura (metros)	1.59(0.55)	1.60(0.60)	0.668	0.12(0.00-1685)	0.668
Peso (kg)	72(62-79)	65(58-73)	0.109	1.02(0.98-1.06)	0.223
Índice de masa corporal	29.1(25.0-30.0)	25.3(22.7-28.1)	0.061	1.08(0.97-1.21)	0.131
Edad gestacional al ingreso	13.4(13.0-13.8)	13.1(12.5-13.5)	0.133	1.91(0.88-4.11)	0.097
Longitud cervical(mm)	34.5(31-36)	35(33-38)	0.349	0.95(0.84-1.09)	0.537
Diámetro AP1 (mm)	32.8(4.02)	30.8(3.9)	0.092	1.13(0.97-1.30)	0.094
Diámetro AP2 (mm)	24.9(2.99)	25.4(3.06)	0.576	0.94(0.78-1.14)	0.575
Índice de consistencia cervical	0.76(0.72-0.80)	0.83(0.78-0.87)	<b>0.001</b>	<b>0.001(0.00-0.01)</b>	<b>0.001</b>
Índice de consistencia percentil 10	33.3% (4/12)	9.5% (60/633)	<b>0.024</b>	<b>4.77(1.39-16.3)</b>	<b>0.013</b>
Concentración del Factor H	291.4(241.1-351.3)	423.5(343.4-497.9)	<b>0.001</b>	<b>0.99(0.98-0.99)</b>	<b>0.002</b>
Historia de parto pretérmino					
Si	25.0% (3/12)	7.8% (49/633)	0.065	<b>3.9(1.04-15.15)</b>	<b>0.043</b>
No	75.0% (9/12)	92.2% (584/633)			
Fumadora					
Yes	8.3% (1/12)	11.2% (71/655)	0.605	0.71(0.09-5.65)	0.754
No	91.7% (11/12)	88.8% (562/633)			
Estado civil					
Casada	16.7% (2/12)	30.7% (194/633)			
Unión libre	75.0% (9/12)	56.2% (356/633)	0.590	2.43(0.52-11.46)	0.254
Soltera	8.3% (1/12)	13.1% (83/633)		1.16(0.10-13.06)	0.899
Ocupación					
Empleada	8.3% (1/12)	43.8% (277/633)			
Trabajo informal	33.3% (4/12)	17.7% (112/633)		<b>9.8(1.09-89.0)</b>	<b>0.041</b>
Hogar	50.0% (6/12)	32.8% (208/633)	0.060	7.9(0.95-66.8)	0.055
Estudiante	8.3% (1/12)	5.4% (34/633)		8.0(0.49-133)	0.141
Desempleada	00	0.3% (2/633)		-	-
Sistema de salud					
Subsidiado	33% (4/12)	24.3% (154/633)			
Contributivo	50% (6/12)	69.4% (439/633)		0.52(0.14-1.88)	0.325
Especial	8.3% (1/12)	4.42% (28/633)		1.37(0.14-12.76)	0.779
No tiene	8.3% (1/12)	1.9% (12/633)		3.20(0.33-31.01)	0.314
Primer embarazo					
Si	41.7(5/12)	35.9% (235/655)			

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Tabla 13**

*Coefficientes de regresión logística multivariante para la predicción del parto pretérmino < 37 semanas incluyendo las variables transformadas al cuadrado.*

<b>Parto pretérmino &lt;37 semanas</b>	<b>coeficiente</b>	<b>ES</b>	<b>t</b>	<b>P&gt; t </b>	<b>[95% IC]</b>
Edad	.0078673	.0173298	0.45	0.650	-.0261683 -.0419028
Índice de masa corporal	.0302067	.0295489	1.02	0.307	-.0278271 -.0882405
Historia de parto pretérmino	.1869829	.0438836	4.26	<b>0.000</b>	<b>.1007958 -.27317</b>
Longitud cervical mm	.0121582	.0219519	0.55	0.580	-.0309553 -.0552716
Diámetro AP1 mm	.1757033	.1124876	1.56	0.119	-.0452216 -.3966282
Diámetro AP2 mm	-.2652448	.134189	-1.98	<b>0.049</b>	<b>-.528791- -.0016985</b>
Índice de consistencia cervical	4.183485	4.76412	0.88	0.380	-5.173212 -13.54018
Fumadora	-.0325105	.0378184	-0.86	0.390	-.1067856 -.0417646
Concentración factor H (ug/dl)	-.0003418	.0003979	-0.86	0.391	-.0011234 -.0004398
Edad (anos) <sup>2</sup>	-.0001597	.0002915	-0.55	0.584	-.0007322 -.0004127
Índice de masa corporal <sup>2</sup>	-.0004718	.0004927	-0.96	0.339	-.0014395 -.0004958
Longitud cervical <sup>2</sup>	-.0001652	.0002958	-0.56	0.577	-.0007462-.0004158
Diámetro AP1 <sup>2</sup>	-.0018774	.0010887	-1.72	0.085	-.0040157-.0002609
Diámetro AP2 <sup>2</sup>	.0038308	.0015928	2.41	<b>0.016</b>	<b>.0007025 -.0069591</b>
Índice de consistencia cervical <sup>2</sup>	-1.522807	2.114309	-0.72	0.472	-5.675296 - 2.629681
Concentración factor H <sup>2</sup>	-2.73e-07	4.91e-07	-0.56	0.578	-1.24e-06 - 6.92e-07
Índice de masa corporal					
Bajo peso	-.041598	.0858031	-0.48	0.628	-.2101147 -.1269187
Sobrepeso	-.0572298	.1096463	-0.52	0.602	-.2725742 -.1581147
Obesidad	-.0200804	.1304479	-0.15	0.878	-.2762791 -.2361184
Estado civil					
Unión libre	.0647914	.0267022	2.43	<b>0.016</b>	<b>.0123486 -.1172343</b>
Soltera	.0001798	.0398857	0.00	0.996	-.0781555 -.078515
Ocupación					
Informal	.0407089	.0323982	1.26	0.209	-.022921 -.1043388
Ama de casa	.004158	.0306205	0.14	0.892	-.0559804 -.0642964
Estudiante	-.0197578	.0558412	-0.35	0.724	-.1294296 -.089914
Desempleada	-.00947	.2047388	-0.05	0.963	-.4115755 -.3926356
Sistema de salud					
Subsidiado	-.0321346	.0313543	-1.02	0.306	-.0937143 -.029445
Especial	.0770843	.0622487	1.24	0.216	-.0451716 -.1993403
Sin cobertura	.0400125	.0824217	0.49	0.628	-.1218632 -.2018881

constante	-2.259069	2.742761
-----------	-----------	----------

**2.2.3.9.2 Penalización para la selección de predictores.** La penalización es un procedimiento recomendado para controlar la complejidad del modelo y prevenir la sobreestimación, para esto utilizamos LASSO (least absolute shrinkage and selection operator). Esta técnica lleva a valores absolutos más pequeños de los coeficientes, es decir estrechan los coeficientes hacia el cero comparado con la estimación de la máxima verosimilitud. Ayuda a la selección de las variables a través de la exclusión de algunos predictores cuyos coeficientes son llevados a cero, haciendo el modelo más simple e interpretable. En nuestro modelo, el error de predicción fue menor con los predictores seleccionados por la técnica LASSO (pe 0.0708144; DE 0.1884117; min. 8.44e-06; máx. 0.90707) comparado con el error de predicción de la selección con la regresión logística múltiple (pe 0.0979006; SD: 0.2574121; min. 5.14e-06 máx. 2.991944). Los predictores señalados usando la técnica LASSO fueron: IMC, historia de parto pretérmino, el ICC y la concentración del factor H del complemento (Tabla 14).

**Tabla 14**

*Selección de predictores con LASSO incluyendo las variables cuantitativas transformadas al cuadrado para PPe < 37 semanas*

Característica	coeficiente
Edad (años)	0
Índice de masa corporal	<b>0.0022263</b>
Historia de parto pretérmino	<b>0.0875141</b>
Longitud cervical (mm)	0
Diámetro AP1 (mm)	0
Diámetro AP2 (mm)	0
Índice de consistencia cervical	<b>-0.1405771</b>
Fumadora	0
Concentración de factor H	<b>-0.0003706</b>
Edad (años) <sup>2</sup>	0
Índice de masa corporal <sup>2</sup>	0

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Longitud cervical <sup>2</sup>	0
Diámetro AP1 <sup>2</sup>	0
Diámetro AP2 <sup>2</sup>	0
Índice de consistencia cervical <sup>2</sup>	0
Concentración de factor H <sup>2</sup>	-6.81e-08
Índice de masa corporal	
Peso adecuado	0 (vacío)
Bajo peso	0
Sobrepeso	0
Obesidad	0
Estado civil	
Casada	0 (vacío)
Unión libre	.0003476
Soltera	0
Ocupación	
Empleada	0 (vacío)
Trabajo informal	0
Hogar	0
Estudiante	0
Desempleada	0
Sistema de salud	
Contributivo	0 (vacío)
Subsidiado	-.0340157
Especial	0
Sin cobertura	0
constante .3520058	

En las Tablas 15 y 16 se presentan los coeficientes de regresión logística múltiple de cada una de las variables que conformaron el modelo de predicción del PPe < 37 semanas y PPe < 34 semanas.

### Tabla 15

*Variables retenidas en el modelo de predicción de parto pretérmino <37 semanas con sus coeficientes.*

Parto < 37 semanas	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Índice de masa corporal	.0572059	.0310993	1.84	0.066	-.0037477	.1181595
Historia de parto pretérmino	1.32561	.3937628	3.37	0.001	.5538487	2.09737
Índice de consistencia cervical	-4.55827	2.101688	-2.17	0.030	-8.677504	-.4390368
Concentración del factor H	-.0060625	.0011117	-5.45	0.000	-.0082414	-.0038837

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

constante	.2.08507	1.898126	1.10	0.272	-1.63519	5.805329
-----------	----------	----------	------	-------	----------	----------

**Tabla 16**

*VARIABLES retenidas en el modelo de predicción de parto pretérmino < 34 semanas con sus coeficientes.*

Parto < 34 semanas	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Índice de masa corporal	.1069629	.0580277	1.84	0.065	-.0067693	.2206951
Historia de parto pretérmino	.9367121	.745233	1.26	0.209	-.5239178	2.397342
Índice de consistencia cervical	-11.28	4.118369	-2.74	0.006	-19.35186	-3.208149
Factor H concentration	-.0063997	.0022375	-2.86	0.004	-.0107851	-.0020142
constante	4.367563	3.484211	1.25	0.210	-2.461366	11.19649

**2.2.3.10 Desempeño del modelo.** Se realizaron diferentes combinaciones de los predictores seleccionados y se evaluó su capacidad de diferenciar entre gestantes con PPe y parto a término mediante la determinación del área bajo la curva ROC y su tasa de detección a una tasa fija de falsos positivos del 10%, tanto para el resultado de PPe < 37 semanas (Tabla 14), como para el PPe < 34 semanas (Tabla 18).

La combinación del antecedente de PP, IMC, ICC y la concentración del factor H del complemento se mostró como el mejor modelo parsimonioso para la predicción del PPe < 37 semanas con una AUC de 0.77 (IC95% 0.71-0.83) y una tasa de detección del 41% (IC95% 0.22-0.53) a una tasa fija de falsos positivos del 10%, y para la predicción del PPe < 34 semanas con una AUC de 0.89 (IC95% 0.82-0.96) con una tasa de detección del 50 % (IC95% 0.237-0.551) a una tasa fija de falsos positivos del 10%. Se presentan de forma gráfica las AUC de los diferentes modelos para la predicción de PP<37 semanas (Figura 12) y para la predicción de PP< 34 semanas (Figura 13).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Tabla 17***Desempeño de diferentes modelos para la predicción de PPe < 37 semanas\**

<b>Parto &lt; 37 semanas – variables incluidas</b>	<b>modelo</b>	<b>AUC (IC 95% )</b>	<b>detección al 10% FP (IC 95%)</b>
Índice de masa corporal (IMC) + Historia parto pretérmino	1	0.623(0.539-0.707)	0.23 (0.13-0.37)
IMC + Índice de consistencia cervical (ICC)	2	0.623(0.546-0.700)	0.17(0.08- 0.28)
IMC + Factor H del complemento	3	0.755(0.694-0.816)	0.25(0.12-0.46)
Historia parto pretérmino + ICC	4	0.647(0.569-0.725)	0.27(0.15-0.38)
Historia parto pretérmino +Factor H del complemento	5	0.744(0.680-0.808)	0.32(0.20-0.46)
Cervical consistency index + Complement factor H	6	0.753(0.691-0.815)	0.31(0.18-0.49)
IMC + Historia parto pretérmino + ICC	7	0.654(0.575-0.732)	0.28(0.17-0.39)
IMC + Historia parto pretérmino + Factor H complemento	8	0.761(0.699-0.823)	0.30(0.19-0.44)
Historia parto pretérmino + ICC + Factor H del complemento	9	0.759(0.695-0.822)	0.36(0.23-0.51)
<b>IMC + Historia parto pretérmino + ICC + Factor H del complemento</b>	<b>10</b>	<b>0.774(0.713-0.835)</b>	<b>0.41(0.24-0.54)</b>

Nota: \*Se presenta el área bajo la curva ROC y la tasa de detección a una tasa fija de falsos positivos del 10%.

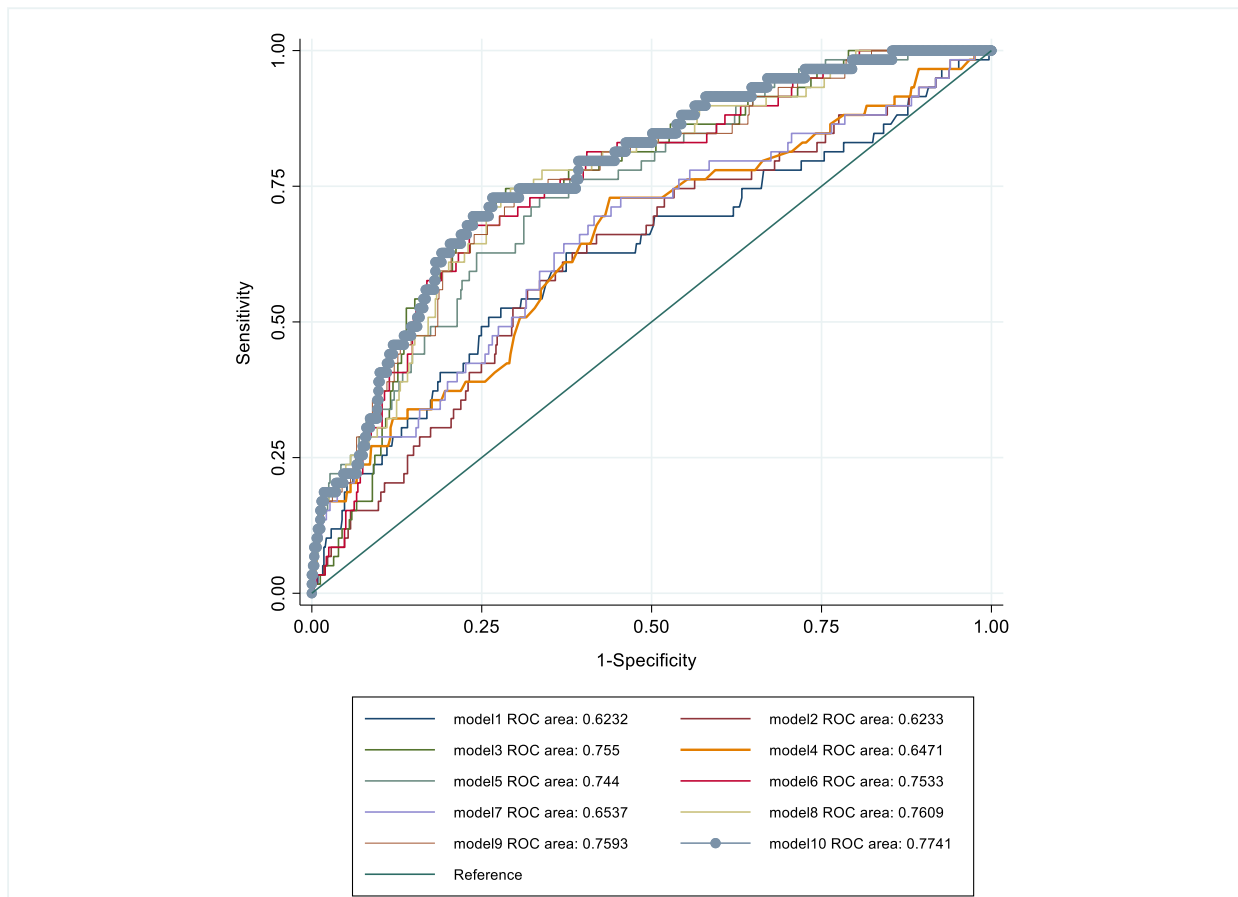
**Tabla 18***Desempeño de diferentes modelos para la predicción de PPe < 34 semanas\*.*

<b>Parto &lt; 34 semanas - variables incluidas</b>	<b>modelo</b>	<b>AUC (IC 95%)</b>	<b>detección all10% FP (IC 95%)</b>
IMC + Historia parto pretérmino	11	0.704(0.558-0.850)	0.25(0.08-0.50)
IMC + ICC	12	0.808(0.715-0.901)	0.42(0.12-0.67)
IMC + Factor H del complemento	13	0.828(0.732-0.923)	0.25(0.00-0.50)
Historia parto pretérmino + ICC	14	0.788(0.681-0.895)	0.42(0.17-0.67)
Historia parto pretérmino + Factor H del complemento	15	0.793(0.665-0.921)	0.42(0.17-0.67)
ICC + Factor H del complemento	16	0.871(0.793-0.949)	0.66(0.17-0.92)
IMC + Historia parto pretérmino + ICC	17	0.805(0.698-0.912)	0.42(0.17-0.75)
IMC + Historia parto pretérmino + Factor H del complemento	18	0.829 (0.723-0.935)	0.42(0.17-0.67)
Historia parto pretérmino + ICC + Factor H del complemento	19	0.871(0.787-0.956)	0.50(0.17-0.92)
<b>IMC + Historia parto pretérmino + ICC + Factor H del complemento</b>	<b>20</b>	<b>0.891(0.816-0.965)</b>	<b>0.50(0.25-0.91)</b>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 12**

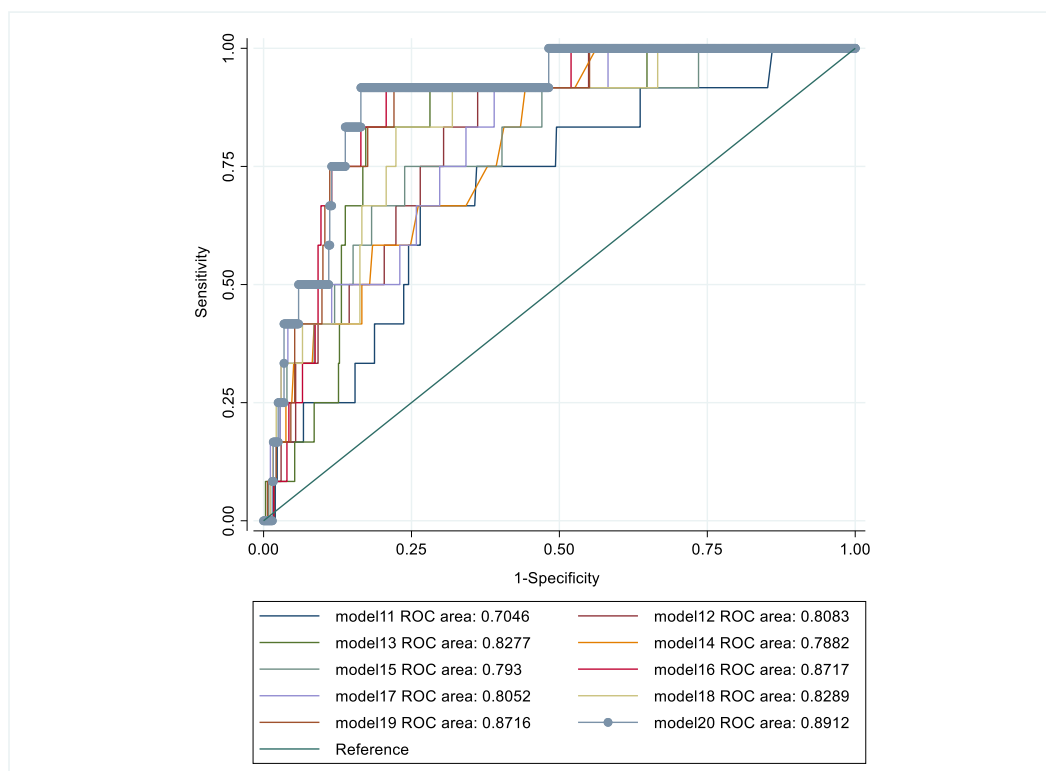
*Comparativo de la discriminación con AUC para la predicción de PPe menor de 37 semanas*



## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Figura 13**

*Comparativo de la discriminación con AUC para la predicción de PPe menor de 34 semanas*



**2.2.3.11 Ajuste del modelo.** Un buen ajuste de un modelo implica que las predicciones no estarán lejos de la realidad. La prueba de Hosmer-Lemeshow consiste en observar detalladamente como se separan los datos observados (número de sujetos con el suceso y número de sujetos sin el suceso) con respecto a los esperados según las predicciones del modelo de regresión logística.

Se comparan observados y esperados en diferentes categorías consideradas a priori, generalmente en cada decil. Si el ajuste es bueno, es de esperar que haya coincidencia entre lo observado y lo predicho por el modelo (esperado), esto se determina cuando el valor de “p” de esta prueba es mayor que 0.05 (Archer & Lemeshow, 2006).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

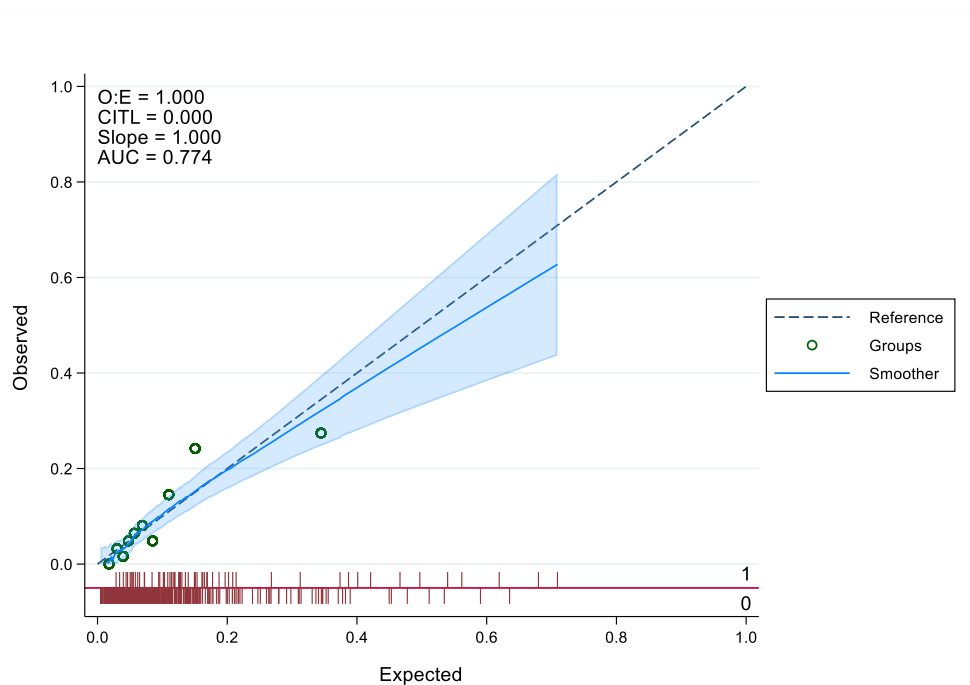
El modelo seleccionado previamente con cuatro predictores tuvo un buen ajuste tanto para el desenlace de PPe <37 semanas (H-L  $\chi^2(8) = 9.5$ ,  $p=0.3020$ ), como para el PPe <34 semanas (H-L  $\chi^2(8) = 10.22$ ,  $p=0.2497$ ).

**2.2.3.12 Calibración.** La calibración hace referencia al acuerdo que existe entre los valores observados y los predichos. Para resultados binarios una buena calibración significa que el modelo no sobreestima ni subestima los riesgos.

Un modelo de predicción robusto tiene buena calibración y discriminación. En el presente estudio la pendiente fue de 1 para la predicción del PP < 37 semanas y de 1.16 para la predicción < 34 semanas (Figura 14 y Figura 15), indicándonos que existe un buen acuerdo entre las predicciones y los datos observados.

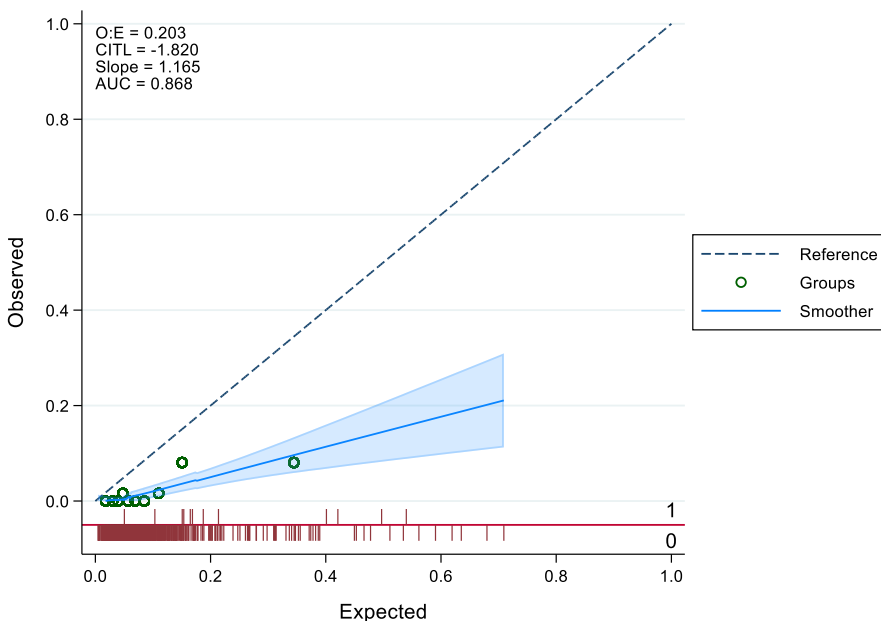
### Figura 14

*Gráfica de la pendiente de calibración del modelo para la predicción de PP < 37 semanas.*



**Figura 15**

*Gráfica de la pendiente de calibración del modelo para la predicción de PP < 34 semanas.*



**2.2.3.13 Validación del modelo.** La apropiada validación del modelo es requerida para determinar la generalizabilidad de modelo es decir reproducibilidad (habilidad del modelo para producir predicciones exactas en nuevos pacientes de la misma población) y transportabilidad (habilidad del modelo para producir predicciones exactas en nuevos pacientes de diferentes poblaciones, pero relacionadas (Justice et al., 1999).

**2.2.3.13.1 Validación interna.** La validez interna se concentra en la reproducibilidad, y su objetivo es que el desempeño del modelo usando los datos de su desarrollo sea honesto, es decir que el optimismo no lo afecte.

En un procedimiento de validación interna usamos los datos de la misma población de pacientes que se usó para el desarrollo del modelo, y tratamos de evaluar su desempeño evitando

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

el optimismo. Este proceso sigue todos los pasos del desarrollo, incluyendo la selección de variables.

La más sencilla es Split Sample, dividiendo al azar la muestra en 2 partes, una para entrenamiento y el restante para evaluación, sin embargo, este método no es práctico con muestras pequeñas y se pierde información al tener que dividir la muestra, también el investigador puede caer en la tentación de subdividir las muestras hasta encontrar el hallazgo de su conveniencia.

Otro método usado es k-fold cross validation como una extensión del Split sample. Finalmente, una de las técnicas de remuestreo que tiene la ventaja de utilizar todos los datos, es el método de Bootstrapping que calcula el optimismo y el desempeño de las medidas con el optimismo corregido, lleva a modelos más estables y menos sesgados, demanda más trabajo computacional, pero es el más recomendado para validación interna (Steyerberg & E. W, 2019). En nuestro estudio el desempeño aparente fue de 0.7741 (IC 95% 0.71-0.83) y después de corregir el optimismo con Bootstrapping fue 0.77413 (IC 95% 0.71-0.83), reflejando que el modelo es estable a lo largo de todas las posibles combinaciones de muestra ejecutadas.

**2.2.3.13.2 Validación externa.** La evaluación del modelo en una población distinta a la población donde se desarrolló es un paso mandatorio para ver si el modelo funciona adecuadamente y tiene la posibilidad de recomendación de uso universal; es un paso requerido previo a la implementación.

Vistos los resultados prometedores del modelo aquí presentado para aplicar en el primer trimestre, ya trabajamos en el diseño del estudio para este siguiente paso. Estamos a la espera de obtener recursos para su ejecución.

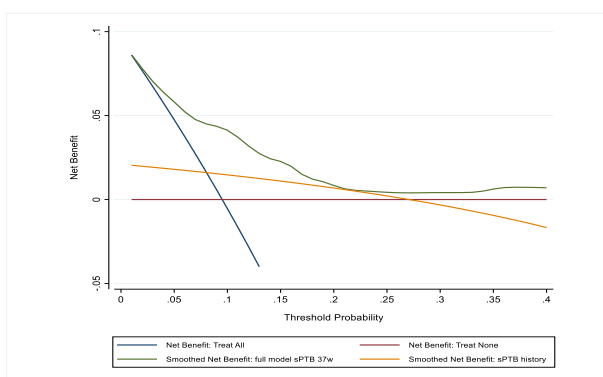
## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**2.2.3.14 Utilidad clínica del modelo.** Antes de implementar un modelo en la práctica clínica, se recomienda tener información sobre las consecuencias de su aplicación, en términos de beneficios, riesgos y costos de las decisiones que se tomen basadas en los resultados del uso del modelo. Esto requiere, en los modelos tradicionales, una gran cantidad de información para obtener los costos de las consecuencias derivadas de las conductas tomadas con base en el modelo.

Una técnica estadística que nos ayuda a anticipar los resultados utilizando la información disponible es la curva de análisis de decisiones que coloca en la misma escala riesgos y beneficios, esto se consigue sustrayendo la proporción de falsos positivos de la proporción de verdaderos positivos para cada umbral de probabilidad y se grafica colocando en el eje de las X los umbrales de probabilidad y en el eje de la Y el beneficio neto para cada umbral de probabilidad obteniendo una línea que permite su comparación frente a otros modelos y comparado con no hacer nada representado en la línea horizontal ubicada en cero (Vickers et al., 2016).

**Figura 16**

*Curva de análisis de decisiones*



Nota: muestra el beneficio neto del modelo completo en comparación con un modelo que incluye solo el antecedente de parto pretérmino

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

En nuestro estudio se demostró el beneficio clínico del modelo que incorpora el antecedente de parto pretérmino, el IMC, el ICC y la concentración del factor H, construyendo la curva de análisis de decisiones (Figura 16) en la gráfica la línea verde representa el beneficio neto del modelo combinado para umbrales de hasta el 40 % comparado con el beneficio de un modelo que solo considere el antecedente de parto pretérmino representado con la línea amarilla.

**2.2.3.15 Presentación del modelo de predicción.** Utilizando los resultados de la regresión, se presenta la fórmula para el cálculo del riesgo individual, basada en los coeficientes de regresión de cada variable; a las cuantitativas se les multiplica por el valor de la medida y, en el caso de la dicotómica (en este caso, antecedente de parto pretérmino), se multiplica por uno si está presente y, en caso contrario, se multiplica por cero.

Riesgo individual de parto pretérmino

$$\text{Log}(p) = 2.09 + \text{IMC (kg/m}^2\text{)} * 0.051533 + \text{antecedente PPe (sí=1, no=0)} * 1.32561 + \text{ICC} * -4.558 + \text{factor H (}\mu\text{g/ml)} * -0.0060$$

**2.2.3.16 Discusión.** Considerando los resultados obtenidos hasta el momento en predicción y prevención del PP, hay un acuerdo que la predicción debe hacerse en etapas más tempranas de la enfermedad cuando aún es asintomática y debe incluir no solo factores clínicos, sino otros biomarcadores serológicos y la mejor medida de las características de los cambios en el cuello uterino, en un modelo que permita estratificar el riesgo de cada gestante y de esta manera definir manejos individualizados (Ferreira et al., 2023; Gravett et al., 2024; Lamont et al., 2020).

En este sentido se han desarrollado modelos desde los que involucran solo variables clínicas, hasta los que combinan otros marcadores serológicos y biofísicos, sin embargo, al presente ninguno ha logrado aplicabilidad clínica universal en primer trimestre, a continuación, se

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

presentan los aspectos más relevantes de modelos desarrollados para la predicción del PPe en primer trimestre de la gestación.

El estudio de Beta et al., 2011, fue diseñado para el desarrollo de un modelo para la predicción de PP antes de las 34 semanas, utilizando características maternas, proteínas de función placentaria como PIGF, PP13, ADAM12, inhibin-A y activin-A, en este todos los parámetros fueron medidos al momento del estudio de tamizaje entre 11 y 13+6 semanas. Para el estudio se incluyeron 36,743 gestantes; el análisis de regresión múltiple demostró que en la predicción de PPe temprano hubo significantes contribuciones de la edad materna, la estatura, el origen racial, el estado de fumadora, el método de concepción y la historia obstétrica. La tasa de detección estimada fue del 27.5 % a una tasa fija de falsos positivos del 10 % (AUROC 0.668, IC95% 0.639–0.698). En nulíparas sin embarazos previos o pérdidas tempranas, la tasa de detección fue de 19.5% (AUROC 0.607, IC95% 0.566–0.649). En nulíparas con embarazo previo que terminó mayor a 16 semanas fue del 35.8% (AUROC 0.706, IC95% 0.663–0.749). El dopler de arterias uterinas y los biomarcadores no adicionaron más valor a la predicción del PP (Beta et al., 2011).

Un estudio reciente de Damaso et al. (2019), realizado en Brasil, con 1,323 gestantes para validar el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation, incorporando antecedentes maternos y datos clínicos de la gestación actual, encontraron una tasa de detección del 26.1% para PP menor de 34 semanas con una tasa fija de falsos positivos del 10%, la discriminación estimada fue de 0.67 (IC95% 0.56–0.78,  $p = 0.005$ ). Los autores concluyen que no todos los factores clínicos asociados en el estudio original de Beta et al. (2011), presentaban el mismo comportamiento en la población de Brasil y que en términos generales el desempeño del modelo fue pobre. Adicionalmente no evaluaron marcadores bioquímicos y no incluyeron mediciones del cuello uterino (Damaso et al., 2019).

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Entre los estudios dirigidos al desarrollo de modelos que integran nuevos biomarcadores derivados de análisis de transcriptómica está el de Hromadnikova et al. (2022) utilizando una base previa de 6,440 gestantes, eligieron 106 casos de PPe y 80 casos de gestaciones a término que tenían muestras de sangre obtenidas en primer trimestre de la gestación, el pareamiento incluyó tiempo similar de almacenamiento de las muestras. Este modelo combina características clínicas como edad, IMC, uso de técnicas de reproducción asistida, historia de PPe y presencia de enfermedades autoinmunes, adicionalmente se determinaron 6 mi-RNAs: miR-16-5p, miR-21-5p, miR-24-3p, miR-133a-3p, miR-155-5p, and miR-210-3p. La tasa de predicción reportada fue de 57% de los partos que ocurrieron antes de las 37 semanas, con una tasa de falsos positivos del 10%, una AUC de 0.812,  $p < 0.001$ , sensibilidad de 70.75% y especificidad de 78.75%. En el estudio no hacen referencia al manejo de los valores faltantes tampoco se reportan análisis de calibración o validación interna (Hromadnikova et al., 2022).

Otro estudio realizado por Liang et al. (2025) para el desarrollo de un modelo predictivo de PPe, que involucró variables clínicas y un panel de proteínas medidas en primer trimestre de la gestación en sangre almacenada, tomaron 110 gestantes con embarazo único en una relación 1:3 (26:84) de una cohorte de 2,035 mujeres embarazadas, y para la escalabilidad del modelo tomaron 71 mujeres en una relación de 1:2 (24:47) de otra cohorte de 2,167 gestantes con muestras tomadas entre la semana 20 y 32 de gestación. Se utilizó un panel de 4 proteínas incluyendo soluble fms-like tyrosine kinase-1, matrix metalloproteinase 8, ceruloplasmin, and sex-hormone-binding globulin; adicionalmente utilizaron técnicas de machine learning (LR, support vector machine y random forest) para elegir el mejor modelo. El modelo óptimo fue el que utilizó regresión logística, con una exactitud estimada del 92%, una discriminación en AUC de 0.93, una sensibilidad de 77% y una especificidad de 97%. Para la validación interna usaron 5 fold cross validation, para

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

calibración usaron calibration plot, y los valores faltantes de dos de las proteínas estudiadas fueron reemplazados con la mediana. La evaluación del modelo se realizó en edades gestacionales más avanzadas (20-32 semanas), la discriminación fue del 0.87 (IC95% 0.77–1.00). Este estudio no incluyó medidas cervicales (Liang et al., 2025).

El más reciente estudio publicado por Rosenblatt et al. (2024) presenta el desarrollo de un modelo para la estratificación del riesgo de PPe. Este es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 9,559 gestantes nulípara procedentes de nueve instituciones en los Estados Unidos (160 casos de PPe menor de 37 semanas y 240 controles; 2:3), la estratificación de riesgo se basó en la edad gestacional del parto y en un panel de biomarcadores de micropartículas circulantes previamente evaluado (Plasma CMP protein biomarkers comprising hemopexin (HEMO), fibulin 1 (FBLN1), interalpha-trypsin inhibitor heavy chain 2 (ITIH2), serotransferrin (TRFE), inhibitor of C1 (IC1), interalpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4), and lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)). Los RR para las gestantes en el grupo de alto riesgo comparadas con el grupo de bajo riesgo fueron 19.92 (IC95%: 10.38-37.38) para parto menor de 32 semanas, 11.39 (IC95%: 7.13-17.54) para parto menor de 34 semanas, y 9.65 (IC95%: 6.95-13.36) para parto menor a 35 semanas de gestación. Las correspondientes AUC fueron 69.7% (IC95%: 61.7 -79.6), 71.2% (IC95%: 68.6 - 77.3), 69.2% (IC95%: 68.7- 74.6), y 68.4% (IC95%: 68.7 - 73.0), respectivamente. El estudio solo incluyó nulíparas, por tanto, no incluyó pacientes con y sin antecedente de parto pretérmino y previo parto normal, tampoco incluyó otros parámetros biofísicos como las medidas cervicales y tiene una baja frecuencia de casos en particular para el grupo de PP extremo que se refleja en los intervalos de confianza amplios (Rosenblatt et al., 2024).

En una publicación reciente de Ivan Eekhout et al. (2025), presentan una revisión sistemática y metaanálisis de modelos desarrollados en primer trimestre para predicción de

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

resultados adversos perinatales basados en características clínicas maternas, en ella analizan nueve estudios que incluyen 11 modelos orientados a la predicción del PPe, todos usaron regresión logística, la mediana de AUC de los modelos desarrollados para todas las mujeres fue de 0.61 (RIC: 0.60–0.64), la mediana para nulíparas fue 0.67 (RIC: 0.66–0.67) y la mediana para multíparas fue 0.71 (RIC: 0.70–0.74). La calibración del modelo fue reportada en 5 de 11 (45.5%) modelos desarrollados y la validación interna fue realizada en 3 de 11 (27.3%) modelos. La validación externa fue realizada en nueve ocasiones (rango por modelo: 0–3 para 5 de 10 modelos desarrollados (50%). La mediana de AUC para la validación externa fue 0.63 (RIC 0.56–0.67). EL riesgo de sesgo de los modelos establecido por los autores fue calificado como alto en todos los 11 modelos evaluados, la mayoría debido a inapropiado manejo de los datos faltantes, falta de reporte de discriminación y de calibración de los modelos (Ivan Eekhout et al., 2025).

Con la evidencia presentada, si bien existe la necesidad de un modelo combinado de predicción temprana de PPe, al presente no contamos con un modelo que tenga las características apropiadas para su implementación, en su mayoría los modelos desarrollados no cuentan con los criterios metodológicos suficientes para seguir adelante hasta su implementación.

En el presente estudio se muestran los resultados de una investigación dirigida al desarrollo de un modelo de predicción del PPe en embarazo único con características tomadas entre 11+0 y 13+6 semanas de gestación que tiene varias virtudes. La primera de ellas es ser aplicable de forma temprana en el embarazo lo que contribuye al propósito de instaurar intervenciones tempranas para la prevención. La segunda es la mayor eficiencia del estudio de primer trimestre para la identificación temprana de los riesgos más significativos en el cuidado materno; y la tercera es la simplicidad porque no requiere equipamiento sofisticado.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Adicional al desarrollo del modelo este estudio nos dejó información novedosa y relevante en el proceso de investigación de los predictores incluidos en el modelo, es el hallazgo de niveles bajos del factor H del complemento en gestantes que tuvieron un parto pretérmino espontáneo, esta nueva información tiene dos aspectos para considerar: el primero tiene que ver con la posibilidad de establecer fenotipos del parto pretérmino para personalizar intervenciones y el segundo aspecto a considerar es que nos señala una oportunidad para explorar nuevas terapéuticas, pues solo contamos con la progesterona, y dados los resultados mencionados y la teoría del origen multifactorial del PP esta no sea la única opción. Al presente es posible dirigir acciones farmacológicas sobre sitios específicos de la vía alterna del complemento y, en este sentido, ya hay antecedentes en otras entidades, como el síndrome hemolítico urémico en las embarazadas, donde se ha demostrado la utilidad clínica del eculizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la convertasa C5 e inhibe su escisión. En el caso particular del parto pretérmino hay evidencia en estudios animales de un bloqueador específico de la convertasa C3, el CR2-Crry que ha demostrado contención de la respuesta inflamatoria en madres y en sus productos, y prolongación del tiempo de gestación, una expectativa interesante para ayudar a mitigar las consecuencias del parto pretérmino (McElwee et al., 2025).

Una limitación del estudio número de eventos de parto pretérmino menor a 34 semanas, que puede influenciar el desempeño del modelo en este importante grupo de gestantes. Otra limitante es no haber medido la concentración del factor B en toda la población final incluida para el desarrollo del modelo para evaluar el desempeño de una ratio factor B/factor H del complemento.

Con las consideraciones presentadas, este es el primer modelo desarrollado en un país de medio y bajos ingresos económicos, con población eminentemente regional, con herramientas

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

sencillas, que se puede aplicar de manera temprana y que en su desarrollo muestra un buen desempeño, discriminación y validación interna. Lo anterior, convierte a este modelo en una opción para ser validado externamente, en otras poblaciones, para que a corto plazo se pueda aplicar de forma universal en atención de gestantes. Adicionalmente, a mediano plazo este modelo podría utilizarse para seleccionar mujeres con alto de riesgo de PPe e incluirlas en estudios controlados para evaluar el efecto de intervenciones como el uso de progesterona de forma más temprana o nuevas intervenciones que tengan como objetivo terapéutico acciones sobre la vía alterna del complemento. A largo plazo, los resultados obtenidos en el presente estudio y sus posibles aplicaciones se esperan que contribuyan a la reducción del parto pretérmino como un aporte de la investigación regional a la solución de nuestros propios problemas de salud pública.

### **3 Conclusiones generales**

- En cuanto a las características demográficas, las gestantes tenían una mediana de la edad de 28 años; el 76% provenía del área metropolitana de Bucaramanga y las restantes de otros municipios de Santander y del sur del Cesar. El 57% vivían en unión libre y 30% estaban casadas. El 43 % tenían un empleo formal, mientras que el 33% se dedicaban a las labores del hogar. El 69% pertenecían el régimen contributivo de seguridad en salud. Aunque el 11% reportaron que fumaban antes del embarazo, ninguna fumaba durante la gestación. Según el IMC, el 34% tenían sobrepeso y 18% obesidad.
- La incidencia de PPe <37 semanas fue de 9.3% entre 2019 y 2023 y la prevalencia del antecedente de PP fue del 8% en la población estudiada.
- Se establecieron las concentraciones de las proteínas del complemento en semanas 11- 13 de gestación en las gestantes de la población de estudio. La mediana de la fracción C3 fue

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

488.3 ug/ml (385.2-684.2), la mediana del factor B fue 352.6 ug/ml (264.2-475.4) y la mediana del factor H fue 413.2 ug/ml (320.0-484.6).

- Se evaluaron las características del cuello uterino en ecografía realizada entre la semana 11 y 13 de gestación. La mediana de la longitud cervical fue de 35 mm (RIC 33-38) y la mediana del ICC fue de 0.83 (RIC 0.78-0.87).
- El factor H de la vía alterna del complemento se halló significativamente bajo en gestantes que terminaron en un parto antes de las 37 semanas, comparado con las gestantes que tuvieron un parto a término (382 ug/ml vs 415 ug/ml,  $p= 0.034$ ). El percentil 10 de la concentración de factor H que corresponde a una concentración de 320 ug/ml, está asociado con una probabilidad 2.9 veces mayor de presentar un PPe menor de 37 semanas. Las concentraciones de la fracción C3 del complemento y del factor B, se hallaron más altas en pacientes con PPe comparado con pacientes con parto a término, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- La mediana del ICC fue significativamente más baja en pacientes que tuvieron un PPe comparado con las pacientes con parto a término (0.83; RIC:0.78–0.87 vs 0.80; RIC:0.76–0.85,  $p= 0.003$ ). La medida de la longitud cervical no presentó diferencias significativas en los dos grupos de pacientes. El p 10 del ICC (0.74) identificó el 20% de las gestantes que tuvieron un PPe antes de las 37 semanas y hasta el 33% de las que tuvieron un PPe antes de las 34 semanas. El hallazgo de un ICC menor al p 10 aumenta el riesgo de tener un PP hasta 3 veces y es un factor de riesgo independiente.
- Se desarrollaron modelos de predicción temprana del PPe en la población de estudio, siendo el mejor el modelo basado en el antecedente del PP, el IMC, el ICC, y la concentración en sangre del factor H del complemento. Este modelo identificó hasta un

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

41% de gestantes que tuvieron un PPe antes de 37 semanas y un 50% de gestantes que tuvieron un PPe antes de las 34 semanas. El modelo mostró buena capacidad de discriminación (AUC 0.7741; IC95% 0.71-0.83). Se demostró buen ajuste del modelo a los datos y buena calibración, igualmente la validación interna mostró que el modelo es estable.

### 4 Recomendaciones

- Realizar la validación externa del modelo desarrollado para predecir PPe en cohortes de otros departamentos de Colombia y si es posible, en poblaciones de otros países de Latinoamérica incrementando el tamaño de muestra.
- Desarrollar una herramienta digital clínica que calcule el riesgo de PPe y brinde recomendaciones terapéuticas personalizadas, una vez se confirme la validez del modelo.
- Diseñar un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de la progesterona intravaginal suministrada en primer trimestre de la gestación estratificando a las pacientes según el riesgo de PPe determinado por el modelo.
- Explorar biomarcadores avanzados mediante análisis proteómicos, metabolómicos, transcriptómicos y genómicos con el fin de mejorar la predicción temprana del PPe.
- Diseñar un estudio de medidas repetidas para evaluar el comportamiento de los biomarcadores en distintos momentos de la gestación y mejorar la eficiencia de la predicción.

**Referencias bibliográficas**

Abboud, C. J. (2017, February 16). 'Elective Induction of Labor' (1955), by Edward Bishop. Embryo Project Encyclopedia. <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11420>

Afzali, N., Mohajeri, M., Malek, A., & Alamatian, A. (2012). Cervical gland area: a new sonographic marker in predicting preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet*, 285, 255–258. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1986-7>

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2021). Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics & Gynecology*, 138(2), e65–e90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>

Antsaklis, P., Daskalakis, G., Pilalis, A., Papantoniou, N., Mesogitis, S., & Antsaklis, A. (2011). The role of cervical length measurement at 11-14 weeks for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24(3), 465-470. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.501124>

Arbore, G., West, E. E., Spolski, R., Robertson, A. A. B., Klos, A., Rheinheimer, C., Dutow, P., Woodruff, T. M., Yu, Z. X., O'Neill, L. A., Coll, R. C., Sher, A., Leonard, W. J., Köhl, J., Monk, P., Cooper, M. A., Arno, M., Afzali, B., Lachmann, H. J., ... Kemper, C. (2016). T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4+ T cells. *Science* (New York, N.Y.), 352(6292), aad1210. <https://doi.org/10.1126/science.aad1210>

Arbore, G., Kemper, C., & Kolev, M. (2017). Intracellular complement - the complosome - in immune cell regulation. *Mol Immunol*, 89, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.012>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Archer, K. J., & Lemeshow, S. (2006). Goodness-of-fit test for a logistic regression model fitted using survey sample data. *The Stata Journal*, 6(1), 97–105. <https://doi.org/10.1177/1536867X0600600106>

Aydin, S., Emre, E., Ugur, K., Aydin, M. A., Sahin, İ., Cinar, V., & Akbulut, T. (2025). An overview of ELISA: a review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *The Journal of International Medical Research*, 53(2), 3000605251315913. <https://doi.org/10.1177/03000605251315913>

Bakke, T. (1974). Cervical consistency in women of fertile age measured with a new mechanical instrument. *Acta Obstet Gynec Scand*, 53, 293-302.

Baños, N., Julià, C., Lorente, N., Ferrero, S., Cobo, T., Gratacos, E., & Palacio, M. (2018). Mid-trimester cervical consistency index and cervical length to predict spontaneous preterm birth in a high-risk population. *AJP Reports*, 8(1), e43–e50. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636993>

Baños, N., Murillo-Bravo, C., Julià, C., Migliorelli, F., Perez-Moreno, A., Ríos, J., Gratacós, E., Valentin, L., & Palacio, M. (2018). Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population: CCI to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(5), 629–636. <https://doi.org/10.1002/uog.17482>

Becerra-Mojica, C. H., Mora-Guevara, E., Parra-Saavedra, M. A., Martínez-Vega, R. A., Díaz-Martínez, L. A., & Rincón-Orozco, B. (2024). Low Levels of Complement Factor H in the First Trimester of Pregnancy Are Associated with Spontaneous Preterm Birth. *International journal of molecular sciences*, 25(19), 10549. <https://doi.org/10.3390/ijms251910549>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Becerra-Mojica, C. H., Parra-Saavedra, M. A., Diaz-Martinez, L. A., Martinez-Portilla, R. J., & Rincon Orozco, B. (2022). Cohort profile: Colombian Cohort for the Early Prediction of Preterm Birth (COLPRET): early prediction of preterm birth based on personal medical history, clinical characteristics, vaginal microbiome, biophysical characteristics of the cervix and maternal serum biochemical markers. *BMJ open*, 12(5), e060556. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060556>

Becerra-Mojica, C. H., Parra-Saavedra, M. A., Martínez-Vega, R. A., Díaz-Martínez, L. A., Martínez-Portilla, R. J., Torres-Torres, J., & Rincon-Orozco, B. (2024). Performance of the First-Trimester Cervical Consistency Index to Predict Preterm Birth. *Journal of clinical medicine*, 13(13), 3906. <https://doi.org/10.3390/jcm13133906>

Beernink, R. H. J., Schuitemaker, J. H. N., Zwertbroek, E. F., Scherjon, S. A., & Cremers, T. I. F. H. (2023). Early pregnancy biomarker discovery study for spontaneous preterm birth. *Placenta*, 139, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.06.011>

Berghella, V., Talucci, M., & Desai, A. (2003). Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 21(2), 140–144. <https://doi.org/10.1002/uog.28>

Beta, J., Akolekar, R., Ventura, W., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2011). Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 31(1), 75–83. <https://doi.org/10.1002/pd.2662>

Bryant-Greenwood, G. D., Kern, A., Yamamoto, S. Y., Sadowsky, D. W., & Novy, M. J. (2007). Relaxin and the human fetal membranes. *Reprod Sci*, 14(8 Suppl), 42-45. <https://doi.org/10.1177/1933719107310821>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Bulla, R., Agostinis, C., Bossi, F., Rizzi, L., Debeus, A., Tripodo, C., Radillo, O., De Seta, F., Ghebrehiwet, B., & Tedesco, F. (2008). Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium. *Molecular immunology*, 45(9), 2629–2640. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.12.025>

Cantonwine, D. E., Zhang, Z., Rosenblatt, K., Goudy, K. S., Doss, R. C., Ezrin, A. M., Page, G., Brohman, B., & McElrath, T. F. (2016). Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 631.e1-631.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.005>

Carlson, L. C., Feltovich, H., Palmeri, M. L., Dahl, J. J., Munoz del Rio, A., & Hall, T. J. (2014). Estimation of shear wave speed in the human uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43, 452–458. <https://doi.org/10.1002/uog.12555>

Carvalho, M. H., Bittar, R. E., Brizot, M. L., Maganha, P. P., Borges da Fonseca, E. S., & Zugaib, M. (2003). Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21(2), 135-139. <https://doi.org/10.1002/uog.32>

Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH, & Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. (2008). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31(5), 549-554. <https://doi.org/10.1002/uog.5333>

Challis JR, Lockwood, C. J., Myatt, L., Norman, J. E., 3rd, S. J., & Petraglia, F. (2009). Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci*, 16(2), 206-215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Challis, J. R. G., Matthews, S. G., Gibb, W., & Lye, S. J. (2000). Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev*, 21(5), 514-550. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.5.0407>

Chatterjee, P., Chiasson, V. L., Bounds, K. R., & Mitchell, B. M. (2014). Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*, 5, 253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>

Chen, A., Gaddipati, S., Hong, Y., Volkman, D. J., Peerschke, E. I., & Ghebrehiwet, B. (1994). Human T cells express specific binding sites for C1q. Role in T cell activation and proliferation. *J Immunol*, 153, 143.

Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2022). Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: who can benefit and who cannot? Evidence-based recommendations for clinical use. *Journal of perinatal medicine*, 51(1), 125–134. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0462>

Conoscenti, G., Meir, Y. J., D'Ottavio, G., Rustico, M. A., Pinzano, R., Fischer-Tamaro, L., Stampalija, T., Natale, R., Maso, G., & Mandruzzato, G. (2003). Does cervical length at 13–15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 21(2), 128–134. <https://doi.org/10.1002/uog.47>

Crane, J. M., & Hutchens, D. (2008). Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(5), 579–587. <https://doi.org/10.1002/uog.5323>

Csapo, A. I., & Pulkkinen, M. (1978). Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv*, 33(2), 69-81. <https://doi.org/10.1097/00006254-197802000-00001>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Csomor, E., Bajtay, Z., Sándor, N., Kristóf, K., Arlaud, G. J., Thiel, S., & Erdei, A. (2007). Complement protein C1q induces maturation of human dendritic cells. *Molecular Immunology*, 44(13), 3389–3397. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.02.014>

D'Silva, A. M., Hyett, J. A., & Coorssen JR. (2018). Proteomic analysis of first trimester maternal serum to identify candidate biomarkers potentially predictive of spontaneous preterm birth. *J Proteomics*, 178, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.02.002>

da Fonseca, E. B., Bittar, R. E., Carvalho, M. H., & Zugaib, M. (2003). Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 188(2), 419-424. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.41>

Damaso, E. L., Rolnik, D. L., Cavalli, R. C., Quintana, S. M., Duarte, G., da Silva Costa, F., & Marcolin, A. (2019). Prediction of Preterm Birth by Maternal Characteristics and Medical History in the Brazilian Population. *Journal of pregnancy*, 4395217. <https://doi.org/10.1155/2019/4395217>

Danforth, D. N. (1947). The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmus segment in gravid and nongravid uteri. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53, 541.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2021). Nacimientos 2021. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2021>

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (n.d.). Discapacidad. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/discapacidad>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Derzsy, Z., Prohászka, Z., Rigó, J., Jr, Füst, G., & Molvarec, A. (2010). Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol. Immunol*, 47, 1500–1506. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.01.021>

Dijkstra, D. J., Lokki, A. I., Gierman, L. M., Borggreven, N. V., van der Keur, C., Eikmans, M., Gelderman, K. A., Laivuori, H., FINNPEC Core Investigator Group, Iversen, A.-C., van der Hoorn, M.-L. P., & Trouw, L. A. (2022). Circulating levels of anti-C1q and anti-Factor H autoantibodies and their targets in normal pregnancy and preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, 13, 842451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842451>

Domin, C. M., Smith, E. J., & Terplan, M. (2010). Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound quarterly*, 26(4), 241–248. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e3181fe0e05>

Dorresteijn, J. A., Visseren, F. L., Ridker, P. M., Wassink, A. M., Paynter, N. P., Steyerberg, E. W., van der Graaf, Y., & Cook, N. R. (2011). Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*, 343, d5888.

Einerson, B. D., Grobman, W. A., & Miller, E. S. (2016). Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(1), 100. e1–100. e1007. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.192>

Erlebacher, A. (2013). Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*, 31, 387-411. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>

Esparza-Gordillo, J., Soria, J. M., Buil, A., Almasy, L., Blangero, J., Fontcuberta, J., & Rodríguez de Córdoba, S. (2004). Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics* 56, 77–82. <https://doi.org/10.1007/s00251-004-0660-7>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Feltovich, H., & Carlson, L. (2017). New techniques in evaluation of the cervix. *Semin. Perinatol*, 41, 477–484.

Feng, Q., Chaemsaitong, P., Duan, H., Ju, X., Appiah, K., Shen, L., Wang, X., Tai, Y., Leung, T. Y., & Poon, L. C. (2022). Screening for spontaneous preterm birth by cervical length and shear-wave elastography in the first trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 227, 500. e1–500. e14.

Ferreira, A., Bernardes, J., & Gonçalves, H. (2023). Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 12(13), 4360. <https://doi.org/10.3390/jcm12134360>

Fest, S., Aldo, P. B., Abrahams, V. M., Visintin, I., Alvero, A., Chen, R., Chavez, S. L., Romero, R., & Mor, G. (2007). Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 57(1), 55–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00446.x>

Figarella, A., Chau, C., Loundou, A., d'Ercole, C., & Bretelle, F. (2023). The introduction of a universal transvaginal cervical length screening program is associated with a reduced preterm birth rate. *American journal of obstetrics and gynecology*, 228(2), 219. e1–219. e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.046>

Galindo-Sevilla, N., Reyes-Arroyo, F., & Mancilla-Ramírez, J. (2019). The role of complement in preterm birth and prematurity. *J Perinat Med*, 47(8), 793-803.

Galinsky, R., Polglase, G. R., Hooper, S. B., Black, M. J., & Moss, T. J. (2013). The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy*, 2013, 412831. <https://doi.org/10.1155/2013/412831>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

GBD 2017 SDG Collaborators. (2018). Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 2091–2138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32281-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32281-5)

Girardi, G., Bulla, R., Salmon, J. E., & Tedesco, F. (2006). The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Molecular immunology*, 43(1-2), 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.06.017>

Gravett, M. G., Menon, R., Tribe, R. M., Hezelgrave, N. L., Kacerovsky, M., Soma-Pillay, P., Jacobsson, B., & McElrath, T. F. (2024). Assessment of current biomarkers and interventions to identify and treat women at risk of preterm birth. *Frontiers in medicine*, 11, 1414428. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1414428>

Greco, E., Lange, A., Ushakov, F., Calvo, J. R., & Nicolaides, K. H. (2011). Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn*, 31, 84–89.

Hamilton, S., Oomomian, Y., Stephen, G., Shynlova, O., Tower, C. L., Garrod, A., Lye, S. J., & Jones, R. L. (2012). Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biology of Reproduction*, 86(2), 39. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095505>

Han, S., Crowther, C. A., & Moore, V. (2013). Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD000940.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Hayward, R. A., Kent, D. M., Vijan, S., & Hofer, T. P. (2006). Multivariable risk prediction can greatly enhance the statistical power of clinical trial subgroup analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 6, 18.

Hazan, A. D., Smith, S. D., Jones, R. L., Whittle, W., Lye, S. J., & Dunk, C. E. (2010). Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling in vitro. *Am J Pathol*, 177(2), 1017-1030. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091105>

He, Y. D., Xu, B. N., Song, D., Wang, Y. Q., Yu, F., Chen, Q., & Zhao, M. H. (2020). Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study. *Am. J. Reprod. Immunol*, 83, e13202. <https://doi.org/10.1111/aji.13202>

Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Elisseou, A., & Nicolaides, K. H. (1998). Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12(5), 312-317. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x>

Henson, P. M. (2005). Dampening inflammation. *Nat Immunol*, 6(12), 1179-1181. <https://doi.org/10.1038/ni1205-1179>

Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Ahn, H., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., Chaiworapongsa, T., & Romero, R. (2013). Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 152–161. <https://doi.org/10.1002/uog.12344>

Hernandez-Andrade, E., Maymon, E., Luewan, S., Bhatti, G., Mehrmohammadi, M., Erez, O., Pacora, P., Done, B., Hassan, S. S., & Romero, R. (2018). A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18–24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery. *J. Perinat. Med*, 46, 489–501.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Hoang, M., Potter, J. A., Gysler, S. M., Han, C. S., Guller, S., Norwitz, E. R., & Abrahams, V. M. (2014). Human fetal membranes generate distinct cytokine profiles in response to bacterial Toll-like receptor and nod-like receptor agonists. *Biology of Reproduction*, 90(2), 39. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.115428>

Holmes, C. H., Simpson, K. L., Wainwright, S. D., Tate, C. G., Houlihan, J. M., Sawyer, I. H., Rogers, I. P., Spring, F. A., Anstee, D. J., & Tanner, M. J. (1990). Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 144(8), 3099–3105.

Honest, H., Bachmann, L. M., Coomarasamy, A., Gupta, J. K., Kleijnen, J., & Khan, K. S. (2003). Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 22(3), 305–322. <https://doi.org/10.1002/uog.202>

Honest, H., Forbes, C. A., Durée, K. H., Norman, G., Duffy, S. B., Tsourapas, A., Roberts, T. E., Barton, P. M., Jowett, S. M., Hyde, C. J., & Khan, K. S. (2009). Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 13(43), 1–627. <https://doi.org/10.3310/hta13430>

Horwitz, J. K., Chun, N. H., & Heeger, P. S. (2019). Complement and Transplantation: From New Mechanisms to Potential Biomarkers and Novel Treatment Strategies. *Clin Lab Med*, 39(1), 31-43. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.10.004>

Houser, B. L., Tilburgs, T., Hill, J., Nicotra, M. L., & Strominger, J. L. (2011). Two unique human decidual macrophage populations. *J Immunol*, 186(4), 2633-2642. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003153>

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Hromadnikova, I., Kotlabova, K., & Krofta, L. (2022). Novel First-Trimester Prediction Model for Any Type of Preterm Birth Occurring before 37 Gestational Weeks in the Absence of Other Pregnancy-Related Complications Based on Cardiovascular Disease-Associated MicroRNAs and Basic Maternal Clinical Characteristics. *Biomedicines*, 10(10), 2591. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102591>

Huang, S., Tian, J., Liu, C., Long, Y., Cao, D., Wei, L., Zhu, X., Tang, R., Liu, W., Zeng, D., Li, M., Yang, X., & Mo, Z. (2020). Elevated C-reactive protein and complement C3 levels are associated with preterm birth: A nested case–control study in Chinese women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20, 131.

Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis, P. J., Mercer, B. M., Moawad, A., Das, A., Thom, E., McNellis, D., Copper, R. L., Johnson, F., & Roberts, J. M. (1996). The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *The New England Journal of Medicine*, 334(9), 567–572. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340904>

Inkeri Lokki, A., Kaartokallio, T., Holmberg, V., Onkamo, P., Koskinen, L. L. E., Saavalainen, P., Heinonen, S., Kajantie, E., Kere, J., Kivinen, K., Pouta, A., Villa, P. M., Hiltunen, L., Laivuori, H., & Meri, S. (2017). Analysis of complement C3 gene reveals susceptibility to severe preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00589>

Instituto Nacional de Salud. (2019). Sivigila.

Instituto Nacional de Salud. (2022). Boletín epidemiológico semanal: Semana epidemiológica 39. [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022\\_Bolet%C3%ADn\\_epidemiologico\\_semana\\_39.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_39.pdf)

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Irannejad, R., Pessino, V., Mika, D., Huang, B., Wedegaertner, P. B., Conti, M., & von Zastrow, M. (2017). Functional selectivity of GPCR-directed drug action through location bias. *Nature Chemical Biology*, 13(7), 799–806. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2389>

Ivan Eekhout, J. C. A., Becking, E. C., Scheffer, P. G., Koutsoliakos, I., Bax, C. J., Henneman, L., Bekker, M. N., & Schuit, E. (2025). First-Trimester Prediction Models Based on Maternal Characteristics for Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 132(3), 243–265. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17983>

Jia, K., Ma, L., Wu, S., & Yang, W. (2019). Serum Levels of Complement Factors C1q, Bb, and H in Normal Pregnancy and Severe Pre-Eclampsia. *Med. Sci. Monit*, 25, 7087–7093. <https://doi.org/10.12659/MSM.915777>

Johnson, U., & Gustavii, B. (1987). Complement components in normal pregnancy. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scandinavica. Sect. C Immunol*, 95, 97–99. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1987.tb00014.x>

Jung, H.-S., Jeong, S.-Y., Yang, J., Kim, S.-D., Zhang, B., Yoo, H. S., Song, S. U., Jeon, M.-S., & Song, Y. S. (2016). Neuroprotective effect of mesenchymal stem cell through complement component 3 downregulation after transient focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience Letters*, 633, 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.032>

Justice, A. C., Covinsky, K. E., & Berlin, J. A. (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of internal medicine*, 130(6), 515–524. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Kenawy, H. I., Boral, I., & Bevington, A. (2015). Complement-Coagulation Cross-Talk: A Potential Mediator of the Physiological Activation of Complement by Low pH. *Front Immunol*, 6, 215. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00215>

Keskin, D. B., Allan, D. S. J., Rybalov, B., Andzelm, M. M., Stern, J. N. H., Kopcow, H. D., Koopman, L. A., & Strominger, J. L. (2007). TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(9), 3378–3383. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611098104>

Kim, C. J., Romero, R., Kusanovic, J. P., Yoo, W., Dong, Z., Topping, V., Gotsch, F., Yoon, B. H., Chi, J. G., & Kim, J.-S. (2010). The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 23(7), 1000–1011. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.73>

King, B. C., Kulak, K., Krus, U., Rosberg, R., Golec, E., Wozniak, K., Gomez, M. F., Zhang, E., O’Connell, D. J., Renström, E., & Blom, A. M. (2019). Complement component C3 is highly expressed in human pancreatic islets and prevents  $\beta$  cell death via ATG16L1 interaction and autophagy regulation. *Cell Metabolism*, 29(1), 202-210.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.009>

Kishore, U., & Sim, R. B. (2012). Factor H as a regulator of the classical pathway activation. *Immunobiology*, 217(2), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.07.024>

Kleissl, H. P., Van Der Rest, M., Naftolin, F., Glorieux, F. H., & De Leon, A. (1978). Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 130, 748–53.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Kokenyesi, R., Armstrong, L. C., Agah, A., Artal, R., & Bornstein, P. (2004). Thrombospondin 2 deficiency in pregnant mice results in premature softening of the uterine cervix. *Biol Reprod*, 70(2), 385–390.

Kopcow, H. D., Rosetti, F., Leung, Y., Allan, D. S., Kutok, J. L., & Strominger, J. L. (2008). T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(47), 18472-18477. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809233105>

Kouser, L., Madhukaran, S. P., Shastri, A., Saraon, A., Ferluga, J., Al-Mozaini, M., & Kishore, U. (2015). Emerging and novel functions of complement protein C1q. *Frontiers in Immunology*, 6, 317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00317>

Krantz, K. E., & Phillips, W. P. (1962). Anatomy of the human uterine cervix, gross and microscopic. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 97, 551.

Kämmerer, U., Eggert, A. O., Kapp, M., McLellan, A. D., Geijtenbeek, T. B. H., Dietl, J., van Kooyk, Y., & Kämpgen, E. (2003). Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *The American Journal of Pathology*, 162(3), 887–896. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63884-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63884-9)

Lajoie, S., & Wills-Karp, M. (2013). New twist on an ancient innate immune pathway. *Immunity*, 39, 1000–2. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.015>

Lamont, R. F., Richardson, L. S., Boniface, J. J., Cobo, T., Exner, M. M., Christensen, I. B., Forslund, S. K., Gaba, A., Helmer, H., Jørgensen, J. S., Khan, R. N., McElrath, T. F., Petro, K., Rasmussen, M., Singh, R., Tribe, R. M., Vink, J. S., Vinter, C. A., Zhong, N., & Menon, R. (2020). Commentary on a combined approach to the problem of developing biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labor that leads to preterm birth. *Placenta*, 98, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.007>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Lee, Y.-L., Cheong, A.W., Chow, W.-N., Lee, K.-F, Yeung, W.S. (2009), Regulation of complement-3 protein expression in human, & oviducts, m. (2009). *Mol. Reprod. Dev.*, 76, 301-308. <https://doi.org/10.1002/mrd.20955>

Liang, S., Chen, Y., Jia, T., Chang, Y., Li, W., Piao, Y., & Chen, X. (2025). Development of a spontaneous preterm birth predictive model using a panel of serum protein biomarkers for early pregnant women: A nested case-control study. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 168(2), 701–708. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15876>

Lidström, C., Matthiesen, L., Berg, G., Sharma, S., Ernerudh, J, Ekerfelt, C. (2003), Cytokine Secretion Patterns of NK Cells, Macrophages in Early Human Pregnancy Decidua, & Blood: Implications for Suppressor Macrophages in Decidua. (2003). *American Journal of Reproductive Immunology*, 50: 444-452. <https://doi.org/10.1046/j.8755-8920.2003.00112.x>

Lokki, A. I., Heikkinen-Eloranta, J., Jarva, H., Saisto, T., Lokki, M.-L., Laivuori, H., & Meri, S. (2014). Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00312>

Lynch, A. M., Gibbs, R. S., Murphy, J. R., Byers, T., Neville, M. C., Giclas, P. C., Salmon, J. E., Van Hecke, T. M., & Holers, V. M. (2008). Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 199, 354. e1–354. e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.044>

Lynch, A. M., Gibbs, R. S., Murphy, J. R., Giclas, P. C., Salmon, J. E., & Holers, V. M. (2011). Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*, 117(1), 75–83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fc3afa>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Lynch, A. M., Wagner, B. D., Deterding, R. R., Giclas, P. C., Gibbs, R. S., Janoff, E. N., Holers, V. M., & Santoro, N. F. (2016). The relationship of circulating proteins in early pregnancy with preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(4), 517.e1-517.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.001>

Manaster, I., & Mandelboim, O. (2010). The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol*, 63(6), 434-444. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00794.x>

March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & World Health Organization. (2012). *Born too soon: The global action report on preterm birth*. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

McElrath, T. F., Cantonwine, D. E., Jeyabalan, A., Doss, R. C., Page, G., Roberts, J. M., Brohman, B., Zhang, Z., & Rosenblatt, K. P. (2019). Circulating microparticle proteins obtained in the late first trimester predict spontaneous preterm birth at less than 35 weeks' gestation: a panel validation with specific characterization by parity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(5), 488.e1-488.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.220>

McElwee, E. R., Hatchell, D., Alshareef, M., Mallah, K., Hall, H., Robinson, H., Eskandari, R., Chang, E., Sullivan, S., & Tomlinson, S. (2025). Complement Modulation Mitigates Inflammation-Mediated Preterm Birth and Fetal Neural Inflammation. *Cells*, 14(14), 1045. <https://doi.org/10.3390/cells14141045>

McFarlin, B. L., Bigelow, T. A., Laybed, Y., O'Brien, W. D., Oelze, M. L., & Abramowicz, J. S. (2010). Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36, 218–225. <https://doi.org/10.1002/uog.7643>

Medzhitov, R., & Janeway, C. A., Jr. (1997). Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 91(3), 295-298. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80412-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80412-2)

PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Meis, P. J., Klebanoff, M., Thom, E., Dombrowski, M. P., Sibai, B., Moawad, A. H., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Miodovnik, M., Varner, M. W., Leveno, K. J., Caritis, S. N., Iams, J. D., Wapner, R. J., Conway, D., O'Sullivan, M. J., Carpenter, M., Mercer, B., Ramin, S. M., ... National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2003). Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *The New England Journal of Medicine*, 348(24), 2379–2385. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035140>

Meri, S., Morgan, B. P., Davies, A., Daniels, R. H., Olavesen, M. G., Waldmann, H., & Lachmann, P. J. (1990). Human protectin (CD59), an 18,000–20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology*, 71(1), 1–9.

Meri, S., & Jarva, H. (2013). Complement Regulatory Proteins and Related Diseases. In eLS, (Ed.). <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001434.pub3>

Ministerio de Salud y Protección Social. (n.d.). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_500/GPC\\_embarazo/GPC\\_embarazo\\_completa.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_embarazo/GPC_embarazo_completa.aspx)

Mjösberg, J., Berg, G., Jenmalm, M. C., & Ernerudh, J. (2010). FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod*, 82(4), 698-705. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081208>

Mohlin, F. C., Mercier, E., Fremeaux-Bacchi, V., Liszewski, M. K., Atkinson, J. P., Gris, J. C., & Blom, A. M. (2013). Analysis of genes coding for CD46, CD55, and C4b-binding protein in patients with idiopathic, recurrent, spontaneous pregnancy loss. *European Journal of Immunology*, 43(6), 1617–1629. <https://doi.org/10.1002/eji.201243196>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Molina, F. S., Gómez, L. F., Florido, J., Padilla, M. C., & Nicolaides, K. H. (2012). Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39, 685–689. <https://doi.org/10.1002/uog.11067>

Moons, K. G., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D. E., & Altman, D. G. (2009). Prognosis and prognostic research: What, why, and how? *BMJ*, 338, b375.

Mor, G. (2008). Inflammation and pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann N Y Acad Sci*, 1127, 121-128. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.006>

Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V., & Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*, 1221(1), 80-87. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>

Myers, K. M., Paskaleva, A. P., House, M., & Socrate, S. (2008). Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomaterialia*, 4, 104–116.

Nagamatsu, T., & Schust, D. J. (2010). The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol*, 63(6), 460-471. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x>

Naik Gaunekar, N., Raman, P., Bain, E., & Crowther, C. A. (2013). Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD004071.

Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

2010: a systematic analysis. *Lancet* (London, England), 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-)

Olivar, R., Luque, A., Cárdenas-Brito, S., Naranjo-Gómez, M., Blom, A. M., Borràs, F. E., Rodríguez de Córdoba, S., Zipfel, P. F., & Aran, J. M. (2016). The complement inhibitor factor H generates an anti-inflammatory and tolerogenic state in monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Immunology*, 196(10), 4274–4290. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500455>

O'Brien, C. M., Vargis, E., Slaughter, C., Rudin, A. P., Herington, J. L., Bennett, K. A., Reese, J., & Mahadevan-Jansen, A. (2015). Characterization of human cervical remodeling throughout pregnancy using in vivo Raman spectroscopy. In *Photonic Therapeutics and Diagnostics XI* (p. 93032F). SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.2077775>

Papatsonis, D. N., Flenady, V., & Liley, H. G. (2013). Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD005938.

Parra-Saavedra, M., Gómez, L., Barrero, A., Parra, G., Vergara, F., & Navarro, E. (2011). Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 44–51. <https://doi.org/10.1002/uog.9010>

Passini, R., Jr, Cecatti, J. G., Lajos, G. J., Tedesco, R. P., Nomura, M. L., Dias, T. Z., Haddad, S. M., Rehder, P. M., Pacagnella, R. C., Costa, M. L., Sousa, M. H., & Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. (2014). Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PloS One*, 9(10), e109069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109069>

Patni, S., Wynen, L. P., Seager, A. L., Morgan, G., White, J. O., & Thornton, C. A. (2009). Expression and activity of Toll-like receptors 1-9 in the human term placenta and changes

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

associated with labor at term. *Biol Reprod*, 80(2), 243-248.  
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.069252>

Pařízek, A., Koucký, M., & Dušková, M. (2014). Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 139, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.008>

Perin, J., Mulick, A., Yeung, D., Villavicencio, F., Lopez, G., Strong, K. L., Prieto-Merino, D., Cousens, S., Black, R. E., & Liu, L. (2022). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 6(2), 106–115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)

Phillips, C., Velji, Z., Hanly, C., & Metcalfe, A. (2017). Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7(6), e015402. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015402>

Pizzi, L. T., Seligman, N. S., Baxter, J. K., Jutkowitz, E., & Berghella, V. (2014). Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: an economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics*, 32(5), 467–478. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0133-2>

Plaks, V., Birnberg, T., Berkutzki, T., Sela, S., BenYashar, A., Kalchenko, V., Mor, G., Keshet, E., Dekel, N., Neeman, M., & Jung, S. (2008). Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(12), 3954–3965. <https://doi.org/10.1172/JCI36682>

Poppelaars, F., Goicoechea de Jorge, E., Jongerius, I., Baeumner, A. J., Steiner, M. S., Józsi, M., Toonen, E. J. M., Pauly, D., & SciFiMed Consortium. (2021). A family affair: Addressing the

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

challenges of factor H and the related proteins. *Frontiers in Immunology*, 12, 660194. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660194>

Regal, J. F., Gilbert, J. S., & Burwick, R. M. (2015). The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*, 67(1), 56-70. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>

Richani, K., Soto, E., Romero, R., Espinoza, J., Chaiworapongsa, T., Nien, J. K., Edwin, S., Kim, Y. M., Hong, J. S., & Mazor, M. (2005). Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *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 Obstetricians*, 17(4), 239–245. <https://doi.org/10.1080/14767050500072722>

Riley, R. D., Hayden, J. A., Steyerberg, E. W., Moons, K. G., Abrams, K., Kyzas, P. A., Malats, N., Briggs, A., Schroter, S., Altman, D. G., & Hemingway, H. (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic factor research. *PLOS Medicine*, 10, e1001380.

Riley, R. D., van der Windt, D., Croft, P., & Moons, K. G. M. (Eds.). (2019). *Prognosis research in healthcare: Concepts, methods, and impact*. Oxford University Press.

Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., Hassan, S. S., & Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2), 161–180. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>

Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6198), 760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, L. F., Kusanovic, J. P., Friel, L., & Hassan, S. (2007). The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 25(1), 21-39. <https://doi.org/10.1055/s-2006-956773>

Romero, R., Espinoza, J., Hassan, S., Gotsch, F., Kusanovic, J. P., Avila, C., Erez, O., Edwin, S., & Schmidt, A. M. (2008). Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and endogenous secretory RAGE (esRAGE) in amniotic fluid: modulation by infection and inflammation. *Journal of Perinatal Medicine*, 36(5), 388–398. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.076>

Romero, R., Mazor, M., & Tartakovsky, B. (1991). Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol*, 165(4 Pt 1), 969-971. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90450-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90450-6)

Romero, R., Miranda, J., Chaiworapongsa, T., Korzeniewski, S. J., Chaemsaihong, P., Gotsch, F., Dong, Z., Ahmed, A. I., Yoon, B. H., Hassan, S. S., Kim, C. J., & Yeo, L. (2014). Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 72(5), 458–474. <https://doi.org/10.1111/aji.12296>

Rosenblatt, K. P., Zhang, Z., Doss, R., Gurnani, P. P., Grobman, W. A., Silver, R. M., Parry, S., Reddy, U. M., Cao, S., & Haas, D. M. (2024). A multisite study to develop and validate first trimester, circulating microparticle biomarkers for tiered risk stratification of spontaneous preterm birth in nulliparas. *American journal of obstetrics and gynecology*, S0002-9378(24)00614-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.05.032>

Royston, P., Moons, K. G., Altman, D. G., & Vergouwe, Y. (2009). Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*, 338, b604.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 371, 261.

Sakbun, V., Ali, S. M., Greenwood, F. C., & Bryant-Greenwood, G. D. (1990). Human relaxin in the amnion, chorion, decidua parietalis, basal plate, and placental trophoblast by immunocytochemistry and northern analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(2), 508–514.

Sarda, S. P., Sarri, G., & Siffel, C. (2021). Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. *The Journal of International Medical Research*, 49(7), 3000605211028026. <https://doi.org/10.1177/03000605211028026>

Satyam, A., Kannan, L., Matsumoto, N., Geha, M., Lapchak, P. H., Bosse, R., Shi, G.-P., Dalle Lucca, J. J., Tsokos, M. G., & Tsokos, G. C. (2017). Intracellular activation of complement 3 is responsible for intestinal tissue damage during mesenteric ischemia. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 198(2), 788–797. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502287>

Savaris, R. F., Becker, C., & Neto, E. D. (2016). Maternal plasma levels of complement Factor H in miscarriage and in normal pregnancy: A cohort study. *J. Reprod. Immunol*, 114, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.01.002>

Sekiya, T., Ishihara, K., Yoshimatsu, K., Fukami, T., Kikuchi, S., & Araki, T. (1998). Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12, 328–333. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12050328>

Shynlova, O., Lee, Y. H., Srihajan, K., & Lye, S. J. (2013). Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci*, 20(2), 154-167. <https://doi.org/10.1177/1933719112446084>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Shynlova, O., Tsui, P., Dorogin, A., & Lye, S. J. (2008). Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. *Immunol*, 181(2), 1470-1479.

Singh, J., Ahmed, A., & Girardi, G. (2011). Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 58(4), 716–724. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175919>

Smith, S. D., Dunk, C. E., Aplin, J. D., Harris, L. K., & Jones, R. L. (2009). Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol*, 174(5), 1959-1971. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080995>

Son, M., Grobman, W. A., Ayala, N. K., & Miller, E. S. (2016). A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(3), 365. e1–365. e3655. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.020>

Souka, A. P., Papastefanou, I., Michalitsi, V., Papadopoulos, G. K., & Kassanos, D. (2011). A predictive model of short cervix at 20–24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. *Prenat. Diagn*, 31, 202–206.

Souka, A. P., Papastefanou, I., Michalitsi, V., Salambasis, K., Chrelias, C., Salamalekis, G., & Kassanos, D. (2011). Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J. Ultrasound Med*, 30, 997–1002.

Steyerberg, E. W. (2009). *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. Springer.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

Steyerberg, E. W. (2019). *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16399-0>

Steyerberg, E. W., Harrell, F. E., Borsboom, G. J. J. M., Eijkemans, M. J. C., Vergouwe, Y., & Habbema, J. D. F. (2001). Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 774–781.

Summerlee, A. J., Ramsey, D. G., & Poterski, R. S. (1998). Neutralization of relaxin within the brain affects the timing of birth in rats. *Endocrinology*, 139(2), 479–484.

Svensson, J., Jenmalm, M. C., Matussek, A., Geffers, R., Berg, G., & Ernerudh, J. (2011). Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10. *J Immunol*, 187(7), 3671-3682. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100130>

Tagliani, E., & Erlebacher, A. (2011). Dendritic cell function at the maternal-fetal interface. *Expert Rev Clin Immunol*, 7(5), 593-602. <https://doi.org/10.1586/eci.11.52>

The Fetal Medicine Foundation. (2019). The 11–13 weeks scan. <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>

Tilburgs, T., Claas, F. H., & Scherjon, S. A. (2010). Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy. *Placenta*, 31 Suppl:S82-S86. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.007>

Torres, J., Faris, I., & Callejas, A. (2019). Histobiomechanical Remodeling of the Cervix during Pregnancy: Proposed Framework. *Math. Probl. Eng*, 5957432.

Trundle, A., & Moffett, A. (2004). Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*, 63(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x>

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

van der Merwe, J., Couck, I., Russo, F., Burgos-Artizzu, X. P., Deprest, J., Palacio, M., & Lewi, L. (2020). The predictive value of the cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies at the second-trimester ultrasound scan: A prospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), E1784. <https://doi.org/10.3390/jcm9061784>

Vickers, A. J., Van Calster, B., & Steyerberg, E. W. (2016). Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ (Clinical research ed.)*, 352, i6. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6>

Vink, J., & Feltovich, H. (2016). Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.009>

Volchek, M., Girling, J. E., Lash, G. E., Cann, L., Kumar, B., Robson, S. C., Bulmer, J. N., & Rogers, P. A. W. (2010). Lymphatics in the human endometrium disappear during decidualization. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(10), 2455–2464. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq224>

Wilson, R., & Mesiano, S. (2020). Progesterone signaling in myometrial cells: role in human pregnancy and parturition. *Current Opinion in Physiology*, 13, 117–122.

Word, R. A., Li, X.-H., Hnat, M., & Carrick, K. (2007). Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: Mechanisms and current concepts. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25(1).

World Health Organization. (2015). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birth-guideline/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/)

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

World Health Organization. (n.d.). Born too soon.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890>

Włodarczyk, T., Płotka, S., Rokita, P., Sochacki-Wójcicka, N., Wójcicki, J., Lipa, M., & Trzcinski, T. (2020). Spontaneous preterm birth prediction using convolutional neural networks. Springer International Publishing, 274–283. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-60334-2\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-030-60334-2_27)

Xu, C., Mao, D., Holers, V. M., Palanca, B., Cheng, A. M., & Molina, H. (2000). A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science*, 287(5452), 498–501. <https://doi.org/10.1126/science.287.5452.498>

Yasmin, H., Agostinis, C., Toffoli, M., Roy, T., Pegoraro, S., Balduit, A., Zito, G., Di Simone, N., Ricci, G., Madan, T., Kishore, U., & Bulla, R. (2024). Protective role of complement factor H against the development of preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, 15, 1351898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1351898>

Yüce, O., Biçer, O. S., Kavuncuoğlu, S., Ozelgün, B., & Ongüt, C. (2014). Prematurity, infection, mortality, morbidity and interleukins: the reason or the result of preterm labor? *Minerva Pediatrica*. Dec,66(6), 563-570.

# PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

## Apéndices

### Apéndice A. Consentimiento informado para el ingreso de participantes al estudio

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MICROBIOLOGÍA

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS



Versión 05

Código

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION TITULADA: "Evaluación del índice de consistencia cervical, el factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento como predictores de parto pretérmino".**

Deseamos invitarla a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander. Este estudio se adelanta en las unidades de medicina materno-fetal del Hospital Universitario de Santander, de la Clínica Foscal Internacional y en Materno Fetal Colombia. El Dr Carlos Becerra será quien le atienda en esta consulta y en algunos casos uno de sus colegas médicos especialistas que trabajan en las unidades.

Estamos preocupados por el aumento de los partos prematuros en Colombia y con las consecuencias que esto representa para la salud del bebe prematuro. Existen algunos medicamentos para prevenirlo, pero primero debemos saber cuáles embarazadas tienen más riesgo de que esto ocurra para iniciar lo más pronto posible ese tratamiento. Hoy no contamos con un examen que nos permita identificar las embarazadas que tienen más probabilidad de un parto prematuro; es por esta razón que queremos averiguar qué información de los antecedentes médicos, o de las medidas de la ecografía o de muestras de sangre de la madre nos pueda ayudar a saber cuáles embarazadas tienen más probabilidad de que su parto termine antes de las 37 semanas.

Por las razones expuestas estamos planeando este estudio con el fin de evaluar la utilidad de nuevas medidas del cuello del útero a través de la ecografía y la medida de algunas sustancias llamadas "factores del complemento", que están en la sangre desde el inicio del embarazo, y que creemos nos pueden ayudar a identificar las pacientes que van a tener un parto prematuro.

El día de hoy usted asiste para la ecografía de semana 13 y la invitamos a participar. Al aceptar su participación, se tomarán datos de su historia clínica, de su informe de ecografía y además se tomarán dos muestras de sangre para exámenes de laboratorio, una de las muestras se almacenará para estudios posteriores relacionados al parto pretérmino, no serán estudios genéticos de las embarazadas. Las muestras se almacenarán en el laboratorio de la universidad en Guatiguara por un tiempo de 20 años, la muestra que quede al final del tiempo será destruida de acuerdo a la norma existente para estos casos. Algunas gestantes tendrán su parto antes de las 37 semanas y podremos saber si esas medidas son diferentes de las que tiene el parto al término.

Al momento de la ecografía una parte del examen se realizará por vía vaginal para la medición del cuello del útero y otras medidas que corresponden al estudio de tamizaje y el resto del estudio se realizará por vía abdominal. Las molestias ocasionadas son similares a las de otras ecografías que le han realizado antes del embarazo o al inicio de este. Las molestias de la toma de las muestras de sangre son similares a las de las otras muestras de sangre que le han tomado para los exámenes requeridos para el control prenatal incluido la posibilidad de presentar un morado o irritación en el sitio de la punción.

En caso de que acepte participar en el estudio, a través de este consentimiento le solicitamos que nos permita usar la información obtenida en la encuesta, en las evaluaciones ecográficas, y en las pruebas de laboratorio, y que nos



04403/22

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MICROBIOLOGÍA



### DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

permita contactarla por vía telefónica para conocer cómo terminó su embarazo, y acceder a datos relacionados con el parto y que están consignados en su historia clínica.

En este estudio participarán 401 gestantes en total, a quienes se les realizará el mismo procedimiento y se les irá informando los resultados a medida que avanza el estudio.

Con su participación nosotros podemos obtener el beneficio de identificar uno o más parámetros que permitan detectar de manera temprana a las mujeres que tendrán parto antes del tiempo. Aunque puede que usted no se beneficie directamente de este estudio, contribuirá en la obtención de información, la cual se podrá utilizar para identificar aquellas mujeres que tienen este riesgo de tal forma que en un futuro se pueda dar tratamiento para evitar o disminuir los nacimientos antes del tiempo y sus complicaciones.

Usted no debe cancelar ningún valor y los exámenes que se le realizarán serán cubiertos por su seguridad social, ya que estos se encuentran incluidos dentro del protocolo de atención de las gestantes y la evaluación de las muestras de sangre será asumida por el proyecto de investigación. No usaremos procedimientos experimentales durante el estudio.

Su privacidad será protegida, en las bases de datos y en las muestras no aparecerá su nombre, porque asignaremos un código, igualmente en las publicaciones de los resultados no aparecerán nombres de pacientes. La información suministrada será manejada únicamente por los investigadores del estudio.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Se podrá retirar del estudio cuando lo desee sin que ello afecte el tratamiento ni la calidad de la atención. Si decide retirarse del estudio, al momento de hacerlo podrá también solicitar el retiro de toda su información a partir de ese momento. El presente documento se firmará en duplicado, quedando una copia en su poder.

Si tiene dudas, preguntas o comentarios acerca del estudio puede contactarse con el Dr Carlos Becerra en la carrera 33 N° 28-126, departamento de Ginecología Y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander o al correo electrónico [cbecerra@uis.edu.co](mailto:cbecerra@uis.edu.co). Si tiene preguntas o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el comité de Ética en investigación científica de la UIS al 6344000 ext. 3808 en horas hábiles o al correo electrónico [comitedetica@uis.edu.co](mailto:comitedetica@uis.edu.co).

Al firmar está aceptando que entiende la información que se le ha presentado con respecto al estudio, los beneficios y riesgos de este y está de acuerdo en participar.

Adicionalmente solicitamos su autorización para el uso de sus datos en estudios futuros relacionados con el embarazo.

Acepto participaren esta investigación y acepto que mis datos sean usados en investigaciones futuras relacionadas al presente proyecto

Acepto participar en esta investigación, pero NO autorizo que mis datos sean usados en investigaciones futuras



04/03/22



## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### Apéndice B. Asentimiento informado para ingreso de participantes menores de edad al estudio

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
 FACULTAD DE SALUD  
 ESCUELA DE MICROBIOLOGIA  
 DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS



Versión 03

Código

#### ASENTIMIENTO INFORMADO

**ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION 'Evaluación del índice de consistencia cervical, el factor B, el factor H y la fracción C3 del complemento como predictores de parto pretérmino'.**

Deseamos invitarla a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander. Este estudio se adelanta en las unidades de medicina materno-fetal del Hospital Universitario de Santander, de la Clínica Foscal Internacional y en Materno Fetal Colombia, El Dr. Carlos Becerra será quien le atienda en esta consulta y en algunos casos uno de sus colegas médicos especialistas que trabajan en las unidades.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
 ESCUELA DE MICROBIOLOGIA  
 DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
 CARLOS BECERRA



04/03/22

Estamos preocupados por que los partos prematuros han aumentado en Colombia , y en este estudio queremos saber si hay algun dato que podamos detectar al inicio del embarazo que nos permita saber quien tendra un parto pretermino para tomar las medidas para prevenir las consecuencias. Estos datos pueden estar en sus antecedentes medicos, o en las medidas que se hacen en la ecografia de la semana 13 ( tambien conocida como de translucencia nucal ), o en algunas sustancias que estan presentes en la sangre de las mujeres embarazadas.



## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
 FACULTAD DE SALUD  
 ESCUELA DE MICROBIOLOGIA  
 DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS



El día de hoy usted asiste para la ecografía de semana 13 y la invitamos a participar. Al aceptar su participación, se tomarán datos de su historia clínica, de su informe de ecografía y además se tomarán dos muestras de sangre para exámenes de laboratorio, una de las muestras se almacenará para estudios posteriores relacionados con el parto prematuro, no serán estudios genéticos de las embarazadas. Las muestras se almacenarán en el laboratorio de la universidad en Guatiguará por un tiempo de 20 años y la muestra que quede al final del tiempo será destruida de acuerdo a la norma existente para estos casos. Algunas gestantes tendrán su parto antes de las 37 semanas y podremos saber si esas medidas son diferentes de las que tiene el parto al término.

Las molestias que genera la realización de estos estudios estudio no son diferentes de los que puede causar otros estudios de ecografía abdominal y transvaginal que ya le han realizado antes o al inicio de del embarazo y las mismas molestias de la toma de muestra para exámenes que ya le han realizado y que en algunos casos se acompaña de la formación de un morado en el sitio de la punción.



01/03/22

Con su participación nosotros podemos obtener el beneficio de identificar uno o más parámetros que permitan detectar de manera temprana a las mujeres que tendrán parto antes del tiempo. Aunque puede que usted no se beneficie directamente de este estudio, contribuirá en la obtención de información, la cual se podrá utilizar para identificar aquellas mujeres que tienen este riesgo de tal forma que en un futuro se pueda dar tratamiento para evitar o disminuir los nacimientos antes del tiempo y sus complicaciones.

Su privacidad será protegida, en las bases de datos y en las muestras no aparecerá su nombre, porque asignaremos un código, igualmente en las publicaciones de los resultados no aparecerán nombres de pacientes. La información suministrada será manejada únicamente por los investigadores del estudio.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
 FACULTAD DE SALUD  
 ESCUELA DE MICROBIOLOGIA  
 DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS



Puede hacer las preguntas que quiera, las veces que quiera, y en cualquier momento del estudio. La participación es voluntaria. Ahora si decide que no quiere participar más, puede hacerlo en el momento que así lo desee. Nadie se va a molestar y seguirá recibiendo la atención de rutina en la institución.

Al firmar está aceptando que entiende la información que se le ha presentado con respecto al estudio, los beneficios y riesgos de este y está de acuerdo en participar.

En constancia se firma a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_

Firma de la paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Responsable  
 de toma del asentimiento: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_



PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Apéndice C** *Certificado de presentación poster en congreso internacional U23*

**U23**  
**fest**  
*unidos por nuestro bien estar*

La Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, en el marco del Festival Internacional U23 Fest: Unidos por nuestro bien-estar, otorga el reconocimiento, a:

**Carlos Hernan Becerra Mojica**

Por haber participado como presentador de póster con el trabajo:  
**Niveles bajos del factor H del complemento en primer trimestre de la gestación y el riesgo de parto pretérmino: un estudio prospectivo de cohorte**

**Autor o Autores:**

<p><i>Carlos Hernan Becerra Mojica - Universidad Industrial de Santander</i> <i>Eliana Mora - Universidad Industrial de Santander</i> <i>Miguel Parra Saavedra - Universidad del Norte</i></p>	<p><i>Luis Alfonso Diaz Martinez - Universidad Industrial de Santander</i> <i>Ruth Arali Martinez - Universidad de Santander</i> <i>Bladimiro Rincón Orozco - Universidad Industrial de Santander</i></p>
--	---

*Lina María Vera C*  
**Lina María Vera Cala**  
Decana Facultad de Salud

**Bucaramanga, 15, 16 y 17 de noviembre de 2023**

Universidad Industrial de Santander

**Apéndice D** *Certificado de presentación de poster en congreso internacional.*



*This is to certify that the abstract*

***First-trimester preterm birth prediction with the  
cervical consistency index***

*by Becerra-Mojica C, Parra-Saavedra M, Martínez-Vega R, Díaz-  
Martínez L, Martínez-Portilla R, Torres-Torres J, Rincon-Orozco  
B*

*was accepted and delivered as a poster  
presentation during the*

***21<sup>st</sup> World Congress in Fetal Medicine***

*23-27 June 2024*

Lisbon, Portugal



Director: Kypros Nicolaidis



*This is to certify that the abstract*

***Spontaneous preterm birth is associated with low levels of complement factor H in the first trimester of pregnancy***

*by Becerra-Mojica CH, Parra-Saavedra MA, Mora E, Martinez-Vega RA, Diaz-Martinez LA, Rincon-Orozco B*

*was accepted and delivered as a poster presentation during the*

***21<sup>st</sup> World Congress in Fetal Medicine***

*23-27 June 2024*

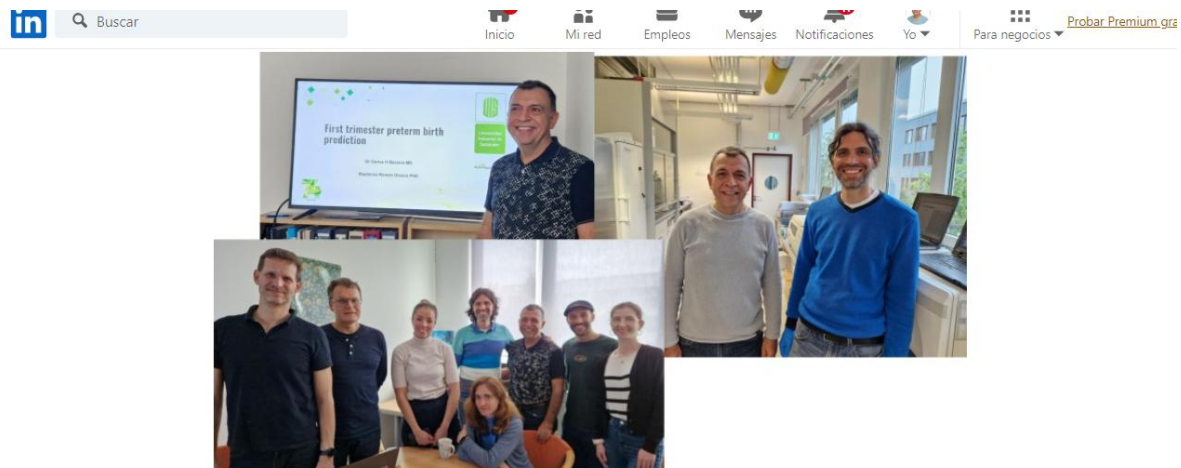
Lisbon, Portugal



Director: Kypros Nicolaides

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

### Apéndice F Evidencia de pasantía de investigación en GenXpro. Frankfurt. Alemania.



## Collaboration for Biomarker detection for Preterm Birth


**GenXPro GmbH**  
 217 seguidores

✓ Siguiendo

23 de mayo de 2023

GenXPro started a collaboration with Dr. Carlos Hernan Becerra-Mojica and Dr. Bladimiro Rincon Orozco from the Santander University in Bucaramanga (<https://uis.edu.co/en/>), Colombia to examine liquid biopsies and [#microbiome](#) data from the COLPRET cohort (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636786/>) for a better understanding of preterm birth. The cohort consists samples from pregnant women of which 11% had spontaneous preterm birth. GenXPro will examine microbiomes of vaginal fluid and [#smallRNA](#) profiles of the blood plasma of the cohort using proprietary next generation sequencing ([#NGS](#)) and machine learning approaches for [#biomarker](#) development.

## PREDICCIÓN TEMPRANA DEL PARTO PRETÉRMINO

**Apéndice G** *Evidencia de participación en grupo colaborativo internacional de parto pretérmino PREBIC.*

Preterm Birth International Collaborative (PREBIC, Inc.) North America Branch Meeting



### **PREBIC North American Branch Meeting**

**Venue: Fiesta Americana Reforma**

**November 13<sup>th</sup>-15<sup>th</sup>, 2023**

**Meeting Sponsored by the Burroughs Wellcome Fund**

**Monday, November 13<sup>th</sup>, 2023**



#### **Social Determinants of Preterm Birth**

**Sala 3 Business Center 3er Floor**

**Facilitator:** Dr. Brandie DePaoli Taylor, PhD & Dawn Misra, PhD

##### **Members:**

Natacha De Genna  
Corrie Miller  
Sarah Vaughan  
Felipe Vadillo-Ortega  
Sarka Lisonkova  
Elizabeth Bonney  
Addy Cecilia Helguera Repetto  
Sarah England

#### **Translational Research and Therapeutics for Preterm Birth**

**Salon Quintana Roo 1st Floor**

**Facilitator:** Dr. Sandra Reznik, MD, PhD & Shajila Siricilla, PhD

##### **Members:**

Stephen Lye  
Egle Prewit  
Sam Mesiano  
Erik Rytting  
Mehmet Genc  
Carlos Becerra  
Emily Hamburg-Shields  
Raigam Jafet Martinez Portilla  
Marian Kacerovsky  
Brice Gaudilliere  
Kevin Rosenblatt  
Maria Del Pilar Velazquez-Sanchez

#### **Infection and Immunology in Preterm Birth**

**Salon Yucatan 1<sup>st</sup> Floor**

**Facilitator:** Kristina Adams Waldorf, MD & Nardhy Gomez-Lopez, PhD

**Apéndice H** *Página inicial de artículo publicado de la cohorte colombiana para el estudio de predicción temprana del parto pretérmino. Revista científica categoría A1.*

Open access

Cohort profile

## BMJ Open Cohort profile: Colombian Cohort for the Early Prediction of Preterm Birth (COLPRET): early prediction of preterm birth based on personal medical history, clinical characteristics, vaginal microbiome, biophysical characteristics of the cervix and maternal serum biochemical markers

Carlos Hernan Becerra-Mojica <sup>1,2,3</sup> Miguel Antonio Parra-Saavedra <sup>4</sup>  
Luis Alfonso Diaz-Martinez <sup>5</sup> Raigam Jafet Martinez-Portilla <sup>6</sup>  
Bladimiro Rincon Crozco <sup>7</sup>

**To cite:** Becerra-Mojica CH, Parra-Saavedra MA, Diaz-Martinez LA, et al. Cohort profile: Colombian Cohort for the Early Prediction of Preterm Birth (COLPRET): early prediction of preterm birth based on personal medical history, clinical characteristics, vaginal microbiome, biophysical characteristics of the cervix and maternal serum biochemical markers. *BMJ Open* 2022;12:e005556. doi:10.1136/bmjopen-2021-005556

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://vd.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-005556>).

Received 05 January 2022  
Accepted 13 May 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Dr Carlos Hernan Becerra-Mojica; [cbecerra@uhs.edu.co](mailto:cbecerra@uhs.edu.co)

### ABSTRACT

**Purpose** Preterm birth (PTB) is a public health issue. Interventions to prolong the length of gestation have not achieved the expected results, as the selection of population at risk of PTB is still a challenge. Cervical length (CL) is the most accepted biomarker, however in the best scenario the CL identifies half of the patients. It is unlikely that a single measure identifies all pregnant women who will deliver before 37 weeks of gestation, considering the multiple pathways theory. We planned this cohort to study the link between the vaginal microbiome, the proteome, metabolome candidates, characteristics of the cervix and the PTB.

**Participants** Pregnant women in the first trimester of a singleton pregnancy are invited to participate in the study. We are collecting biological samples, including vaginal fluid and blood from every patient, also performing ultrasound measurement that includes Consistency Cervical Index (CCI) and CL. The main outcome is the delivery of a neonate before 37 weeks of gestation.

**Findings to date** We have recruited 244 pregnant women. They all have measurements of the CL and CCI. A vaginal sample for microbiome analysis has been collected in 216 (89%). By August 2021, 100 participants had already delivered. Eleven participants (11%) had a spontaneous PTB.

**Future plans** A reference value chart for the first trimester CCI will be created. We will gather information regarding the feasibility, reproducibility and limitations of CCI. Proteomic and metabolomic analyses will be done to identify the best candidates, and we will validate their use as predictors. Finally, we plan to integrate clinical data, ultrasound measurements and biological profiles into

### STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ To the best of our knowledge, this is the first Colombian cohort designed to obtain differential demographic and biological characteristics from the early stages of pregnancy in women who deliver preterm.
- ⇒ The biomarkers identified will allow us to create algorithms to establish an individualised risk of preterm birth (PTB). The study includes stratified risk based on the antecedents of PTB.
- ⇒ We will have a significant repository of clinical data, biological samples and ultrasound images to extend the research.
- ⇒ The study includes biological markers evaluated only at one point in the first trimester, and we will not obtain trends over time.

an algorithm to obtain a multidimensional biomarker to identify the individual risk for PTB.

### INTRODUCTION





Preterm births (PTB) is a public health issue around the world. It has been estimated that at least 15 million babies are born preterm each year.<sup>1</sup> Prematurity is the leading cause of neonatal and under 5 years old mortality. Approximately one million babies die each year due to PTB complications.<sup>2</sup> Hyaline membrane disease, necrotizing enterocolitis and intracerebral hemorrhage are the most significant consequences of prematurity, and these conditions are the basis of increased

**Apéndice I** *Página inicial de artículo publicado presentando la capacidad predictiva para parto pretérmino del índice de consistencia cervical. Clasificación de la revista científica: A1.*



Article

## Performance of the First-Trimester Cervical Consistency Index to Predict Preterm Birth

Carlos H. Becerra-Mojica <sup>1,2,3,4</sup>, Miguel A. Parra-Saavedra <sup>4</sup>, Ruth A. Martínez-Vega <sup>5</sup> ,  
Luis A. Díaz-Martínez <sup>1</sup> , Raigam J. Martínez-Portilla <sup>6</sup> , Johnatan Torres-Torres <sup>6</sup>   
and Bladimiro Rincon-Orozco <sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga 680002, Colombia; ladimar@uis.edu.co

<sup>2</sup> Maternal-Fetal Medicine Unit, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga 680002, Colombia

<sup>3</sup> Centro de Atención Materno-Fetal INUTERO, Floridablanca 681004, Colombia

<sup>4</sup> Departamento Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre, Barranquilla 080005, Colombia; miguelparra51@hotmail.com

<sup>5</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga 680003, Colombia; rutharam@yahoo.com

<sup>6</sup> Clinical Research Division, National Institute of Perinatology, Mexico City 11000, Mexico;

raifer@hotmail.com (R.J.M.-P.); turrosmm@gmail.com (J.T.-T.)

\* Correspondence: cbecerra@uis.edu.co (C.H.B.-M.); brincon@uis.edu.co (B.R.-O.)

**Abstract: Background/Objectives:** Preterm birth (PTB) remains a significant global health challenge. Previous attempts to predict preterm birth in the first trimester using cervical length have been contradictory. The cervical consistency index (CCI) was introduced to quantify early cervical changes and has shown promise across various clinical scenarios in the mid-trimester, though testing in the first trimester is lacking. This study aims to assess the cervical consistency index performance in predicting preterm birth during the first trimester of pregnancy. **Methods:** In this prospective cohort study, focused exclusively on research, women with singleton pregnancies, both with and without a history of spontaneous preterm birth (sPTB), were included. The primary outcome was sPTB before 37 weeks, with a secondary outcome of sPTB before 34 weeks. CCI measurements were taken between 11<sup>+0</sup> to 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated, and sensitivity and specificity were calculated for the optimal cut-off and for the 5th, 10th, and 15th percentile. Intraobserver and interobserver agreements were assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC). **Results:** Among the 667 patients analyzed, the rates of sPTB before 37 and 34 weeks were 9.2% (61/667) and 1.8% (12/667), respectively. The detection rates (DRs) for CCI predicting PTB before 37 and 34 weeks were 19.7% (12/61) and 33.3% (4/12). Negative predictive values were 91.8% (546/595) and 98.7% (588/596), while the areas under the curve (AUC) for sPTB before 37 and 34 weeks were 0.62 (95% CI: 0.54–0.69) and 0.80 (95% CI: 0.71–0.89), respectively. Of the 61 patients with preterm birth, 13 (21.3%) had a preterm birth history; in this group, the CCI percentile 10th identified 39% (5/13). Intraobserver ICC was 0.862 (95% CI: 0.769–0.920), and interobserver ICC was 0.833 (95% CI: 0.722–0.902). **Conclusions:** This study suggests that utilizing CCI in the first trimester of pregnancy could serve as a valuable tool for predicting preterm birth before 34 weeks of gestation, demonstrating robust intraobserver and interobserver reliability.

**Keywords:** preterm birth; cervical consistency index; cervical length; preterm birth prediction



**Citation:** Becerra-Mojica, C.H.; Parra-Saavedra, M.A.; Martínez-Vega, R.A.; Díaz-Martínez, L.A.; Martínez-Portilla, R.J.; Torres-Torres, J.; Rincon-Orozco, B. Performance of the First-Trimester Cervical Consistency Index to Predict Preterm Birth. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 3906. <https://doi.org/10.3390/jcm13133906>

Academic Editors: Ioanna Tatakis and Apostolos Manogoulas

Received: 4 May 2024

Revised: 16 June 2024

Accepted: 16 June 2024

Published: 5 July 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Preterm birth (PTB), defined as childbirth occurring before 37 weeks of gestation, remains a significant global health challenge [1]. According to WHO estimates, approximately 15 million PTB cases occur annually [2]. Colombia has the highest PTB rates (10%) in Latin America, as reported by UNICEF [3,4]. This alarming statistic underscores PTB's status as a leading cause of neonatal and under-five mortality, contributing to the death

**Apéndice J** *Página de inicio de artículo publicado presentando la asociación entre factor H del complemento y el parto pretérmino. Clasificación de la revista científica: A1*



Article

## Low Levels of Complement Factor H in the First Trimester of Pregnancy Are Associated with Spontaneous Preterm Birth

Carlos Hernán Becerra-Mojica<sup>1,2,\*</sup>, Eliana Mora-Guevara<sup>1</sup>, Miguel Antonio Parra-Saavedra<sup>3</sup>, Ruth Aralí Martínez-Vega<sup>4</sup>, Luis Alfonso Díaz-Martínez<sup>1</sup> and Bladimiro Rincón-Orozco<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga 680002, Colombia; elianad51@hotmail.com (E.M.-G.); ladimar@uis.edu.co (L.A.D.-M.)

<sup>2</sup> Centro de Atención Materno-Fetal INUTERO, Floridablanca 681004, Colombia

<sup>3</sup> Obstetrics and Gynecology Department, Universidad Libre, Barranquilla 080003, Colombia; miguelparra51@hotmail.com

<sup>4</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga 680002, Colombia; rutharam@yahoo.com

\* Correspondence: cbecerra@uis.edu.co (C.H.B.-M.); blrincon@uis.edu.co (B.R.-O.)

**Abstract:** Preterm births (PTB) remains a significant public health concern, and prediction is an important objective, particularly in the early stages of pregnancy. Many studies have relied on cervical characteristics in the mid-trimester, with limited results. It is therefore crucial to identify novel biomarkers to enhance the ability to identify women at risk. The complement pathway is implicated in the process of placentation, and recent proteomics studies have highlighted the potential roles of some complement proteins in the pathophysiology of PTB. To determine the association between the occurrence of spontaneous preterm birth (sPTB) and the concentration of complement C3, factor B, and factor H in the blood of pregnant women during the first trimester. This prospective cohort study included women with singleton pregnancies, both with and without a history of sPTB, from two health institutions in Bucaramanga, Colombia. The outcome was sPTB before 37 weeks. A blood sample was obtained between 11 + 0 to 13 + 6 weeks. ELISA immunoassay was performed to quantify the levels of C3, factor B, and factor H. A total of 355 patients were analyzed, with a rate of sPTB of 7.6% (27/355). The median plasma concentration for C3, factor B, and factor H were 488.3 µg/mL, 352.6 µg/mL, and 413.2 µg/mL, respectively. The median concentration of factor H was found to be significantly lower in patients who delivered preterm compared to patients who delivered at term (382 µg/mL vs. 415 µg/mL;  $p = 0.034$ ). This study identified a significant association between low first-trimester levels of factor H and sPTB before 37 weeks. These results provide relevant information about a new possible early biomarker for sPTB. However, the results must be confirmed in different settings, and the predictive value must be examined.

**Keywords:** alternative complement pathway; biomarker; C3; Factor B; factor H and preterm birth



**Citation:** Becerra-Mojica, C.H.; Mora-Guevara, E.; Parra-Saavedra, M.A.; Martínez-Vega, R.A.; Díaz-Martínez, L.A.; Rincón-Orozco, B. Low Levels of Complement Factor H in the First Trimester of Pregnancy Are Associated with Spontaneous Preterm Birth. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 10549. <https://doi.org/10.3390/ijms251910549>

Academic Editor: Ramkumar Menon

Received: 18 August 2024

Revised: 16 September 2024

Accepted: 28 September 2024

Published: 30 September 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Preterm birth (PTB), defined as childbirth occurring before 37 weeks of gestation, represents a significant global health challenge [1]. According to WHO estimates, approximately 15 million PTB cases occur annually [2]. Despite the implementation of research and public health programmes, the PTB rate has remained unchanged over the past decades [3]. Furthermore, in some regions, the rates have even increased [4]. PTB remains the leading cause of neonatal and under-five mortality, contributing to the deaths of approximately one million neonates annually due to PTB-related complications [5]. A history of previous PTB has been demonstrated as a risk factor worldwide [6]. Nevertheless, 80% of pregnant women who deliver preterm are in their first pregnancy, or the previous pregnancy ended at term. Another risk factor is a mid-trimester cervical length of less than 25 mm. This biomarker can identify 28% of patients who will deliver before 37 weeks [7]. Through a