

ORIGINAL

## Algoritmo para la asignación etiológica de la prematuridad

J. Álvarez Serra<sup>a</sup>, A. Balaguer<sup>b,\*</sup>, M. Iriondo<sup>a</sup>, A. Martín Ancel<sup>a</sup>, M.D. Gómez Roig<sup>a</sup>, I. Iglesias<sup>a</sup> y X. Krauel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servei de Pediatria, Hospital General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

Recibido el 9 de febrero de 2009; aceptado el 2 de junio de 2009

Disponible en Internet el 26 de agosto de 2009

### PALABRAS CLAVE

Nacimiento prematuro;  
Parto prematuro;  
Etiología;  
Causalidad;  
Epidemiología

### Resumen

Ante la dificultad para clasificar etiológicamente la prematuridad, en la práctica se ha impuesto una división en 3 subtipos según la presentación clínica: prematuridad médicamente indicada, rotura prematura de membranas (RPM) y espontánea o idiopática. Sin embargo, esta categorización es discutible, resulta poco precisa y admite criterios diversos a la hora de su aplicación.

**Objetivo:** Elaborar una clasificación causal de la prematuridad y diseñar un sistema que facilite la asignación de cada caso concreto en el período perinatal.

**Métodos:** Revisión sistematizada de la literatura médica, técnica cualitativa de consenso mediante grupo nominal, y cuantitativa, mediante estudio piloto con la versión inicial del algoritmo.

**Resultados:** Se elaboró una clasificación que estableció una división general entre causa «próxima principal» y «causas asociadas», lo que permitió incluir concausas e, incluso, factores de riesgo más remotos. La causa principal incluyó 7 grandes categorías: inflamatorias (RPM y afines), vasculares (restricción del crecimiento intrauterino y afines), maternas locales, maternas generales, enfermedad fetal, pérdida de bienestar fetal e idiopáticas. La prematuridad de causa electiva o «por indicación médica» se estableció como categoría previa e independiente y, por tanto, compatible con las otras causas consideradas. Para facilitar el establecimiento de la causa principal, se diseñó un algoritmo con formato de diagrama de flujo unidireccional.

**Conclusiones:** Se propone una clasificación pragmática de la prematuridad que facilite un cierto grado de precisión y la concordancia entre los clínicos.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abalaguer@csc.uic.es (A. Balaguer).

**KEYWORDS**

Premature Birth;  
Obstetric Labor;  
Premature;  
Etiology;  
Causality;  
Epidemiology

**Algorithm for an etiological classification of prematurity****Abstract**

The etiology of preterm birth is difficult to classify. It is usually divided into three clinical types according to its clinical presentation: medically indicated; caused by ruptured membranes; and spontaneous or idiopathic. However, this classification is controversial, imprecise and can result in multiple interpretations when applied.

*Objective:* To design an etiological based classification of preterm birth, and to design a system to easily assign each case during the perinatal period.

*Methods:* Review of literature, qualitative analysis using consensus methods through nominal group technique, and quantitative analysis of a pilot study using a first version of the algorithm.

*Results:* A classification was made to establish a general division between the “principal cause” and “associated causes” of preterm birth, that allows remote causes or risk factors to be included. Principal cause includes seven categories: inflammatory (ruptured membranes and related); vascular (intrauterine growth restriction and related); maternal–local; maternal–systemic; fetal pathology; fetal distress; idiopathic. Medically indicated preterm birth was defined as a previous or independent category and so is compatible with the other, previously mentioned causes. An algorithm was designed to make it easier to classify the primary cause of preterm birth using a flowchart.

*Conclusions:* A pragmatic classification of preterm birth is proposed that may help to achieve better precision and agreement between clinicians.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Contrariamente a lo que cabría pensar, el progreso social y sanitario no se ha aparejado a una disminución de la incidencia de la prematuridad (entre un 5 y un 12% en países desarrollados)<sup>1–3</sup>, sino generalmente a un lento incremento, en el que desempeñan algún papel una actitud obstétrica prudente más intervencionista y un incremento de las técnicas de reproducción asistida<sup>4–7</sup>. Las repercusiones de la prematuridad en la salud pública son notables, basta considerar que tres cuartas partes de la mortalidad perinatal y más de la mitad de la morbilidad a largo plazo se han relacionado con la ella<sup>3</sup>.

Tradicionalmente, el estudio etiológico de la prematuridad se ha planteado como objetivo tratar de prevenir su aparición<sup>8,9</sup>. Desde el ámbito clínico neonatológico, ha interesado, además, estudiar si los desencadenantes de la prematuridad se asocian a diferentes resultados perinatales<sup>10,11</sup>.

Los avances en el estudio de su etiología chocan con la dificultad de su carácter multifactorial, lo que complica el reconocimiento y la catalogación de sus causas. En síntesis, se han distinguido elementos remotos (o factores de riesgo) y causas próximas (generalmente expresadas como subtipos de presentación clínica)<sup>10,12,13</sup>. La mayor parte de los estudios epidemiológicos distinguen el parto prematuro, de acuerdo con la causa próxima, en 3 categorías o «subtipos» de presentación clínica: a) médicamente indicado o iatrogénico (inducido o por cesárea); b) rotura prematura de membranas (RPM), y c) espontáneo o idiopático con membranas intactas<sup>3,10,14,15</sup>. Esta clasificación es controvertida<sup>16,17</sup> y presenta al menos 2 limitaciones: resulta poco precisa acerca de las posibles causas

desencadenantes y admite criterios diversos a la hora de la catalogación de cada caso.

Disponer de un sistema de clasificación sencillo pero riguroso, que facilite la concordancia entre profesionales, es el primer requisito para el estudio epidemiológico de los tipos de prematuridad y de su posible influencia en los resultados de la salud perinatal y pediátrica. El mejor conocimiento los factores causales de la prematuridad (remotos y próximos) y de sus formas de presentación puede tener una repercusión importante en la salud pública, al permitir orientar mejor cualquier actuación preventiva.

El presente grupo de estudio se planteó elaborar una clasificación más precisa de las causas inmediatas de la prematuridad y diseñar un sistema que facilitara la asignación de cada caso concreto, a la luz de los datos obstétricos y neonatales disponibles.

**Material y métodos**

El grupo investigador, constituido por 6 neonatólogos y un obstetra, tras la revisión sistematizada de la literatura médica siguió una metodología de investigación cualitativa de consenso con técnica de grupo nominal y una cuantitativa mediante estudio piloto de encuestas cegadas.

Esquema general del desarrollo del algoritmo:

- Revisión sistematizada de la literatura médica.
- Fase cualitativa para la generación de la clasificación y la posterior elaboración de una primera versión del algoritmo.
- Fase cuantitativa en 2 etapas. Estudio piloto de la primera versión del algoritmo sobre casos reales para

estimación de la concordancia. Segunda etapa: consistente en el análisis de las discordancias y la elaboración del algoritmo definitivo.

El primer paso consistió en realizar una revisión en profundidad de la literatura médica internacional sobre la etiología de la prematuridad y su catalogación epidemiológica. Como fuente bibliográfica se utilizó MEDLINE bajo la interfase PubMed con las siguientes palabras clave: «*Premature Birth*[MeSH]», «*Obstetric Labor, Premature*[MeSH]», «*Etiology*[Subheading]», «*Causality*[MeSH]», «*Epidemiology* [Subheading]».

A continuación se efectuaron reuniones del grupo investigador según la estrategia de grupo nominal en las que se trató de llegar a consensos sobre las siguientes preguntas: a) ¿qué categorías podrían ser las mejores para establecer una clasificación de la prematuridad en grupos etiológicos?, y b) ¿qué tipo de algoritmo se debería desarrollar para facilitar esa clasificación en la práctica?

A) Respecto a la primera pregunta, la literatura médica consultada y la experiencia clínica del grupo nominal permitía extraer las siguientes conclusiones respecto a la clasificación etiológica:

- Actualmente no es posible conocer con certeza la etiología de un número importante de casos de prematuridad.
- Por esto, la clasificación por elaborar, aunque idealmente debería tener en cuenta todos los aspectos etiopatogénicos, debe ser fundamentalmente pragmática. Es decir, establecer categorías que, en la práctica, puedan reconocerse con cierta facilidad.
- Con frecuencia, más que una única causa, parece haber un conjunto de factores etiológicos en los que puede reconocerse una cierta jerarquía.
- Una manera pragmática de organizar este conjunto de factores sería establecer una distinción entre una causa (principal) y otra(s) (causa[s] asociada[s]).
- Esta distinción entre causa principal y causas asociadas es necesariamente arbitraria. Frecuentemente la que se aprecia como principal es, en realidad, parte de un conjunto más amplio de causas, o bien, su resultante. Precisamente por esto se acordó evitar el término «primaria» para la etiología que se decidiera como probablemente más importante. Por el mismo motivo, se consensó utilizar la denominación de «asociadas» en lugar de «secundarias» para aquellas que no se juzgaran como «principales».

B) Respecto a los criterios de elaboración del algoritmo de clasificación, el grupo investigador estableció mediante consenso las características ideales del sistema por definir:

- Sencillo de usar: ser autoexplicativo, fácil de entender y rápido de utilizar.
- Facilitador de la concordancia: ante un mismo caso, cualquier profesional debería llegar a los mismos resultados.
- Aplicable a la totalidad o a la mayoría de los casos o circunstancias.

Estudio piloto: sobre los acuerdos tomados por consenso por el grupo investigador, se elaboró un primer borrador del

algoritmo que se pasó a un grupo de 10 profesionales como parte de esta etapa piloto. Para esto, se escogieron 28 casos de prematuros seleccionados en orden consecutivo de fecha de ingreso desde el 1 enero de 2007, si cumplían las siguientes características: ser prematuro menor de 37 semanas de gestación, nacido e ingresado en la Unidad de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu. Diez miembros del Servicio (6 neonatólogos de plantilla y 4 residentes de los últimos años), desconocedores de la identidad de los casos, accedieron a clasificarlos con ayuda del prototipo de algoritmo diseñado. Para esto contaron con el informe procedente del Servicio de Obstetricia, el informe de la Unidad Neonatal y el modelo de algoritmo. Cada uno de los profesionales efectuó su clasificación de manera independiente sin conocer la efectuada por el resto.

Se analizaron los resultados por medio de la comparación del grado de concordancia en los diagnósticos etiológicos principales establecidos por cada profesional. Se analizaron los puntos de desacuerdo, el grupo investigador modificó el algoritmo y estableció una segunda versión definitiva.

Los mismos 10 profesionales probaron la versión definitiva del algoritmo a los 3 meses de efectuada la primera. En esta ocasión, se pasaron 26 casos clínicos sobre los que hubo unanimidad en la catalogación.

## Resultados

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se muestran en la [tabla 1](#). De las 1.595 referencias encontradas, la lectura de títulos y resúmenes permitió seleccionar 35 artículos que se consideraron de probable interés para este cometido; la consulta de la bibliografía de éstos aportó 6 más. De los 41 finalmente analizados, 11 no eran relevantes para una clasificación etiológica o se referían a aspectos especiales o parciales, y 14 estaban dedicados a factores de riesgo. De los 16 restantes, 12 coincidieron en usar la clasificación siguiente<sup>3,10,11,14,15,17,18</sup> o ligeras variantes de ésta<sup>9,19-22</sup>: a) médicamente indicado (o iatrogénico); b) RPM, y c) espontáneo o idiopático. Sólo 4 trabajos usaron o propusieron clasificaciones diferentes<sup>13,23-25</sup>.

## Resultados del estudio piloto cuantitativo

Los casos seleccionados presentaban al nacimiento una edad gestacional comprendida entre 25 y 35 semanas, peso medio de 1.798 g (desviación estándar de 390) en un rango de 880 a 2.000 g; 17 de ellos eran de sexo masculino (61%). Los 10 profesionales que participaron en la asignación de la «causa principal» de los 28 casos clínicos completaron su encuesta, por lo que se recibió el 100% de las 280 respuestas posibles,

**Tabla 1** Estrategia de búsqueda bibliográfica

#1	« <i>Premature Birth</i> [MeSH]»	1.522
#2	« <i>Obstetric Labor, Premature</i> [MeSH]»	11.937
#3	« <i>Etiology</i> [Subheading]»	5.245.730
#4	« <i>Causality</i> [MeSH]»	354.262
#5	« <i>Epidemiology</i> [Subheading]»	1.054.555
	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5	1.595
Efectuada en MEDLINE sobre Pubmed (21-05-2008).		

**Tabla 2** Distribución de las discordancias en los 8 casos clínicos en los que se produjeron

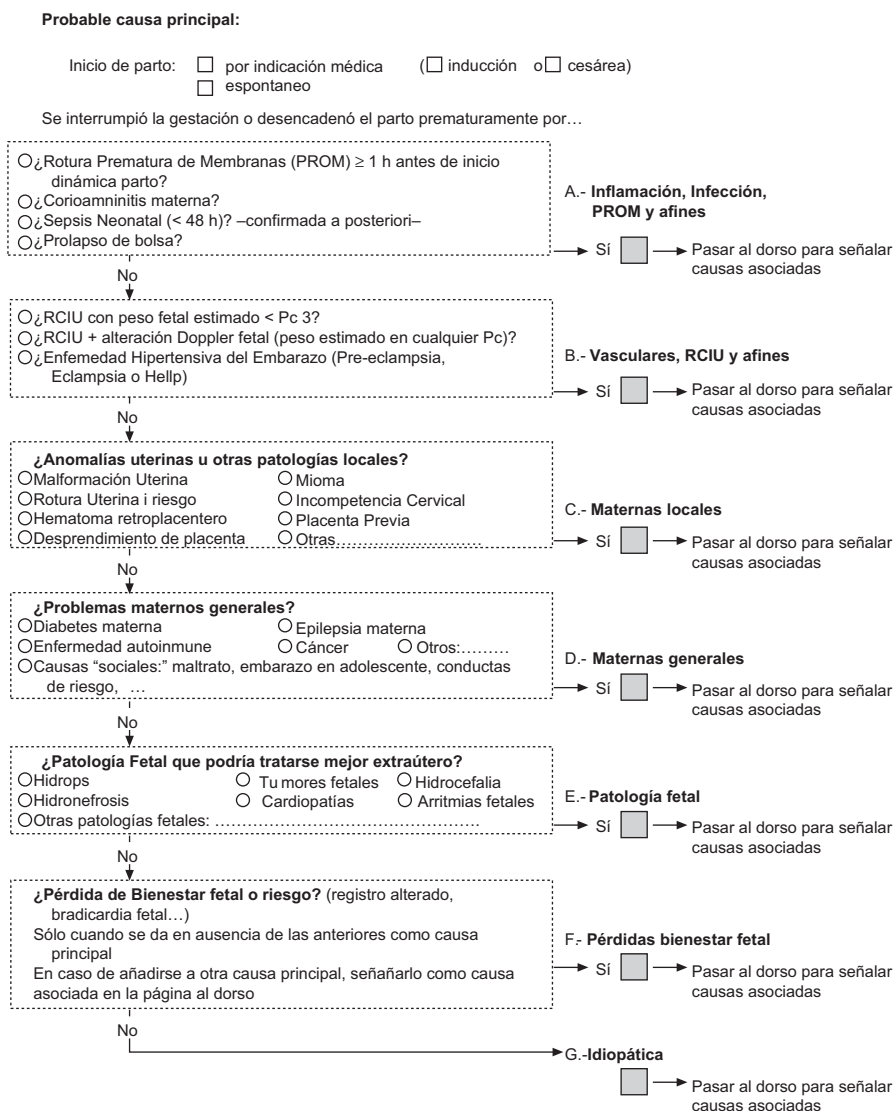
Profesionales participantes	a	x							
	b	x	x						
	c		x	x					
	d				x	x			
	e	x				x	x		
	f	x	x	x					
	g	x	x	x					
	h	x	x				x		
	i		x	x					
	j					x			
		1	2	3	4	5	6	7	
		Casos clínicos con discordancias							

Las cruces indican discordancias, los cuadros en blanco, concordancias. Se omiten los restantes 20 casos clínicos en los que no se produjeron discordancias.

de las que 258 fueron concordantes. Para 8 de los 28 casos, uno o más profesionales escogieron una causa principal diferente que sus colegas; es decir, faltó concordancia completa entre los 10 participantes en el 28,6% de los casos.

Los 8 casos en que se obtuvieron discordancias de catalogación se distribuyeron como sigue: un caso provocó discordancia en 5 profesionales, otro caso en 4 profesionales, 2 fueron objeto de discordancias en 3 participantes, 3 lo fueron en 2 profesionales y uno en uno (tabla 2). Estas discordancias no se acumularon en unos profesionales determinados: todos los participantes cometieron al menos una discordancia en su catalogación de los 28 casos, y los que acumularon más, únicamente discordaron en 3.

El algoritmo inicial (que contaba con 6 categorías) mostró las máximas dificultades en la catalogación en 2 ámbitos: a) casos de gemelaridad; y b) aquellos relacionados con RPM o infección (agrupados bajo la misma categoría) y aquellos con pérdida de bienestar fetal (PBF), especialmente cuando ambos factores coincidían en un mismo caso.



**Figura 1** Algoritmo de asignación etiológica de la prematuridad (para embarazos únicos).

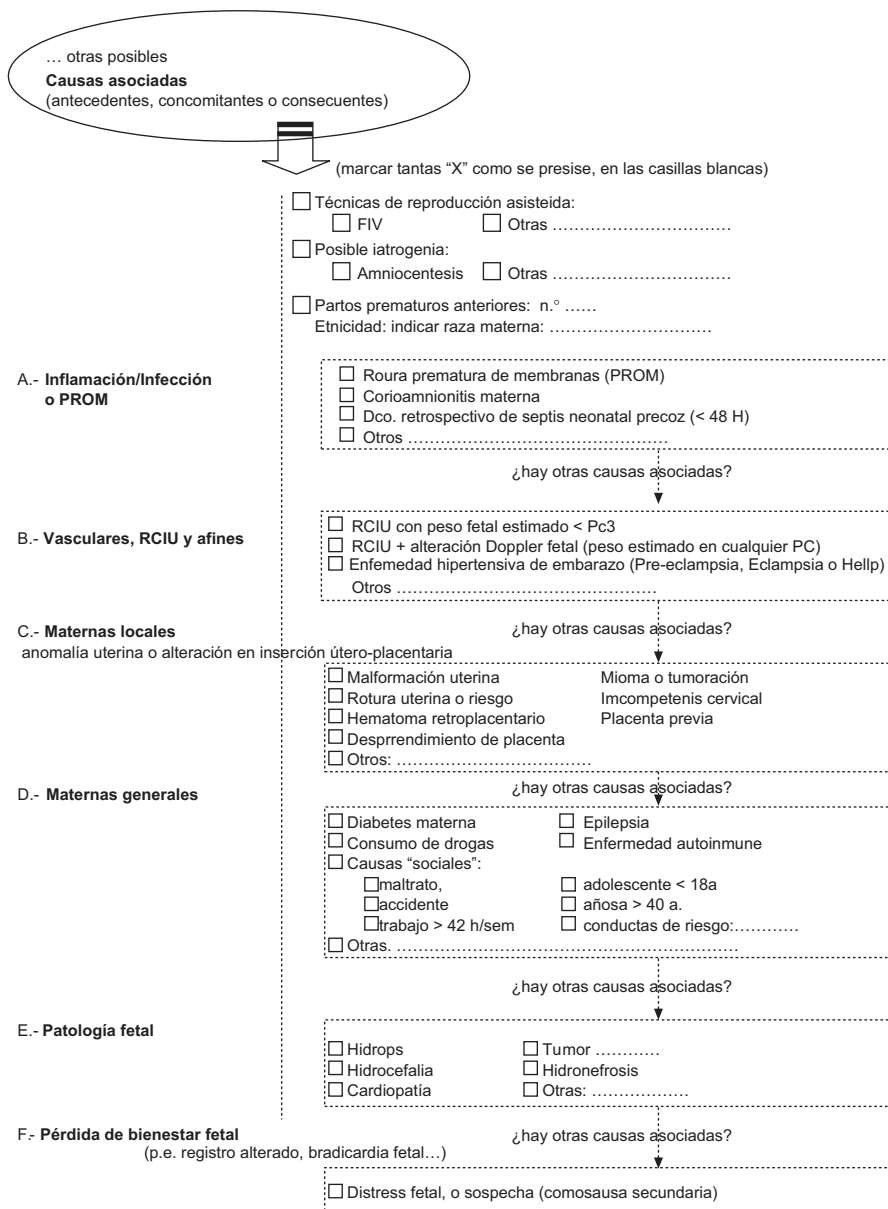


Figura 1 (continuación)

El análisis de estas discordancias llevó al grupo investigador a una modificación del algoritmo inicial. Las diferencias más notables del nuevo respecto a la primera versión fueron la exclusión de los casos de gemelaridad para su futuro estudio por separado y el establecimiento de 7 categorías en lugar de las 6 con las que contaba la primera, por lo que quedó tal como puede verse en la figura 1.

**Clasificación**

Establecida tras el estudio piloto, análisis de discordancias y remodelación mediante consenso en el grupo nominal.

Además del parto pretérmino «por indicación médica» (también denominado «electivo» o «iatrogénico»), se establecieron 7 grupos etiológicos que podían coexistir con

el anteriormente citado. Estos grupos fueron los siguientes: a) RPM (que agrupaba causas inflamatorias, infecciosas y afines; b) retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), que agrupaba restricción del crecimiento intrauterino y causas vasculares relacionadas con la enfermedad hipertensiva del embarazo y afines, pero excluía causas locales placentarias, como placenta previa y desprendimiento de la placenta; c) causas maternas locales; d) causas maternas generales; e) enfermedad fetal; f) PBF, y g) idiopático. En unas instrucciones previas muy escuetas (14 líneas) se explicaba que siempre que se hubiera producido la RPM antes de iniciarse la dinámica de parto (1 h previa o más) se podría considerar el grupo a. Se especificaba, asimismo, que el grupo f («PBF o riesgo») sólo se codificaría como causa principal cuando no hubiera problemas uteroplacentarios, maternos o fetales que lo justificaran (figura 1, versión final del algoritmo).



## Discusión

Dos son las características más destacadas de la clasificación propuesta. En primer lugar, establece una división general entre causa «próxima principal» y «causas asociadas», lo que permite incluir concausas e, incluso, factores de riesgo conocidos más remotos. Además, la prematuridad de causa «electiva o por indicación médica» se establece como categoría previa e independiente y, por tanto, compatible con las otras causas consideradas.

Esta clasificación ha intentado superar algunos inconvenientes de la tradicional, que contempla 3 subtipos (médicamente indicado, RPM e idiopático). Esta propuesta resulta más informativa al recoger 7 grandes grupos de causas: inflamatorias (RPM y afines), vasculares (RCIU y afines), maternas locales, maternas generales, enfermedad fetal, PBF e idiopática; y, además, cualquier otra que se incorpore a la categoría de «causas asociadas», que es ilimitada.

Por otra parte, al situar la opción de parto por indicación médica al inicio, como categoría independiente, el algoritmo permite registrar esa información con independencia de la asignación de cualquiera de los otros grupos contemplados. De esta manera, se evita la ambigüedad que se puede producir en la práctica, por ejemplo, ante un caso de prematuridad que se inicie espontáneamente con dinámica uterina y que acabe en cesárea. Aparte de que conceptualmente, la dicotomía inducido-espontáneo ignora la posibilidad de que una parte de los inducidos podrían haber sido espontáneos de no ser por la intervención médica precoz.

Respecto al algoritmo diseñado para designar la causa principal, se optó por un formato de diagrama de flujo unidireccional de pasos sucesivos. Este diseño facilita la toma de decisiones unívocas, cierra la puerta a múltiples catalogaciones y prima los diagnósticos que los investigadores situaron en la parte superior del diagrama. En este sentido, el algoritmo penaliza la causa idiopática, que se reserva para aquellos casos en los que no se aprecia ninguna otra causa y, en cambio, favorece la atribución a RPM o a causa inflamatoria, precisamente cuando ésta es manifiesta. Con esto se favorece una posición pragmática que, a juicio de los investigadores, prima además la objetividad. Así, aunque la distinción entre la prematuridad espontánea y la causada por RPM resulte en ocasiones difícil (mientras la amniorexis cuando existe es observable), la causa idiopática, para ser coherentes con el significado de este término, queda reservada para los casos en que ningún otro motivo sea obvio.

Algunos autores destacan que cualquier clasificación puede depender, en última instancia, del momento del diagnóstico y del acceso a la atención médica, por lo que abogan por prescindir de cualquier intento de categorización<sup>10</sup>. No obstante, en la práctica, sin clasificación o con una limitada a muy pocas áreas, se pierde una información que no es recuperable, mientras que la que se consigue con su recogida sistemática (a partir de datos objetivos) es posteriormente agrupable y puede utilizarse en estudios epidemiológicos.

La clasificación y el algoritmo propuestos tienen algunas limitaciones. Por un lado, la que proviene de la dificultad real para conocer el origen exacto de la prematuridad en la mayor parte de los casos. Por otro lado, esta versión de

algoritmo ha excluido los neonatos resultantes de partos gemelares; esta simplificación, efectuada por motivos prácticos, podría superarse en esos casos al añadir la advertencia de que, ocasionalmente, la causa principal de uno puede ser precisamente el parto del otro.

En resumen, los datos de que se dispone en el período perinatal (a veces a la luz de la evolución neonatal inmediata) permiten catalogar las causas inmediatas de la prematuridad con mayor precisión que la clasificación habitual en 3 subtipos. La clasificación que se propone incluye esta información y facilita, mediante el algoritmo diseñado, su utilización por los clínicos en la práctica habitual. Los datos provenientes de su aplicación pueden proporcionar una buena base para estudiar la relación entre las causas de la prematuridad y la evolución perinatal, así como entre los factores de riesgo y las formas de presentación.

## Agradecimientos

A los profesionales del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona que participaron en las pruebas de las fases del diseño del algoritmo.

## Bibliografía

1. Indicadors de Salut Maternoinfantil a Catalunya. [citado 23 Nov 2008]. Disponible en: URL: <http://www.gencat.cat/salut/dep-salut/html/ca/dir2057/indica2006.pdf>
2. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: Recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol*. 2008;35:53-67.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
4. Papiernik E, Grangé G. Prenatal screening with evaluated high risk store. *J Perinat Med*. 1999;27:21-5.
5. Buekens P, Klebanoff M. Preterm birth research: From disillusion to the search for new mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15:159-61.
6. Losa EM, González E, González G. Factores de riesgo del parto pretérmino. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2006;49:57-65.
7. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2005. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1-23 [fe de erratas en *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1105].
8. Rush RW, Keirse MJ, Howat P, Baum JD, Anderson AB, Turnbull AC. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J*. 1976;2:965-8.
9. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004;329:675-8.
10. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology*. 1998;9:279-85.
11. Barros FC, Vélez Mdel P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1035-41.
12. Gjerdingen DK. Premature labor, Part I: Risk assessment, etiologic factors, and diagnosis. *J Am Board Fam Pract*. 1992; 5:495-509.
13. Lumley J. Defining the problem: The epidemiology of preterm birth. *BJOG*. 2003;110:3-7.

14. Savitz DA, Blakmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:467–71.
15. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003;110:30–3.
16. Klebanoff MA, Shiono PH. Top down, bottom up and inside out: Reflections on preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1995;9:125–9.
17. Pickett KE, Abrams B, Selvin S. Defining preterm delivery—the epidemiology of clinical presentation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14:305–8.
18. Menon R. Acta spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Obstet Gynecol Scand.* 2008;87: 590–600.
19. Main DM. The epidemiology of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1988;31:521–31.
20. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation?. *Obstet Gynecol.* 1991;77:343–7.
21. Blackmore-Prince C, Kieke Jr B, Kugaraj KA, Ferré C, Elam-Evans LD, Krulewitch CJ, et al. Racial differences in the patterns of singleton preterm delivery in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Matern Child Health J.* 1999;3:189–97.
22. Germain AM, Carvajal J, Sánchez M, Valenzuela GJ, Tsunekawa H, Chuaqui B. Preterm labor: Placental pathology and clinical correlation. *Obstet Gynecol.* 1999;94:284–9.
23. Schneider H, Naiem A, Malek A, Hänggi W. Etiologic classification of premature labor and its importance for prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994;54:12–9.
24. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002;360: 1489–97.
25. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005;112:1–3.