

Trabajo Fin de Máster

Modelo predictivo de parto prematuro basado en factores de riesgo

Máster en Biología y Tecnología de la Reproducción



Universidad de Oviedo

Junio 2016

Inés Abad Chamorro

Tutoras: Elena Díaz Rodríguez
S. Irene Díaz Rodríguez
Catalina Fernández-Plaza



Universidad de Oviedo

ELENA DÍAZ RODRÍGUEZ, Profesora Titular del Área de Fisiología del Departamento de Biología Funcional de la Universidad de Oviedo; **SUSANA IRENE DÍAZ RODRÍGUEZ**, Profesora Titular del Departamento de Informática de la Universidad de Oviedo y **CATALINA FERNÁNDEZ-PLAZA**, Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del HUCA y Profesora Asociada a la Universidad de Oviedo,

CERTIFICAN:

Que la alumna del Máster Universitario en Biología y Tecnología de la Reproducción de la Universidad de Oviedo Dña. **INÉS ABAD CHAMORRO** ha realizado bajo su supervisión el trabajo titulado “**MODELO PREDICTIVO DE PARTO PREMATURO BASADO EN FACTORES DE RIESGO**” y que reúne, a su juicio, las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Máster, y por ello autorizan la presentación del mismo.

Para que así conste donde convenga, firman la presente certificación en Oviedo a 6 de junio de 2016.

Fdo. Elena Díaz Rodriguez

Fdo. S. Irene Díaz Rodríguez

Fdo. Catalina Fdez-Plaza

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo final de Máster es fruto del estímulo y orientación de la profesora Elena Díaz Rodríguez, quien me ha conducido durante estos meses con un talante tranquilo y generoso, mostrando en todo momento una inmejorable disposición ante las dudas que me iban surgiendo. Mi más sincero agradecimiento por su dedicación y ayuda a lo largo de todo este tiempo, por confiar en mí más que yo misma, por cada palabra de apoyo y ánimo.

De igual forma me gustaría agradecer a Cati Fernández-Plaza, por su total disposición en todo momento durante mi estancia en el HUCA. Por su recibimiento, amabilidad y ayuda.

A Susana Díaz Rodríguez, por descubrirme un mundo nuevo, para mí tan desconocido, como es el de la inteligencia artificial. Por dedicarme su tiempo y sus conocimientos.

Gracias también a Helena y Beatriz, por esa tarde llena de estadísticas, datos y gráficas, y esas horas invertidas en el laboratorio, que con vosotras se han hecho más amenas.

Gracias a Fátima y Bea, por la gran amistad que nos une y por ser mi momento de desconexión durante estos últimos meses en Oviedo; a Shuyana, Javi y Sara, por nuestro continuo apoyo y automotivación en grupo, porque aún en la distancia hemos sabido mantenernos unidos. A los cinco, gracias por ser los mejores compañeros para esta gran aventura.

A Sofía, Eugenia, Sandra, Inés, Laura, Silvia y Cris, por ser mi apoyo constante, mis eternas amigas.

Y por último, y porque no podría finalizar los agradecimientos sin citarlos, a mis padres: Blanca y Carlos, y a mi hermano Alejandro, por su continuo respaldo desde la distancia, desde mi querida Zaragoza. Por confiar en mí en todo momento, porque sin ellos no habría llegado hasta aquí.

RESUMEN

Introducción: Se entiende como parto prematuro aquel que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación. Puede ser causado, principalmente, por una infección uterina, una rotura prematura de las membranas, una distensión uterina, o un reconocimiento inmunológico materno-fetal insuficiente. Hay toda una serie de factores de riesgo que se asocian epidemiológicamente con la prematuridad, por lo que su control o desaparición podrían disminuir la prevalencia de este hecho. El objetivo del presente estudio es diseñar un modelo matemático que permita detectar el riesgo de parto prematuro para poder actuar de modo preventivo. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de 481 nacimientos ocurridos entre el año 2015 y principios de 2016 en el Hospital Universitario Central de Asturias; de los cuales 257 fueron nacimientos pretérmino y 224 a término. Se llevó a cabo un análisis estadístico de los parámetros materno-fetales, recogidos a partir de las historias clínicas, y de los hábitos de sueño, conocidos gracias a la realización de una encuesta telefónica. A partir de las 223 pacientes más completas se realizó un modelo matemático aplicando el método de los árboles de decisión. **Resultados:** A partir del análisis de las variables se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la dilatación, peso estimado, peso al nacer, tipo de concepción, domicilio, gestación múltiple ($p=0.000$), rotura prematura de membranas ($p=0.001$), interrupciones del sueño ($p=0.021$) y primiparidad ($p=0.044$) entre prematuros y control. Además, se obtuvo una herramienta que permite predecir el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas. **Conclusiones:** Se ha diseñado el primer modelo matemático predictivo del riesgo de parto prematuro en gestantes, que permitirá actuar de manera preventiva para intentar reducir la incidencia de prematuridad en la sociedad actual.

Palabras clave: cronodisrupción, factores de riesgo, hábitos de sueño, inteligencia artificial, modelo matemático, parto prematuro, prematuridad, rotura prematura de membranas.

ABSTRACT

Background: Preterm delivery is the birth of a baby at less than 37 weeks gestational age. It is caused mainly by a uterine infection, premature rupture of membranes, uterine distension, or insufficient maternal-fetal immune recognition. There are some risk factors associated with prematurity, so their control or disappearance could reduce the prevalence of this fact. The aim of this study is to design a mathematical model to detect the risk of premature delivery to act preventively. **Methods:** An observational, retrospective and descriptive study was performed with 481 births that occurred between 2015 and early 2016 in the *Hospital Universitario Central de Asturias*; 257 preterm birth, and 224 to term. It was conducted a statistical analysis of maternal and fetal parameters collected from medical records, and of the sleep habits, known by a telephone survey. From the most complete patients (223), a mathematical model was made using the method of decision trees. **Results:** From the analysis of the variables, statistically significant differences were found between premature and control deliveries in dilatation, estimated weight, birth weight, type of conception, address, multiple gestation ($p=0.000$), premature rupture of membranes ($p=0.001$), sleep disturbances ($p=0.021$) and primiparity ($p=0.044$). In addition, a tool for predicting the risk of prematurity in pregnant women was obtained. **Conclusions:** The first mathematical model to predict the risk of preterm birth in pregnant women has been designed to take preventive action and reduce the incidence of prematurity in our society.

Keywords: chronodisruption, risk factors, sleep habits, artificial intelligence, mathematical model, preterm labor, prematurity, premature rupture of membranes.

ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AF:** Ácido fólico
- **APP:** Amenaza de parto pretérmino
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **BPEG:** Bajo peso para la edad gestacional
- **cm:** Centímetros
- **CRH:** Hormona liberadora de corticotropina
- **DG:** Diabetes gestacional
- **dl:** Decilitros
- **DPG:** Diabetes pregestacional
- **DSS:** Sistema de soporte de decisiones
- **EGB:** *Streptococcus agalactiae* del grupo B
- **FIV:** Fecundación *in vitro*
- **FUR:** Fecha de la última regla
- **g:** Gramos
- **Hb:** Hemoglobina
- **HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias
- **ICSI:** Inyección intracitoplásmica
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **Kg:** Kilogramos
- **m:** Metros
- **mm:** Milímetros
- **NSQ:** Núcleo supraquiasmático
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PP:** Parto prematuro/ parto pretérmino
- **PT:** Prematuro tardío
- **RCIU:** Retraso del crecimiento intrauterino
- **RN:** Recién nacidos
- **RPM:** Ruptura prematura de membranas
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SVM:** Máquinas de vectores de soporte
- **TN:** Translucencia nugal
- **TRA:** Técnicas de reproducción asistida

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO DE PARTO	1
1.2. PARTO PRETÉRMINO	2
1.3. PRINCIPALES CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO	3
1.3.1. INFECCIONES INTRAUTERINAS	4
1.3.2. RUPTURA ESPONTÁNEA PREMATURA DE MEMBRANAS	5
1.3.3. DISTENSIÓN UTERINA.....	6
1.3.4. RECONOCIMIENTO INMUNOLÓGICO MATERNO-FETAL INEFICIENTE	7
1.4. FACTORES DE RIESGO DEL PARTO PRETÉRMINO	8
1.4.1. EDAD MATERNA	8
1.4.2. ÍNDICE DE MASA CORPORAL	8
1.4.3. ANEMIA	9
1.4.4. ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO	9
1.4.5. DIABETES GESTACIONAL	10
1.4.6. TABACO	11
1.4.7. ALCOHOL	11
1.4.8. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL	12
1.4.9. NIVEL SOCIOECONÓMICO	12
1.4.10. ESTRÉS	13
1.4.11. GESTACIÓN MÚLTIPLE.....	13
1.4.12. CAMBIOS CERVICALES	14
1.4.13. RITMO DE MELATONINA y CRONODISRUPCIÓN	14
1.4.14. TRANSLUCENCIA NUCAL	18
1.4.15. SEXO DEL FETO	19
1.4.16. PESO ESTIMADO DEL FETO.....	19
1.4.17. PESO DEL FETO AL NACER	19
1.5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL	20
1.5.1. ÁRBOLES DE DECISIÓN	21
2. JUSTIFICACIÓN.....	22
3. HIPÓTESIS.....	22
4. OBJETIVOS	22
5. MATERIALES Y METODOLOGÍA	23

5.1. PACIENTES Y VARIABLES.....	23
5.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES.....	27
5.2.1. ESTADÍSTICA BÁSICA	27
5.2.2. MODELO MATEMÁTICO BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL	28
6. RESULTADOS	31
6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
6.2. MODELO MATEMÁTICO BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL	36
7. DISCUSIÓN.....	40
8. CONCLUSIONES	46
9. BIBLIOGRAFÍA.....	47
10. ANEXOS	54
10.1. ANEXO 1. Autorización del Comité de Ética de la Investigación del Ppado de Asturias.	54
10.2. ANEXO 2. Encuesta sobre los hábitos de sueño realizada a las pacientes.....	55

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	Página
Ilustración 1: Gen <i>Oxt</i> , localizado en el cromosoma 20 junto al gen <i>Vp</i> , gen de la vasopresina.	7
Ilustración 2: Efecto de la contaminación ambiental sobre el embarazo.	12
Ilustración 3: Genes reloj implicados en la producción de ritmos circadianos. Ciclo de retroalimentación negativa para la regulación.	16
Ilustración 4: Afectación de la disrupción del ritmo circadiano en múltiples órganos del sistema.	17
Ilustración 5: Ruta de afectación en la salud del trabajo a turnos.	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de obtención y distribución de pacientes para el estudio	23
Figura 2: Gráfico de comparación de la dilatación entre prematuros y control.	31
Figura 3: Gráfico de comparación del peso estimado y al nacer entre prematuros y control.	32
Figura 4: Gráfico de comparación de la primiparidad entre prematuros y control.	33
Figura 5: Gráfico de comparación de la gestación múltiple entre prematuros y control.	33
Figura 6: Gráfico de comparación de la RPM entre prematuros y control.	33
Figura 7: Gráfico de comparación del tipo de concepción entre prematuros y control.	34
Figura 8: Gráfico de comparación del domicilio entre prematuros y control.	34
Figura 9: Gráfico de comparación de las interrupciones entre prematuros y control.	35
Figura 10: Árbol de decisión final ofrecido por el algoritmo C5.0	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Análisis de las variables materno-fetales cuantitativas	31
Tabla 2: Análisis de las variables materno-fetales con valores de SI o NO	32
Tabla 3: Análisis de las variables materno-fetales de respuesta múltiple	34
Tabla 4: Análisis de las variables de la encuesta con valores de SI o NO	35
Tabla 5: Análisis de las variables de la encuesta de respuesta múltiple	36
Tabla 6: Distribución de todas las instancias comparando la clasificación con la realidad	36
Tabla 7: Variables de mayor importancia para la creación del árbol de decisión final	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE PARTO

El parto es un proceso fisiológico propio de los mamíferos, mediante el cual se expulsa el feto desde el interior de la cavidad uterina hacia el exterior del organismo materno. Se produce gracias a la aparición de las contracciones uterinas que de forma progresiva van aumentando en intensidad, frecuencia y duración hasta conseguir unas modificaciones en el cuello uterino que permiten la expulsión del feto a través del canal del parto [1].

El proceso del parto es un concepto dinámico, que comprende modificaciones morfológicas, estructurales y principalmente bioquímicas de la fibra uterina. Estos cambios se hacen más evidentes en la segunda mitad del embarazo y en especial en la última fase del mismo, formándose el denominado segmento inferior a nivel del istmo uterino, para facilitar la acomodación de la presentación y la maduración del cuello uterino, paso previo a la dilatación cervical.

Es imprescindible que, además de estas modificaciones, se inicien las contracciones uterinas. Sin esta actividad el parto no se produciría; por ello se acepta que el parto se inicia cuando existe una actividad uterina rítmica, progresiva y de cierta intensidad, con un mínimo de dos contracciones uterinas cada 10 minutos, con un cuello borrado en más del 50% de su trayecto y con 2 cm de dilatación en la nulípara y 3 cm en la multípara. En este momento se considera que ha comenzado el trabajo de parto [2].

La duración media de la gestación de la especie humana corresponde a 280 días, comenzados a contar a partir del primer día del último ciclo menstrual de la mujer, es decir, 40 semanas a partir de ese día concreto. Existe una variación aceptada como normal que corresponde a una desviación media de 14 días o, lo que es lo mismo, 2 semanas más o menos de estas 40. Este concepto de duración del embarazo normal se establece debido a que se ha comprobado que el parto que se produce en ese periodo de tiempo es el que menos riesgo presenta para el feto y recién nacido (RN). Por esta razón, el parto que se produce a partir de las 37 semanas cumplidas hasta la 42 se considera y denomina gestación "a término". Cuando se produce con anterioridad hablamos de

“parto pretérmino” y “recién nacido prematuro”, y cuando tiene lugar después de la semana 42, el parto es “postérmino” y el RN “posmaduro”.

El momento en que tiene lugar el parto no está influenciado sólo por el momento en que se produce la ovulación, sino que también influye el momento en que se ha producido la implantación, así como las razones individuales de cada paciente [2].

1.2. PARTO PRETÉRMINO

Desde el año 1972, se define el parto pretérmino (PP) como aquel que se produce antes de la semana 37 de gestación, o antes de los 259 días contados a partir del primer día de la última regla. Se acepta, por tanto, que la prematuridad está relacionada con el tiempo de gestación [3].

Existe un acuerdo internacional en la cuantificación del límite superior de la prematuridad, es decir, entre nacidos a término y los nacidos pretérmino; este límite se ha establecido en las 37 semanas de gestación. La variabilidad se sitúa en el límite inferior, es decir el límite entre el embrión no viable y el feto viable, o lo que es lo mismo, entre el aborto espontáneo y el nacido. De acuerdo a la OMS, se considera feto viable a partir de la semana 22 de gestación, pero este criterio no es homogéneo para todos los autores [4].

Según la maduración fetal en relación con las semanas de gestación, puede distinguirse entre prematuridad extrema (de 22 a 27 semanas de gestación), prematuridad moderada (de 28 a 31 semanas) y prematuridad leve (de 32 a 36,9 semanas de gestación). Sin embargo, estos límites no son consensuados ni hay ninguna agencia internacional que marque una pauta específica [5].

Recientemente, se ha definido a los prematuros tardíos (PT) como todo nacimiento producido entre las 34 y 36,9 semanas de edad gestacional. Los PT corresponden a un 9,1% del total de los nacimientos y un 71-79% del total de prematuros [6].

La introducción de la ecografía obstétrica permitió la datación objetiva de la gestación, mejorando así el cálculo de la prematuridad. Puesto que por ecografía se detectan con más precisión las ovulaciones tardías, los fetos presentan una edad gestacional menor que si solo se tuviese en cuenta la fecha de la última regla (FUR) [7].

Se denomina amenaza de parto pretérmino (APP) al inicio de contracciones uterinas regulares, dilatación y borramiento del cérvix entre las semanas 23 y 36 de la gestación. Entre el 27 y el 51,3% de las APP finalizan en un PP [8].

Parte de la prematuridad está directamente relacionada a una serie de factores de riesgo, estableciéndose en esos casos una prevalencia superior del problema. Sin embargo, la población ha realizado cambios en los últimos años, modificándose el patrón epidemiológico, lo que consecuentemente ha motivado una variación en las tasas de prematuridad subsidiaria. Uno de los ejemplos más relevantes ha sido el incremento de la tasa de embarazos procedentes de técnicas de reproducción asistida (TRA) o el incremento de la edad materna, que presentan una tasa de prematuridad y de otras anomalías fetales más alta que en la población normal [9].

En Estados Unidos, la tasa de PP es de un 12-13%; mientras que en Europa y otros países desarrollados es, generalmente, de un 5-9% [10].

1.3. PRINCIPALES CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO

Los mecanismos que regulan la quiescencia uterina a lo largo de la gestación así como los factores que determinan el inicio del parto aun no se conocen con exactitud. El trabajo de PP y el que se produce en embarazos de término son, en esencia, el mismo proceso, salvo por la edad gestacional en la que se desencadenan, y comparten una vía común. En esta vía común participan el aumento de la contractilidad miometrial, la maduración cervical y la activación de decidua y membranas.

Cada vez más se postula que la respuesta inflamatoria es de vital importancia en el desencadenamiento tanto del parto a término como del pretérmino; y que el hecho de que se mantenga la gestación depende, en gran medida, de las acciones antiinflamatorias de la progesterona.

Las vías patogénicas principales propuestas para explicar el PP comprenden fundamentalmente: la infección intrauterina, la ruptura prematura de membranas, la distensión excesiva del útero y anomalías en el reconocimiento materno-fetal [11].

1.3.1. INFECCIONES INTRAUTERINAS

Un proceso infeccioso es uno de los mecanismos que de forma más frecuente contribuyen al inicio de un PP [12]. Estudios epidemiológicos demuestran que la corioamnionitis es la causa del 25-40% de los PP [10].

Con este término se denomina a todas las infecciones inespecíficas de la cavidad amniótica, de los anexos fetales y, en ocasiones, del feto. La infección intraamniótica comprende la presencia en la cavidad amniótica de bacterias [2].

El diagnóstico se basa en un cultivo positivo del líquido amniótico y/o la imagen histológica placentaria de corioamnionitis aguda [13].

La relación entre el PP y la infección intrauterina es mayor cuanto menor son las semanas de gestación en el momento del parto. Así, a las 21-24 semanas de gestación, la mayoría de los casos de PP se asocian a infección, mientras que tan solo se asocian a esta causa el 10% de los que ocurren a las 35-36 semanas [14].

La cavidad amniótica es por definición estéril, sin embargo, en el 15% de las pacientes a las que se les practica una cesárea electiva a término se detecta la presencia de algún microorganismo a nivel del corion y membranas amnióticas. Con métodos sofisticados, como técnicas de hibridación in situ contra regiones de ADN específicas de organismos bacterianos, se ha descrito que en el 70% de estas pacientes se detecta la presencia de bacterias. Estos hallazgos sugieren que la presencia de bacterias *per se* no justificaría el desencadenamiento del PP, sino que la respuesta inmune influye en este proceso fisiopatológico [15].

En esta vía fisiopatológica es determinante la activación del sistema inmune. El reconocimiento de la presencia de microorganismos provoca la liberación de citoquinas inflamatorias. A su vez, las endotoxinas bacterianas y las citoquinas pro-inflamatorias estimulan la producción de prostaglandinas, enzimas de degradación de la matriz extracelular y otros mediadores inflamatorios. Las prostaglandinas estimulan la contractibilidad uterina, y la degradación de la matriz extracelular debilita las membranas y es causa de su rotura prematura [16].

En un principio, la infección amniótica se asoció a la rotura prematura de las membranas (RPM), que permitía el ascenso a través de la vagina y el cérvix de los gérmenes patógenos [4].

Posteriormente, se observó que la infección amniótica no sólo se presentaba en las gestantes con rotura de membranas (a término o pretérmino), sino que ésta también podía ocurrir en gestantes con membranas íntegras [2].

1.3.2. RUPTURA ESPONTÁNEA PREMATURA DE MEMBRANAS

La RPM es quizá la patología más asociada al PP y a complicaciones neonatales, sobre todo cuando hay complicaciones infecciosas [17]. Se ha encontrado que, además de por infección intrauterina, la incidencia de RPM es mayor en las mujeres colonizadas con *Streptococcus agalactiae* del grupo B (EGB), clamidia y tricomonas a nivel de la zona cervicovaginal [4].

Se considera que se ha producido una RPM cuando ésta sucede antes del inicio del trabajo de parto, independientemente del momento de la gestación. Además, tiene que transcurrir un lapso de tiempo entre la rotura de las membranas y el inicio de las contracciones del parto, que varía entre un mínimo de 1 a 12 horas y se denomina periodo de latencia [18].

Atendiendo a las semanas de gestación, es posible establecer una división según cuando tenga lugar la rotura. Se distingue entre RPM pretérmino si ocurre antes de las 37 semanas de gestación y RPM a término si tiene lugar por encima de las 36,9 semanas de gestación [2].

La RPM es uno de los problemas obstétricos con mayor repercusión en la morbimortalidad neonatal y materna, sobre todo cuando ésta ocurre en gestación pretérmino. Esto es debido a que en aproximadamente el 50% de estas gestantes se iniciará el trabajo de parto a las 48 horas de suceder la rotura [19].

El riesgo de que se produzca una RPM depende de la resistencia de las membranas amnióticas a posibles daños entre los que destacan, de manera más importante, los infecciosos y los incrementos en la presión intrauterina [4].

Sin embargo, es frecuente que se produzca la RPM y no se detecte ninguna de las situaciones mencionadas anteriormente, por lo que se han realizado estudios poblacionales para detectar características que se asocian a las mujeres que presentan una RPM; entre las que destacan la anemia, el nivel socioeconómico y la historia obstétrica previa.

- Anemia: se han estudiado diversos factores en la nutrición de la gestante que pueden estar asociados a una mayor frecuencia de RPM. Comparando mujeres con RPM pretérmino frente a un grupo control de gestantes sanas, se observaron valores de hemoglobina significativamente inferiores en el grupo con RPM pretérmino [20].

- Nivel socioeconómico: se ha detectado que mujeres con un nivel socioeconómico bajo tienen un riesgo incrementado de presentar una RPM pretérmino [21].

- Historia obstétrica previa: es el factor de riesgo que más influye en la aparición de una RPM. En una población de gestantes con feto único se ha calculado que el antecedente de haber presentado una RPM pretérmino en una gestación previa incrementa veinte veces el riesgo de padecer una RPM en una siguiente gestación y cuatro veces el riesgo de presentar un PP. También un periodo intergenésico corto puede incrementar el riesgo de que se produzca una RPM, muy probablemente ligado a los factores de riesgo comentados anteriormente, como la anemia y el bajo nivel socioeconómico [22].

Otros factores implicados son las metrorragias durante la gestación, la multiparidad, la raza, la edad avanzada, la pielonefritis crónica y los tactos vaginales repetidos [2].

1.3.3. DISTENSIÓN UTERINA

Las pacientes con anomalías de los conductos de Müller, polihidramnios y embarazos múltiples corren mayor riesgo de trabajo de parto y PP espontáneo. La presión intraamniótica permanece relativamente estable durante el embarazo a pesar del crecimiento del feto y la placenta. Esto es así gracias a algunos factores como la progesterona y los relajantes miométriales endógenos como el óxido nítrico [11].

Durante el embarazo, la progesterona inhibe la expresión del gen *Oxt* (Ilustración 1) que codifica para la oxitocina, proteína asociada con las contracciones inducidas por el estiramiento [23]. El efecto del estiramiento aumenta durante el final del embarazo y es máximo durante el trabajo de parto como consecuencia de la reducción relativa del crecimiento uterino en relación con el crecimiento fetal, y la reducción de las concentraciones circulantes y locales de progesterona [11].

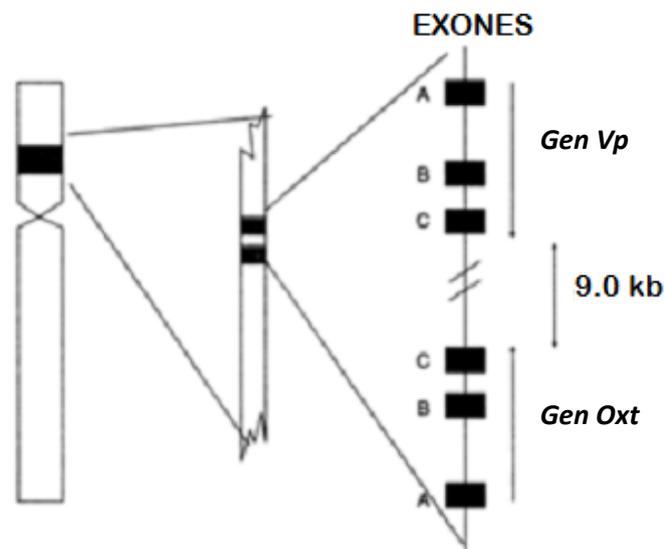


Ilustración 1: *Gen Oxt*, localizado en el cromosoma 20 junto al gen *Vp*, gen de la vasopresina. Ambos son idénticos, salvo que sus tres exones muestran una transcripción inversa. Modificado de Botella y Tresguerres, 1996 [24].

1.3.4. RECONOCIMIENTO INMUNOLÓGICO MATERNO-FETAL INEFICIENTE

La unidad fetoplacentaria se considera el “injerto” más exitoso de la naturaleza. Los inmunólogos especializados en reproducción sugirieron que las anomalías en el reconocimiento y la adaptación a un conjunto de antígenos extraños (fetales) pueden representar un mecanismo patogénico responsable de las pérdidas recurrentes de embarazos, el retardo del crecimiento intrauterino y la preeclampsia [25].

Las enfermedades producidas por la activación de la respuesta inmunitaria de la rama efectora materna desempeñan un papel importante en la fisiopatología del trabajo de PP [11].

1.4. FACTORES DE RIESGO DEL PARTO PRETÉRMINO

Hay toda una serie de factores que se asocian epidemiológicamente con el PP, por lo que su desaparición o su control podrían disminuir la prevalencia de la prematuridad [26].

Mejorando los estilos de vida y el estado de salud de las mujeres en edad fértil se favorece que estén en mejores condiciones, tanto para lograr una gestación como para que ésta se lleve a cabo en las mejores condiciones. En esta etapa, la prevención primaria tiene especial relevancia. Por otro lado, los factores identificados durante el embarazo requerirán medidas de prevención secundaria o terciaria a fin de paliar y disminuir sus efectos [11].

1.4.1. EDAD MATERNA

Se ha observado que la edad materna tiene una asociación estadísticamente significativa con la APP y el PP. Las gestantes con una edad inferior a 20 años, y especialmente las madres adolescentes, tienen mayor riesgo de presentar un PP. Se cree que la edad en las gestantes adolescentes no es un factor independiente, sino que se asocia a otras características de la gestante, como el nivel social, el estilo de vida, etc. [27].

También las gestantes mayores de 35 años presentan una mayor tasa de riesgo de PP, pero esto se produce en la mayoría de los casos por indicaciones médicas debido a problemas médicos que presenta la gestante [28].

1.4.2. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El peso al comienzo de la gestación es un dato útil para valorar la ganancia ponderal que se produce a lo largo del embarazo. Se recomienda utilizar el índice de masa corporal o IMC ($\text{peso [Kg]}/\text{talla}^2 [\text{m}]$). Se considera que existe obesidad cuando el IMC es superior a 30 y delgadez cuando es inferior a 18,5 [29].

La ganancia de peso materno durante el embarazo es una variable muy fácil de controlar a lo largo de la gestación. Se considera que un aumento de peso de 11,5 a 16 Kg en la mujer con una nutrición normal es adecuado para asegurar el crecimiento y

desarrollo fetal y para que retorne a su peso previo al embarazo al finalizar el periodo de la lactancia [30].

Se ha comprobado que mujeres embarazadas obesas presentan un riesgo de 2,5 a 4,5 veces más alto que las mujeres de peso normal de presentar resultados adversos del embarazo como el PP [31].

1.4.3. ANEMIA

La anemia es la complicación médica más frecuente del embarazo. Su causa más habitual es la deficiencia de hierro. Para poder detectar la anemia durante la gestación, se realiza un análisis de hemoglobina (Hb) en el primer trimestre. Un nivel de Hb inferior a 11 g/dl indica anemia en la paciente embarazada [4].

Aquellas mujeres con anemia moderada a severa (Hb < 9,5 g/dl) a las 12 semanas de gestación presentan un incremento del riesgo de PP [32].

La anemia materna detectada en el tercer trimestre no se suele asociar con el PP porque generalmente refleja la expansión normal de volumen plasmático materno [33].

1.4.4. ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico (AF) es una vitamina soluble en agua que pertenece al grupo B [34].

Hay varias hipótesis que vinculan al AF con la prevención del PP. La administración de AF durante la periconcepción podría influir en el desarrollo placentario, regulando la secreción de las metaloproteinasas de la matriz [35]. Además, el estado de los micronutrientes en el momento de la implantación y los niveles de homocisteína podrían presentar un papel importante en los procesos de inflamación [36], y se sabe que el PP es a menudo causado por inflamación e infecciones intrauterinas [12].

Dado que se recomienda la administración de AF durante el embarazo a la mayoría de pacientes, hay investigaciones que se centran en conocer si el uso de mayores dosis conduce a una mejora de los resultados, tales como la prevención del PP [37].

Algunos estudios observacionales [38] han mostrado que, en comparación con la suplementación de bajas dosis estándar, el AF adicional puede prolongar la gestación, especialmente si se administra antes de la concepción.

Sin embargo, por el momento no se han encontrado evidencias de que la suplementación con AF durante el embarazo esté asociada a la prevención del PP, por lo que su administración no puede recomendarse, actualmente, como método de prevención [34].

De cualquier manera, esta vitamina se sigue dando en embarazadas, ya que su suplementación diaria es la intervención más importante para reducir el riesgo de defectos en el tubo neural, a partir del que se origina el sistema nervioso central del feto [37].

1.4.5. DIABETES GESTACIONAL

La diabetes es la enfermedad o complicación metabólica que con mayor frecuencia se asocia al embarazo. Se trata de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono [39], y se distinguen principalmente dos tipos: diabetes pregestacional (DPG) y diabetes gestacional (DG). La DPG ya existe y es conocida cuando la mujer se queda embarazada, o se conoce en la primera mitad del embarazo. A su vez se divide en diabetes tipo 1 y tipo 2; sin embargo, la DG se detecta por primera vez durante el embarazo, normalmente en la segunda mitad de éste [40].

Se ha observado que la incidencia de PP en mujeres con DPG triplica la de la población de mujeres gestantes que no la padecen [41].

El embarazo se considera un ambiente diabetógeno en el que se produce resistencia a la insulina y un consecuente aumento de su secreción [42]. Esta resistencia periférica a la insulina y el aumento de su secreción por las células β del páncreas están fundamentalmente inducidos por un aumento en la producción de hormonas, como los estrógenos y progesterona al comienzo del embarazo, y de cortisol, lactógeno placentario humano y prolactina a lo largo de la gestación [43].

El diagnóstico de la DG se apoya en el test de tolerancia acortado propuesto por O'Sullivan [44], que consiste en la administración de 50g de glucosa por vía oral, y en la determinación de la glucemia una hora después de la toma. Se acepta como positiva una cifra de glucemia igual o superior a 140mg/dl. A pacientes que dan positivo en esta prueba se les hace una segunda prueba de Tolerancia a la Glucosa con 100g de glucosa

tras 12h de ayuno. Aquellas que dan positivo en esta segunda prueba se considera que padecen DG [40].

1.4.6. TABACO

El tabaquismo materno es la causa evitable más importante de bajo peso al nacer y de muerte perinatal; aumenta el riesgo de aborto espontáneo, reduce el crecimiento postnatal y se asocia con el síndrome de muerte súbita del lactante [45].

Este tóxico multiplica por 2 el riesgo relativo de PP. Durante el embarazo afecta al desarrollo fetal dando lugar a un mayor índice de prematuridad [46].

El tabaco ha mostrado tener una relación dependiente de la dosis con la APP, de manera que las gestantes, cuanto más fuman, más riesgo tienen de presentar un PP. De ahí la importancia de que la mujer deje de fumar durante el embarazo, y si no lo consigue, que por lo menos reduzca significativamente el número de cigarrillos que consume; ya que fumar más de 10 cigarrillos al día aumenta el riesgo de PP y bajo peso al nacer [47]. Se defiende, por tanto, que el riesgo entre el tabaco y la prematuridad está en relación directa con el número de cigarrillos durante la gestación y no tanto con el tabaquismo anterior [48].

La exposición al humo del feto podría estar implicada en los mecanismos que subyacen a la asociación entre bajo peso al nacer y las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la diabetes tipo 2 [49].

1.4.7. ALCOHOL

El consumo materno de alcohol durante el embarazo se asocia con el síndrome fetal de abuso del alcohol (anomalías craneofaciales, retraso del crecimiento prenatal y postnatal y defectos del sistema nervioso), malformaciones fetales y un amplio espectro de alteraciones en la conducta del niño, desde hiperactividad hasta retraso mental. La intensidad con que el feto se afecta está relacionada con la cantidad de alcohol consumida [2].

El alcohol atraviesa fácilmente la placenta y llega rápidamente a la circulación fetal. En el hígado inmaduro del feto, el alcohol se metaboliza más lentamente que en el adulto, por lo que las concentraciones de alcohol a nivel fetal pueden ser más elevadas

que en la madre y mantenerse elevadas durante más tiempo que en la sangre materna. Los efectos adversos del consumo importante de alcohol durante la gestación son el riesgo de bajo peso al nacer y de PP [46].

1.4.8. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Los niveles excesivos de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono en el ambiente se han asociado recientemente con la prematuridad (Ilustración 2). Se ha estimado que el riesgo de PP se incrementa en un 25% para aquellas gestantes expuestas a un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de dióxido de nitrógeno durante el primer trimestre de gestación [11].

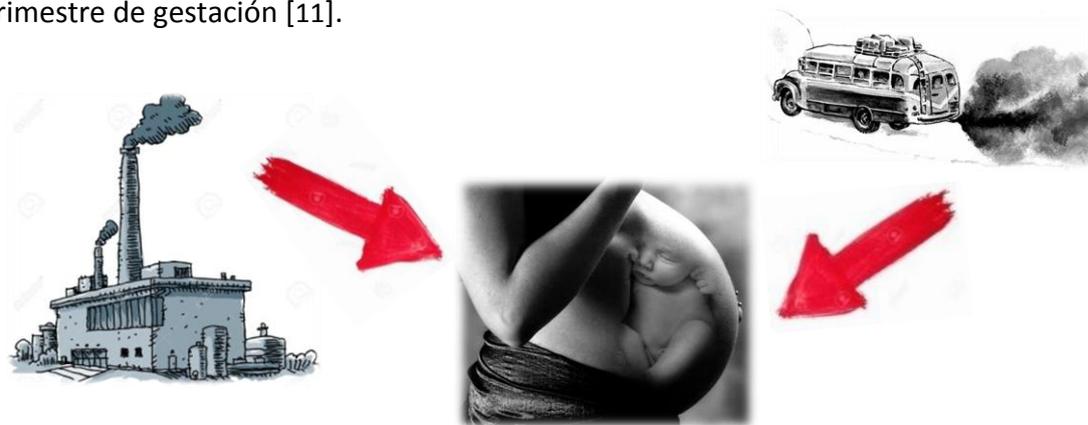


Ilustración 2: Efecto de la contaminación ambiental sobre el embarazo.

1.4.9. NIVEL SOCIOECONÓMICO

Determinados grupos vulnerables y/o ciertos colectivos, pueden estar sometidos a situaciones de estrés crónico y desigualdad social [11].

Las diferencias sociales es uno de los factores tradicionales más estudiados. Una situación social desfavorecida puede suponer unos factores estresantes crónicos, que unidos a unos factores psicológicos adversos pueden provocar respuestas hormonales y comportamientos poco saludables, así como un mal cuidado del embarazo. Dicho conjunto de circunstancias facilitarían el desencadenamiento en un PP. Las mujeres con un nivel socioeconómico desfavorecido tienen el doble de riesgo de prematuridad [50].

1.4.10. ESTRÉS

Existe evidencia de que el estrés materno y fetal activa las células en la placenta, decidua y las membranas fetales para producir la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH puede incrementar la producción local de prostaglandinas, que inician las contracciones del parto. Mientras que unos autores [51] no encuentran una relación significativa entre el estrés materno, los niveles de CRH y cortisol y el PP; otros afirman que el estrés aumenta el riesgo de PP, por lo que es de vital importancia identificarlo y aliviar la exposición a este estrés durante el embarazo para disminuir la tasa de nacimientos prematuros [52].

1.4.11. GESTACIÓN MÚLTIPLE

La exploración ecográfica del primer trimestre permite conocer el número de fetos de la gestación [53]. España tiene un número de embarazos múltiples superior al del resto de países de la Unión Europea. Una de las causas parece ser el aumento de la edad media de las madres españolas, ya que las mujeres mayores de 30 años tienen más probabilidades de tener un parto múltiple [11].

Por otro lado, el incremento de las TRA ha aumentado la incidencia de gestación múltiple [54], siendo actualmente la principal causa de este fenómeno. En la naturaleza sólo el 2% de los embarazos son múltiples, mientras que en los embarazos logrados mediante reproducción asistida, el porcentaje de múltiples alcanza el 24%. Este incremento a su vez ha aumentado la tasa de PP [11].

El mecanismo de PP en gestaciones múltiples podría estar relacionado con la sobredistensión uterina, el incremento de volumen intrauterino, o con complicaciones relacionadas, como la incompetencia cervical. Sin embargo, existen también diversas causas relacionadas con el ambiente endocrino producido por la superovulación o la gestación múltiple. Éstas producen un incremento proporcional de los niveles de estrógenos, progesterona y esteroides sexuales comparados con las gestaciones únicas. El incremento de producción de esteroides en gestaciones múltiples podría desempeñar un papel en el inicio de PP [4].

1.4.12. CAMBIOS CERVICALES

Los cambios cervicales son la base del diagnóstico clínico de la APP. Se valoran la dilatación, borramiento, posición y consistencia del cuello. Se considera que existen cambios cervicales que pueden conducir al parto cuando existen un borramiento cervical superior o igual al 80%, y una dilatación cervical igual o superior a 2 cm [11].

La longitud cervical disminuye progresivamente durante la gestación, observándose una dispersión creciente de los diferentes valores con el avance del embarazo, especialmente en el tercer trimestre. La medición de la longitud cervical ecográfica es objetiva, con una mínima variabilidad interobservador, poco invasiva y más precisa que el tacto vaginal. Por estas razones, se elige esta técnica para la predicción del PP, ya que se ha observado que el riesgo de prematuridad es inversamente proporcional a la longitud cervical [55].

1.4.13. RITMO DE MELATONINA y CRONODISRUPCIÓN

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal y secretada de forma rítmica. Es uno de los ritmos circadianos más claros. Participa en muchas funciones; es el principal cronobiótico, regulando por tanto los ritmos circadianos, entre ellos el ritmo sueño/vigilia. Por otro lado, es un importante antioxidante y, en consecuencia, anticancerígeno [56].

La melatonina parece estar implicada en el resultado normal del embarazo, afectando a la calidad de los ovocitos y al parto. Sus concentraciones nocturnas durante el embarazo aumentan a partir de las 24 semanas de gestación, con niveles significativamente más altos después de las 32 semanas [57].

Las concentraciones de melatonina en suero muestran cambios tanto en los embarazos fisiológicos como en los patológicos en comparación con las pacientes control no embarazadas [58]. La amplitud del pico de melatonina nocturna aumenta al final del embarazo de tal manera que, a corto plazo, los niveles nocturnos de melatonina son más altos que los medidos en cualquier otro momento. Inmediatamente después del parto, los niveles de melatonina nocturna en la madre se restauran, volviendo a los valores típicos de los de las mujeres no embarazadas [59].

Además, también se encuentran diferencias en los niveles de melatonina durante el día entre mujeres con gestación simple y gestación múltiple, siendo el nivel en suero de las primeras más bajo [57].

La investigación muestra el importante papel que juega en el embarazo y el parto. La melatonina es fundamental para el desarrollo y función normal de la placenta, ya que el paso de melatonina materna a través de ésta expone al feto a un ritmo diario de esta hormona, con concentraciones bajas durante el día y altas durante la noche. De esta manera, la melatonina materna se ve involucrada en la inducción de la ritmicidad circadiana de los órganos fetales [60].

Los ritmos circadianos (del latín *circa*, que significa “alrededor de” y *dies*, “día”) son procesos biológicos que se repiten en ciclos de veinticuatro horas. Este tipo de ritmo es muy frecuente en los sistemas biológicos como la variación de presión arterial, los procesos metabólicos, la secreción hormonal, o el ciclo sueño/vigilia [61].

Los organismos unicelulares presentan ritmicidad circadiana, pero los organismos multicelulares disponen de osciladores individuales que deben estar coordinados. El reloj maestro en las especies animales que poseen sistema nervioso central (SNC) complejo es el núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalámico [62]. El NSQ se sincroniza con factores ambientales, principalmente el ciclo de luz/oscuridad.

Las características fundamentales del reloj circadiano son: el carácter endógeno de los ritmos, es decir, su funcionamiento depende de un reloj interno, no de las oscilaciones ambientales; la capacidad de sincronización a condiciones ambientales rítmicas periódicas, que permite a los organismos modificar su ritmo endógeno para estar en fase con el medio externo; y la capacidad de compensar los cambios físico-químicos del organismo para permanecer constantes [63].

Diversos estudios realizados en *Drosophila* permitieron caracterizar mutaciones que demostraron la expresión de genes implicados en la generación y mantenimiento de estos ritmos circadianos; se conocen como “genes reloj”. Hasta el momento se han descrito, al menos, 9 genes reloj en mamíferos: *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock*, *Bmal1*, *Rev-Erb* y *Ckle*.

El reloj molecular se compone de tres sistemas de expresión genética acoplados: un conjunto de genes que actúan como elementos positivos (*Clock* y *Bmal1*); otro conjunto que actúan como elementos negativos (*Cry* y *Per*), y un sistema de otros genes que participan en la regulación de los ritmos y que están controlados por el reloj (*Rev-Erb* y *Ckle*) [64].

El sistema de oscilaciones circadianas básicamente actúa y se regula mediante un ciclo de retroalimentación negativa en el que los componentes positivos promueven la síntesis de los componentes negativos que, al acumularse, reprimen su propia síntesis (Ilustración 3) [65].

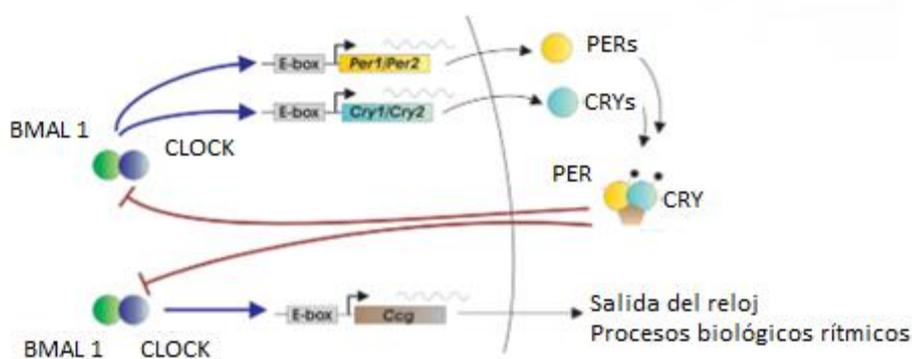


Ilustración 3: Genes reloj implicados en la producción de ritmos circadianos. Ciclo de retroalimentación negativa para la regulación. Modificado de Ko y Takahashi, 2006 [65].

El mantenimiento de un ciclo regular de luz/oscuridad y sueño/vigilia es importante para estabilizar los ritmos circadianos generados por el NSQ materno [66].

La cronodisrupción se define como la alteración relevante del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos y conductuales [67]. La incidencia de cierta intensidad de luz durante la noche provoca una supresión endógena de los niveles de melatonina producidos [66]. De esta manera, la cronodisrupción altera los ritmos circadianos maternos, modificando el ciclo de melatonina. Esto muestra consecuencias negativas para la maduración del feto, pudiendo conducir a problemas psicológicos y de comportamiento en el RN [68].

La supresión del ritmo circadiano de melatonina en plasma, debida a la exposición a la luz continua durante la segunda mitad de la gestación, muestra varios efectos sobre el

desarrollo fetal, como el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Esto puede deberse a que un bajo nivel de melatonina afecta al nivel de expresión del ARNm de los genes reloj, además de modificar y reducir el ritmo de la corticosterona [57].

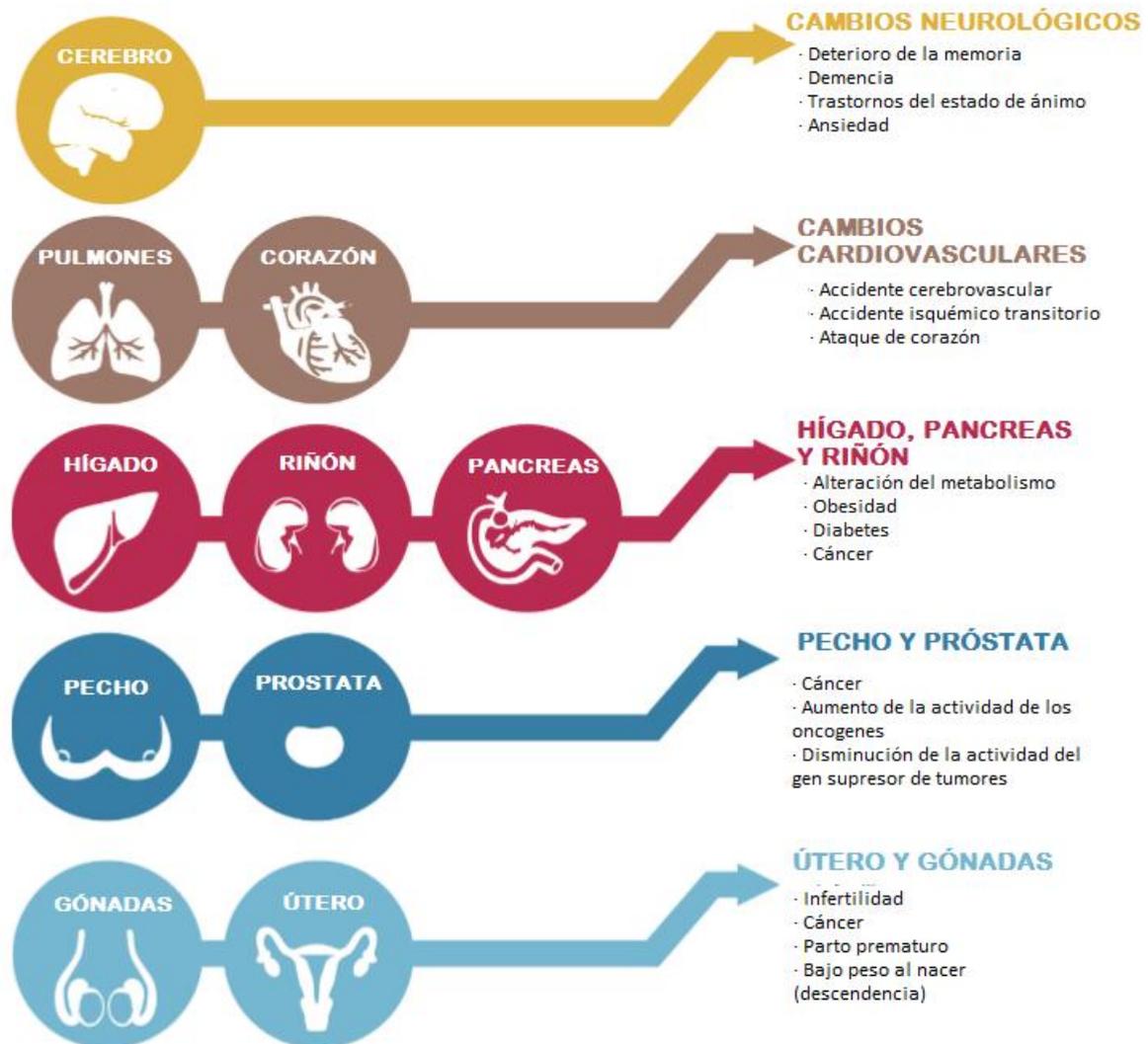


Ilustración 4: La disrupción del ritmo circadiano afecta a múltiples órganos del sistema. El diagrama muestra ejemplos de cómo afecta esta disrupción negativamente sobre el cerebro, y los aparatos digestivo, cardiovascular y reproductivo. Podemos observar que en este último puede afectar causando parto prematuro. Modificado de Zelinski et al., 2014 [69].

El entorno de trabajo también afecta a los resultados del embarazo. Los trabajos a turnos son una de las causas más comunes de la desincronización del reloj biológico. Los trabajadores realizan su actividad laboral fuera de las horas “normales”, provocando que

el reloj circadiano se encuentre activo en su periodo de descanso. Esto supone alteraciones en los ciclos de sueño/vigilia y acarrea un estado de fatiga, cansancio, irritabilidad y mayor predisposición a padecer enfermedades [70] (Ilustración 5). Un trabajo a turnos se asocia con un alto riesgo de prematuridad, de bajo peso al nacer o de aborto espontáneo; esto es así porque en estas mujeres el ritmo circadiano de la melatonina sufre modificaciones [71].

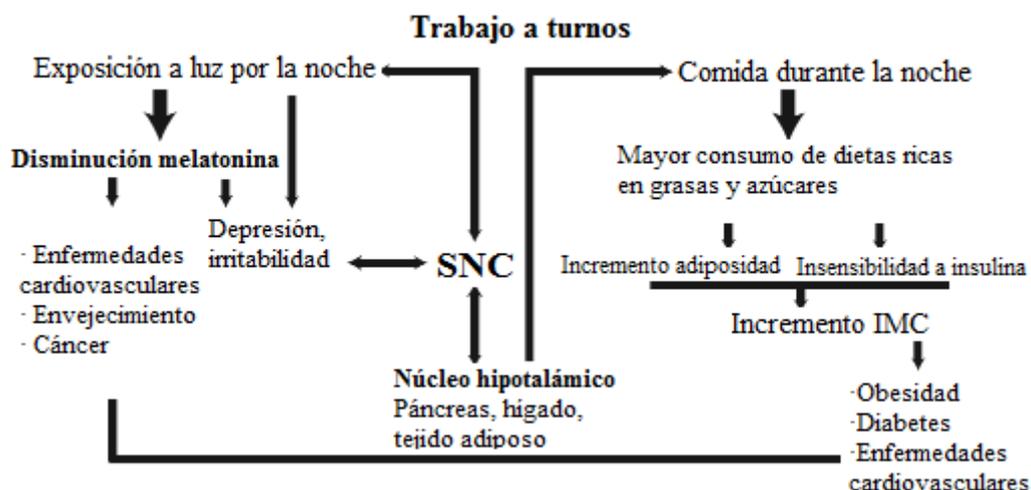


Ilustración 5: Ruta de afectación en la salud del trabajo a turnos. Modificado de Zelinski et al., 2014 [69].

Por tanto, para optimizar los ritmos circadianos normales y prevenir las perturbaciones del ciclo de melatonina durante el embarazo, debe evitarse el trabajo a turnos y la exposición a la luz brillante durante la noche, especialmente durante el último trimestre del embarazo [66].

Por otro lado, se ha observado que la melatonina parece ayudar, junto con la oxitocina, en la coordinación de las células musculares del útero durante el parto para intensificar la fuerza contráctil [72]; por tanto, la inhibición de melatonina repercute en una disminución de la intensidad de las contracciones uterinas [66].

1.4.14. TRANSLUCENCIA NUCAL

La medida de la translucencia nucal (TN) se realiza en la exploración ecográfica del primer trimestre, y puede favorecer la detección precoz de malformaciones fetales no sospechadas [73].

La exploración ultrasónica entre las semanas 10 y 13,9 permite cuantificar el riesgo de Síndrome de Down y de otras anomalías cromosómicas midiendo la TN. El aumento de ésta se asocia con las trisomías 21, 18 y 13, así como con otras anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas y síndromes genéticos. La combinación de la TN con el cribado bioquímico mejora la tasa de detección y se recomienda como programa de cribado [74].

1.4.15. SEXO DEL FETO

En el primer trimestre de la gestación, casi siempre es posible identificar el sexo fetal [75].

En algunos estudios [76] se ha demostrado un aumento de la incidencia de PP entre los varones, ya que la histología placentaria asociada a varones pretérmino mostró mayor número de signos de inflamación crónica que los asociados a las niñas pretérmino. Hipotéticamente esto podría representar una reacción materna inmune al tejido fetal, que fuese más prominente cuando el feto es varón [77, 78].

1.4.16. PESO ESTIMADO DEL FETO

Durante la ecografía del tercer trimestre es posible hacer una estimación aproximada del peso del feto. El cálculo o estimación del peso fetal en obstetricia es muy importante porque permite evaluar el tamaño fetal, estado nutricional del feto, trastornos del crecimiento, etc. Además, en determinados casos es de vital importancia para proyectar a la posible vía del parto [79].

El crecimiento fetal restringido está asociado con un mayor riesgo de PP espontáneo e inducido [11].

1.4.17. PESO DEL FETO AL NACER

La OMS define como bebés con “bajo peso al nacer” a aquellos bebés cuyo peso al nacer es menor de 2500 gramos (g), independientemente del tiempo de duración de la gestación [80].

Los neonatos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) son generalmente producto del RCIU y tienen una tasa de mortalidad perinatal 8 veces mayor y un riesgo de

asfixia intraparto 7 veces más grande que los RN con peso adecuado para su edad gestacional [81].

En un estudio se ha observado que la asociación entre el peso al nacer y la edad materna es estadísticamente significativa; siendo menor el peso del hijo entre mujeres menores de 25 años. Además, también se observó la significativa relación del peso en el nacimiento con la paridad. En este caso, los niños presentaban menor peso al nacer en los dos extremos, en madres primíparas y grandes multíparas (más de 4 partos) [82].

Los RN de prematuridad extrema y de muy bajo peso al nacer que sobreviven, presentan un mayor riesgo de retraso en el desarrollo psicomotor y de trastornos neurológicos durante la infancia [83].

1.5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La inteligencia artificial se ha utilizado ampliamente en distintos campos científicos, como la ingeniería, la química, la geología y la medicina. A menudo se utiliza esta disciplina para diseñar sistemas expertos que ayuden a los médicos a superar ciertos problemas de tareas de clasificación, que de otra manera habrían sido referidos a un especialista del área médica en particular [84].

Son múltiples los autores que han hecho uso de la inteligencia artificial para diseñar estos sistemas expertos de diagnóstico médico. Yan et al. construyeron un sistema de soporte de decisiones (DSS) basado en máquinas de vectores de soporte (SVM) para la predicción de la intubación traqueal [85]. Por otro lado, también se han realizado sistemas mediante el uso de redes neuronales artificiales y SVM para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata [86], o del cáncer de mama [87].

Los árboles de decisión son el método de inteligencia artificial más eficaz y utilizado para la clasificación y representación de los datos. Muchos algoritmos, tales como ID3 o sus evoluciones C4.5 primero, y C5.0 después, se han ideado para la construcción de estos árboles de decisión [88]. Consisten en un diagrama de flujo con estructura de árbol, donde cada nodo denota una prueba en un atributo y cada rama representa un resultado de la prueba [89].

1.5.1. ÁRBOLES DE DECISIÓN

Son técnicas que construyen un árbol de decisión o de clasificación, a partir de un conjunto de ejemplos. De entre todos los métodos existentes, son la familia de métodos desarrollados por Ross Quinlan los más eficientes. El funcionamiento básico de estos métodos (C5.0, C4.5 e ID3) se basan en una construcción por niveles, de modo que inicialmente se selecciona la variable más informativa para la clasificación en dos subgrupos [90]. Esa variable será la raíz del árbol. Posteriormente los ejemplos se dividen según los valores que tome la variable raíz y el proceso se repite de forma recursiva hasta que se cumpla una determinada condición de parada [89].

La variable seleccionada en cada momento se basa en el criterio de la ganancia de información (diferencia de entropía), siendo elegida la de mayor ganancia de todas para tomar la decisión [88]. Las diferencias entre los algoritmos ID3, C4.5 y C5.0 residen en el tipo de datos con el que puede trabajar uno u otro, en los mecanismos de poda o en cuestiones de eficiencia, siendo ID3 el primero y más limitado, C4.5 la evolución de ID3 y C5.0 la evolución de C4.5.

2. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años ha incrementado notablemente el número de partos prematuros que tienen lugar en los hospitales de nuestro país.

Son muchos los factores de riesgo que podrían afectar al parto prematuro y que, por tanto, serían útiles como predictivos de este acontecimiento no deseado.

Hay evidencias de que se han desarrollado modelos matemáticos en las diferentes áreas de las ciencias biosanitarias, pero aún no se ha descrito ninguno que permita la predicción y ayude a la prevención de los casos de prematuridad.

Por ello llevamos a cabo este estudio, para encontrar los principales parámetros que afectan a este hecho y, gracias a la inteligencia artificial, poder crear un modelo matemático que sirva como herramienta para, en su mayor medida, predecir el parto pretérmino.

3. HIPÓTESIS

El parto prematuro es predecible utilizando modelos matemáticos basados en factores de riesgo.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Diseñar un modelo matemático como instrumento que permita detectar el riesgo de parto prematuro, siendo extremadamente útil para seleccionar a las pacientes con mayor probabilidad de padecerlo e intentar actuar de modo preventivo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Recoger variables consideradas como factor de riesgo o relacionadas con el parto prematuro.
2. Analizar las variables sociodemográficas, obstétricas y del recién nacido en busca de posibles factores de riesgo que afecten al parto prematuro.
3. Comprobar si la incidencia de luz durante la noche, provocando cronodisrupción, afecta a la gestación aumentando las probabilidades de provocar un parto prematuro.

5. MATERIALES Y METODOLOGÍA

5.1. PACIENTES Y VARIABLES

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de todos los nacimientos prematuros ocurridos en el año 2015 y principios del 2016 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se eliminaron del estudio aquellos partos que dieron lugar a un feto muerto, evitando así un sesgo importante.

Se recogieron, del libro de registro de partos del HUCA, todos los PP ocurridos desde el 1 de enero del año 2015 hasta el 10 de mayo del 2016 y, posteriormente, se seleccionaron como control cada uno de los partos a término ocurridos el mismo día y justo antes de cada caso prematuro.

De esta manera, se obtuvieron 481 nacimientos, de los cuales 257 fueron nacimientos pretérmino de entre 24,3 y 36,9 semanas y 224 partos a término de entre 37 y 42,3 semanas (Figura 1).

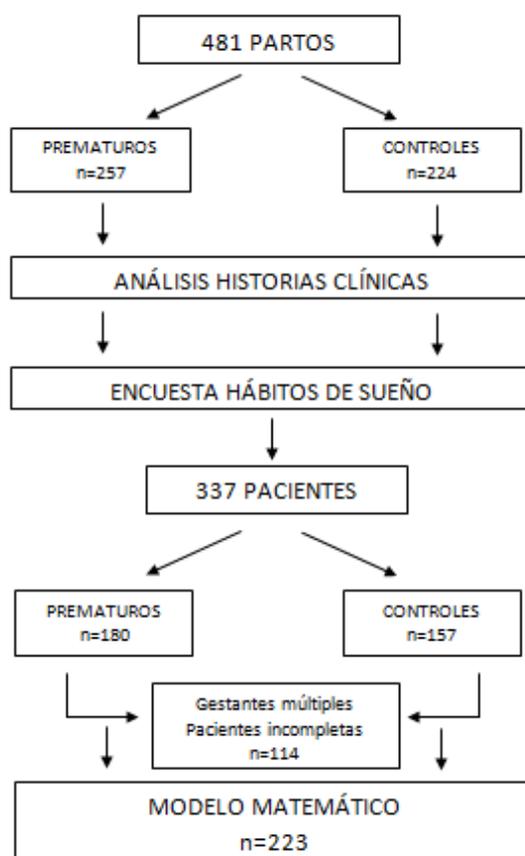


Figura 1. Esquema de obtención y distribución de pacientes para el estudio.

En ambos grupos, prematuros y control, se analizó un grupo de variables, clasificadas en dos tipos:

❖ **MATERNO-FETALES:**

• Maternas:

- Edad (años).
- IMC (Kg/m²).
- Lugar de domicilio (concejo). Se realiza una clasificación, distinguiendo entre URBANO, grupo en el que se engloban los concejos de Oviedo, Gijón y Avilés, además de casos puntuales como Valencia, Madrid y León; y RURAL, en el que se clasifican el resto de concejos de la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias.

- Antecedentes obstétricos: gestaciones y partos.

- Tipo de concepción. Diferenciando entre ESPONTÁNEA o NO ESPONTÁNEA.

Esta última hace referencia a concepciones por inseminación, fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplásmica (ICSI); en resumen, a aquellas ocurridas gracias a las TRA.

- Peso al inicio de la gestación y su variación a lo largo de ésta (Kg).

- Gestación múltiple.

- Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol.

- Portadora de *Streptococcus agalactiae* de grupo B (EGB).

- Administración de ácido fólico durante la gestación.

- Test O'Sullivan normal.

- Nivel de hemoglobina del primer trimestre (g/dl).

- Dilatación del cérvix (cm).

- Ruptura prematura de membranas.

- Mes de acontecimiento del parto. Se distingue entre DÍAS LARGOS, grupo en el que se clasifican los partos ocurridos entre los meses de abril y septiembre, ambos incluidos; y DÍAS CORTOS, que refleja el total de partos ocurridos entre octubre y marzo.

• Fetales:

- Translucencia nucal analizada en el primer trimestre (mm).

- Sexo.

- Peso estimado en el tercer trimestre (g).

- Peso al nacer (g).

Todas estas variables materno-fetales se clasificaron en tres grupos principales para llevar a cabo el estudio:

- Variables cuantitativas: edad, IMC, peso al inicio de la gestación, variación de peso a lo largo de la gestación, nivel de hemoglobina, dilatación del cérvix, translucencia nugal, peso fetal estimado y peso al nacer.
- Variables cualitativas con valores de SI o NO: antecedentes obstétricos (primigestante y primiparidad), gestación múltiple, hábitos tóxicos (tabaquismo y alcoholismo), portadora de EGB, administración de ácido fólico, test O'Sullivan normal y ruptura prematura de membranas.
- Variables cualitativas de respuesta múltiple: lugar de domicilio, tipo de concepción, mes de acontecimiento del parto y sexo fetal.

Para obtener esta información se accedió a las historias clínicas de todas las pacientes a través de la plataforma *Millenium* del HUCA. Se solicitó libre acceso a esta plataforma desde un ordenador instalado en el hospital, para así poder recopilar toda la información detallada.

Dado que las historias clínicas de las pacientes no estaban totalmente completas, cabe destacar que hay ciertas variables de las que no se pudo obtener toda la información requerida.

❖ HÁBITOS DE SUEÑO

Se realizó una encuesta telefónica a todas estas mujeres para poder obtener información sobre sus hábitos de sueño y poder analizar así la posible influencia de la luz sobre el riesgo de PP. Para ello fue necesario pedir un permiso al Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, de manera que se autorizase la utilización de los teléfonos de las pacientes para llevar a cabo este estudio.

Una vez obtenido el permiso (Anexo 1), se procedió a realizar la encuesta (Anexo 2), siendo respondida por un total de 337 pacientes, 180 con PP y 157 con parto a término (Figura 1).

A partir de esta encuesta se obtuvieron otras variables. A continuación se explica el significado de cada variable de acuerdo a las distintas preguntas reflejadas en la encuesta.

- LUZ VENTANA: Evalúa si durante la noche entraba algo de luz o claridad a través de la ventana.
- DISPOSIT (L-V): Hace referencia al uso de algún dispositivo electrónico antes de dormir y con las luces ya apagadas los días entre semana (de lunes a viernes). En caso de que la contestación sea afirmativa, se concreta el tiempo de uso (horas).
- DISPOSIT (S-D): Hace referencia al uso de algún dispositivo electrónico antes de dormir y con las luces ya apagadas el fin de semana (sábado y domingo). En caso de que la contestación sea afirmativa, se concreta el tiempo de uso (horas).
- INTERRUPCIONES: Evalúa si la noche se ve interrumpida con despertares, y en caso de ser afirmativo si se enciende alguna luz.
- LUZ MEDIANOCHE: Hace referencia a la posibilidad de que haya alguna luz o televisión encendida en la habitación o cerca durante la medianoche.
- MEDIA ENTRESEMANA: Hace referencia al número de horas que duerme cada paciente de media entre semana (de lunes a viernes).
- MEDIA FINDES: Hace referencia al número de horas que duerme cada paciente de media los fines de semana (sábado y domingo).
- CLARIDAD: Evalúa el nivel de claridad que presenta la habitación durante la noche, diferenciándose distintos niveles:
 - NIVEL 1: La habitación se encuentra totalmente a oscuras, no puede verse nada.
 - NIVEL 2: Puede ver sus manos.
 - NIVEL 3: Puede ver hasta el final de la cama.
 - NIVEL 4: Puede ver a través de la habitación.
- HORA ENTRESEMANA: Hace referencia a la hora a la que se acuesta la paciente los días entre semana (de lunes a viernes). Diferenciándose tres categorías:
 - ANTES 23: Se acuesta antes de las 11 de la noche.
 - 23-00: Se acuesta entre las 11 y las 12 de la noche.
 - DESPUES 00: Se acuesta pasada la medianoche.
- HORA FINDES: Hace referencia a la hora a la que se acuesta la paciente los fines de semana (sábado y domingo). Diferenciándose tres categorías:
 - ANTES 23: Se acuesta antes de las 11 de la noche.

- 23-00: Se acuesta entre las 11 y las 12 de la noche.
- DESPUES 00: Se acuesta pasada la medianoche.
- TRABAJO: Evalúa el trabajo que tiene la paciente durante el embarazo. Se diferencian tres casos:
 - NO: No trabaja durante el embarazo.
 - NO TURNOS: Trabaja con un horario que no es de turnos (jornada completa, jornada partida,..)
 - A TURNOS: Trabaja con un horario a turnos.
- CAMBIO HÁBITOS: Diferencia entre mujeres que han notado cambio en sus hábitos de sueño durante el embarazo con respecto a antes de estar embarazadas, ya sea un cambio en el número de horas, en la profundidad del sueño o en la iluminación de la habitación, de aquellas que duermen igual que siempre.

Todas estas variables de la encuesta se clasificaron en dos grupos para su posterior tratamiento:

- Variables con respuesta de SI o NO: Luz ventana, Disposit (L-V), Disposit (S-D), Interrupciones, Luz medianoche y Cambio de hábitos.
- Variables de respuesta múltiple: Media entresemana, Media findes, Claridad, Hora entresemana, Hora findes, y Trabajo.

5.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

5.2.1. ESTADÍSTICA BÁSICA

Con toda la información obtenida de las variables se llevó a cabo un análisis estadístico diferenciando y comparando entre los casos prematuros y los controles.

Como ya mencionamos anteriormente, se disponía de dos clases diferenciadas de variables:

- ❖ Variables cuantitativas: edad e IMC materno, peso al inicio de la gestación y variación a lo largo de ésta, nivel de Hb, dilatación del cérvix, TN, peso estimado y peso al nacer.
- ❖ Variables cualitativas: domicilio, antecedentes obstétricos, tipo de concepción, gestación múltiple, hábitos tóxicos, portadora de EGB, administración de AF, test O'Sullivan normal, RPM, mes de acontecimiento del parto, sexo fetal, y hábitos del sueño.

Las variables cuantitativas fueron tratadas con el programa SPSS; se realizó una distribución t de Student, previamente comprobada la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas, sin embargo, se trataron con otro test. En el mismo programa SPSS y, a partir de una tabla de contingencia, se realizó el contraste de independencia Chi-cuadrado.

Ambos análisis (t de Student y Chi-cuadrado) defienden una hipótesis nula que afirma que no existen diferencias significativas entre las variables observadas. Esta hipótesis se rechaza en caso de que la p-valor sea menor de 0,05.

Por tanto, si:

- p-valor $>0,05$: Se acepta la hipótesis nula y, por tanto, no existen diferencias significativas entre las variables.
- p-valor $<0,05$: Se rechaza la hipótesis nula, lo que supone que sí existen diferencias significativas entre las variables estudiadas.

5.2.2. MODELO MATEMÁTICO BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Una vez realizado el estudio estadístico, se procedió a la realización del modelo matemático. Para este proceso tan solo se contó con un total de 223 pacientes. La selección se realizó a partir de las 337 pacientes que habían contestado a la encuesta (Figura 1).

Se eliminaron del estudio todos los casos de embarazo múltiple, ya que el alto porcentaje de éstos en el grupo de prematuros hacía que la única variable que les afectase fuera la de embarazo múltiple y, por tanto, no se ajustaban al modelo. Además se eliminaron aquellas pacientes de las que no se disponía de un número mínimo de variables, de manera que el modelo matemático pudiese llegar a ser fiable.

Para realizar el sistema capaz de predecir el riesgo de padecer un PP se seleccionó la variable de mayor relevancia, en este caso la prematuridad, y se clasificaron las mujeres en función de las características que hacen este riesgo mayor o menor.

La clasificación se trata de la tarea de tipo predictivo más común en la minería de datos y, dada la naturaleza del problema que se va a afrontar en este proyecto, es la adecuada para solucionarlo.

Para esta tarea, las instancias (pacientes) se organizaron en formato tabular donde cada columna pertenecía a una clase (variable - factor de riesgo).

El objetivo era encontrar una función denominada “clasificador” con la que, partiendo del valor de las variables independientes de una instancia, se determinase cuál era el valor de la clase. Para conseguirlo se podían aplicar un gran abanico de técnicas o algoritmos. En concreto para este caso se aplicó el método de árboles de decisión.

Los árboles de decisión son un método de aprendizaje automático sencillo y comprensible, ya que se basan en un conjunto de reglas organizadas en una estructura jerárquica con forma de árbol.

Por tanto, para evaluar una nueva instancia (paciente), bastaría con ir recorriendo el árbol desde la raíz comprobando el resultado de las distintas reglas (valores que toman las variables), hasta llegar a un nodo hoja en el que se encontraría la clase predicha para dicha instancia (prematuro o no prematuro).

Existen gran cantidad de algoritmos para la construcción de árboles de decisión, siguiendo todos ellos una estrategia voraz, eligiendo en cada momento cómo particionar el conjunto de datos por el atributo que consigue una separación mayor de los ejemplos en función de su clase. Una de las métricas utilizadas para esta tarea es la ganancia de información.

En concreto, para el problema que se plantea en este proyecto, se utilizó el algoritmo C5.0. Este algoritmo utiliza una estrategia “divide y vencerás” en la que, en cada nodo, elige el atributo que maximice la ganancia de información (diferencia de entropía) para dividir el conjunto de datos y, por tanto, los subconjuntos obtenidos sean los más puros posibles.

Uno de los principales problemas de los árboles de decisión es el sobreajuste que se produce cuando el modelo tiende a ajustarse demasiado al conjunto de entrenamiento; si esto ocurre, disminuirá la precisión del clasificador de cara a situaciones nuevas.

Para solucionarlo, este algoritmo utiliza un mecanismo de post-poda en el que transforma el árbol en una serie de reglas lógicas y trata de ir eliminando antecedentes de las reglas para comprobar si el error se mejora o no.

Las principales diferencias con respecto a su algoritmo anterior (C4.5) podrían resumirse en:

- Mayor eficacia tanto temporal como espacial.
- Obtención de árboles de menor tamaño.
- Soporte para ponderación de errores.
- Adición de nuevas opciones como el “winnowing” o el “boosting”, que mejoran la eficiencia del clasificador.

Una vez obtenidos los resultados generados por el algoritmo, se evaluaron de acuerdo con las medidas de evaluación de sensibilidad y especificidad; y se diseñó el árbol de decisión creado a partir de las variables de mayor importancia. La sensibilidad y la especificidad son dos enfoques para cuantificar la capacidad diagnóstica de la prueba, y se calcularon junto con un porcentaje de acierto.

La sensibilidad se define como la proporción de pacientes con una enfermedad (en este caso prematuridad) que son clasificados por el sistema como positivos (el sistema afirma que son prematuros). Es la proporción de verdaderos positivos que son correctamente identificados por la prueba.

La especificidad es, por otro lado, la proporción de pacientes que no padecen la enfermedad (en este caso pacientes control) y que resultan como negativos en el test (el sistema dice que no son prematuros). Es la proporción de verdaderos negativos que son correctamente identificados por la prueba.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos respecto al análisis de las variables cuantitativas se muestran en la Tabla 1, que recoge los valores mínimos y máximos así como las medias y medianas de todos estos parámetros.

Variables cuantitativas	PREMATUROS (n=257)					CONTROLES (n=224)				
	Mín.	Media±ESM	Mediana	Máx.	N/A	Mín.	Media±ESM	Mediana	Máx.	N/A
Edad (años)	14	32,8±0,4	34	46	0	17	32,8±0,4	34	43	0
IMC (Kg)	19,29	28,8±0,3	27,9	47	40	18,9	28,9±0,4	27,8	68,4	43
Peso al inicio de la gestación (Kg)	42	65,9±1,2	63,3	120,4	118	45,4	65,1±1	62,1	114	56
Variación de peso (Kg)	-3	3,2±0,8	2	13	228	-3	3,8±0,7	2,4	26	163
Nivel de Hb (g/dl)	7,7	12,7±0,1	12,8	15,2	97	9,8	12,8±0,1	12,8	14,9	48
Dilatación (cm)	0	2,4±0,2*	2	10	116	0	3,3±0,1	3	10	18
TN (mm)	0,8	1,5±0,3	1,5	2,5	98	0,7	1,6±0,4	1,5	6,7	40
Peso estimado (g)	484	1902±36,8*	2004,5	3535	46	1887	3042±38,2	3030	4410	5
Peso al nacer (g)	500	2089±40*	2222,5	3600	1	1040	2652±40,8	2480	4325	7

Tabla 1. Recoge las variables cuantitativas. Se analizan el mínimo (Mín.), media±ESM (error estándar de la media), mediana y máximo (Máx.) de todas estas variables. La columna N/A refleja el número de pacientes de las que no se disponía de información. *: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

Cabe destacar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias recogidas de los casos prematuros y de los controles de las variables de dilatación del cérvix (Figura 2), peso estimado en el tercer trimestre y peso al nacer (Figura 3); siendo todas ellas menores en el caso de PP.

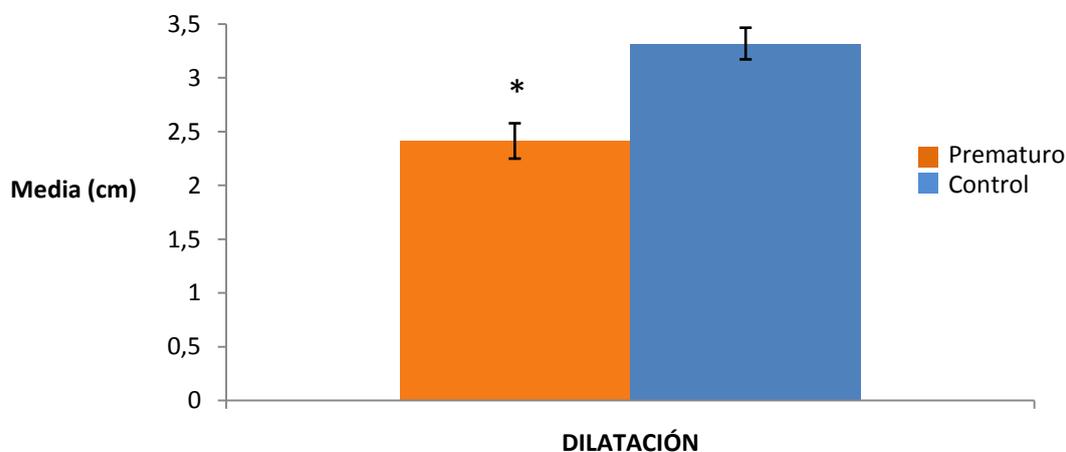


Figura 2. Gráfico de comparación de la dilatación entre los casos prematuros y los casos control.

*: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

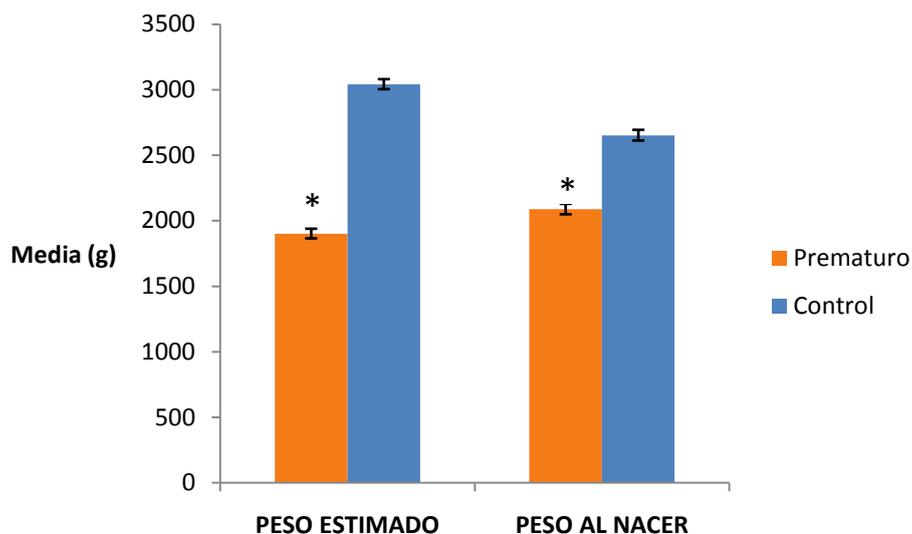


Figura 3. Gráfico de comparación del peso estimado y al nacer entre los casos prematuros y los casos control. *: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

Los resultados obtenidos tras el análisis estadístico de las variables materno-fetales cualitativas se muestran en dos tablas en función de los valores que toman (Tabla 2 y Tabla 3).

Variables (SI/NO)	PREMATUROS (n=257)			CONTROLES (n=224)		
	% SI	% NO	%N/A	% SI	% NO	%N/A
Primigestante	48,6	49,8	1,6	45,1	54	0,9
Primiparidad*	74,7	23,7	1,6	67	32,1	0,9
Gestación múltiple*	27,6	72,4	0	0,9	99,1	0
Tabaquismo	15,6	79,4	5	12,5	84,4	3,1
Alcoholismo	2,4	92,2	5,4	1,3	95,1	3,6
Portadora EGB	6,6	39,3	54,1	15,2	80,3	4,5
Administración AF	65,8	1,1	33,1	80,4	0,8	18,8
Test O'Sullivan normal	43,2	8,6	48,2	50,9	6,7	42,4
RPM*	42,8	57,2	0	28,6	71,4	0

Tabla 2. Recoge las variables materno-fetales cuyos valores solo pueden ser SI o NO. Se muestran los resultados en forma de porcentaje. La columna N/A refleja el porcentaje de pacientes de las que no se disponía de información. *: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en caso de que el parto fuese el primero (primiparidad), en caso de gestación múltiple, y de RPM.

Se observó que la primiparidad tenía una mayor relación con la prematuridad; es decir, había más casos prematuros que controles de mujeres primíparas (74,7 frente a

67%) (Figura 4). Por otro lado, se observó que el porcentaje de gestación múltiple era mucho mayor en los casos prematuros (27,6 frente a 0,9%) (Figura 5). Lo mismo ocurrió con la RPM, que en el grupo de los casos prematuros tiene lugar prácticamente en la mitad de las pacientes, mientras que en los controles no alcanza el 30% (Figura 6).

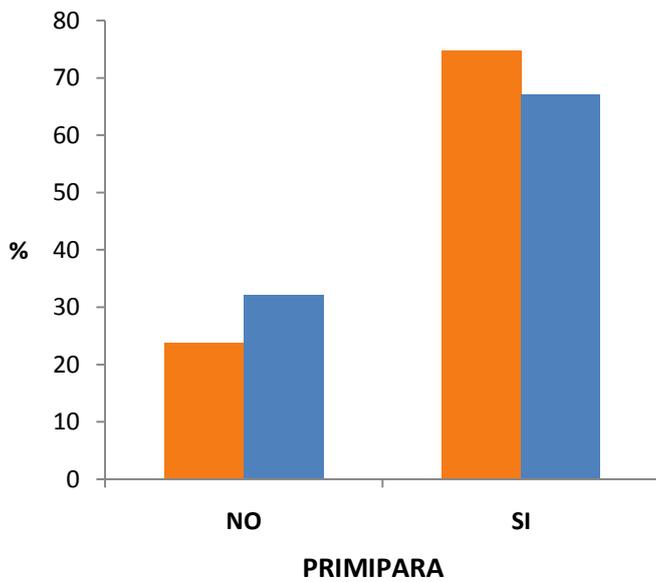


Figura 4. Gráfico de comparación de la primiparidad entre los casos prematuros y los casos control.

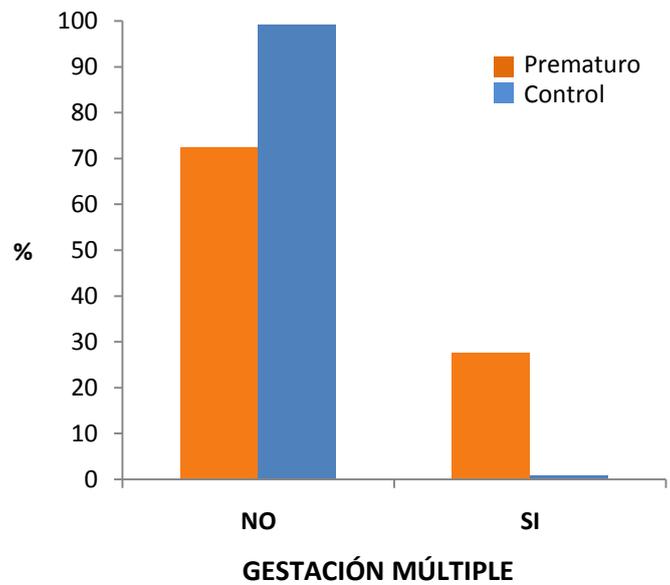


Figura 5. Gráfico de comparación de la gestación múltiple entre los casos prematuros y los casos control.

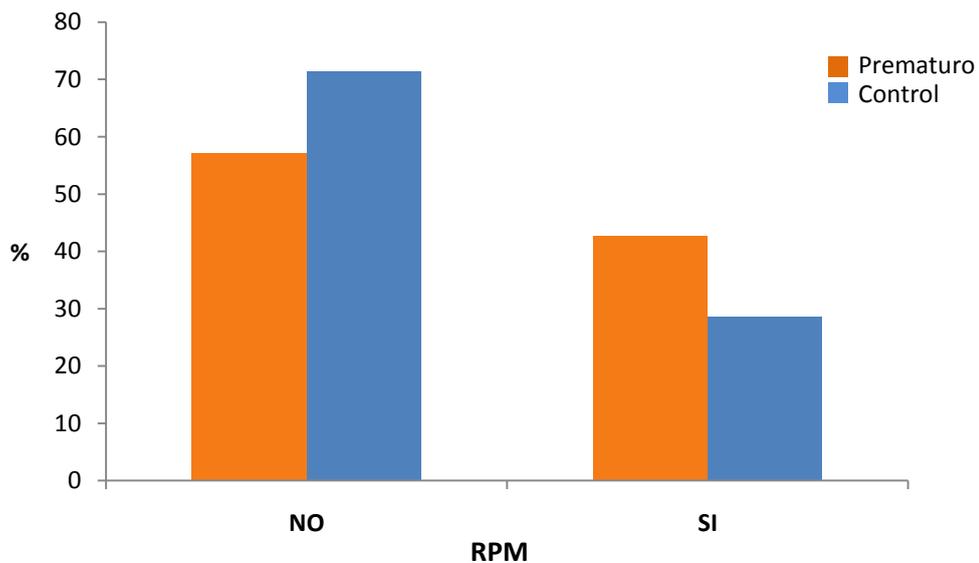


Figura 6. Gráfico de comparación entre la RPM de los casos prematuros y los casos control.

Variables (Respuesta múltiple)	% CLASES					
	PREMATUROS (n=257)			CONTROLES (n=224)		
Mes de parto	DÍAS CORTOS	DÍAS LARGOS	N/A	DÍAS CORTOS	DÍAS LARGOS	N/A
	59,5	40,5	0	59,4	40,6	0
Tipo de concepción*	ESPONTÁNEOS	NO ESPONTÁNEOS	N/A	ESPONTÁNEOS	NO ESPONTÁNEOS	N/A
	71,6	12,8	15,6	92,4	4	3,6
Sexo del feto	MUJER	VARÓN	N/A	MUJER	VARÓN	N/A
	47,9	52,1	0	48,3	51,7	0
Lugar domicilio*	URBANO	RURAL	N/A	URBANO	RURAL	N/A
	51,4	48,6	0	70,5	29,5	0

Tabla 3. Recoge las variables materno-fetales de respuesta múltiple. Se muestran los resultados en forma de porcentaje. La columna N/A refleja el porcentaje de pacientes de las que no se disponía de información. *: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

Tras el análisis realizado por Chi-cuadrado se obtiene que existen diferencias estadísticamente significativas en el tipo de concepción y en el domicilio entre los dos grupos; siendo mayor la prematuridad con respecto al control en aquellos casos de concepción no espontánea (Figura 7) y en el ambiente rural (Figura 8).

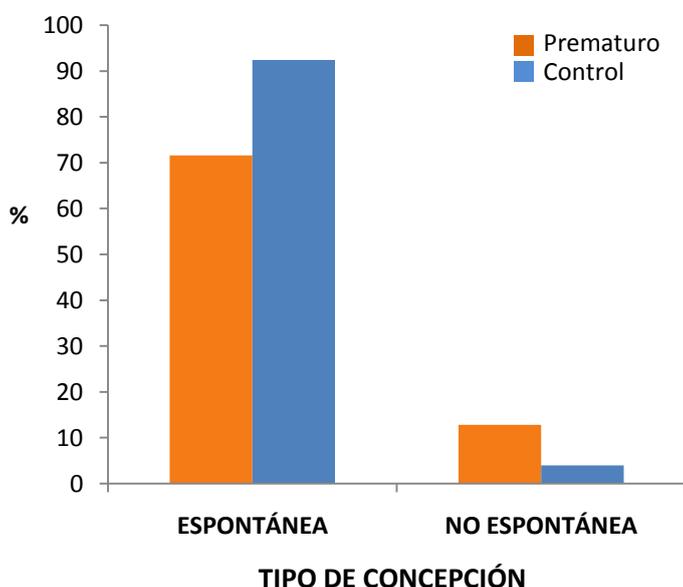


Figura 7. Gráfico de comparación del tipo de concepción entre los casos prematuros y los casos control.

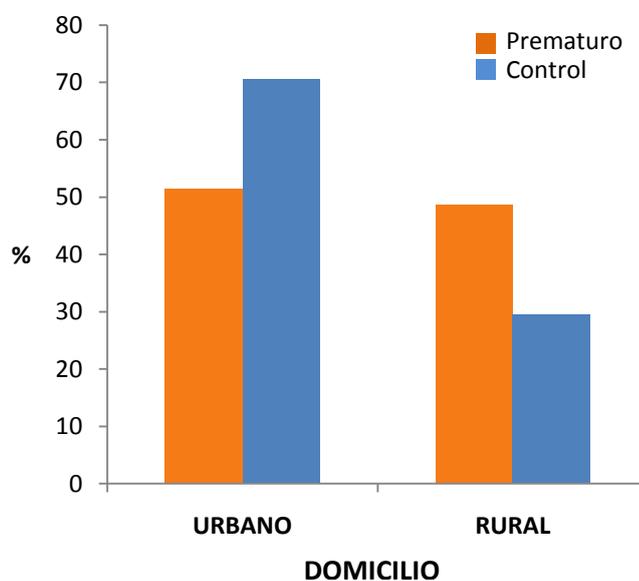


Figura 8. Gráfico de comparación del domicilio entre los casos prematuros y los casos control.

Los resultados de las variables de hábitos de sueño se muestran en la Tabla 4 y la Tabla 5.

Una vez realizado el análisis estadístico por Chi-cuadrado, únicamente obtenemos diferencias estadísticamente significativas en la variable “Interrupciones” entre casos prematuros y control; y observamos que la prematuridad es mayor en caso de que se den interrupciones del sueño en la noche de la paciente embarazada y ésta encienda la luz (Figura 9).

Variables encuesta	% PREMATUROS (n=180)			% CONTROLES (n=157)		
	SI	NO		SI	NO	
Luz ventana	24,4	75,6		28,7	71,3	
Luz medianoche	30,6	69,4		26,1	73,9	
Cambio de hábitos	65,6	34,4		59,2	40,8	
Disposit (L-V)	<1 hora	1-2 horas	>3 horas	<1 hora	1-2 horas	>3 horas
	45,6	8,9	1,1	41,4	13,4	0,6
Disposit (S-D)	<1 hora	1-2 horas	>3 horas	<1 hora	1-2 horas	>3 horas
	43,3	10,6	1,1	41,4	13,4	0,6
Interrupciones	CON LUZ	SIN LUZ		CON LUZ	SIN LUZ	
	55*	23,3*	21,7	40,7*	35,1*	24,2
Trabajo	A TURNOS	NO TURNOS		A TURNOS	NO TURNOS	
	15,6	50,6	33,9	10,8	61,8	27,4

Tabla 4. Recoge las variables de la encuesta cuyos valores podían ser SI o NO; y en el caso de ser afirmativo se valoran las distintas opciones. Los resultados se muestran en forma de porcentaje. *: $p < 0,05$ prematuros vs. control.

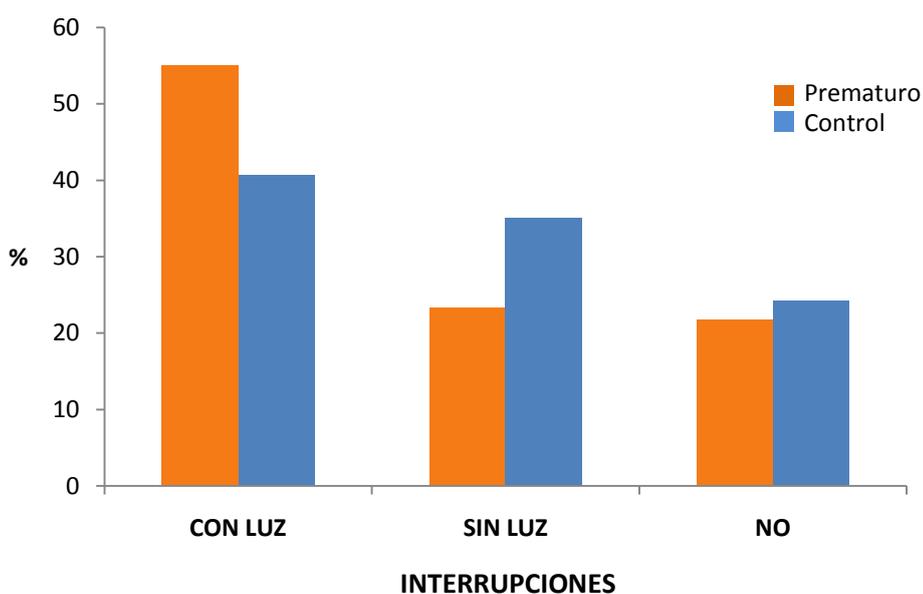


Figura 9. Gráfico de comparación de las interrupciones nocturnas entre los casos prematuros y los casos control.

Variables encuesta	% CLASES							
	PREMATUROS (n=180)				CONTROLES (n=157)			
Media entresemana	<5 horas	5-6 horas	7-8 horas	≥9 horas	<5 horas	5-6 horas	7-8 horas	≥9 horas
	2,8	24,4	52,2	20,6	4,4	19,1	54,8	21,7
Media findes	<5 horas	5-6 horas	7-8 horas	≥9 horas	<5 horas	5-6 horas	7-8 horas	≥9 horas
	2,2	16,1	48,9	32,8	4,5	14,6	43,3	37,6
Claridad	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3	NIVEL 4	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3	NIVEL 4
	60,6	17,8	9,4	12,2	64,3	13,4	8,9	13,4
Hora entresemana	ANTES 23	23-00	DESPUES 00		ANTES 23	23-00	DESPUES 00	
	29,4	52,2	18,3		30,6	51,6	17,8	
Hora findes	ANTES 23	23-00	DESPUES 00		ANTES 23	23-00	DESPUES 00	
	21,1	42,8	36,1		18,5	44,6	36,9	

Tabla 5. Recoge las variables de respuesta múltiple de la encuesta. Los resultados se muestran en forma de porcentaje.

6.2. MODELO MATEMÁTICO BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los datos fueron clasificados por el algoritmo C5.0, obteniéndose un cierto porcentaje de acierto. En la tabla 6 se muestra la clasificación de los datos realizada por el programa.

CLASIFICACION/ REALIDAD	PREMATUROS	NO PREMATUROS
PREMATUROS	105	2
NO PREMATUROS	4	112

Tabla 6. Distribución de todas las instancias comparando la clasificación realizada por la prueba con la realidad. Evalúa aquellos individuos que se han clasificado como prematuros y realmente lo son (verdaderos positivos) o no lo son (falsos positivos) y los que se han clasificado como no prematuros y lo son (verdaderos negativos), o no lo son (falsos negativos).

De acuerdo a esta clasificación, se puede calcular el porcentaje de acierto del método:

$$\begin{aligned} \% \text{ acierto} &= \frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{n^{\circ} \text{ total de casos}} \times 100 = \\ &= \frac{105 + 112}{223} \times 100 = 97,3\% \end{aligned}$$

La clasificación de los métodos se evaluó de acuerdo con las medidas de evaluación de sensibilidad y especificidad:

$$\begin{aligned} \% \text{Sensibilidad} &= \frac{n^{\circ} \text{ prematuros clasificados como prematuros}}{n^{\circ} \text{ prematuros real}} \times 100 = \\ &= \frac{105}{105 + 4} \times 100 = \mathbf{96,3\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{Especificidad} &= \frac{n^{\circ} \text{ no prematuros clasificados como no prematuros}}{n^{\circ} \text{ no prematuros real}} \times 100 = \\ &= \frac{112}{112 + 2} \times 100 = \mathbf{98,2\%} \end{aligned}$$

El algoritmo trabaja con todas las variables y selecciona algunas en particular (Tabla7) que adquieren mayor importancia para la realización del árbol. A partir de éstas crea el mejor árbol de decisión.

Variable	Importancia en el árbol	Variable	Importancia en el árbol
PESO.ESTIMADO	33.333.333	TN	3.508.772
CLARIDAD	8.771.930	TRABAJO	3.508.772
EDAD.MATERNA	7.017.544	DISPOSIT..L.V.	1.754.386
HORA.FINDES	7.017.544	DISPOSIT..S.D.	1.754.386
INTERRUPCIONES	7.017.544	IMC.MATERNO	1.754.386
ALCOHOL	5.263.158	LUZ.MEDIANOCHE	1.754.386
PRIMIPARA	5.263.158	LUZ.VENTANA	1.754.386
CAMBIO.DE.HABITOS	3.508.772	MEDIA.FINDES	1.754.386
HORA.ENTRESEMANA	3.508.772	SEXO.FETO	1.754.386

Tabla 7. Recoge las variables de mayor importancia para la creación del árbol de decisión final.

A partir de los valores analizados se obtiene un árbol de decisión (Figura 10) que permite evaluar nuevas instancias (pacientes) simplemente recorriéndolo desde la raíz y comprobando el resultado de las distintas reglas, hasta llegar a un nodo hoja en el que se encuentra la clase predicha para dicha instancia, es decir, si la paciente tendrá o no un PP.

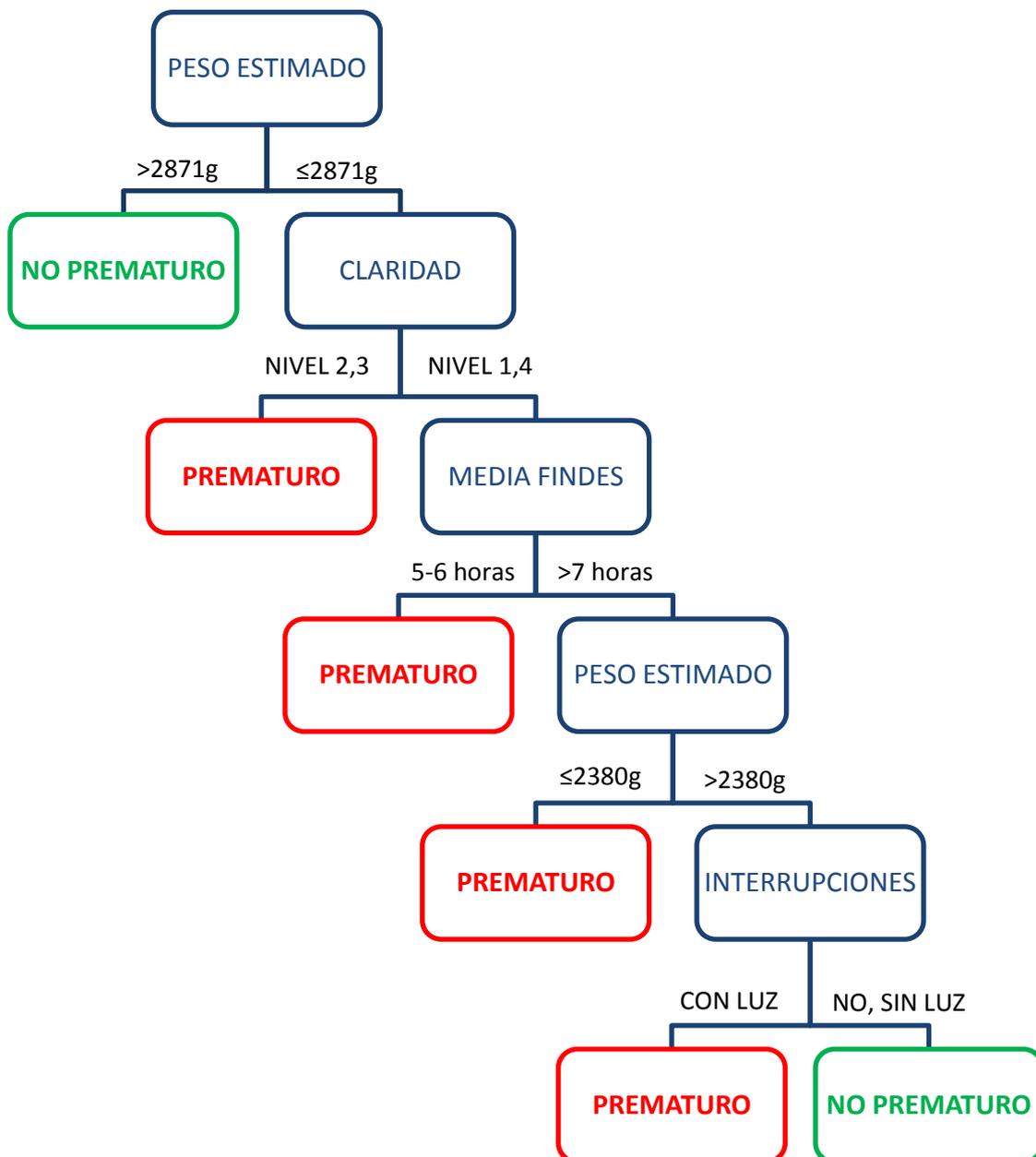


Figura 10. Árbol de decisión final ofrecido por el algoritmo C5.0 tras el análisis de las distintas variables.

Recorriendo el árbol desde arriba encontramos la primera regla, “peso estimado”. En caso de que el peso estimado del feto de la gestante que se está examinando sea mayor de 2871 g, ya se podría decir que la paciente no tendrá un PP; por el contrario, si el peso es inferior a la cifra indicada, habría que seguir bajando en el árbol, para llegar a la siguiente regla, “Claridad”. En caso de que la claridad que mostrase la habitación durante las horas de sueño de la gestante, que es lo que indica esta variable, estuviese en un nivel 2 o 3 (puede ver sus manos o hasta el final de la cama), ya podría afirmarse que el riesgo de que el parto de la paciente sea prematuro es bastante mayor. Sin embargo, si el nivel de claridad fuese de 1 o 4, habría que continuar descendiendo en el árbol, analizando el número de horas medio que duerme la paciente los fines de semana. En caso de que esta media fuese de 5-6 horas, se afirmarían el riesgo de prematuridad, mientras que si la media fuese mayor de 7 horas, se llegaría a la siguiente regla, y se analizaría de nuevo el peso estimado. En este momento, si el peso fuese menor o igual de 2380 g, el riesgo de que la embarazada sufra un PP es alto; pero si, por el contrario, es mayor de 2380 g, se seguiría descendiendo en el árbol hasta llegar a la última regla, “Interrupciones”. En caso de que la noche de la paciente se vea interrumpida y se encienda alguna luz, la probabilidad de que el parto sea prematuro es muy alta. Sin embargo, si las interrupciones no se dan o en caso de que se den no se enciende la luz, podría descartarse la probabilidad de un PP.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que existen diferencias estadísticamente significativas de ciertos parámetros materno-fetales o de los hábitos del sueño entre mujeres embarazadas que tuvieron un PP y aquellas que dieron a luz a término. Estas diferencias nos permiten clasificar estos parámetros como factores de riesgo de la prematuridad.

Se ha observado que variables fetales como el peso estimado en el tercer trimestre y el peso al nacer son notablemente menores en los casos prematuros.

El peso estimado bajo indica un claro retardo del crecimiento, que a su vez está relacionado con el bajo peso al nacer [81]. De esta manera, entendemos que ambas variables están relacionadas y que el bajo peso para la edad gestacional puede ser motivo para un PP inducido [11], llevando consigo un bajo peso del RN. La diferencia en las medias del peso estimado obtenidas en este estudio es notable entre prematuros y controles, siendo de 1902 g y 3042 g respectivamente (Figura 3). Esto es coherente con la bibliografía analizada, ya que un bajo peso estimado podría llevar a la necesidad de un parto temprano para el bebé, clasificándose como prematuro.

El hecho de que el peso al nacer sea menor en los RN prematuros que en los controles (2089 g de media de los prematuros frente a 2652 g de los controles; ver Figura 3) cobra sentido simplemente por el hecho de que, al nacer antes de las semanas consideradas como media para el desarrollo normal, no han finalizado su crecimiento. De manera general, los nacidos pretérmino presentan un peso bajo.

No se han observado, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas entre los casos prematuros y control en cuanto al sexo fetal (Tabla 3) y la TN (Tabla 1). De acuerdo a la bibliografía [76, 77, 78], se esperaba una mayor incidencia de prematuridad entre los nacidos varones debido a procesos bioquímicos ligados al sexo, como la producción de estrógenos a partir de precursores andrógenos o la liberación de interleuquina 1. Esta producción difiere entre fetos de ambos sexos provocando, en el caso de los varones, una mayor probabilidad de parto prematuro. Contrariamente a estos estudios, nuestros resultados obtenidos muestran un porcentaje de prematuridad similar entre mujeres y varones (52,1% de varones y 47,9% mujeres), lo que hace pensar que en

nuestra población no se dan estas diferencias principales de procesos bioquímicos ligados al sexo.

Por otro lado, y en cuanto a los parámetros obstétricos analizados, encontramos diferencias significativas entre la dilatación que se observa en los partos prematuros y en los partos control (2,4 cm de media frente a 3,3 cm; Figura 2). De igual manera, se observa que se da un mayor porcentaje de RPM en los casos de prematuridad (42,8% frente a un 28,6% en los control; Figura 6). En este sentido, otros autores mostraron que existe una vía final común de trabajo entre partos prematuros y a término que comprende: el borramiento y la dilatación cervical, la activación del miometrio, y la ruptura de las membranas fetales [91]. Dado que, como hemos visto anteriormente, la RPM es una causa del PP [4, 17, 18, 20, 21, 22] era de esperar que este hecho se dé con mayor frecuencia en los casos prematuros; aunque esto no supone que no pueda tener lugar en los partos a término [2]. Es destacable, sin embargo, el resultado obtenido en la dilatación, ya que parece ser menor en los casos prematuros que en los controles, contrariamente a lo que dice la bibliografía. Esto podría deberse a que las historias clínicas no reflejen la medida del ensanchamiento del cérvix en el mismo momento para todas las pacientes, pudiendo quedar reflejada una dilatación menor en los casos prematuros por no detallar todas las mediciones realizadas por el ginecólogo en la historia de la paciente.

En cuanto a los antecedentes obstétricos, se ha obtenido un mayor porcentaje de primiparidad en los casos de PP respecto a los control (74,7% en prematuros frente al 67%, Figura 4). Esto podría ser por la relación que existe entre el peso al nacer y la primiparidad. En anteriores estudios [82] se ha observado que en mujeres primíparas el RN nace con un peso menor; y dado que hemos relacionado el bajo peso al nacer con la prematuridad, cabe esperar que esta última pueda estar también relacionada con la primiparidad.

Por otro lado, existen evidencias de otras publicaciones [4, 11] de que la gestación múltiple es un claro factor de riesgo de la prematuridad, ya que puede estar relacionada con la sobredistensión uterina, el incremento del volumen intrauterino, o con un ambiente endocrino en el que se producen mayores niveles de estrógenos, progesterona y esteroides sexuales. En este trabajo se ha obtenido un porcentaje de gestación múltiple

que casi alcanza el 30% de los casos prematuros, mientras que en los casos control no llega al 1% (Figura 5); lo que corrobora anteriores estudios declarando la gestación múltiple como factor de riesgo.

En cuanto a las variables sociales y demográficas, se observan diferencias estadísticamente significativas en el domicilio de las pacientes, dependiendo de si durante el embarazo viven en un ambiente urbano, en el que se supone una mayor contaminación ambiental, o en uno rural. De acuerdo a la bibliografía [11], se ha descrito una mayor incidencia de prematuridad relacionada con la contaminación ambiental, por lo que cabría esperar un mayor porcentaje de PP en los concejos clasificados como urbanos, en los que se entiende que la contaminación es mayor.

Contrariamente a esta información, los resultados obtenidos en este estudio muestran que prácticamente la mitad de los casos prematuros ocurridos se han desarrollado en ambiente rural y la otra mitad en ambiente urbano; mientras que los partos a término ocurren en su mayoría en ambiente urbano (70,5%). Se da por tanto una mayor incidencia de prematuridad en el ambiente rural, teniendo lugar un 48,6% de los casos prematuros en este ambiente con respecto a un 29,5% de los partos a término (ver Tabla 3 y Figura 8). Esta contradicción con la bibliografía podría deberse a una mala clasificación del ambiente rural o urbano. En este estudio se han considerado como urbanos, y por tanto con mayor contaminación, aquellos concejos del Principado de mayor extensión y con mayor población. De esta manera podría ser que algún concejo que se esté clasificando como rural pudiese tener mayor contaminación ambiental de la supuesta; por ello, sería interesante detallar el nivel de contaminación de los distintos concejos y hacer esta clasificación en función a ello. Sin embargo, esta diferencia entre casos prematuros y controles también podría deberse a otros factores no directamente relacionados con la contaminación, como pueden ser el estilo de vida o el tipo de trabajo que tienen las mujeres gestantes en las áreas rurales. Podría, incluso, deberse al tipo de alimentación. No obstante, para poder avanzar en este sentido, sería necesario ampliar este estudio profundizando en alguno de los factores citados.

En lo que al tipo de concepción se refiere, se observan diferencias estadísticamente significativas, de manera que la prematuridad se da con mayor prevalencia que el parto a término en los casos de concepción no espontánea (Figura 7). De acuerdo a los resultados

recogidos en la Tabla 3, observamos que un 12,8% de los casos prematuros frente a un 4% de los casos control fueron concebidos por TRA. Dentro de estas técnicas, se piensa que la edad media de gestación a la que tienen lugar los partos no difiere entre los dos métodos principales: ICSI y FIV [92]. Pero dentro de los casos de FIV, otros autores [93] defienden que la incidencia de PP es mayor en las mujeres sometidas a TRA por infertilidad por factor tubárico que en aquellas que realizan FIV por infertilidad masculina. Ciertamente es que, en el presente trabajo, no se tienen en cuenta las razones de infertilidad por las que las parejas acuden a las TRA, sino que únicamente se clasifica a las pacientes del estudio dependiendo de si la concepción fue espontánea o no. Por otro lado, cabe destacar que el uso de estas técnicas ha aumentado notablemente el número de gestaciones múltiples [54], por lo que estas variables estudiadas se ven relacionadas y cobra sentido que ambas aumenten la incidencia de prematuridad.

En cuanto a las variables referidas a los hábitos tóxicos, la edad materna, el IMC, la administración de AF, la DG diagnosticada por el test O'Sullivan, la infección por EGB, el nivel de Hb en el primer trimestre, el peso al inicio de la gestación y la variación de éste durante la misma no difieren entre los dos grupos del estudio. Esto puede ser, en algún caso, por la falta de datos en las historias clínicas de las pacientes; como ocurrió, por ejemplo, con la variación de peso durante la gestación, en la que de los 481 nacimientos con los que se trabajó, en 391 de los casos no se disponía de este dato, limitando el análisis de esta variable a una población total de 90 pacientes, lo que podría no ser del todo representativo (Véase Tabla 1).

De cualquier modo, en este trabajo habría que tener en cuenta que los resultados se obtienen en base a las historias clínicas recogidas por los médicos ginecólogos y enfermeras del HUCA, lo que puede acarrear un error anterior a dicho estudio que no se contempla en el mismo.

Por otro lado, en este trabajo se han analizado los hábitos de sueño en relación con la prematuridad (Tablas 4 y 5). Exceptuando la manera en que afectan los horarios y el trabajo a turnos al PP [71], este estudio no se había hecho anteriormente. Estadísticamente sólo se han encontrado diferencias significativas con la variable de "Interrupciones" durante la noche.

De acuerdo a la bibliografía consultada, se ha observado que la concentración de melatonina aumenta en el embarazo [57], y parece estar implicada en el resultado normal de éste, ya que es de vital importancia para el desarrollo y función de la placenta, y para la inducción de la ritmicidad de los órganos fetales [60].

Puesto que ciertos autores afirman que la cronodisrupción provoca una supresión endógena de la melatonina [66] y que la supresión de esta hormona durante el embarazo acarrea ciertos problemas de maduración en el feto [68], como retardo en el crecimiento [57]; se podría intuir que la cronodisrupción provoca RCIU que, como hemos visto anteriormente, está relacionado con el PP. Esta hipótesis que podríamos plantearnos en base a los artículos referenciados, se corrobora con los resultados obtenidos en este estudio. En la Tabla 4 observamos cómo un 55% de los casos prematuros reflejan que la paciente se despertaba durante el embarazo y encendía alguna luz, obteniendo un porcentaje un 15% mayor que con los casos control (40,7%) para este grupo (CON LUZ) de la variable Interrupciones. El resto de pacientes no se despertaban por la noche o si lo hacían no encendían ninguna luz (Figura 9). Estos resultados nos permiten relacionar la cronodisrupción con la prematuridad.

El resto de variables analizadas con las respuestas de la encuesta a las pacientes no muestran diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Esto podría deberse a la complicación que supone realizar una encuesta de manera telefónica, ya que puede haber ruidos que impidan la buena comunicación entre el entrevistador y el interlocutor, o el correcto entendimiento de la pregunta. Es posible que algunas pacientes contestaran rápido a la encuesta sin detenerse a pensar la pregunta o la verdadera respuesta que reflejaba la realidad.

Por último, con este estudio se ha buscado crear un modelo matemático que ayude a la predicción de la prematuridad. Con ayuda de la disciplina de la inteligencia artificial, se ha conseguido diseñar una herramienta que permite predecir si una paciente embarazada va a sufrir o no un PP. Es el primer modelo matemático que se crea con este fin, aunque no el primero en la rama biosanitaria; existen referencias bibliográficas que ponen de manifiesto la utilidad de programas similares en los casos, por ejemplo, del cáncer de próstata [86], el cáncer de mama [87], o la incontinencia urinaria [90].

El modelo propuesto en este estudio (Figura 10) refleja las interacciones que existen entre las distintas variables, e identifica el conjunto de éstas que habría que tener en cuenta para predecir la prematuridad. Indica que los principales parámetros que hay que considerar al examinar a la paciente son: el peso estimado del feto, la claridad que presenta el dormitorio durante la noche, la media de horas de sueño que duerme la gestante los fines de semana, y las interrupciones que ésta sufre durante la noche y si enciende alguna luz o no, es decir, la cronodisrupción. Todos estos parámetros y los distintos valores que vayan tomando nos ayudarán a seguir el árbol de decisiones y nos permitirán predecir si la paciente va a sufrir o no un PP, pudiendo actuar en consecuencia para tratar de evitar dicha situación.

Además, de acuerdo a los altos valores de sensibilidad y especificidad (96,3% y 98,2% respectivamente) obtenidos a partir de los datos de la Tabla 6, podemos afirmar que la fiabilidad de este método es alta.

De esta manera y con ayuda de esta herramienta podrían llegar a prevenirse muchos partos prematuros, ya que se detectaría el riesgo que padece la paciente y se atendería más exhaustivamente a los factores de riesgo.

8. CONCLUSIONES

1. La dilatación del cérvix en el momento anterior al parto, el peso fetal estimado en el tercer trimestre, el peso del recién nacido, la primiparidad, la gestación múltiple, la rotura prematura de membranas, la concepción por técnicas de reproducción asistida y el desarrollo del embarazo en un ambiente rural son factores de riesgo de parto prematuro.

2. La cronodisrupción materna afecta a la gestación, aumentando el riesgo de parto prematuro.

3. Se ha diseñado el primer modelo matemático, de alta fiabilidad, que permite predecir el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas para poder actuar de manera preventiva y reducir la incidencia de prematuridad en la sociedad actual.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Bull. 1979; 23: 10.
- [2]. González-Merlo J, Laílla Vicens JM, Fabre González E, González Bosquet E. *Obstetricia*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
- [3]. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a nez certificate for cause of perinatal deaths. Mofifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynec Scand*. 1977; 56: 247-253.
- [4]. Salvador J. Factores de riesgo del parto pretérmino: Estudio caso-control. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2015; 50(4): 232-242.
- [5]. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG*. 2003; 110(20): 3-7.
- [6]. Sepúlveda A, Kobrich S, Guiñez R, Hasbun J. Morbilidad de prematuros tardíos: evidencia actual y nuevo enfoque. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012; 77(2): 154-158.
- [7]. Wingate MS, Alexander GR, Buekens P, Vahratian A. Comparison of gestational age classifications: date of last menstrual period vs. clinical estimate. *Ann Epidemiol*. 2007; 17(6): 425-430.
- [8]. Nicholson W, Croughan-Minihane M, Posner S, Washington AE, Kilpatrick SK. Preterm delivery in patients admitted with preterm labor: a prediction study. *J Matern-Fetal Med*. 2001; 10(2): 102-106.
- [9]. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 87-104.
- [10]. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*. 2008; 371(9606): 75-84.
- [11]. Llurba O, Fabre E, Goya M, Ruíz C, Valls A. *Prevención y manejo del parto pretérmino*. Documentos de Consenso S.E.G.O. 2014.
- [12] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Eng J Med*. 2000; 342(20): 1500-1507.
- [13]. Keelan JA. Pharmacological inhibition of inflammatory pathways for the prevention of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2011; 88(2): 176-184.

- [14]. Mueller-heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(4): 622-626.
- [15]. Steel JH, Malatos S, Kennea N, Edwards AD, Miles L, Duggan P, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005; 57(3): 404-411.
- [16]. Knox IC, Hoerner JK. The role of infection in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1950; 59(1): 190-194.
- [17]. Calderón J, Vega G, Velásquez J, Morales R, Vega AJ. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. *Rev Med IMSS.* 2005; 43(4):339-342.
- [18]. Hanretty KP. Preterm labour. *Obsetetrics Illustrated.* 7ª ed. Churchill Livingstone- Elsevier. 2010; 204-206.
- [19]. Lee T, Silver H. Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol.* 2001; 28(4): 721-734.
- [20]. Mac Vicar J. Chorioamnionitis. *Clin Obstet Gynecol.* 1970; 13(2): 272-290.
- [21]. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Preterm premature rupture of membranes: nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(6): 1250-1256.
- [22]. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(6): 570-576.
- [23]. Ramírez CEL, Almanza JA, Pulido EEC. Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82: 472-482.
- [24]. Botella L, Tresguerres AF. Hormonas, instintos y emociones. *Complutense.* 1996; 173: 244.
- [25]. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007; 38(10): 1439-1446.
- [26]. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet.* 2008; 371(9606): 75-84.
- [27]. Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescentes. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2008; 68(3): 144-149.

- [28]. Pérez BH, Tejedor JG, Cepeda PM, Gómez AA. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. *Progresos de Obstetricia y ginecología*. 2011; 54(11): 575-580.
- [29]. Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler A, Ortega R. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutrición hospitalaria*. 2011; 26(2): 355-363.
- [30]. Tarqui-Mamani C. Nutritional status and weight gain in Peruvian pregnant women, 2009-2010. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2016; 75(2).
- [31]. Ovalle A, Martínez MA, Fuentes A, Marques X, Vargas F, Vergara P, et al. Obesidad, factor de riesgo de infección bacteriana ascendente durante el embarazo. *Rev Med Chile*. 2016; 144(4).
- [32]. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr*. 2000; 130(2): 443S-447S.
- [33]. Purisch SE, De Franco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(3): 287-e1.
- [34]. Saccone G, Berghella V. Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2016; 199: 76-81.
- [35]. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Pipkin FB. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011; 84(6): 1148-1153.
- [36]. Van Mil NH, Oosterbaan AM, Steegers-Theunissen RP. Teratogenicity and underlying mechanisms of homocysteine in animal models: a review. *Reprod Toxicol*. 2010; 30(4): 520-531.
- [37]. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 12.
- [38]. Li Z, Ye R, Zhang L, Li H, Liu J, Ren A. Periconceptional folic acid supplementation and the risk of preterm births in China: a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2014; 43(4): 1132-1139.
- [39]. Almirón ME, Gamarra SC, González MS, Issler JR. Diabetes gestacional. *Rev Postgr Vía Cátedr Med*. 2005; 152: 23-27.
- [40]. Castro O, Chu LE. Diagnóstico de diabetes gestacional a partir de la prueba de tolerancia a la glucosa (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala). 2015.

- [41]. Goya M, Marsal G, Cabero L. Diabetes y embarazo. A: Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 2ª ed. Panamericana. 2012.
- [42]. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. *Diabetes care*. 1998; 18(7): 1029-1033.
- [43]. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43(1): 87-98.
- [44]. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13: 278.
- [45]. Maggiolo J. Tabaquismo durante el embarazo. *Revista Neumología Pediátrica*. 2011; 6(1): 12-15.
- [46]. Fumero RÁ, Cobas LRU, Aliño M. Repercusión de los factores de riesgo en el bajo peso al nacer. *Resumed*. 2011; 14(3): 117-24.
- [47]. Romero FG. Parto prematuro y bajo peso al nacer y su relación con la enfermedad periodontal. *Revista Kiru*. 2015; 7(1).
- [48]. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Sem Neonat*. 200; 5(3):231-241.
- [49]. Bakker H, Jaddoe VW. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26: 763–770.
- [50]. Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes. A systematic review. *Am J Prev Med*. 2010; 39(3): 263-272.
- [51]. Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress Pathways to Spontaneous Preterm Birth: The Role of Stressors, Psychological Distress, and Stress Hormones. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(11): 1319-1326.
- [52]. Männistö T, Mendola P, Kiely M, O'Loughlin J, Werder E, Chen Z, et al. Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth. *Ann Epidemiol*. 2016; 26(1): 14-20.
- [53]. Nazario-Redondo C, Ventura-Laveriano J, Flores-Molina É, Ventura W. La importancia de la ecografía a las 11+0 a 13+6 semanas de embarazo: actualización. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2011; 72(3): 211-215.

- [54]. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(5): 821-828.
- [55]. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(3): 305-322.
- [56]. Reiter R, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology.* 2014; 29(5): 325-333.
- [57]. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J pineal research.* 2001; 30(1): 29-33.
- [58]. Kivelä A. Serum melatonin during human pregnancy. *Acta endocrinol.* 1991; 124(3): 233-237.
- [59]. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* 2008; 25(3): 291-303.
- [60]. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014; 7(4): 488-492.
- [61]. García Fernández JM. Los ritmos biológicos y sus fundamentos neuronales. *Sint Madr.* 1998; 778-799.
- [62]. Young MW, Kay SA. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(9): 702-715.
- [63]. Madrid JA, de Lama ÁR. *Cronobiología básica y clínica.* Editec@ red; 2006.
- [64]. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002; 418(6901): 935-941.
- [65]. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(2), R271-R277.
- [66]. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(2): 293-307.
- [67]. Aza MG, Abellán PG. Cronobiología y obesidad. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral.* 2013; 28(5): 114-120.

- [68]. Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, Barbosa APL, Lellis-Santos C, Turati AO, et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38795.
- [69]. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neurosci Biobehav R*. 2014; 40: 87.
- [70]. Martínez Madrid JM, Moreno Casbas MT, de los Rol de Lama M. Cronodisrupción y trabajo a turnos. *Revista Eubacteria. Especial de Cronobiología*. 2015; 33: 61-66.
- [71]. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med*. 2003; 53(2): 103-108.
- [72]. Olcese J, Lozier S, Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod Sci*. 2013; 20(2): 168-174.
- [73]. Borrell A, Quintó L, Fortuny A, Borobio V, Mercadé I, Goncé A, et al. Translucencia nugal y ductus venoso: valores de referencia en el primer trimestre de la gestación. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2006; 49(8): 434-440.
- [74]. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992; 304(6831): 867-869.
- [75]. Adiego Burgos B, Martínez Ten P, Pérez Pedregosa J, Crespo Rivera A, Santacruz Martín B, Illescas Molina T, et al. Determinación del sexo fetal en el primer trimestre de la gestación: estudio prospectivo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010; 75(2): 117-123.
- [76]. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, de Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*. 2002; 17(10): 2762-2768.
- [77]. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(6): 1533-1537.
- [78]. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol*. 1999; 28(4): 695-700.
- [79]. Fiestas C, Valera D, Palacios J, Gonzales L, Bardales B, Cisneros J. Comparación de dos fórmulas para calcular el peso fetal ecográfico vs. peso al nacer. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2003; 49(4): 214-218.
- [80]. WHO, UNICEF. Low birthweight: country, regional and global estimates. Nueva York: UNICEF and WHO. 2004.

- [81]. Valenti E, Ibarra ML, González YL, Berman GE, Veiga MA. El retardo del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2001; 20 (4): 148-151.
- [82]. Gupta MK, Kakkar M, Sethi C, Malhotra AK. Pattern of morbidity and mortality in LBW neonates: a study from Jaipur. *J Evolution Med Dent Sc*. 2014; 3(6): 1339-1346.
- [83]. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e896.
- [84]. Cohen PR, Feigenbaum EA. *The handbook of artificial intelligence*. Butterworth-Heinemann. 2014; 3.
- [85]. Yan Q, Yan H, Han F, Wei X, Zhu T. SVM-based decision support system for clinic aided tracheal intubation predication with multiple features. *Expert Syst Appl*. 2009; 36(3): 6588-6592.
- [86]. Saritas I, Ozkan IA, Sert IU. Prognosis of prostate cancer by artificial neural networks. *Expert Syst Appl*. 2010; 37(9): 6646-6650.
- [87]. Akay MF. Support vector machines combined with feature selection for breast cancer diagnosis. *Expert Syst Appl*. 2009; 36(2): 3240-3247.
- [88]. Glory HA, Nithya R, Jeyapaul SI. Comparing C4.5 and MST Classifier Using MapReduce. *Int Res J Eng Technol*. 2015; 2(2): 614-621.
- [89]. Ashwinkumar UM, Anandakumar KR. Data preparation by CFS an essential approach for decision making using C4.5 for medical data mining. *Int J Software Eng Res Pract*. 2013; 3(1): 27-35.
- [90]. Díaz I, Montañés E, Ranilla J, Espuña-Pons M. A framework for diagnosis of urinary incontinence disease based on scoring measures and automatic classifiers. *Comput Biol Med*. 2011; 41(1): 11-17.
- [91]. Georgiou HM, Di Quinzio MK, Permezel M, Brennecke SP. Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects. *Disease markers*. 2015; 2015: 1-9.
- [92]. Nouri K, Ott J, Stoegbauer L, Pietrowski D, Frantal S, Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center-a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11(1): 84.
- [93]. Stuebe A, Genc M, Mcelrath T. Tubal factor infertility is associated with an increased risk of preterm birth compared with male factor infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(6): S75.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. Autorización del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

**Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias**

C/ Celestino Villamil s/n

33006.-Oviedo

Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28

e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Oviedo, 14 de Abril de 2016

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 87/16, titulado: “MODELO PREDICTIVO DE PARTO PREMATURO BASADO EN FACTORES DE RIESGO”. Investigadora Principal Dña. Inés Abad. Fin de Máster.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité de Ética de la I:
Asturias



10.2. ANEXO 2. Encuesta sobre los hábitos de sueño realizada a las pacientes.

Estudio: “Modelo predictivo de parto prematuro basado en factores de riesgo”.

CUESTIONARIO DE HÁBITOS DE SUEÑO DURANTE EL EMBARAZO

Nombre:

Conteste a las siguientes preguntas de acuerdo a los hábitos que tenía durante el embarazo.

1. Durante sus horas de sueño, ¿entra algún tipo de claridad del exterior por su ventana?
 Sí
 No

2. Durante las noches entre semana (de lunes a viernes), ¿utiliza algún tipo de dispositivo electrónico (móvil, tablet...) cuando las luces ya se han apagado?
 No
 < 1 hora
 1-2 horas
 3 horas

3. Durante las noches de fin de semana, ¿utiliza algún tipo de dispositivo electrónico cuando las luces ya se han apagado?
 No
 < 1 hora
 1 – 2 horas
 ≥ 3 horas

4. Normalmente, sus horas de sueño en la noche se ven interrumpidas...
 Nunca
 Entre 1 y 4 veces sin encender la luz
 Entre 1 y 4 veces encendiendo la luz

5. ¿Hay luz o televisión encendida en su habitación o cerca de ella durante la medianoche?
 Sí
 No

6. Su media de horas de sueño los días entre semana es de:
- < 5 horas
 - 5 – 6 horas
 - 7 – 8 horas
 - ≥ 9 horas
7. Su media de horas de sueño los días de fin de semana es de:
- < 5 horas
 - 5 – 6 horas
 - 7 – 8 horas
 - 9 – 10 horas
 - 10 horas
8. El nivel de claridad que presenta su habitación durante la noche es de:
- Nivel 1 (duermo con antifaz o no puedo ver mis manos)
 - Nivel 2 (puedo ver mis manos)
 - Nivel 3 (puedo ver el final de mi cama)
 - Nivel 4 (puedo ver a través de la habitación)
 - Nivel 5 (puedo leer difícilmente)
 - Nivel 6 (puedo leer confortablemente)
9. ¿A qué hora se acuesta normalmente los días entre semana?
- Antes de las 23 horas
 - Entre las 23 y la media noche
 - Después de la media noche
10. ¿A qué hora se acuesta normalmente los fines de semana?
- Antes de las 23 horas
 - Entre las 23 y la media noche
 - Después de la media noche
11. ¿Cuál es su horario de trabajo? Si es trabajador a turnos, indique tipo de turno.

12. ¿Cambió sus hábitos de sueño durante el embarazo? Si antes de estar embarazada seguía otros hábitos (respecto a horas de sueño, iluminación de la habitación, etc), indíquelo por favor.