



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

Diferencia de las medias en las interleucinas y metaloproteinasas en secreción Cervico-vaginal en pacientes embarazadas de menos de 20 semanas de gestación infectadas y no infectadas

T E S I S

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. EMMANUEL RODRIGUEZ YEE

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARÍA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

DRA. MYRNA GODINES E.

TUTORA DE TESIS





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	27
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

TABLA 1..... 5

FIGURAS

FIGURA I..... 15

FIGURA II..... 15

FIGURA III..... 15

FIGURA IV..... 15

FIGURA V..... 15

FIGURA VI..... 15

FIGURA VII..... 16

FIGURA VIII..... 16

FIGURA IX..... 16

FIGURA X..... 16

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal en pacientes con embarazo menor de 20 semanas sin síntomas de infección cervicovaginal. Se realizaron determinaciones de interleucinas y metaloproteinasas por técnica de microarreglos. Así mismo se determinó al mismo tiempo la presencia de infección cervicovaginal. Se reclutaron 99 pacientes desde el 21 de Abril del 2006 hasta el 10 de Octubre de dicho año. El número de pacientes adolescentes fue de 55 y el número de pacientes adultas de 44. El número de pacientes con infección fue de 46, lo cual representa un 46.46%.

Las variables pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α) presentaron una diferencia con significancia estadística. Las interleucinas que resultaron elevadas con la infección fueron: IL-1 β , IL-8 y TNF- α .

Las variables anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IFN) no presentaron p estadísticamente significativa.

Dentro de las metaloproteasas se observó significancia estadística, las MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-13 con una p de 0.05.

En este estudio se encontraron hallazgos concordantes con la literatura. En algunas interleucinas esto no fue posible y se puede deber a la técnica utilizada, a la labilidad de las interleucinas, a la cantidad del microorganismo en cuestión y a la gravedad de la infección.

INTRODUCCION

La prematurez en el siglo XXI sigue siendo un problema en salud, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo, ya que tiene una alta morbilidad en la etapa perinatal y durante el primer año de vida.

La Organización Mundial de la Salud define como parto pretérmino a aquel nacimiento que ocurre antes de la semana 37 y después de las 20 semanas de edad gestacional.

En México a nivel institucional en el 2001 hubo 6.1% de recién nacidos con menos de 2500grs. El bajo peso al nacer y la prematurez fueron la quinta causa de muerte en el grupo de edad comprendido. En 2002 este porcentaje aumento a 19.7% (1).

Durante el embarazo ocurren cambios anatómicos, endócrinos e inmunológicos que puede aumentar la susceptibilidad de las embarazadas a las infecciones.

En este periodo la infección representa una de las complicaciones más frecuentes, influyendo de manera negativa en varios aspectos en el ámbito perinatal. La infección no solo afecta a la mujer gestante, ya que también altera el curso del embarazo, ocasionando un resultado perinatal adverso.

La etiología del trabajo de parto pretérmino es multifactorial, pero existe evidencia que implica a factores infecciosos como causa posible en hasta el 40%.

Las infecciones que ocurren en la embarazada se clasifican en :

- Infecciones propias del embarazo
- Infecciones asociadas al embarazo
- Infecciones comunes a la población general.

En el primer grupo se encuentran los problemas infecciosos que únicamente ocurren en el embarazo, como son corioamnioitis, las complicaciones infecciosas del puerperio o el aborto séptico.

En el segundo grupo están las infecciones cuya incidencia se incrementa por el embarazo como las infecciones de vías urinarias o la cervicovaginitis.

En el tercer grupo se encuentran todas las infecciones que ocurren a cualquier individuo en la población en general. Estas pueden coincidir con el embarazo. La frecuencia y tipo de estas infecciones dependen de la prevalencia de cada enfermedad infecciosa en el medio donde habita la mujer gestante.

En esta tesis se realizará énfasis especial en la infección cervicovaginal. Para poder identificar infección cervicovaginal hay que recordar que existe flora vaginal del aparato genital inferior que se representara en el cuadro 1.

Cuadro 1.- Flora vaginal en el tracto genital inferior:

<ul style="list-style-type: none">• COCCOS GRAMPOSITIVOS ANAEROBIOS. Peptostreptococcus sp Peptococcus niger • BACILOS GRAM-POSITIVOS ANAEROBIOS. Clostridium perfringens Eubacterium sp Propionibacterium sp • BACILOS GRAMNEGATIVOS ANAEROBIOS. Bacteroides sp Fusobacterium sp • COCCOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS Staphylococcus aureus Staphylococcus coagulasa negativos Streptococcus viridans Enterococcus sp • BACILOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS Lactobacillus sp Difteroides • BACILOS GRAM-NEGATIVOS AEROBIOS Escherichia coli Proteus mirabilis Enterobacter sp

CERVICOVAGINITIS

En el embarazo ocurre un cambio en la flora vaginal debido a las modificaciones hormonales que tienen lugar durante el mismo, este cambio ocasiona una variación en la cantidad y tipo de microorganismos que conforman la flora vaginal, La disminución de los lactobacilos favorece la proliferación de bacterias y levaduras los cuales, en una cantidad mayor a la normal, ocasionan enfermedad.

Por ejemplo, Candida albicans forma parte de la flora vaginal, pero al proliferar ocasiona vulvovaginitis. La colonización vaginal por Estreptococo agalactiae en las embarazadas pueden producir infección del feto durante el paso por el canal de parto y el posterior desarrollo de sepsis neonatal. (2)

Sin embargo no solo el aislamiento de un microorganismo llega a establecer patología, el predominio de las bacterias anaerobias sobre los lactobacilos condiciona una entidad conocida como vaginosis bacteriana que es capaz de

producir desenlaces perinatales adversos y que debe ser tratada en todas las ocasiones. (2)

CANDIDIASIS VAGINAL

La candidiasis vulvovaginal ocupa entre el primero y segundo lugar de las causas más frecuentes de infección genital en el mundo. Pero por lo general se observa en mujeres que viven en climas tropicales o subtropicales.

La vulvovaginitis candidiásica es producida por levaduras del género *Candida*, en donde predomina la especie *albicans*.

Los microorganismos son capaces de crecer como un hongo filamentoso (seudohifas) o en forma de levaduras. Los blastosporos son la forma fenotípica responsable de la colonización asintomática de la vagina, así como de transmisión y la diseminación. De manera recíproca, la germinación de la levadura, con la producción de micelio, constituye con más frecuencia la forma invasiva encontrada en presencia de enfermedad sintomática.

EPIDEMIOLOGIA

Candida albicans se identifica con más frecuencia en mujeres en edad fértil y reproductiva.

Estos gérmenes son parte integrante de la flora habitual que coloniza el trayecto vaginal. La colonización por *Candida* a nivel vaginal no necesariamente representa un problema; de hecho hay pacientes en donde se encuentra a través de un examen en fresco o un cultivo y no hay manifestaciones clínicas. Sin embargo para que esta se considere como un trastorno de salud, debemos tomar en cuenta que hay factores de virulencia del germen y características del hospedero que influyen en la génesis de la enfermedad:

- Diabetes mellitus
- Embarazo
- Terapia antimicrobiana oral y/o sistémica
- Elevada frecuencia de coito
- Alto contenido de estrógenos en anticonceptivos orales
- Otras enfermedades de transmisión sexual
- Medicamentos inmunosupresores
- Inmunodeficiencias concomitantes

Su crecimiento por lo general es inhibido por el entorno vaginal normal (lactobacilos y corinebacterias), pero durante el embarazo hay un aumento en la frecuencia del estado de portador vaginal como resultado de una alteración en la microflora vaginal secundaria a las fluctuaciones hormonales. También, el embarazo produce un aumento del glucógeno vaginal de manera secundaria a los estrógenos, adelgazamiento vaginal por las hormonas progestacionales, metabolismo alterado de la glucosa y alteración de los hábitos sexuales.

Las levaduras también pueden transmitirse por vía sexual. Además las mujeres que llevan prendas íntimas ajustadas pueden tener riesgo de infección por levaduras como consecuencia del aumento de temperatura local o de la humedad o por irritación directa. Algunos autores informan un aumento en la frecuencia de estado de portador en quienes utilizan anticonceptivos orales por aumento de la adherencia de las levaduras a la mucosa.

PATOGENIA

La frecuencia global de aislamientos en mujeres con vulvovaginitis es la siguiente: 57% *C. albicans* 21% *T. glabrata* y 6% *C. tropicales*. Entre los factores de virulencia de *C. albicans* se incluyen la capacidad de adherirse y colonizar el epitelio vaginal, la germinación del microorganismo que aumenta la colonización y facilita la invasión a los tejidos y la capacidad del microorganismo original para cambiar los tipos de colonias. Con el cambio a un tipo de colonia diferente, las levaduras individuales o los blastosporos que se diferencian de la colonia prototipo original toman características de virulencia superiores, mayor capacidad para adherirse, germinar, formar micelio y producir proteasas.

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones características de la infección candidiásica son prurito, ardor, dispareunia, flujo transvaginal aumentado espeso, blanco, grumoso con aspecto de "requesón", o en el embarazo con un fluido aumentado blanco lechoso, que incluso por sus características es factible confundirlo con ruptura prematura de membranas. Además podemos encontrar a la exploración física del área genital enrojecimiento de las áreas vulvar, y vaginal con edema vulvar y excoriaciones. En las superficies de los epitelios también puede haber placas adherentes, elevadas, blancas o amarillas. En ocasiones las lesiones se diseminan hacia periné, área perianal y zona inguinocrural.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se sospecha sobre la base de los antecedentes y del examen físico y se confirma con el examen en fresco de la secreción vaginal (presencia de levaduras y/o pseudomicelios). Otros géneros de levaduras que no se encuentran de manera habitual en la vagina no producen pseudohifas. Se puede agregar a la muestra una gota de hidróxido de potasio (KOH) al 10%, que destruye todas las células excepto al hongo.

También puede ser útil emplear el frotis teñido con Gram en donde se pueden apreciar las levaduras con pseudomicelios.

El método más confiable para identificar las especies de *C. albicans* es el cultivo de la secreción en el medio de Sabouraud, Nickerson o Biggy.

TRATAMIENTO

Con el tratamiento adecuado es posible lograr mejoría de los síntomas hasta en un 80-90% de los casos, pero es común la recurrencia. Existen varios regímenes terapéuticos y pueden ser locales o sistémicos.

REGIMENES DE TRATAMIENTO PARA VULVOVAGINITIS CANDIDIASICA SIN EMBARAZO

AGENTE	DOSIS
TOPICOS	
Miconazol	100mgs intravaginal cada 24hrs x 15 días
Clotrimazol	100mgs intravaginal por 6 días
Nistatina	1000 000 UI cada 24hrs por 15 días
Isoconazol	600mgs dosis única
SISTEMICO	
Ketoconazol	200mgs cada 12hrs x 3-5 días VO
Itraconazol	100mgs cada 24hrs x 15 días VO
Fluconazol	150mgs dosis única

Existen dos estudios que comparan las tasas de curación de nistatina y miconazol para el tratamiento de vulvovaginitis candidiásica durante el embarazo y demostraron una tasa de curación más alta con miconazol.

REGIMENES DE TRATAMIENTO PARA VULVOVAGINITIS CANDIDIASICA EN EMBARAZO

AGENTE	DOSIS
Miconazol	100mgs intravaginal cada 24hrs x 15 días
Isoconazol	600mgs dosis única
Clotrimazol	100mgs intravaginal por 6 días

CANDIDIASIS RECURRENTE

El tratamiento de la vulvovaginitis micótica recurrente debe incluir un ciclo completo inicial de tratamiento seguido por una terapéutica de mantenimiento que consiste en aplicaciones tópicas justo antes o durante el flujo menstrual por un mínimo de dos ciclos. La transmisión sexual puede desempeñar un papel en los casos de vaginitis micótica recurrente. Los hombres pueden ser tratados con cremas antimicóticas tópicas.

TRICOMONIASIS

Esta infección se considera clásicamente como una enfermedad de transmisión sexual. Es producida por *Trichomonas vaginalis*, el cual es un protozoo anaeróbico flagelado, ovoide, móvil que mide de 10 a 20 micrómetros.

Su movilidad está relacionada a cuatro flagelos ubicados en la parte anterior y además a su membrana ondulante.

Los sustratos para su desarrollo incluyen carbohidratos, aminoácidos, pirimidinas, purinas, ácidos grasos y hierro que se encuentran en el medio vaginal y aparentemente hay padecimientos que facilitan su desarrollo, tal es el caso de la vaginosis bacteriana.

Trichomonas vaginalis puede adherirse fácilmente al epitelio vaginal por medio de adhesinas y además sus vectores de virulencia están estrechamente relacionados a complicaciones prenatales como amenaza de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas.

Se transmite por vía sexual y parece estar asociado con múltiples compañeros sexuales. Con frecuencia coexiste con otros microorganismos transmitidos por vía sexual. Por lo general existe de manera asintomática en las secreciones vaginales y cervicales en las mujeres y el líquido seminal en los hombres.

CUADRO CLINICO

Existe la posibilidad de que la paciente se encuentre asintomática hasta en un 50%, al igual que su compañero. Hay presencia de leucorrea muy fétida acompañada de ardor y prurito, eritema vulvar, secreción vaginal acompañada de burbujas que le da una apariencia espumosa, de color amarillo verdoso. A la especuloscopia se aprecia vagina en empedrado y cérvix con aspecto de fresa; esto a causa de la dilatación capilar y las hemorragias puntiformes; puede existir cervicitis mucopurulenta. Es importante excluir que coexista una infección por *Chlamydia trachomatis* y /o *Neisseria gonorrhoeae*.

DIAGNOSTICO

Se establece por medio del cuadro clínico y exploración física. Puede confirmarse por el examen microscópico de una preparación en fresco y apreciar el parásito móvil en 80 – 90% de las pacientes infectadas. Se puede utilizar la tinción de Giemsa, tinción de Papanicolaou o anticuerpos monoclonales fluorescentes.

La técnica diagnóstica más sensible es el cultivo de *T. vaginalis* en medio Diamond y Feinberg-Whittington; que tiene un alto índice de detección el cual se marca en un 95% de sensibilidad.

TRATAMIENTO

La acidificación de la vagina y las duchas vaginales con antiséptico yodopovidona son eficaces para el alivio sintomático pero no para la curación. El único tratamiento eficaz es el metronidazol, el prototipo de los agentes con 5-nitroimidazol. Presenta actividad selectiva contra las bacterias y protozoos anaeróbicos.

REGIMENES DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA TRICOMONIASIS

AGENTE	DOSIS
Metronidazol	2gr oral dosis única 250mgs oral 3 veces por día x 7 días
También de uso en embarazo	500mgs vía vaginal día por 10 días

Aunque no se dispone de estudios que apoyen el efecto teratogénico del metronidazol se recomienda no indicarlo durante el primer trimestre del embarazo.

VAGINOSIS BACTERIANA

Término utilizado para denominar la entidad vaginitis por *Gardnerella vaginalis*. Comprende 45% de todas las infecciones vulvovaginales en las mujeres en edad reproductiva. Este cuadro implica una alteración en la proporción de especies bacterianas en la vagina, es decir una disminución de los lactobacilos y un aumento de los microorganismos anaerobios. Puede detectarse en 40 -50% de mujeres sin síntomas ni datos de infección vaginal. Bacteroides y Mobiluncus también se aíslan en muchas mujeres con vaginosis bacteriana.

Merece una mención especial la vaginosis bacteriana y el embarazo. La vaginosis bacteriana se asocia con ruptura prematura de membranas, corioamnioitis, parto pretérmino y endometritis postparto. El parto pretérmino es una de las complicaciones debidas a infección genital, tanto por las variaciones del pH que pueden producir RPM o por las grandes cantidades de fosfolipasa A2 producida por los microorganismos implicados en la vaginosis bacteriana como especies de Bacteroides y de Peptostreptococcus que además de favorecer la RPM puede activar a las prostaglandinas E2, F2 alfa y favorecer el parto pretérmino.

CUADRO CLINICO

El 50% de las mujeres con vaginosis bacteriana no tiene síntomas. El síntoma más común es la presencia de flujo vaginal no pruriginoso asociado con un olor a "pescado", más pronunciado después de menstruaciones, coitos o duchas vaginales alcalinas. Hay pocos o ningún síntoma de irritación vulvovaginal (prurito, inflamación o edema).

DIAGNOSTICO

Criterios diagnósticos

- Fluido transvaginal, homogéneo, grisáceo
- pH > 4.5

- Células guía
- KOH positivo

Con estos criterios más del 90% de las pacientes con vaginosis bacteriana se diagnosticará de manera correcta.

El ph vaginal por lo común es de 5.0 a 6.0. Cuando se agrega una gota de KOH se produce volatilización de aminas, lo que produce un olor característico. Las células guía son células epiteliales descamadas con grupos de bacterias adheridas a su superficie de modo tal que su bordes no se observan.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección y el agente más eficaz es el metronidazol ya que tiene una excelente actividad contra las bacterias anaerobias y Tricomonas.

REGIMENES DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA LA VAGINOSIS BACTERIANA

AGENTE	DOSIS
Metronidazol	2gr VO dosis única (recurrencia) 500mgs VO 2 veces por día por 7 días 250mgs VO 3 veces por día por 5-7 días Crema 0.75% dos veces al día x 5días
Ampicilina	250mgs VO 4 veces por día x7 días
Clindamicina	300mgs VO 2 veces por día por 7 días Crema 2% una vez al día por 7 días
Cefalosporina	250mgs VO 4 veces por día por 7 días

En las mujeres con vaginosis bacteriana recurrente el tratamiento oral de sus compañeros puede ser útil.

El uso de metronidazol debe restringirse a las mujeres embarazadas sintomáticas después del primer trimestre que no respondieron a la terapéutica inicial o que presentan alergia a la penicilina.

INFECCION POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y MYCOPLASMA SP

Estos agentes infecciosos causan uretritis y cervicitis no gonocócica. Los agentes etiológicos implicados son: Chlamydia trachomatis, serotipos del D al K; micoplasmas genitales como: Ureaplasma urelyticum, Micoplasma hominis y Micoplasma genitalium.

Chlamydia trachomatis es un parásito obligado intracelular. Se han identificado 15 serotipos de clamidias asociados con tres grupos principales de infección; linfogranuloma venéreo producido por los serotipos L1 L2 y L3, tracoma ocular endémico por los serotipos A, B, Ba y C y las infecciones de transmisión sexual e infecciones perinatales por los serotipos D a K.

Chlamydia trachomatis depende de la célula del huésped para obtener energía y nutrientes, ya que no contiene sistemas enzimáticos capaces de generar ATP. El cuerpo elemental es la partícula capaz de transmitir la infección y las células del epitelio cilíndrico incorporan los cuerpos elementales por endocitosis. Dentro de la vesícula endocítica, el cuerpo elemental cambia al cuerpo reticular o intermedio. Es el cuerpo de inclusión, que se forma como resultado de las divisiones múltiples del cuerpo intermedio dentro de la vesícula, que puede colorearse con yodo, coloración Giemsa o una técnica con anticuerpos fluorescentes.

CUADRO CLINICO

El cérvix es el sitio de mayor colonización por *C. trachomatis* en la mujer, lo cual produce endocervicitis. Los hallazgos clínicos más específicos son flujo purulento o mucoide, vaginitis, secreción uretral, disuria, dispareunia y bartolinitis. También puede haber una infección asintomática. No infecta las células escamosas por lo que no se asocia por sí solo con vaginitis.

El examen con espéculo revela un cérvix edematoso, congestionado y la posible presencia de ectropión. Se observa una secreción mucopurulenta por el orificio externo del cérvix. Produce también uretritis no gonocócica tanto en hombres como en mujeres. Puede ascender por las trompas de Falopio y producir salpingitis aguda y enfermedad pélvica inflamatoria.

Mycoplasma hominis se ha relacionado a fiebre postparto, meningitis neonatal, bacteremia, pielonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos pélvicos y artritis séptica.

C. trachomatis se relaciona a cervicitis. La infección por este germen puede ser asintomática y tiende a la cronicidad, invadiendo endometrio y salpinges, produciendo complicaciones como embarazo ectópico, enfermedad pélvica inflamatoria y síndrome de Fitz-Hugh-Curtis y en casos severos se relaciona con muerte neonatal.

DIAGNOSTICO

El cultivo celular a partir de raspado cervical o uretral es el método de referencia para establecer el diagnóstico. Se utilizan para tal efecto células de Mc Coy o HeLa. La infección se confirma mediante el empleo directo de anticuerpos monoclonales, la cual es de las pruebas más sensibles. También se utiliza la prueba de ELISA a partir de la secreción uretral y/o endocervical o la inmunofluorescencia directa. También se han utilizado las pruebas serológicas, con demostración de aumento de anticuerpos en sueros pareados con intervalo entre una determinación y la siguiente de 3-4 semanas.

En el caso de la identificación de *Mycoplasma*, el espécimen se incuba en caldo arginina y caldo urea; si hay viraje del indicador se siembra en medios específicos como es el medio arginina y el agar E para identificar *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* respectivamente.

TRATAMIENTO

AGENTE	DOSIS
Tetraciclina	500mgs cada 6 hrs durante 7 días.
Doxiciclina	100mgs cada 12hrs durante 7 días.
Azitromicina	1 gr VO dosis única.
EMBARAZO	
Eritromicina	500mgs cada 6 hrs durante 7 días.

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B (GBS).

Los estreptococos son cocos grampositivos que suelen crecer en cadenas o como diplococos, se clasifican en base a sus reacciones hemolíticas sobre placas de agar sangre, es también conocido como estreptococo agalactiae.

Los estreptococos hemolíticos beta causan destrucción completa de eritrocitos sobre las placas de agar y las colonias presentan una zona clara que las rodea, esta reacción se debe a la reacción de antígenos carbohidratados con antisuero sobre sus paredes celulares.

Las colonias de estreptococos cultivados que mostraron grandes anillos hemolíticos beta se les llamó grupo A, en tanto los que mostraron anillos pequeños se les designó grupo B.

Actualmente se reconocen ocho serotipos de Estreptococo agalactiae (Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI) con base en antígenos carbohidrato de la pared celular, la sustancia C común a todas las cepas de estas especies y el tipo específico o "S", sustancia que permitió clasificar los primeros cuatro serotipos (Ia, Ib, II y III).

CUADRO CLINICO

El estreptococo del grupo B suele causar colonización asintomática, pero también puede producir infección sintomática en las vías urinarias o el cérvix antes del parto, así como infección intrauterina y del miometrio durante o después del parto.

Es poco probable que la mujer con colonización con estreptococo del grupo B que permanece afébril durante el trabajo de parto experimente endometritis puerperal, sin embargo, la mujer positiva a estreptococo del grupo B con resolución del embarazo por vía cesárea después de amniorraxis, trabajo de parto o ambas cosas tienen mayor probabilidad de presentar endometritis una vez que hay infección de líquido amniótico.

DIAGNOSTICO

El empleo de caldo selectivo aumenta mucho la recuperación de GBS en comparación con agar sólido no selectivo o selectivo. Son preferibles los medios que inhiben el crecimiento de bacilos gram negativos y otros de flora

normal, como el caldo Todd-Hewitt con gentamicina o colistina y ácido nalidíxico.

La incidencia de los cultivos endocervicales positivos es menos del 5% y en caso de ser positivo puede tener un valor predictivo positivo hasta del 50% de presentar infección perinatal sintomática.

Los riesgos de corioamnionitis y enfermedad por GBS neonatal aumentan con la duración de amniorrexis.

TRATAMIENTO

La penicilina intravenosa es el fármaco preferido para la profilaxis y las infecciones asintomáticas por GBS. No obstante los clínicos de manera empírica, inician antibióticos de amplio espectro como la ampicilina por no estar seguros que la causa de la infección sea por GBS.

En caso de alergia a la penicilina se recomienda uso de eritromicina o clindamicina, aunque se requieren ensayos clínicos aleatorios para medir el grado de eficacia clínica.

Recomendado	Penicilina G, 5mU IV de carga, después 2.5mU IV c/4hrs hasta el parto.
Alternativo	Ampicilina 2g. IV de carga, después 1g. IV c/4hrs hasta el parto.
En caso de alergia a la penicilina	
Recomendado	Clindamicina 900mg IV c/8hrs hasta el parto.
Alternativo	Eritromicina 500mg IV c/6hrs hasta el parto.

LINEAMIENTOS ACTUALES PARA PROFILAXIS GBS

Los lineamientos de la CDC solicitan a los obstetras efectuar detección en las pacientes mediante cultivos vaginal y rectal, pero ahora sugieren practicar justo antes del término a las semanas 35 a 37 de gestación.

Se debe administrar profilaxis con antibióticos durante el trabajo de parto a toda paciente con cultivos positivos, la evidencia clínica reciente sugiere que el empleo oportuno de antibióticos producen mejores resultados en el tratamiento de la amniorrexis prematura.

También administrar profilaxis con factores clínicos de riesgo que están presentes:

- Amniorrexis con 12/hrs. ó más de duración
- Inicio de trabajo de parto menor de 37 semanas de gestación
- Temperatura materna mayor o igual de 38°
- Antecedente de hijo previo infectado con GBS

Figura I. *Chlamydia Trachomatis*

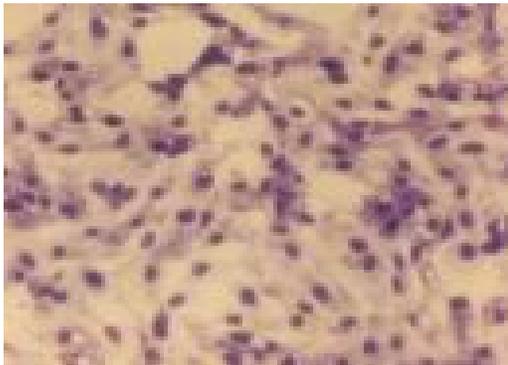


Figura II. *Chlamydia Trachomatis*

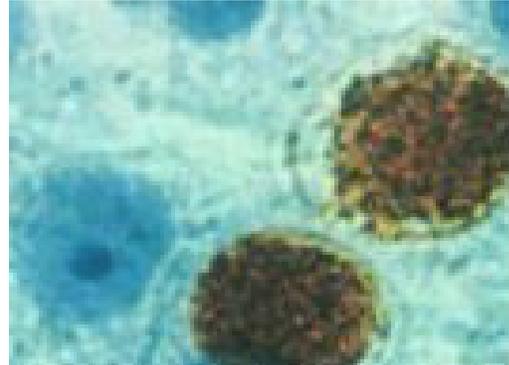


Figura III. *Chlamydia Trachomatis*

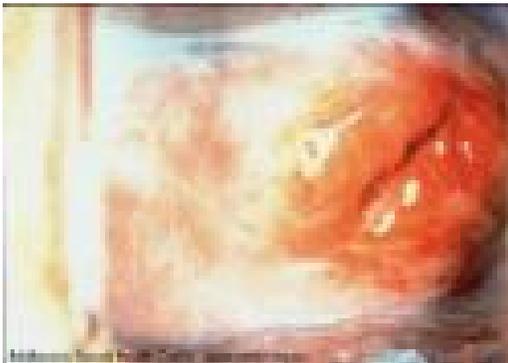


Figura IV. *Candida albicans*

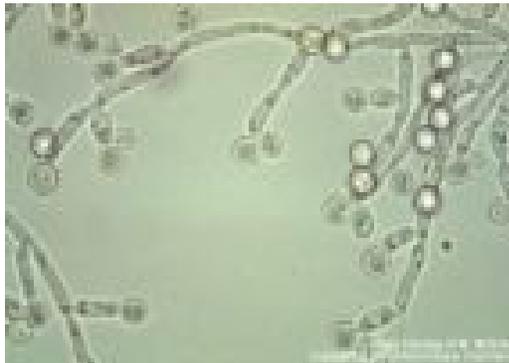


Figura V. *Candida albicans*



Figura VI. *Candida albicans*



Figura VII. *Trichomonas vaginalis*



Figura VIII. *Trichomonas vaginalis*



Figura IX. *Gardnerella vaginalis*



Figura X. *Gardnerella vaginalis*



CITOCINAS

Las citocinas son hormonas proteicas que median las fases de la inmunidad natural (innata) como la especifica (adquirida) y sirven para mediar y regular la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

En general las citocinas presentan producción auto-limitada y breve. No se almacenan como moléculas pre-formadas y su síntesis se inicia por una nueva transcripción genética.

Las citocinas actúan y son producidas por muchos tipos celulares, por lo que esta propiedad se llama pleiotrofismo.

Interleucina es la citocina que es sintetizada por leucocitos y actúa básicamente sobre otro leucocito. De esta ya se conoce su estructura y función.

FUNCION.

Se puede exponer las funciones de las citocinas en 4 clases:

1.- Mediadoras de la inmunidad natural desencadenadas por agentes infecciosos a partir de los fagocitos mononucleares.

2.- Reguladoras de la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria que surgen en respuesta al reconocimiento de antígenos específicos por los linfocitos T.

3.- Reguladoras de la inflamación de origen inmunitario que activan a células inflamatorias inespecíficas en la respuesta a antígeno específico por los linfocitos T.

4.- Estimuladoras de la proliferación y diferenciación de los leucocitos inmaduros, producida por linfocitos estimulados y otras células.

FIBRONECTINA ONCOFETAL

Es una proteína de la matriz extracelular que corresponde a una isoforma de la fibronectina sérica, pero que es expresada solamente por tejidos fetales (citotrofoblasto) y por algunos tipos de células neoplásicas, esta proteína es utilizada para promover el anclaje de la placenta al lecho uterino y después de la semana 20, es indetectable en secreciones cervicovaginales en el embarazo normal.

Estas peculiaridades permitieron proponer su cuantificación en secreciones cervicovaginales como un marcador de destrucción tisular. Se asocia con trabajo de parto normal y pretérmino así como con ruptura prematura de membranas(7).

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- α).

Esta citocina es el principal mediador de la respuesta del huésped frente a las bacterias gram negativas. Existen dos tipos, denominados alfa y beta. Esta última es también conocida como Linfotoxina (LT). Los componentes activos de las bacterias gram negativas son las moléculas de Lipopolisacárido (LPS) también conocida como endotoxina, la cual se libera de la pared celular de la bacteria. El TNF se denominó con este nombre debido a que se identificó como mediador de la necrosis tumoral presente en el suero de animales tratados con LPS.

La principal fuente celular de esta citocina es el macrófago, aunque también lo produce el linfocito, la célula NK y el mastocito. El interferón gama (INF- γ) producido en el linfocito T aumenta la síntesis de TNF- α en el macrófago. La citocina se sintetiza inicialmente como una proteína transmembranosa no glucosilada de 25 kD, con el extremo aminoterminal en la parte intracelular, y el carboxiterminal en la parte extracelular. La forma secretada circula como un homo trímero de 51 kD. Los lugares de unión al receptor están en la base, permitiendo su unión simultánea a más de un receptor. Existen dos tipos de receptores diferentes para el TNF- α , uno de 55 y otro de 75 kD. La afinidad de la citocina a sus receptores es baja; sin embargo, se sintetiza en grandes cantidades saturando fácilmente sus receptores, los cuales están en casi todos los tipos celulares. Una vez activada la célula diana, ésta se desprende de receptores de TNF- α , los cuales son solubles en el plasma. Las respuestas celulares al TNF- α implican una tasa de transcripción génica aumentada mediante la activación de factores de transcripción NF- κ B o AP-1.

A concentraciones bajas el TNF actúa localmente como regulador autócrino y parácrino de los leucocitos y de las células endoteliales. Las acciones principales del TNF- α a concentraciones bajas son críticas para la repuesta inflamatoria frente a los microorganismos. Estas acciones comprenden:

- a) Expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, haciendo al endotelio adherente a neutrófilos, monocitos y linfocitos; contribuyendo por lo tanto a la acumulación de leucocitos en los sitios de inflamación.
- b) Activa los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos) para que eliminen microorganismos.
- c) Estimula a los monocitos a producir IL-1, IL-6 y TNF- α .
- d) Aumenta la expresión de moléculas de clase 1 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad potenciando la lisis de las células infectadas por virus.

Con estímulos antigénicos más potentes, se producen mayores cantidades de TNF- α provocando acciones sistémicas que comprenden:

a) Producción de fiebre, ya que actúa aumentando la síntesis de prostaglandinas en las células de las regiones reguladoras hipotalámicas. Debido a esta propiedad se le denomina pirógeno endógeno (propiedad que comparte con la IL-1).

b) Estimula la secreción de IL-1 e IL-6 a partir de los monocitos y de las células endoteliales.

c) Estimula la síntesis hepática de la proteína A del amiloide y de otras proteínas inflamatorias de fase aguda.

d) Activa el sistema de coagulación.

e) Suprime la división de las células madre en médula ósea.

f) Produce caquexia, un estado caracterizado por el desgaste de las células musculares y grasas, debido a la supresión del apetito y de la síntesis de lipoproteinlipasa.

Cuando el TNF- α se produce en cantidades masivas, se generan cambios en el organismo que lo pueden llevar a la muerte, entre los cuales se encuentran:

a) Reducción del riego sanguíneo, al deprimir la contractilidad miocárdica.

b) Reducción de la presión arterial debido a la relajación del músculo liso vascular.

c) Producción de trombosis intravascular debido a que promueve la coagulación intravascular diseminada.

d) Producción de hipoglucemias hasta cifras incompatibles con la vida, debido a excesivo consumo de glucosa por parte del músculo.

INTERLEUCINA 1 (IL-1).

Citocina que inicialmente se conoció como un coestimulador de la activación de la célula T. Actualmente se conoce que su principal función, al igual que la del TNF, es como mediadora de la respuesta inflamatoria del huésped en la inmunidad natural. Su principal fuente celular es el macrófago; sin embargo, también es producida en células epiteliales y endoteliales. Los macrófagos la producen en respuesta a su estimulación con: productos bacterianos (LPS), otras citocinas (TNF, IL-1), y por el contacto con linfocitos CD4+. La producción de la citocina en grandes cantidades es principalmente en respuesta a la presencia de TNF- α . El que la IL-1 pueda ser producida por fuentes epiteliales y endoteliales es importante desde el punto de vista, en que pueden existir fuentes locales de la citocina sin la presencia de infiltrados ricos en macrófagos.

Existen 2 isoformas de la IL-1 que son alfa y beta, ambos de 17 kD pero con puntos isoeléctricos distintos. Existe un tercer miembro denominado Antagonista del Receptor de IL-1. Las isoformas alfa y beta se sintetizan como

precursores de los cuales la forma alfa es activa y la forma beta necesita ser procesada por una proteasa a su forma activa. Ambas son sintetizadas como proteínas citoplasmáticas, pero se desconoce su mecanismo de secreción. La mayor parte de la actividad de la IL-1 que se encuentra en la circulación es IL-1 β .

Se conocen 2 receptores de membrana para la IL-1, los cuales son miembros de la familia de las inmunoglobulinas. El receptor tipo I tiene mayor afinidad por la IL-1 β , mientras que el tipo II por la IL-1 α . En la actualidad se desconoce si el receptor tipo II media acciones provocadas por la IL-1 o si simplemente sirve para inhibir de manera competitiva la unión de la citocina al receptor de tipo I. Lo que se conoce es que muchos de los efectos transcripcionales inducidos por la IL-1, al igual que los del TNF, implican al NF- κ B. Al unirse la IL-1 β y el TNF- α a su receptor, se produce una rápida translocación del complejo NF- κ B presente en el citoplasma de la célula, hacia el núcleo de la misma, donde se une al DNA en secuencias reguladoras específicas en los promotores de varios genes.

Los efectos biológicos de la IL-1 dependen de la cantidad de citocina liberada. A concentraciones bajas, los principales efectos biológicos son como mediadores locales de la inflamación. Específicamente actúa sobre:

- a) Los macrófagos y las células del endotelio para aumentar aun más la síntesis de IL-1 e inducir la de IL-6.
- b) Las células endoteliales promoviendo la coagulación.
- c) Las células endoteliales aumentando la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión de los leucocitos.
- d) Los macrófagos y las células endoteliales, estimulándolos a sintetizar quimiocinas que a su vez activan neutrófilos.

Las grandes cantidades de IL-1 tienen efectos de tipo endocrino, compartiendo con el TNF la capacidad de:

- a) Producir Fiebre.
- b) Inducir la síntesis de proteínas plasmáticas inflamatorias de fase aguda, por parte del hígado.
- c) Iniciar el desgaste metabólico (caquexia).

Sin embargo, a pesar de las funciones similares de la IL-1 y el TNF, existen diferencias significativas en sus acciones, entre las cuales se encuentran:

- a) La IL-1 no produce lesión tisular por si misma. Se secreta en respuesta al LPS y puede potenciar la lesión tisular producida por el TNF.
- b) Su secreción en concentraciones muy elevadas, no es mortal.
- c) La IL-1 no puede remplazar al TNF como mediador de la reacción de Schwartzman (formación de trombos intravasculares diseminados en la superficie de las células endoteliales en respuesta al LPS).

- d) La IL-1 no produce necrosis hemorrágica en los tumores.
- e) La IL-1 no puede aumentar la expresión de moléculas de tipo I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- f) La IL-1 potencia en lugar de suprimir, la acción de los Factores Estimulantes de Colonias sobre las células de la médula ósea.

Existen inhibidores naturales de la IL-1, siendo la única citocina para la cual se han encontrado este tipo de proteínas. El tipo mejor conocido se produce por el macrófago y es estructuralmente similar a la IL-1, uniéndose al receptor de la misma, pero sin producir ninguna respuesta biológica, por lo que constituye un inhibidor competitivo. Se denomina Antagonista del Receptor de la IL-1 (IL-1ra) y dependiendo de la célula en la que se produzca, puede ser secretado o no. Otra forma de regulación endógena de la acción de la IL-1 lo constituyen sus receptores I y II, los cuales son también secretados por las células activadas.

INTERLEUCINA 6 (IL-6).

Es una citocina de 26 kD que sintetizan los monocitos, el endotelio vascular, los fibroblastos y algunas células T activadas, en respuesta a la IL-1 y en menor grado al TNF. Puede detectarse en la circulación después de la infección por bacterias gram-negativas. Parece que el LPS estimula la secreción de TNF y de IL-1 y estas a su vez estimulan la secreción de IL-6. No produce trombosis vascular o lesión tisular.

El receptor de IL-6 consta de 2 subunidades: una receptora de 60 kD y otra transdutora de 130 kD, ambas porciones con dominio de inmunoglobulina.

Las acciones mejor descritas de la IL-6 son:

- a) Síntesis por parte de los hepatocitos de varias proteínas plasmáticas, que contribuyen a la respuesta inflamatoria de fase aguda.
- b) Sirve como factor de proliferación para las células B activadas (células plasmáticas) en fases avanzadas de su diferenciación.
- c) Se ha planteado como un co-estimulador de las células T y de los timocitos.
- d) Sirve como un cofactor de otras citocinas para la proliferación precoz de células madre hematopoyéticas en la médula ósea.

INTERLEUCINA 2 (IL-2).

Es parte de una gran familia de citocinas, con estructuras homólogas de entre 8 a 10 kD, las cuales comparten la capacidad de estimular el movimiento de los leucocitos (quimiocinesis) y el movimiento dirigido (quimiotaxis) por lo que se han denominado Quimiocinas (Citocinas Quimiotácticas). Dentro de esta

familia existen citocinas que regulan la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria, y que incluyen: IL-2, IL-4, y el Factor de Crecimiento Transformador Beta (TGF- β).

La IL-2 fue inicialmente conocida como Factor de Crecimiento de la Célula T (TCGF). Es la principal responsable de la progresión de los linfocitos T desde la fase G1 a la S del ciclo celular. Se produce por los linfocitos T CD4+ y en menor cantidad por los CD8+. Tiene efecto autócrino y parácrino, careciendo de efecto endócrino. Es una glucoproteína de 14 a 17 kD codificada por un solo gen del cromosoma 4. Su receptor interacciona con varias citocinas entre las cuales se encuentran la IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF y el G-CSF. Se sintetiza y secreta por la célula T activada por antígeno, y la síntesis es transitoria. Las acciones principales de la citocina son:

- a) Ser el principal factor de proliferación autócrino de los linfocitos T. La cantidad de citocina sintetizada por las células CD4+, determina de manera muy importante la magnitud de la respuesta inmunitaria que dependen de los linfocitos T.
- b) Estimular la producción y secreción de Interferón gamma (IFN- γ) y linfotóxina (LT) por parte del linfocito T.
- c) Estimular la proliferación de las células NK e incrementar su función citolítica. A esta célula se le denomina célula agresora activada por linfocinas.
- d) Actuar como factor de proliferación y como estímulo para la producción de anticuerpos por parte del linfocito B.

Existen 2 proteínas de superficie celular que se unen a la IL-2 y median sus acciones. La primera es la IL-2R α , un polipéptido de 55 kD que aparece tras la activación del linfocito T. La unión de esta citocina a células que solamente expresan este receptor no produce ninguna respuesta biológica. El otro receptor es un complejo de 2 proteínas denominado IL-2R $\beta\gamma$, de 70-75 kD, con mayor afinidad por la citocina y que al unirse a la misma provoca la proliferación de las células T. De esta manera la respuesta biológica se da en células que expresan ambos receptores o solo el último. De hecho, se cree que la función del receptor alfa es únicamente aumentar la afinidad del receptor beta-gamma por la citocina. Las células T no activas expresan únicamente el receptor beta-gamma y son estimuladas por concentraciones elevadas de IL-2. Posterior a la activación del linfocito T por el antígeno, se induce rápidamente la expresión del receptor alfa. Aunque se conoce mucho sobre la unión de IL-2 a su receptor, se conoce poco acerca de las señales intracelulares que produce para su acción biológica. Parece que en este proceso esta involucrada una proteína de tirosinasa.

La estimulación crónica del linfocito T por la IL-2 conduce a la liberación del receptor alfa de la membrana, el cual puede unirse en el plasma a la citocina,

funcionando como un inhibidor competitivo. Esto parece constituir una forma de autorregulación de la acción de IL-2.

INTERFERÓN (IFN)

Los interferones tipo I comprenden dos grupos de proteínas serológicamente diferentes, el primer grupo denominado genéricamente IFN- α , es una familia de 20 polipéptidos, estructuralmente relacionados de unos 18kD, cada uno codificado por un gen separado, la principal fuente celular para la producción del IFN- α , es el fagocito mononuclear, también denominado como interferón del leucocito.

El segundo grupo serológico de IFN tipo I consta de un sólo producto genético, una glucoproteína de 20kD llamada IFN- β , la fuente celular habitual de aislamiento son los fibroblastos cultivados y también se le llama interferón del fibroblasto.

El IFN- α y el IFN- β se secretan en la replicación viral ya que son estimuladas por el ARN de doble cadena y también en las respuestas inmunitarias frente a antígenos, en este caso las células T activadas por el antígeno estimulan a los fagocitos mononucleares a sintetizar IFN.

Todas las moléculas de IFN tipo I se unen a los mismos receptores de superficie y parecen inducir series similares de respuesta celulares, el receptor del IFN tipo I es una cadena polipeptídica, homóloga al receptor al receptor de la IFN tipo II (inmunitario o gamma).

El IFN tipo I tiene funciones biológicas como:

1.- Inhibe la replicación viral haciendo que las células sintetice varias enzimas como la 2'-5' oligoadenilato sintetasa, que interfiere con la replicación del ARN y ADN viral. Esta acción es básicamente parácrina ya que las células infectadas por virus secretan el IFN para proteger a las células vecinas todavía no infectadas. Una célula que ha respondido al IFN y que es resistente a la infección viral, está en un estado antiviral.

2.- Inhibe la proliferación celular, al inhibir la replicación viral también puede afectar a otras enzimas que evitan la síntesis de aminoácidos, especialmente los esenciales.

3.- IFN tipo I aumenta el potencial lítico de las células agresoras naturales (NK).

4.- El IFN tipo I modula la expresión de moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) e inhibe profundamente la de molécula de clase II.

INTERLEUCINA 10 (IL 10)

Es una citocina de 18 kD producidas por el subgrupo T_H2 de las células cooperadoras CD4, también es producida por algunas células B activadas, por algunas células T_H1 (en seres humanos), por macrófagos activados y por algunas células no linfocíticas.

La IL 10 es un miembro de la familia de las citocinas α -helicoidales, y probablemente actúa en forma de homodímero. Las dos actividades principales de la IL 10, es inhibir la producción de citocinas (es decir, TNF, IL 1, quimiocina e IL 2) por los macrófagos, e inhibir las funciones accesorias de los macrófagos en la actividad de las célula T, este último efecto se debe a la expresión reducida de moléculas de clase II del MHC y a la expresión reducida de ciertos co-estimuladores.

INTERLEUCINA 12 (IL 12)

Es un heterodímero de 70 kD que consta de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma covalente, una de 35 kD (p35) y otra de 40 kD (p40).

La subunidad p35 la producen muchos tipos de células, incluidos los linfocitos T y B, las células NK y los monocitos. La cadena p40 es producida principalmente por monocitos activados y células B, por lo que éstas son la fuente principal de la citocina completa.

La IL-12 es la única que no producen las células T y por su acción sobre las células NK, puede ser considerada un mediador de la inmunidad natural.

La proteína p35 tiene una estructura de cuatro hélices- α , similar a la de otras citocinas.

Es interesante señalar que el componente p40 de la IL-12 es homólogo al del receptor de la IL-6.

La IL-12 es un importante regulador de la respuesta inmunitaria mediada por células por su efecto sobre las células NK y los linfocitos T.

1.- Es el más potente activador conocido de la célula NK y muestra fuerte sinergia con la IL-2.

2.- La IL-12 estimula la diferenciación de las células T CD4 nativas al subgrupo T_H1 .

3.- La IL-12 estimula la diferenciación de las células T CD8 a linfocitos T citolíticos activos y maduros.

De este modo la IL-12 es un importante regulador de la fase efectora de las reacciones inmunitarias mediadas por células.

METALOPROTEINASAS DE MATRIZ EXTRACELULAR

Las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) son una familia multigénica, sintetizada por células del tejido conectivo y células inmunitarias, tales como MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8 y MMP-9. Son liberadas al espacio extracelular de manera inactiva (pro-MMP) y mediante un proceso específico son activadas por diferentes enzimas proteolíticas endógenas, como tripsina, quimiotripsina, catepsina G y proteasas de mastocitos, la regulación de este mecanismo de activación e inactivación de estas enzimas se conoce bien. Se han identificando diversas citocinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α como no inflamatorias.(8)

Sin embargo, las MMP tienen inhibidores naturales tisulares, o Inhibidores específicos de las metaloproteinasas tisulares ó TIMPs, los cuales se han encontrado en 4 tipos(TIMP-1, -2, -3 y -4). Estos son fundamentales para la regulación de las metaloproteinasas. (9)

PAPEL DE LAS INTERLEUCINAS, INFECCIÓN Y DE LAS METALOPROTEINASAS EN EL PARTO PRETÉRMINO

El crecimiento de la flora vaginal anormal causa una liberación de endotoxinas, mismas pueden inducir la producción de TNF y IL-1 β localmente, las cuales estimulan la expresión de MMP y ciclooxigenasa, generando un mayor riesgo para desencadenar trabajo de parto pretérmino(10,11,12)

Genc realizó un estudio en mujeres embarazadas con 18 a 22 semanas de gestación que mostrarón un desequilibrio en la relación de la cantidad de IL-1 β (aumentada) y con la disminución de IL-1ra con infección cervicovaginal por anaerobios bacilos Gram negativos o G. vaginalis. (14).

Kurkinen realizó un estudio a 77 pacientes embarazadas de 22 a 32 semanas de gestación que manifestaban contracciones uterinas, trabajo de parto, RPM y sospecha clínica de infección intraamniótica determinando la presencia en secreción cervicovaginal de IL-6 en un corte de concentración de 61ng/L y de IL-8 más 3739ng/L y el índice cervical medido por ultrasonido menor de 29.3mm.

La combinación de los tres marcadores da una especificidad de 97%, pero con poca sensibilidad del 30% en detección del parto pretérmino. (15)

Vadillo realizó un estudio donde evaluó y comparó la presencia de MMP-9 y fibronectina oncofetal en mujeres en diferentes etapas de dilatación del trabajo de parto y sin él, se correlaciono relación directa entre la MMP y fibronectina oncofetal en la progresión del trabajo de parto en diferentes etapas de dilatación, y la presencia de MMP-9 pudo ser detectada con anterioridad a la fibronectina, lo que sugiere la posibilidad de la degradación de la matriz extracelular en las membranas fetales y otros tejidos vecinos.(16)

Drew realiza un estudio en modelos de animales primates no humanos induciendo trabajo de parto pretérmino mediante infusiones intraamnióticas de citocinas de IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . La IL-1 β y TNF- α , en contraste con la IL-6 e IL-8, no incrementaron la actividad uterina ni hubo diferencia significativa con los controles con solución salina. (17).

Harirah evaluó el líquido amniótico de pacientes entre las semanas 22 a 35 de gestación con síntomas de actividad uterina, RPM y sospecha clínica de

infección intraamniótica, determinando la relación entre IL-6 y MMP-9 y obteniendo que ambas moléculas muestran altos parámetros como prueba diagnóstica con sensibilidad del 94%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN de 90% para infección con las que no presentan.(18).

Carriage determinó que el polimorfismo del gen de IL-1ra aparece bajo la influencia de la colonización vaginal de *Ureaplasma urealyticum* (19). En este estudio *Mycoplasma hominis* está asociado con la respuesta inmune pro-inflamatoria con la elevación de la concentración de IL-1 β . (19)

Se realizaron diversos estudios que reportaron que una elevación de la MMP-8 en líquido amniótico se asocia con el desarrollo de parto pretermino, infección intraamniótica y de morbilidad neonatal (20).

Whitney reportó que la concentración de IL-6 en secreción cervical no se encontraba elevada en pacientes estudiadas desde 23 a 32 semanas de gestación con parto pretérmino espontáneo y realizó la determinación del polimorfismo de un nucleótido en la posición 174 del gen de IL-6 sin encontrar asociación entre la concentración de IL-6 en secreción cervical o el riesgo a parto pretérmino espontáneo. (21).

JUSTIFICACIÓN.

La totalidad de los esfuerzos para prevenir y detener el desarrollo del parto pretérmino asociado con infección vaginal, han fracasado hasta la fecha y por lo tanto los componentes más importantes en su manejo siguen siendo medidas secundarias o terciarias. De lo anterior, destaca la necesidad de conocer y desarrollar elementos útiles que permitan identificar evoluciones anormales en las mujeres embarazadas infectadas.

Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia entre las medias de las interleucinas y metaloproteinasas en la secreción cervico-vaginal en embarazadas de menos de 20semanas de gestación, primigestas con infección y sin infección?

OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la media de la concentración de interleucinas y metaloproteinasas en pacientes embarazadas de menos de 20semanas de gestación, primigestas con infección y sin infección.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Examinar la forma en que se realizó el diagnóstico de infección clínica y el estudio por laboratorio en Gram y por cultivo.

HIPOTESIS

La media de la concentración de interleucina 1 se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 2 se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 6 se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 8 se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 12 se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de TNF- α se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de las metaloproteinasas que se encuentra aumentada en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 1ra se encuentra disminuida en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 4 se encuentra disminuida en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interleucina 10 se encuentra disminuida en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

La media de la concentración de interferon se encuentra disminuido en pacientes con infección en comparación a las pacientes sin infección.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio de tipo analítico, transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

INCLUSIÓN.

- A. Pacientes primigestas, con confirmación de cérvix cerrado por tacto
- B. Con embarazo menor de 20 semanas de gestación.

NO INCLUSIÓN

Pacientes con patología de base en las que se sospeche se altere la expresión de marcadores de activación, regulación y ejecución:

Síndrome antifosfolípido

Lupus eritematoso sistémico

Infección de virus de Papiloma Humano

Infección por Herpes genital

DIU in situ

Ingesta de esteroides o inmunosupresores de forma crónica: transplantadas, artritis reumatoide, asma.

Portadora de VIH, SIDA, inmunodeficiencias primarias o secundarias

Enfermedad de Ehlers Danlos

Síndrome de Marfan

Malformaciones uterinas

Portadora de Luxación de cadera o imposibilidad para abducir cadera

Portadora de enfermedad psiquiátrica

Paciente que no pueda ser incluida en alguno de los grupos de reclutamiento por presentar un estado intermedio a la dilatación requerida para entrar a grupo prodrómico o de trabajo de parto en fase activa (trabajo de parto en fase latente).

ELIMINACIÓN.

- A. Paciente que inicie ingesta de esteroides de manera crónica.

MÉTODOS ANALÍTICOS.

Determinación de mediadores del proceso inflamatorio. Las moléculas que fueron detectadas en las secreciones cervicovaginales son las siguientes:

- Interleucina 1 β (IL-1 β)
- Interleucina 2 (IL-2)
- Interleucina 4 (IL-4)
- Interleucina 6 (IL-6)
- Interleucina 8 (IL-8)
- Interleucina 10 (IL-10)
- Interleucina 12 (IL-12)
- Interferon (IFN)
- Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
- Antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 1 (MMP-1)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 2 (MMP-2)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 3 (MMP-3)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 7 (MMP-7)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 8 (MMP-8)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 9 (MMP-9)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 12 (MMP-12)
- Métaloproteinasa de matriz extracelular 13 (MMP-13)
- Fibronectina oncofetal (fnOnc)

La identificación del perfil de mediadores fue por microarreglos de anticuerpos. Las muestras de exudados cervicovaginales serán analizadas mediante un sistema de microarreglos de anticuerpos monoclonales dirigidos contra todos los componentes mencionados arriba.

ASPECTOS ETICOS.

Esta investigación se clasificó como investigación con riesgo mayor al mínimo ya que se tomaron muestras que no son las que se toman de rutina en el protocolo de atención prenatal.

ANALISIS ESTADISTICO

El tamaño de muestra se estimó por medio de un estudio piloto y el número necesario para encontrar diferencia en cada uno de los marcadores fue de 40. Se realizaron pruebas de normalidad, la mayoría de las variables no presentaron una distribución normal. En aquellas con normalidad se realizó prueba t de student. En las que no presentaron normalidad se realizó prueba de ji cuadrada con comprobación con prueba binomial con

aproximación a la normal, obteniendo valor de z con pruebas unilaterales con nivel de significancia $\alpha= 0.05$.

Se utilizaron los programas Excell, STATA (7), SAS, SPSS(12).

RESULTADOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación el 10 de marzo del 2006.

Se reclutaron 99 pacientes desde el 21 de Abril del 2006 hasta el 10 de Octubre de dicho año. Estas pacientes fueron reclutadas durante las consultas de apertura de expediente en la clínica del adolescente y en consulta externa de obstetricia. El número de pacientes adolescentes fue de 55 y el número de pacientes adultas de 44.

El número de pacientes con infección fue de 46, lo cual representa un 46.46%.

El 39.39% de las pacientes presentaron un nivel socioeconómico uno, el 21.21% dos, el 29.29% tres, el 10% de las pacientes presentaron un nivel socioeconómico otorgado por el servicio de trabajo social del instituto mayor de 4 ó más.

Al final del embarazo el 26.26% de las pacientes presentaron 6 consultas de obstetricia. El 18.18% de las pacientes presentaron 8 consultas y el 17.17% de las pacientes presentaron 7 consultas. El 26.26% de las pacientes presentaron 5 consultas o menos y el 12.12% más de 9 consultas de atención prenatal.

La mayoría de los embarazos presentaron la interrupción en el término, solo dos de ellos (2.02%), se presentaron antes de la semana 37 de gestación.

La mayoría de los embarazos se interrumpieron por cesárea (54.54%). El 27.27% se interrumpió por parto, 9.09% con fórceps y 9 pacientes interrumpieron su embarazo fuera del instituto. Con estas pacientes se confirmó que el neonato fue de término ya que se les contactó vía telefónica.

Las características sociodemográficas por grupo se enlistan a continuación (Tabla 1):

Tabla I. Características Sociodemográficas

Variable	Infectadas		No infectadas		P	
Adolescentes (menor de 16 años)	29%		26%		NS	
Adultas (mayor de 16 años)	17%		27%		NS	
Nivel socioeconómico	1	35.85%	1	43.48%	NS	
	2	24.53%	2	17.39%	NS	
	3	26.42%	3	32.61%	NS	
	4	13.7%	4	4.35%	NS	
	5	0%	5	0%	NS	
	6	0%	6	2.17%	NS	
Gestas	Primigesta 100%		Primigesta 100%		NS	
Edad gestacional a la interrupción	>20-28	SDG	>20-28	SDG	NS	
	0%		0%		NS	
	28.1-32	SDG	28.1-32	SDG	NS	
	2.08%		0%		NS	
	32-36.6	SDG	32-36.6	SDG		
	0%		2.38%			
36.1-40	SDG	36.1-40	SDG			
68.74%		59.5%				
40.1-41.6	SDG	40.1-41.6	SDG			
29.17%		38.08%				
Sexo del producto	Masculino 45.83% Femenino 54.17%		Masculino 61.90% Femenino 38.10%		NS	
Apgar minuto	un	3	2.08%	4	2.38%	
		7	8.33%	5	2.38%	0.05
		8	68.75%	8	85.71%	0.05
		9	20.83%	9	9.52%	
Apgar minutos	5	8	2.08%	8	2.38%	NS
		9	97.92%	9	97.62%	NS
Silverman		0	2.38%	0	2.38%	NS
		1	16.67%	1	16.67%	NS

		2 78.57%	2 78.57%	NS
		3 2.38%	3 2.38%	NS
Peso Nacido	Recién	3054.28±473.28	3078.85±487.35	NS
Talla Nacido	Recién	49.60±2.43	49.28±3.68	NS
Hemorragia en la resolución		319.26±183.36	318.75±198.29	NS
N		46	53	Total 99

El análisis de las variables (marcadores e infección fue realizado con un diseño transversal), para los desenlaces exploratorios solo se complementó el estudio con la información pertinente referente a la interrupción del embarazo.

Dentro de las características socio demográficas presentes en pacientes infectadas y no infectadas dentro del grupo de estudio solo se encontró significancia estadística en la valoración de apgar del primer minuto de vida extrauterina con una p de 0.05; por el contrario en las demás variables analizadas no se encontró relevancia estadística.

Tabla 2

Descripción de los hallazgos en secreción cervicovaginal durante la exploración física en pacientes con y sin desarrollo microbiológico

Características de la Leucorrea	Sin desarrollo	Con desarrollo	p
Ninguna	55.33%	42.71%	NS
Secreción cervicovaginal blanca	29.78%	5%	0.05
Secreción cervicovaginal blanca con grumos	14.89%	39.39%	0.05
Secreción	0%	9.9%	0.05

cervicovaginal amarilla			
Secreción cervicovaginal verde	0%	2%	NS
Secreción cervicovaginal gris	0%	1%	NS

Se presenta la descripción de los hallazgos encontrados en la secreción vaginal, durante la exploración física en pacientes con y sin desarrollo microbiológico, reportando los siguientes resultados.

En el caso de la secreción cervicovaginal blanca y blanca con grumos se observó resultados estadísticamente significativos con una p de 0.05 en ambas; así como también en la secreción cervicovaginal amarilla con una p de 0.05.

Por el contrario en las pacientes que tienen secreción cervicovaginal verde y gris no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 3
Hallazgos Gram

Hallazgos Gram		No infectada		Infectada		P
Bacilos Positivos	Gram	0	27.66	0	19.57	NS
		1	4.26	1	15.22	NS
		2	8.51	2	8.70	NS
		3	12.77	3	8.70	NS
		4	46.81	4	47.83	NS
Bacilos negativos	gram	0	82.98	0	93.48%	NS
		1	0	1	2.17%	NV
		2	0	2	0%	NV
		3	2.13	3	2.17%	NS
		4	14.89	4	2.17%	0.05 NS
Coco bacilos		0	100%	0	100%	
Gram variables		0	100%	0	84.78%	NS
				1	4.35%	
				4	10.87%	
Coco positivos	gram	0	95.74%	0	93.48%	NS
		1	4.26%	1	4.35%	NS

	2	0%	2	2.17%	NV
Bacilos curvos	0	100%	0	97.83%	NS
			3	2.17	
Coco gram negativos	0	97.87%	0	100%	NS
	4	2.13%			
Levaduras	0	91.49	0	63.04	NS
	1	6.38	1	19.57	
	2	2.13	2	15.22	
			3	2.17	
PMN	0	2.13%	0	4.35	NS
	1	34.04	1	23.91	
	2	42.55%	2	47.83	
	3	12.77%	3	19.57	
	6	2.13%	6	2.17	
	8	2.13%	8	0%	
	10	2.13%	10	0%	
	20	2.13%	20	2.17	
Espermatozoides	0	100%	0	100%	NS
Proteus	0	97.87%	0	100%	NS
	1	2.13%			
Seudomicelios	0	97.87%	0	93.48%	NS
	1	2.13%	1	6.52%	

Se muestran los hallazgos Gram, en pacientes infectadas y no infectadas con resultados estadísticamente significativos solo para bacilos Gram negativos, con p 0.05. Por el contrario, los Gram positivos, variables, bacilos curvos, cocabacilos, levaduras y cocos Gram negativos no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 4
Hallazgos de los cultivos.

Microorganismos	Número de Casos
Cándida	13
Gardnerella	10
E.coli	15
Estreptococo Beta Hemolítico	0
Tricomona	1
Cándida más Gardnerella	2
Clamidia	1
Ureaplasma	4
Klebsiella	0
Leucos	2
Hifas	0

Se presenta un mayor número de microorganismos que de infecciones ya que el diagnóstico se establece en relación a varios componentes.

Se presenta el número de casos y los microorganismos correspondientes posterior a la realización de cultivo cervicovaginal con mayor incidencia para E. coli, seguida de cándida y gardnerella con 13 y 10 casos respectivamente. Los demás microorganismos presentan baja incidencia.

Tabla 5
Forma en que se realizó el diagnóstico de infección cervicovaginal.

Leucorrea	Crecimiento microbiológico	Hallazgos positivos en Gram	Número de Casos
Presente	Presente	Presente	34
Presente	Presente	Ausente	9
Presente	Ausente	Presente	3
Total			46

En el cuadro se presenta la relación que guardan el crecimiento microbiológico y los hallazgos positivos en Gram en los casos de pacientes con leucorrea.

En la mayoría de los casos se encontró relación entre los hallazgos positivos en el gram y crecimiento microbiológico en 34 de los 46 casos totales. Los hallazgos positivos en gram se reportaron ausentes en 9 de los casos con crecimiento microbiológico presente, lo cual obedece a la baja función del gram como prueba diagnóstica, siendo el cultivo en este estudio, el estándar de oro.

A continuación se presentan los resultados derivados de la comparación entre grupos de pacientes infectadas y no infectadas.

Fibronectina Oncofetal:

En este estudio de 99 pacientes, se encontraron 8 fibronectinas positivas. Sin embargo solo ocurrió un nacimiento pretérmino. El punto de corte fue de 50 ng/ml.

Fibronectinas positivas y edades gestacionales a las que ocurrió el nacimiento.

Edad gestacional	Peso del producto	Infección
35.4	1570	Presente
38.5	2620	Presente
39.1	4080	Presente
40.5	3530	Presente
38.5	2890	Ausente
39.1	3110	Ausente
39.6	3180	Ausente
39.6	3220	Ausente

IL-1 β

No infectadas	Infectadas	p
546.47 \pm 963.07	1238.34 \pm 1627.54	0.05

Comparando el grupo de pacientes infectadas con no infectadas en relación a la concentración media de IL-1 β se observó una p 0.05. Esto es estadísticamente significativo. Es decir existe evidencia para rechazar la hipótesis nula de que no existe diferencia en la interleucina 1 β de las pacientes con y sin infección. Existe evidencia para aceptar que la interleucina 1 β en las condiciones es diferente.

IL-1ra

No infectadas	Infectadas	p
88.48 \pm 42.31	80.26 \pm 35.48	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-1ra se observó una p no significativa.

IL-2

No infectadas	Infectadas	p
0.56±0.41	0.77±0.57	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-2 se observó una p no significativa.

IL-4

No infectadas	Infectadas	p
1.77±1.23	2.56±1.80	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-4 se observó una p no significativa.

IL-6

No infectadas	Infectadas	P
43.58±183.12	25.88±42.13	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-6 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

IL-8

No infectadas	Infectadas	P
9.83±13.69	19.27±49.76	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-8 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

IL-10

No infectadas	Infectadas	P
5.15±3.36	5.15±0	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-10 se observó una p no significativa.

IL-12

No infectadas	Infectadas	p
0.65±0.40	0.58±0.29	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de IL-12 se observó una p no significativa.

TNF- α

No infectadas	Infectadas	p
310.02 \pm 151.36	418.90 \pm 244.29	0.05

Comparando el grupo de pacientes infectadas con no infectadas en relación a la concentración media de TNF- α se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

Interferon

No infectadas	Infectadas	p
52.91 \pm 43.25	51.54 \pm 45.73	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de Interferon se observó una p no significativa.

MMP-1

No infectadas	Infectadas	p
4.86 \pm 6.47	6.75 \pm 8.21	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-1 se observó una p no significativa.

MMP-2

No infectadas	Infectadas	p
2688.10 \pm 6958.13	915.82 \pm 1706.37	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-2 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

MMP-3

No infectadas	Infectadas	p
82.93 \pm 260.76	8.19 \pm 19.33	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-3 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

MMP-7

No infectadas	Infectadas	p
28.81±53.28	5±0	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-7 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

MMP-8

No infectadas	Infectadas	p
47406.68±30093.40	53021.72±27419.69	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-8 se observó una p no significativa.

MMP-9

No infectadas	Infectadas	p
8545.71±5373.75	10016.02±5247.11	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-9 se observó una p no significativa.

MMP-12

No infectadas	Infectadas	p
23.08±18.44	20.0±10.46	NS

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-12 se observó una p no significativa.

MMP-13

No infectadas	Infectadas	p
41.49±71.62	16.09±0.31	0.05

Comparando el grupo de pacientes no infectadas con infectadas en relación a la concentración media de MMP-13 se observó una p 0.05; La cual es estadísticamente significativo.

Tabla General con todos los marcadores

Variable	No infectada	Infectada	p
IL-1 β	546.47 \pm 963.07	1238.34 \pm 1627.54	0.05
IL-1ra	88.48 \pm 42.31	80.26 \pm 35.48	NS
IL-2	0.56 \pm 0.41	0.77 \pm 0.57	NS
IL-4	1.77 \pm 1.23	2.56 \pm 1.80	NS
IL-6	43.58 \pm 183.12	25.88 \pm 42.13	0.05
IL-8	9.83 \pm 13.69	19.27 \pm 49.76	0.05
IL-10	5.15 \pm 3.36	5.15 \pm 0	NS
IL-12	0.65 \pm 0.40	0.58 \pm 0.29	NS
TNF- α	310.02 \pm 151.36	418.90 \pm 244.29	0.05
INTERFERON	52.91 \pm 43.25	51.54 \pm 45.73	NS
MMP-1	4.86 \pm 6.47	6.75 \pm 8.21	NS
MMP-2	2688.10 \pm 6958.13	915.82 \pm 1706.37	0.05
MMP-3	82.93 \pm 260.76	8.19 \pm 19.33	0.05
MMP-7	28.81 \pm 53.28	5 \pm 0	0.05
MMP-8	47406.68 \pm 30093.40	53021.72 \pm 27419.69	NS
MMP-9	8545.71 \pm 5373.75	10016.02 \pm 5247.11	NS
MMP-12	23.08 \pm 18.44	20.0 \pm 10.46	NS
MMP-13	41.49 \pm 71.62	16.09 \pm 0.31	0.05

En la tabla se muestra la comparación de pacientes infectadas y no infectadas con las siguientes variables.

Las interleucinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, y TNF- α) presentaron significancia estadística con una p de 0.05. Las interleucinas que aumentaron (descriptivamente) con la infección fueron: IL-1 β , IL-8, y TNF- α .

Las interleucinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IFN) no presentaron p estadísticamente significativo.

Dentro de las metaloproteasas se observó significancia estadística, las MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-13 con una p de 0.05.

DISCUSION

En el estudio realizado, se observó la elevación de interleucinas proinflamatorias en casos de pacientes embarazadas con menos de 20 semanas de gestación, donde se encontraron concentraciones medias a nivel de secreción cervicovaginal, muy similares a lo publicado.

Para evitar sesgo, este estudio fue controlado realizando la tinción de Gram y el cultivo para cada paciente por una sola persona capacitada y estandarizada.

En varios estudios previos, se reporta que al encontrarse alteración de la flora vaginal, se produce el inicio de la cascada de la inflamación aumentando la producción de interleucinas localmente, y por lo tanto se aumenta el riesgo de trabajo de parto pretérmino. (10,11,12). En nuestro estudio en el grupo de las pacientes embarazadas con infección, se presento elevación de las concentraciones de interleucinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α) todas ellas con una p significativa de 0.05.

Las metaloproteinasas, es una familia multigénica producida por las células de la respuesta inflamatoria. La concentración de la MMP depende del estado agudo o crónico de la inflamación, las metaloproteinasas MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-13 aumentaron en el grupo de no infectadas con respecto al de infectadas con p 0.05.

Mehmet realizó un estudio a 231 pacientes embarazadas asintomáticas y sin ningún dato de infección, entre las semanas 18 y 22 de gestación, se encontró que en la flora vaginal alterada, por ejemplo con bacterias gram negativas, producían en sus pared celular, una endotoxina potente productora de IL-1 β . Por ello reportó que al encontrarse infección presente en moco cervical y secreción vaginal se induce la producción de IL-1 β , corroborando infección por medio de laboratorio, en tinción de Gram con escala de Nugent y cultivo, estadísticamente significativa en los valores de concentración de IL-1 β . (14)

En nuestro estudio se observó un incremento en la concentración media de IL-1 β en el grupo de pacientes infectadas (1238.34 \pm 1627.54) con respecto al grupo de no infectadas (546.47 \pm 963.07) con una p de 0.05.

Basso reportó una media de concentración similar a nuestro estudio, también analizado con microarreglos donde en su grupo de infección por vaginosis bacteriana fue de 1030 \pm 59.5pg/ml y por vaginitis de 749.1 \pm 66.7, y con control sin infección de 103.5 \pm 24.2pg/ml, nos hace suponer que sería una prueba diagnóstica confiable para determinar infección.(13)

En el mismo estudio, también se determinaron las medias para IL-6 como IL-8, donde la IL-6 en el grupo de pacientes infectadas no fue diferente a los obtenidos en el grupo de embarazos sanos, con una media en vaginosis bacteriana de 13.2 ± 3.8 , vaginitis 13 ± 4.2 y en control de 14.2 ± 3.9 pg/ml (13). En nuestro estudio se observó la relación entre el grupo de infección de 25.88 ± 42.13 y con respecto al grupo de no infección de 43.58 ± 183.12 con $p < 0.05$ estadísticamente significativa.

En un estudio realizado por Whitney, no encontró relación entre la concentración de IL-6 en secreción vaginal y el aumento de riesgo para trabajo de parto pretermino.(21).

Con respecto a la IL-8, las concentraciones medias en secreción vaginal en el estudio de Basso, se reportaron con vaginosis bacteriana 2612.7 ± 257.7 pg/ml. Vaginitis 3437.6 ± 420 , control 1643 ± 130.3 pg/ml, todos estos valores con $p < 0.05$, estadísticamente significativo, en orina también se midió, reportando una media de 1200.7 ± 375 y el control fue de 40.2 ± 17 pg/ml. Aplicando la curva de ROC; en las pacientes con infección urinaria, la determinación de IL-8 tiene el 100% de sensibilidad y especificidad, hablando de los estudios microbiológicos como el estándar de oro.

En nuestro estudio se observaron los mismos resultados, en paciente infectadas de 19.27 ± 49.76 comparado con el grupo de no infectadas de 9.83 ± 13.69 con una $p < 0.05$.

Existe relación entre dos citocinas en la activación de la cascada inflamatoria para procesos de infección, las IL-1 β y TNF- α , siendo este último el que estimula a prostaglandinas y es producido por la decidua elevándose en líquido amniótico en infecciones intra-uterinas y en trabajo de parto pretérmino. Se eleva aún más en la ruptura de membranas. (12)

En nuestro estudio la concentración media fue en el grupo de infectadas 418.9 ± 244.29 en comparación con el grupo de no infectadas con 310.02 ± 151.36 con una $p < 0.05$, estadísticamente significativa.

Las metaloproteinasas de matriz extracelular son estimuladas por citocinas pro inflamatorias por lo que en nuestro estudio, se mostró un aumento en ciertas MMP como son MMP-2 con una media de $2688.1 + 6958.13$ en el grupo de las no infectadas con respecto a las infectadas de $915.82 + 1706.37$, MMP-3 $82.93 + 260.76$ vs $8.19 + 19.33$, MMP -7 de $28.81 + 53.28$ vs $5 + 0$, MMP-13 de $41.49 + 71.62$ vs $16.09 + 0.31$ todas estas con $p < 0.05$ estadísticamente significativa, por otro lado las MMP-8 y MMP-9 con elevación mínima en el grupo de infectadas, sin presentar una diferencia significativa, siendo similar nuestro estudio a lo reportado en la literatura.

En este estudio se determinaron las medias de interleucinas y metaloproteasas en pacientes con y sin infección, en teoría las interleucinas pro inflamatorias deberían estar aumentadas, aun cuando la IL-6 en varios estudios incluyendo el nuestro, se encuentra disminuida. Probablemente pueda deberse a la etapa del proceso de inflamación en que se tome la muestra, ya que las interleucinas son muy lábiles, también dependiendo de la respuesta al microorganismo, del tipo de microorganismo, de la gravedad de la colonización y cantidad del mismo.

Se encontró la IL-1 β y TNF- α en concentraciones más altas a las descritas en la literatura, para pacientes con infección; estas, son las que estimulan a las metaloproteinasas de matriz extracelular y desarrollan un mayor riesgo de trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas. Al ser un estudio controlado significa que tal vez estas sean las más importantes o se potencia su frecuencia de aparición.

Presentamos algunos resultados encontrados son coherentes y consistentes con el resto de estudios publicados previamente. Por último cabe mencionar que puede ser que este sea el comportamiento real de las interleucinas con la infección.

Es necesario tener un estándar de oro con resultados más constantes, lo cual se lograra con técnicas moleculares mucho más específicas que un cultivo de secreción cervicovaginal. Esta técnica es dependiente de la disciplina del personal entrenado en la elaboración y conservación de los medios, de la cantidad de inóculo encontrado en el momento de la toma de muestra, del tipo de agar utilizado, así como de su propio control de calidad, fecha de caducidad etc... Aparantemente las técnicas moleculares serán capaces de establecer un estándar de oro más fidedigno en este campo.

CONCLUSIONES

Las interleucinas inflamatorias han presentado aumento en pacientes con infección cervico vaginal en varios estudios. En este estudio las interleucinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, y TNF- α) presentaron una diferencia estadística cuando se compararon los dos grupos. Las interleucinas que aumentaron (descriptivamente) con la infección fueron: IL-1 β , IL-8, y TNF- α .

Las interleucinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IFN) no presentaron p estadísticamente significativo.

Las metaloproteinasas 2, 3, 7 y 13 presentaron una diferencia estadística, sin embargo, se les encontró aumentadas en las pacientes sin infección.

Aún existen defectos en la metodología diagnóstica de la infección cervicovaginal, sin embargo se espera que esto cambie con el advenimiento de las técnicas de biología molecular más avanzadas en ese campo.

Bibliografia:

1. Castacrane Daniel. Endocrinology of Preterm Labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000; 43:717-726.
2. Kutteh William, Franklin Rodney. Quantification of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus during each trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 865-874.
3. Sakai M., Sasaki Y., Yoneda S., Kasahara T., Arai T, Okada M., etal. Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. *AJRI* 2004; 52:106-112.
4. Mondestin M., Hanna N., Smulina J., Smulian J., Yuling L., Lake M., Vintzileos A. Immunology of pregnancy: cervical-vaginal IL-10 concentration across gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;9: Suppl 1 S 192.
5. Sennstrom M., Brauner A. Matrix Metalloproteinase 8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:904-911.
6. Arachavaleta- Velasco F., Marciano D., Díaz Cueto L., Parry S. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in human chorion during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 843-50.
7. Park K.H., Chaiworapongsa T. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *J. Perinat. Med.* 2003;31: 12-22.
8. Cheong RR., Won-Jong O., Byung-Koo y., Je-Ho. Up regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labor: a cytokine-. Mediated process in uterine smooth muscle cells. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6 : 96-102.
9. Hebisch G., Grauaung A., Neumaier W., Peruka M., Stallmach T., Huch A., etal. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:840-848.
10. Ogawa M., Hideto H., Hiromitsu T., Hideya K., Toshinobu T. The role of cytokines in cervical ripening: Correlations between the concentrations of cytokines and hialuronic acid in cervical mucus and the induction of hialuronic acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:105-110.

11. Moore S., Brodt Eppley J., Cornelison L., Scott B., Slater D., MyattLeslie. Expression of prostaglandin H Synthase isoforms in human myometrium at parturition. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:103-109.
12. Normas de Ginecología y Obstetrica, Instituto Nacional de Perinatología, México,D.F., 2002.
13. ACOG Committee Opinion on Ethical Considerations in Research Involving Pregnant Women, ACOG Committee Opinion 1998;213.
14. Hoja de Morbilidad Obstétrica. Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología 2005.