



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

**ASOCIACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE PENTRAXINA 3 EN LÍQUIDO
AMNIÓTICO Y EL PARTO PRETÉRMINO EN PACIENTES CON AMENAZA DE
PARTO PRETÉRMINO CON MEMBRANAS INTACTAS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA STEPHANNY NAVARRO ROMERO

ASESOR:

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA



CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Carta de aceptación del trabajo de tesis.....	3
Dedicatoria.....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	15
Objetivo.....	16
Justificación.....	17
Material y Métodos.....	18
Descripción y consideraciones generales del estudio.....	23
Aspectos Éticos.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	33
Bibliografía.....	36
Anexos.....	40

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la **C. Claudia Stephanny Navarro Romero** residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis " **Asociación entre la concentración de pentraxina 3 en líquido amniótico y el parto pretérmino en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas**" con no. de registro del proyecto **R-2017-3606-12** por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Alfredo Leños Miranda

Asesor de Tesis

Investigador Titular. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

DEDICATORIA

A mis padres Gloria y Roberto, por su apoyo incondicional, por su amor, por su esfuerzo y dedicación día con día, porque los logros obtenidos hasta hoy se los debo a ustedes.

A Paty, mi hermana, por sus consejos y apoyo en todo momento.

A mi asesor y maestro, Dr. Alfredo Leños Miranda, por las enseñanzas hacia mí y todos mis compañeros de residencia, por confiar en mí, por el apoyo otorgado y por invertir su tiempo y su paciencia en la realización de este proyecto.

A todos mis maestros, muchas gracias!!!!

RESUMEN

Antecedentes. La infección y/o inflamación intra-amniótica son causas bien reconocidas de parto pretérmino (PP) con membranas intactas. La pentraxina-3 (PTX3) es un receptor soluble de patrones de reconocimiento que juega un papel importante en la respuesta inmune innata en condiciones infecciosas y/o inflamatorias.

Objetivo. Determinar la asociación entre la concentración de PTX3 en líquido amniótico (LA) y el riesgo de PP a los 7 o 14 días y antes de las 37 semanas de gestación (SDG) en pacientes con riesgo de PP con membranas intactas.

Métodos y Pacientes. Bajo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte se evaluaron a 178 mujeres con embarazos únicos. La medición de PTX3 en LA se realizó por ELISA.

Resultados. Las concentraciones de PTX3 en LA fueron significativamente más altas en las pacientes que presentaron el parto dentro de los primeros 7 o 14 días y antes de las 37 SDG ($p < 0.001$). Las concentraciones de PTX3 en el cuartil más alto (> 2.52 ng/ml) se asociaron al riesgo de parto a los 7 o 14 días y antes de las 37 SDG ($RM \geq 22.3$) y un tiempo de latencia de la amniocentesis al parto significativamente menor ($p < 0.001$). La concentración de PTX3 en LA fue la variable más importante en el riesgo de PP y del tiempo de latencia al parto.

Conclusiones. La concentración de PTX3 en LA es un marcador adecuado para evaluar el riesgo y la ocurrencia de PP en mujeres con riesgo de PP con membranas intactas.

Palabras clave: Parto pretérmino; pentraxina-3; riesgo de parto pretérmino.

ABSTRACT

Title. Association between amniotic fluid concentration of pentraxin 3 and preterm delivery in patients with risk of preterm delivery with intact membranes.

Background. Infection and/or intra-amniotic inflammation are well-recognized causes of preterm delivery (PD) with intact membranes. Pentraxin-3 (PTX3) is a soluble receptor of recognition patterns that plays an important role in the innate immune response in infectious and/or inflammatory conditions.

Objective. To determine the association between amniotic fluid (AF) concentrations of PTX3 and the risk of PD at 7 or 14 days, and before 37 weeks of gestation (WG) in patients with risk of PD with intact membranes.

Methods and Patients. Under a case-control study nested in a cohort, 178 women with single pregnancies were evaluated. PTX3 measurements in AF were performed by ELISA.

Results. AF concentrations of PTX3 were significantly higher in the patients who presented delivery within the first 7 or 14 days, and before 37 WG ($p < 0.001$). The concentrations of PTX3 in the highest quartile (> 2.52 ng/ml) were associated with the risk of delivery at 7 or 14 days, and before 37 WG ($OR \geq 22.3$), as well as a latency time of amniocentesis at delivery significantly lower ($p < 0.001$). The concentration of PTX3 in AF was the most important variable in the risk of PD and the latency time at delivery.

Conclusions. AF concentration of PTX3 is an adequate marker to evaluate the risk and occurrence of PD in women at risk of DP with intact membranes.

Key words: Preterm delivery; pentraxin-3; risk of preterm labor.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

El nacimiento pretérmino representa la primera causa de mortalidad perinatal y la primera causa de ingreso a la terapia intensiva neonatal; este acontece en aproximadamente el 12.7% de todos los nacimientos. Existen complicaciones del periodo neonatal inmediato y secuelas a largo plazo con predilección del sistema nervioso central. Aproximadamente, 20% de los nacimientos pretérmino son indicados por razones maternas o fetales (RCIU, preeclampsia, placenta previa, registros cardiotocográficos anormales, etc.). De la restante asociación con nacimientos pretérmino, el 30% resultan de la ruptura prematura de membranas (RPM), del 20 al 25% son el resultado de infecciones intraamnióticas y el otro 25 a 30% son las formas espontáneas o sin causa aparente.(1)

La amenaza de parto pretérmino (APP) es el proceso clínico, sintomático, que sin tratamiento, o cuando este fracasa, puede conducir a un parto pretérmino. Se define clásicamente como la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22.0 hasta las 36.6 semanas de gestación (SDG). No obstante, estos parámetros presentan una baja sensibilidad y especificidad para predecir el parto pretérmino (PP). En la mayoría de casos en los que la paciente ingresa con el diagnóstico clásico de APP, el riesgo real de desencadenar el PP es muy bajo (20-30%) y acontece aproximadamente en el 12.7% de todos los nacimientos.(2)

La frecuencia de PP se ha incrementado en las dos últimas décadas y existen tres factores principales responsables de este aumento en la frecuencia de PP:

- 1) El dramático incremento en los embarazos múltiples, como consecuencia de las técnicas de fertilización asistida
- 2) Los cambios en la conducta obstétrica entre las 34 y 36 SDG (inducción del parto en la ruptura prematura de membranas)
- 3) El aumento en las intervenciones obstétricas a edades tempranas de la gestación.(3)

En la mayor parte de los casos existe una correspondencia entre el peso y las semanas de gestación, por lo que la mayoría de los productos con bajo peso son pretérminos y por ello no es infrecuente utilizar indistintamente ambos indicadores para valorar la madurez fetal; no obstante, hay que tener en cuenta que no siempre hay un paralelismo entre cronología y peso. El PP se subdivide en 4 grupos en función de la edad gestacional en que ocurre.(4,5)

- Pretérmino tardío: entre las 34 y las 36.6 SDG.
- Pretérmino moderado: entre las 32 y las 34 SDG.
- Muy pretérmino: entre las 32 y las 28 SDG.
- Pretérmino extremo: por debajo de las 28 SDG.

Otra clasificación, basada en el peso al nacimiento (PN), incluye las siguientes categorías.(6)

- Peso bajo al nacer - PN inferior a 2500 g
- Peso muy bajo al nacer – PN inferior a 1500 g
- Peso de nacimiento extremadamente bajo - PN menor de 1000 g

La invasión microbiana de la cavidad amniótica está presente en el 10–60% de las pacientes con PP y membranas intactas y en el 30% de los pacientes con PP y ruptura prematura de membranas.(7)

La infección en forma de corioamnionitis subclínica ocupa una causa importante conocida de la APP desde hace décadas, sin embargo su diagnóstico representa un reto en la actualidad. Mientras no sea posible tratar directamente la causa de la APP, el tratamiento será únicamente sintomático del síndrome y no será posible la resolución del cuadro. Un tema de la perinatología moderna es la inflamación intrauterina y como ésta es capaz de ocasionar daño a diferentes órganos fetales previo al nacimiento.(7)

Epidemiología del parto pretérmino.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año nacen aproximadamente 15 millones de productos pretérmino, lo que representa el 9.6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Cada año mueren más de un millón de bebés prematuros debido a complicaciones en el parto. El nacimiento prematuro es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos (durante las primeras cuatro semanas de vida) y la segunda causa de muerte entre los niños menores de cinco años, después de la neumonía. Tres cuartas partes de esas muertes podrían evitarse con intervenciones actuales, eficaces y poco onerosas, incluso sin necesidad de recurrir a servicios de cuidados intensivos. De acuerdo a la OMS, en 184 países estudiados la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos vivos. El 60% de los PP se concentran en África y Asia, mientras que en Europa ocurren en alrededor del 6.2% de los nacimientos. La tasa de PP ha aumentado del 10.6 % desde 1990 hasta % al 11.5 % en el 2012, fundamentalmente a expensas de pretérminos tardíos de las 34 a 37 semanas.(8)

El pronóstico, de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional, implica:

- En neonatos extremadamente prematuros la tasa de supervivencia aumenta del 0% a las 21 SDG, al 75% a las 25 SDG y del 11% de los 401 a 500 g de peso al nacer, al 75% de los 701 a 800 g. La incapacidad en el desarrollo mental y psicomotor en la función neuromotora, sensorial y en las funciones de comunicación está presente en aproximadamente la mitad de los neonatos extremadamente prematuros.

Es la complicación más poderosa que limita el potencial de los niños y de los adultos. Del 10 al 30% de estos infantes vulnerables tienen severas complicaciones a distintos niveles: pulmonares (displasia broncopulmonar), resecciones intestinales (enterocolitis) o severas

complicaciones neurológicas (parálisis cerebral no ambulatoria), retraso mental (QI menor 70) y ceguera bilateral, que representan una carga en el cuidado médico y el costo social.(9) El número de PP está aumentando en los países desarrollados debido a la alta incidencia de embarazos múltiples asociados a las técnicas de reproducción asistida y al aumento del PP iatrogénico alentado por las mejoras en la atención neonatal y las mejoras en la mortalidad neonatal. Más de un tercio de los nacimientos pretérmino se producen por indicación médica. En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años, sin embargo existen regiones del país con elevada morbilidad y mortalidad materno-infantil, congruente con el perfil epidemiológico de la marginación y el rezago en las condiciones de salud, como lo demuestra un estudio de casos y controles realizado en el Hospital General de Comitán, Chiapas, durante el año 1999, en el que se demostró una relación significativa entre la prematuridad con bajo peso para la edad gestacional y la mortalidad perinatal (RM 9.2, IC 95% 4.4-19.2) en comparación con los nacidos a término.(10,11)

Fisiopatología del parto pretérmino.

La evidencia clínica y de laboratorio sugiere que una serie de procesos patológicos pueden conducir a una vía final común, que es el PP. Los procesos principales son:

- 1.- Activación prematura ya sea en la madre o en el feto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).
- 2.- Respuesta inflamatoria exagerada/infección.
- 3.- Hemorragia decidual.
- 4.- Distensión uterina patológica.

Estos procesos desencadenan acortamiento cervical e incluso inician mucho antes de la sintomatología del parto pretérmino o la RPM.(12)

La evidencia en apoyo de una relación causal entre infección, inflamación y parto prematuro espontáneo incluye.(6)

- (1) infección intrauterina puede resultar en parto prematuro.
- (2) infecciones maternas extrauterinas como la malaria, pielonefritis, neumonía y enfermedad periodontal, se han asociado con nacimiento prematuro.
- (3) infecciones intrauterinas subclínicas están asociados con el parto prematuro y el parto prematuro.
- (4) mujeres embarazadas con infección intra-amniótica o inflamación intrauterina, la cual es definida como una elevación de las concentraciones de citoquinas y enzimas que degradan la matriz celular presentes en el líquido amniótico.
- (5) tratamiento antibiótico de infecciones intrauterinas ascendentes puede prevenir el parto prematuro en modelos experimentales de corioamnionitis.
- (6) tratamiento de bacteriuria asintomática previene el nacimiento prematuro.(6)

Infección intraamniótica

La infección intraamniótica (IIA) es la infección del líquido amniótico (LA), membranas, placenta y/o decidua. Otros términos han sido utilizados para definir esta situación como corioamnionitis, amnioitis o infección del LA. Basado en la presencia o ausencia de signos y síntomas, la IIA se puede subdividir en infección clínica o subclínica y/o corioamnionitis histológica. Está asociada en un 20-40% con sépsis neonatal temprana y neumonía. Además existen investigaciones recientes que han sugerido que la respuesta fetal exagerada en los casos de IIA está asociada a daño cerebral y por lo tanto a parálisis cerebral infantil.(13)

La IIA usualmente es el resultado de la migración de la flora cervicovaginal a través del canal cervical la cual es capaz de infectar a las membranas fetales, placenta, LA y al feto. La RPM puede facilitar este proceso.

Se identifican cuatro vías de entrada a través de las cuales se puede producir la IIA.

1. Vía ascendente (desde la vagina): la más frecuente.
2. Vía hematogena: en madres con bacteriemia.
3. Vía retrograda: desde la cavidad peritoneal a través de los anexos.
4. Vía directa: a través de inoculación directa mediante pruebas invasivas (menos del 1%).

Sin lugar a dudas es la vía ascendente la que juega un papel primordial, siendo los otros tres mecanismos mucho más infrecuentes.(14,15)

Factores de riesgo para IIA.

Se han asociado múltiples factores de riesgo para la IIA, incluyendo el trabajo de parto prolongado, RPM, múltiples tactos vaginales, nuliparidad, antecedente de IIA previa, presencia de gérmenes patógenos en el tracto genitourinario, el uso de alcohol y el tabaco. Cohen C et al. en un estudio retrospectivo entre el año 1989 y 2008 estudiaron a una población en la cual se había documentado en la primera gestación IIA y encontró que las pacientes que presentaron corioamnionitis en una gestación previa tienen hasta 3.43 veces más riesgo de presentar una IIA en la segunda gestación.(16)

Microbiología.

La IIA generalmente es polimicrobiana, los cultivos de LA en gestaciones complicadas revela múltiples organismos sobre todo de flora intestinal y vaginal. Dos tercios de las mujeres con IIA tienen al menos dos especímenes en el cultivo de LA. Independientemente de la edad gestacional, los gérmenes genitales (principalmente *mycoplasma* y *ureaplasma*) son los más comúnmente aislados. Los gérmenes anaerobios (incluyendo *Gardnerella vaginalis*),

enterococos Gram negativos y *estreptococo* del grupo B son otros gérmenes aislados de manera frecuente.

En la tabla I se muestran los principales agentes causales de IIA.(17)

Tabla I: Porcentaje de organismos aislados en cultivo de líquido amniótico.

<i>Streptococo</i> del grupo B	15%
<i>Escherichia coli</i>	8.2 %
<i>Enterococo</i>	5.5%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	25%
<i>Peptoestreptococo sp</i>	9.5%
<i>Bacteroides bivius</i>	29.5%
<i>Fusobacterium sp.</i>	5.5%
<i>Bacteroides fragilis</i>	3.5%
<i>Anaerobios Gram negativos</i>	38%
<i>Mycoplasma hominis</i>	30%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	47%

Diagnóstico de Parto pretérmino.

Es importante en una paciente que acude con un cuadro clínico compatible con dinámica uterina, realizar:

1. Datar gestación. Si es posible, mediante la ecografía del 1º trimestre.
2. Mediante la anamnesis dirigida, descartar la presencia de otros factores de riesgo así como la presencia de otras patologías que contraindiquen la tocolisis: DPPNI, corioamnionitis, etc.
3. Exploración física con el objetivo de descartar otro posible foco que de origen al dolor y/o a la dinámica uterina (fiebre, peritonismo, puño percusión)
4. Exploración obstétrica
Comprobar frecuencia cardiaca fetal positiva.
Valoración del abdomen (altura uterina, estática fetal, irritabilidad uterina).
Espéculo: visualización del cérvix (descartar amniorrexis, metrorragias).

TV: valoración cervical mediante las características del Índice de Bishop

5. Pruebas complementarias

RCTCG: Dinámica uterina y descartar signos de pérdida del bienestar fetal.

Ecografía transvaginal: Medición de la longitud cervical.(18)

Los síntomas del PP no son objetivos y la exploración física del cérvix es subjetiva e inexacta para esta entidad nosológica. La exploración física tiene una reproducibilidad limitada entre los examinadores, especialmente cuando los cambios no son pronunciados. Se considera la presencia de APP cuando existe uno o más de los siguientes síntomas y signos: contracciones uterinas clínicamente documentadas (1/10 minutos, 4/20, 6/60 o más), dilatación cervical igual o mayor a 2 cm, borramiento igual o mayor a 80%.(19)

Se consideran pacientes de alto riesgo cuando estén presentes uno o más de los siguientes criterios: índice de Bishop ≥ 5 , PP anterior espontáneo antes de la semana 34, pérdida gestacional tardía (≥ 17.0 SDG), gestación múltiple, portadora de cerclaje cervical en gestación actual, o los siguientes criterios ecográficos: longitud cervical < 25 mm antes de las 28.0 SDG, longitud cervical < 20 mm entre las 28.0 y 31.6 SDG o longitud cervical < 15 mm a las 32 SDG o más.(19)

Pentraxina 3

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa contra patógenos. La inmunidad innata juega un papel clave en la activación y orientación de la inmunidad adaptativa que proporciona la memoria inmunológica. Los componentes del sistema inmune innato que están implicados en el reconocimiento del patógeno y la iniciación de la respuesta inmune que se encuentran codificadas en una línea germinal de receptores conocidos como moléculas de reconocimiento de patrones (MsRPM).(20)

Las pentraxinas son componentes fundamentales de la inmunidad innata. Todos los miembros de la familia contienen, en su terminal carboxilo, el "dominio pentraxina", que se caracteriza por una secuencia larga conservada de 8 aminoácidos. Basados en la estructura primaria de sus unidades, las pentraxinas se dividen en dos grupos: Cortas y largas; siendo la proteína C reactiva (PCR) y el componente P amiloide sérico (SAP) prototipo de las pentraxinas cortas, son proteínas de 25 kDa caracterizadas por una organización estructural de cinco o diez subunidades idénticas dispuestas en pentámeros, son producidas predominantemente por los hepatocitos.(20)

Las pentraxinas largas contienen una región amino-terminal no relacionada, que se encuentra acoplada a un extremo carboxilo-terminal, y se diferencian de las pentraxinas cortas en la organización génica, localización cromosómica y fuente celular. La pentraxina 3 (PTX3) es el prototipo de las pentraxinas largas, la cual fue identificada a principios de los noventa, expresada en células endoteliales y fibroblastos. Otros miembros de la subfamilia de la pentraxina larga que han sido identificados, incluyen: pentraxina neuronal 1 (NPTX1 o NP1),

pentraxina neuronal 2(NPTX2, también llamado Narp o NP2), y la proteína transmembrana neuronal (NPTXR).(21)

Dada la rápida producción de PTX3 durante la inflamación, es considerada como candidata a marcador inflamatorio, infeccioso y de patología cardiovascular. PTX3 se comporta como una proteína de fase aguda ya que sus niveles en la sangre, bajos en condiciones normales (Aproximadamente 25 ng / mL en el ratón, < 2ng /mL en Humanos), aumentan rápidamente (con un máximo de 6-8 h) y dramáticamente (200-800 ng / mL) durante choque endotóxico, sepsis y otras afecciones inflamatorias e infecciosas. En pacientes con sepsis severa o shock séptico, altos niveles plasmáticos de PTX3 durante los primeros cinco días desde la admisión hospitalaria se han asociado con la gravedad de la enfermedad, disfunción orgánica y mortalidad.(22)

➤ Organización y expresión genética PTX3.

El gen se ha localizado en el cromosoma 3 banda q25 y se organiza en tres exones separados por dos intrones. Los dos primeros exones codifican para el dominio N - terminal (aminoácidos 18 -179), mientras que el tercer exón codifica para el dominio C-terminal.

Las células dendríticas mieloides son una fuente de PTX3, que también se expresa en monocitos, macrófagos, células de músculo liso, células epiteliales de riñón, células sinoviales, condrocitos, adipocitos y células epiteliales alveolares, en respuesta a señales proinflamatorias señales (por ejemplo, Interleucina-1 β , factor de necrosis tumoral α . Además, PTX3 se expresa en el epitelio amniótico, mesodermo coriónico, vellosidades terminales del trofoblasto, y estroma perivascular de las placentas.(22)

PTX3 puede interactuar con una serie de patógenos diferentes incluyendo hongos, virus y bacterias. Se han descrito interacciones con algunas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* y Citomegalovirus (CMV). El reconocimiento de un componente microbiano por PTX3 puede también amplificar la respuesta inflamatoria, como se informó en la interacción entre PTX3 y la proteína de la membrana externa A de *K. pneumoniae* (KpOmpA).(22)

➤ PTX 3 en asociación a parto pretérmino

Durante el embarazo, las concentraciones PTX3 se han reportado elevadas en comparación con las mujeres no embarazadas, apoyando la idea de que el embarazo normal es un estado proinflamatorio. Además, complicaciones de la gestación como la preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro han sido reportadas en asociación con mayores concentraciones de PTX3 en la circulación materna. Las mujeres con preeclampsia tienen una concentración suero / plasma significativamente mayor (6 a 10 veces) de PTX3 en comparación con embarazos no complicados. Además, se ha informado que las concentraciones séricas de PTX3 se correlación con la gravedad de la preeclampsia. Dado que se expresa en las células endoteliales, se propuso las concentraciones circulantes elevadas

de PTX3 en mujeres con preeclampsia pueden representar un estado de disfunción endotelial que caracteriza este síndrome obstétrico.

Es también un constituyente fisiológico del líquido amniótico, y su concentración es significativamente elevada en presencia de infección intraamniótica/ inflamación (IAI), lo que sugiere que PTX3 puede desempeñar un papel en la respuesta inmune innata contra la invasión microbiana de la cavidad amniótica.(23)

Las concentraciones plasmáticas de PTX3 se relacionan con parto prematuro, ya sea en presencia de membranas intactas o ruptura de las mismas, debido a que se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica. De acuerdo con esto, Assi et al. informaron la existencia de mayores concentraciones de PTX3 en un grupo de mujeres con trabajo de parto pretermino con membranas intactas y con ruptura prematura de membranas pretérmino que tuvieron prematuros antes de las 34 semanas.(24)

Cruciani et al reportaron un aumento de 16 veces en las concentraciones de PTX3 12 veces mayor en presencia de infección intra-amniótica y / o inflamación.(25)

En un estudio prospectivo Mustafa et al, mostraron que los recién nacidos con altas concentraciones de PTX3 se encontraban en relación con las calificaciones de APGAR disminuidas, y a su vez, las tasas de sepsis clínica, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, mortalidad y estancia prolongada en UCIN se encontraban incrementadas.(26)

Entre las mujeres con parto prematuro espontáneo o PPRM, la presencia de Infección intra-amniótica / inflamación fue Asociado con un aumento de 16 veces y 12 veces más en las concentraciones de PTX3 en el líquido amniótico respectivamente.

De manera similar, las mujeres con corioamnionitis histológica tuvieron una concentración de PTX3 22 veces mayor, que aquellos sin inflamación placentaria. Además, se observó una correlación entre las concentraciones de PTX3 otro y marcadores de Infección, tal como IL-6.(25)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días y antes de las 37 SDG?

OBJETIVOS

General

Evaluar la fuerza de asociación entre la concentración de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días y antes de las 37 SDG.

Específicos

1. Determinar la fuerza de asociación entre la concentración de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días.
2. Determinar la fuerza de asociación entre la concentración de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino antes de las 37 SDG.

JUSTIFICACIÓN

Aproximadamente el 9.6 al 12.7% de todos los embarazos son complicados por PP, siendo la causa de la muerte de más de un millón de recién nacidos al año en todo el mundo, así como de una significativa morbilidad derivada de la prematuridad. En México como en otros países, la frecuencia de PP se está incrementando debido a la mayor demanda de procedimientos de reproducción asistida en mujeres de edad avanzada y al aumento en el número de procedimientos invasivos para detección de alteraciones en el cariotipo o anomalías congénitas.

Uno de los principales objetivos de la atención prenatal es disminuir la morbi-mortalidad materna y mejorar el resultado perinatal mediante la identificación temprana de las mujeres en riesgo de desarrollar PP y/o eventos adversos perinatales. La evidencia clínica reciente señala que la infección e inflamación intrauterina son causas bien documentadas de PP en pacientes con membranas intactas, de ahí la importancia de detectar estas dos condiciones que anteceden el PP.

Desde el punto de vista clínico, el uso de los marcadores bioquímicos, especialmente de inflamación en el LA, como la IL-6 ha mostrado ser útil en la detección de inflamación intra-amniótica asociada o no a la infección, así como al riesgo de presentar PP y complicaciones en los recién nacidos. La PTX3 es un componente esencial del brazo humoral de la respuesta inmune innata presente en el LA. Las concentraciones de PTX3 se incrementan dramáticamente en condiciones inflamatorias (infecciosas o no) y existe asociación entre las concentraciones de PTX3 en LA con la infección o inflamación intra-amniótica, así como con la concentración de IL-6 en LA (un marcador ampliamente conocido de inflamación o infección intra-amniótica). A pesar de lo anterior, no existen estudios al momento actual que evalúen la utilidad de la PTX3 en LA y su asociación con el riesgo de PP en pacientes con amenaza de PP y membranas intactas.

La presente propuesta corresponde directamente a la atención a la salud de acuerdo a las políticas en investigación por la Dirección de Prestaciones Médicas y de la Coordinación de Investigación en Salud sobre los temas prioritarios de investigación en salud, que incluyen:

1) Muertes Evitables (incluida muerte materna y perinatal).

En base a lo anterior, el estudio se dirige principalmente a determinar la asociación de la concentración de PTX3 en LA en pacientes con APP y membranas intactas con el riesgo de parto pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar donde se Realizará el Estudio.

El estudio se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y el Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

2. Diseño de la Investigación.

Tipo de Estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- b) Por la captación de la información: Retrolectivo-Prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: Con dirección (causa a efecto).
- f) Por la ceguera en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego.

Diseño: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

3. Diseño de la Muestra.

3.1 Población de estudio: Mujeres embarazadas con ≥ 22.0 a 35.0 SDG que acudan por primera vez a atención médica y con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y se le haya realizada una amniocentesis con fines diagnósticos.

3.2 Muestra: Mujeres embarazadas con ≥ 20.0 a 35.0 SDG y con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y que se le haya realizada una amniocentesis con fines diagnósticos consecutivas (muestreo no aleatorio), esto es, se tomarán todas las muestras de LA existentes en la UIMMR y las que se obtengan hasta el 31 de Julio de 2017.

3.3 Grupo de estudio: A partir de la muestra y a su seguimiento se identificarán a dos grupos, uno con progresión a parto pretérmino dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG (Casos) y otro con parto después de las 37 SDG (Controles).

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Mujeres embarazadas de cualquier edad, con ≥ 22.0 a 35 SDG SDG con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y que se le haya realizada una amniocentesis con fines diagnósticos.
2. Con o sin la presencia de factores de riesgo para parto pretérmino (tales como: antecedente de parto pretérmino).
3. Contar con muestra de líquido amniótico conservada y guardada en la UIMMR.

b) Criterios de exclusión.

1. Enfermedad renal crónica de cualquier etiología.
2. Diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
3. Enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, etc.).
4. Diagnóstico de cualquier cáncer.

c) Criterios de eliminación.

1. No haberse obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio.
2. Contaminación con sangre de la muestra de líquido amniótico.
3. Presencia de ruptura de membranas.
4. Placenta previa.
5. Interrupción de la gestación por otra causa diferente a la APP.

Tamaño de la Muestra

En la unidad de estudio se cuenta hasta el momento actual con 259 muestras de líquido amniótico de pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y a quienes se les realizó una amniocentesis con fines diagnósticos y se envió una muestra a la UIMMR. El cálculo para el tamaño de muestra para alcanzar los objetivos fue como sigue:

De acuerdo a estudios previos, las mujeres con diagnóstico de APP con membranas intactas tienen una frecuencia de PP dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG del 30%, para fines del presente estudio asumimos un valor semejante del 30% (27). Por otra parte, ningún estudio al momento actual ha estimado un riesgo entre la concentración de PTX3 en LA y el riesgo de PP, sin embargo un estudio que evaluó la concentración de IL-6 en LA y el riesgo de PP obtuvo una RM 9.5 (IC 95% 2.9 – 31.1) (27), entonces para el presente estudio y asumiendo que la IL-6 es un buen biomarcador de infección o inflamación intra-amniótica y que correlaciona con la concentración de PTX3, estimamos una RM de 5.0 como un estimado razonable y conservador para calcular el tamaño de muestra. Usando el paquete estadístico Epi Info 7.1.1.1, para un estudio de casos y controles, se estimó que las mujeres con APP con membranas intactas y con concentraciones de PTX3 en LA en el cuartil más alto de la distribución en todas las mujeres con APP (independientemente de si progresan ó no a PP) será del 55.6% en las que si progresan a PP (casos) y de sólo el 20% para aquellas que progresan a PP, pero cuyas concentraciones de PTX3 en LA se encuentran los tres cuartiles inferiores (controles). Con un nivel de confianza del 95 %, poder del estudio del 80%, un RM de 5.0 y una relación casos:controles de 1:1, el tamaño de muestra es de 68 (34 casos y 34 controles).

Por lo anterior, si estudiamos 259 muestras que tenemos y con las estimaciones planteadas, esperamos que 77 mujeres con APP y membranas intactas desarrollen PP, suficientes para cubrir el tamaño de muestra tanto de casos como controles.

Este tamaño es factible, dado que ya contamos con el número suficiente de muestras de LA y con tiempo para reclutar más pacientes.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable de clasificación de la población de estudio.

1. Pacientes con amenaza de parto y membranas intactas..

- Definición operativa. El diagnóstico de AAP con membranas intactas se basará en los siguientes criterios: contracciones uterinas clínicamente documentadas (1/10 minutos, 4/20, 6/60 o más), dilatación cervical igual o mayor a 2 cm, borramiento igual o mayor a 80%, índice de Bishop ≥ 5 , o los siguientes criterios ecográficos: longitud cervical < 25 mm antes de las 28.0 SDG, longitud cervical < 20 mm entre las 28.0 y 31.6 SDG o longitud cervical < 15 mm a las 32 SDG o más.

Variables dependientes.

1. Parto pretérmino en los siguientes 14 días a la amniocentesis.

- Definición operativa. Pacientes con APP y membranas intactas que desarrollen PP durante los siguientes 14 días a partir de la amniocentesis.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variable: 1. Con PP dentro de los 14 días siguientes.
2. Sin PP dentro de los 14 días siguientes.

1. Parto pretérmino antes de las 37 SDG.

- Definición operativa. Pacientes con APP y membranas intactas que desarrollen PP antes de las 37 SDG.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variable: 1. Con PP antes de las 37 SDG.
2. Sin PP antes de las 37 SDG.

Variables independientes.

1. Pentraxina 3 en líquido amniótico.

- Definición operativa. La medición de PTX3 en LA se realizará con la técnica de ELISA empleando estuches comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: ng/ml.

Variables intervinientes.

1. Edad materna.

- Definición operativa. Edad cumplida en años al ingresar al estudio.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Número de años cumplidos.

2. Índice de masa corporal previo al actual embarazo.

- Definición operativa. Se calculara de acuerdo a la talla y peso previo al actual embarazo. Se usará la siguiente fórmula convencional: $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2$ (metros).
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Resultado de dividir el peso en Kg entre la talla en metros elevada al cuadrado.

3. Antecedente de parto pretérmino en un embarazo anterior.

- Definición operativa. Cuando la paciente refiera en sus antecedentes gineco-obstétricos de haber cursado con uno o más cuadros de parto pretérmino.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

4. Antecedente de abortos.

- Definición operativa. Cuando la paciente refiera en sus antecedentes gineco-obstétricos haber presentado un aborto inducido o espontaneo y con o sin legrado uterino instrumental.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

5. Tabaquismo durante el actual embarazo.

- Definición operativa. Se considerará tabaquismo cuando el hábito de fumar haya sido continuo durante el presente embarazo independientemente de la cantidad de cigarros fumados al día.

- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

6. *Edad gestacional al muestreo.*

- Definición operativa. Será la edad gestacional al momento de ingresar al estudio y se tomara por el cálculo de la fecha de la última regla cuando la paciente tenga ciclos menstruales regulares y conocimiento exacto de la fecha de la última menstruación o por fecha traspolado por ultrasonido obstétrico al momento de ingresar al estudio y con un ultrasonido del primer trimestre.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Número de semanas.

7. *Esquema de maduración pulmonar.*

- Definición operativa. Cuando a la paciente se le haya administrado un esquema de maduración pulmonar completo o incompleto (dexametasona o betametasona).
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. No.
2. Esquema incompleto.
3. Esquema completo.

8. *Leucocitos en líquido amniótico.*

- Definición operativa. Número de leucocitos por mm^3 en LA.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: leucocitos/ mm^3 .

9. *Glucosa en líquido amniótico.*

- Definición operativa. Concentración de glucosa en LA.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: mg/dL.

10. *Cultivo de líquido amniótico.*

- Definición operativa. Aislamiento de cualquier bacteria en el LA por los métodos habituales por el laboratorio clínico de la UMAE.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Negativo.
2. Positivo.

Descripción y Consideraciones Generales del Estudio

Una vez obtenida la información clínica y resultados de las pruebas diagnósticas, incluyendo la medición de PTX3 en líquido amniótico se procederá a la etapa de análisis, la cual se llevará al cabo de acuerdo a la secuencia que se comentará en el siguiente apartado de este mismo documento

El análisis de los datos consistirá de las siguientes etapas:

1. Análisis inicial. Se procederá a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de la PTX3 se realizará mediante el coeficiente de variación.

2. Análisis final. Una vez clasificadas a las pacientes (casos y controles) se realizará: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, con el cálculo crudo de RM e IC 95%, b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas (p. ejem., concentración de PTX3 en LA).

Para estimar el riesgo de progresión a PP dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG, la distribución de la concentración de PTX3 en LA se agrupará en cuartiles y el riesgo (RM e IC 95%) se estimará entre cada cuartil, tomando como referencia los tres cuartiles más bajos o bien tomando el mejor punto de corte de la PTX3 para el desarrollo de PP a los tiempos a estudiar mediante el uso de curvas características operantes del receptor y en este caso el cálculo de la RM se hará por este punto de corte. Finalmente, la RM será ajustada por variables potencialmente confusoras o que hayan mostrado diferencias significativas en el análisis bivariado, para lo cual se usaran modelos de regresión logística.

Además, se realizará un análisis de sobrevida para determinar el tiempo de latencia entre la amniocentesis y la probabilidad de presentar PP usando el método de Kaplan-Meier, y su diferencia se evaluará con la prueba de long-rank. Finalmente para determinar la independencia de la PTX3 con otras variables se empleará el método de riesgos proporcionales de Cox.

El nivel de significancia estadística en todos los casos será una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

Hipótesis nula:

1. En pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas, las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico no se asocian al riesgo de parto pretérmino en los primeros 14 días y/o antes de las 37 SDG.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo pretende la utilización de muestras biológicas (LA) provenientes de mujeres embarazadas con el diagnóstico de APP con membranas intactas. Estas muestras fueron tomadas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de la UMAE como parte del proceso diagnóstico de las pacientes con el fin de realizar el estudio citoquímico y cultivos microbiológicos del LA. Una alícuota del LA fue enviada a la UIMMR en el caso de que se pudiera contar con la medición de IL-6 en un momento dado. Por lo anterior, este estudio no requiere de la firma de consentimiento informado, pero por normatividad del Hospital a la paciente se le solicita firmar un consentimiento informado el cual se hizo por el médico tratante al momento de la amniocentesis, por lo anterior consideramos que no existen implicaciones éticas.

RESULTADOS

Descripción general de la población estudiada.

De un total de 181 pacientes reclutadas, se excluyeron a 3 pacientes (una debido a que se le indujo el trabajo de parto por sospecha clínica de corioamnionitis, pero descartada por estudio histopatológico de la placenta y sin datos funisitis, y dos pacientes por embarazo gemelar), las restantes 178 pacientes fueron incluidas en el estudio para su análisis final. En 41 pacientes (23.0%, IC 95% 16.8-29.2%) el parto ocurrió dentro de la primera semana de haberse realizado la amniocentesis, en 56 pacientes (31.5%, IC 95% 24.7-38.3%) dentro de los primeros 14 días y en 110 pacientes (61.8%. IC 95% 54.7-68.9%) antes de las 37 SDG. Las comparaciones de las características clínicas, demográficas y de laboratorio de las pacientes de acuerdo al tiempo en que ocurrió el parto se muestran en las Tablas 1 a la 3. La edad materna fue significativamente mayor en las pacientes en que el parto ocurrió dentro de la primera o segunda semana posterior a la amniocentesis, así como antes de las 37 SDG en comparación a aquellas pacientes en que el parto ocurrió después ($p \leq 0.03$). Entre las pacientes en que el parto ocurrió dentro de la primera semana después de la amniocentesis, la frecuencia de primiparidad fue significativamente menor que en las pacientes en quienes el parto ocurrió después de la primera semana ($p = 0.04$). La frecuencia del antecedente de parto pretérmino antes de las 32 SDG fue significativamente mayor en las pacientes en que el parto ocurrió dentro de las primeras dos semanas de la amniocentesis en comparación a aquellas pacientes en que el parto ocurrió después de este periodo de tiempo ($p = 0.001$). No hubo diferencias en el IMC, número de gestas, abortos o cesáreas previas o en la frecuencia de antecedentes de parto pretérmino.

En las pacientes en quienes el parto ocurrió dentro de la primera o segunda semana de la amniocentesis, así como antes de las 37 SDG, la longitud cervical fue significativamente menor ($p \leq 0.004$) en comparación a las pacientes que tuvieron el parto después de estos tiempos. Aunque la frecuencia de un borramiento cervical ≥ 1 cm fue mayor en aquellas pacientes en que el parto ocurrió en la primera o dos semanas después de la amniocentesis, así como antes de las 37 SDG, sólo fue significativamente mayor en las pacientes en que el parto ocurrió dentro de las primeras dos semanas ($p = 0.01$), en comparación a las pacientes en que el parto ocurrió después de este tiempo. Similarmente, la frecuencia de la presencia de sludge cervical fue más frecuente en las pacientes en que el parto ocurrió dentro de la primera o segunda semana de la amniocentesis, así como antes de las 37 SDG, sin embargo sólo hubo diferencia significativa en las pacientes en que el parto ocurrió en la primera semana después de la amniocentesis en comparación a aquellas que tuvieron el parto después de este tiempo ($p = 0.006$).

La edad gestacional al tiempo de la amniocentesis fue significativamente menor en las pacientes quienes presentaron el parto dentro de los primeros 7 o 14 días después de la amniocentesis o antes de las 37 SDG ($p \leq 0.01$) en comparación a aquellas pacientes que tuvieron el parto después de estos tiempos.

En relación a los cursos del embarazo, en las pacientes en que ocurrió el parto dentro de la primera o segunda semana de la amniocentesis y antes de las 37 SDG, la edad gestacional al parto, el tiempo de latencia (días transcurridos de la amniocentesis al parto), el peso del infante al nacer y los puntajes de APGAR al minuto y 5 minutos fueron significativamente menores en comparación a las pacientes en quienes el parto ocurrió después de estos tiempos de estudio ($p < 0.001$), mientras que las complicaciones fetales, incluyendo el parto pretérmino

(antes de las 34 y 37 SDG), SDR, sepsis neonatal y muerte perinatal fueron significativamente más frecuentes en las pacientes en que ocurrió el parto dentro de los primeros 7 o 14 días de la amniocentesis o antes de las 37 SDG en comparación a aquellas que ocurrió después de estos tiempos ($p < 0.001$). No hubo diferencias en otras variables como RCIU, ruptura prematura de membranas o interrupción del embarazo vía cesárea.

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y de laboratorio en las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 7 días de la amniocentesis o después de 7 días.

Variable	Parto \leq 1 semana		Valor de p
	Si n=41	No n=137	
Edad, años, media \pm DE	30.2 \pm 5.4	27.0 \pm 6.0	0.003
Índice de masa corporal, media \pm DE	28.9 \pm 4.7	28.0 \pm 4.1	0.28
Gestas, mediana (RIQ)	2 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0.14
Primiparas, n (%)	9 (22.0)	57 (41.6)	0.04
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.38
Cesárea previa, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.36
Antecedente de PP, n (%)	9 (22.0)	28 (20.4)	0.99
Antecedente de PP <32 SDG, n (%)	6 (14.6)	19 (13.9)	0.89
Longitud cervical, mediana (RIQ)	7 (4 - 15)	13 (9 - 18)	0.001
Borramiento cervical \geq 1 cm, n (%)	8 (19.5)	11 (8.0)	0.07
Sludge, n (%)	12 (29.3)	14 (10.2)	0.006
SDG a la amniocentesis	28.0 \pm 3.5	29.5 \pm 2.6	0.003
SDG al parto	28.5 \pm 3.6	35.9 \pm 3.2	< 0.001
Vía de interrupción por cesárea, n (%)	22 (53.7)	60 (43.8)	0.35
Latencia en días, media \pm DE	3.0 \pm 2.5	43.8 \pm 22.6	< 0.001
Peso del recién nacido, g, media \pm DE	1,168 \pm 516	2,456 \pm 678	< 0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	6 (4 - 7)	8 (7 - 8)	< 0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	8 (7 - 8)	9 (8 - 9)	< 0.001
Complicación neonatal, n (%)	37 (90.2)	76 (55.5)	< 0.001
Parto <37 SDG, n (%)	41 (100)	69 (50.4)	< 0.001
Parto <34 SDG, n (%)	37 (90.2)	21 (15.3)	< 0.001
Ruptura prematura de membranas, n (%)	2 (4.9)	3 (2.2)	0.33
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	35 (85.4)	32 (23.4)	< 0.001
Sepsis neonatal, n (%)	21 (51.2)	3 (2.2)	< 0.001
RCIU, n (%)	1 (2.4)	13 (9.5)	0.19
Muerte perinatal, n (%)	20 (48.8)	3 (2.2)	< 0.001
Leucocitos maternos, mm ³ , media \pm DE	10,145 \pm 2,431	9,787 \pm 3,148	0.50
Bacterias en LA, n (%)	5 (12.2)	9 (6.6)	0.32
Levaduras en LA, n (%)	6 (14.6)	12 (8.8)	0.42
Cultivo positivo de LA, n (%)	1 (2.4)	4 (2.9)	1.00
Glucosa en LA, mg/dL, media \pm DE	21.2 \pm 13.5	37.8 \pm 16.4	< 0.001
Glucosa en LA <20 mg/dL, n (%)	17 (41.5)	12 (8.8)	< 0.001
Ureaplasma en secreción CV, n (%)	9 (22.0)	37 (27.0)	0.66
Mycoplasma en secreción CV, n (%)	0 (0.0)	12 (8.8)	0.07
Chlamydia en secreción CV, n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	1.00

DE = Desviación estándar; RIQ = rango intercuartílico; PP = parto pretérmino; SDG = semanas de gestación; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino; LA = líquido amniótico; CV = cervicovaginal.

Tabla 2. Características clínicas, demográficas y de laboratorio en las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 14 días de la amniocentesis o después de 14 días.

Variable	Parto ≤ 2 semanas		Valor de p
	Si n=56	No n=122	
Edad, años, media \pm DE	29.5 \pm 5.5	26.9 \pm 6.1	0.006
Índice de masa corporal, media \pm DE	28.9 \pm 4.3	27.9 \pm 4.2	0.14
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.14
Primiparas, n (%)	16 (28.6)	50 (41.0)	0.15
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.35
Cesárea previa, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.09
Antecedente de PP, n (%)	13 (23.2)	24 (19.7)	0.73
Antecedente de PP <32 SDG, n (%)	16 (28.6)	9 (7.4)	0.001
Longitud cervical, mediana (RIQ)	9 (4 - 15)	13 (9 - 18)	0.004
Borramiento cervical ≥ 1 cm, n (%)	13 (23.2)	10 (8.2)	0.01
Sludge, n (%)	12 (21.4)	14 (11.5)	0.13
SDG a la amniocentesis	28.3 \pm 3.5	29.6 \pm 2.5	0.006
SDG al parto	29.1 \pm 3.7	36.5 \pm 2.5	< 0.001
Vía de interrupción por cesárea, n (%)	29 (51.8)	53 (43.4)	0.38
Latencia en días, media \pm DE	5.1 \pm 4.3	47.8 \pm 20.6	< 0.001
Peso del recién nacido, g, media \pm DE	1,284 \pm 614	2,561 \pm 590	< 0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	6 (5 - 7)	8 (7 - 8)	< 0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	8 (7 - 8)	9 (9 - 9)	< 0.001
Complicación neonatal, n (%)	49 (87.5)	64 (52.5)	< 0.001
Parto <37 SDG, n (%)	56 (100)	54 (44.3)	< 0.001
Parto <34 SDG, n (%)	48 (85.7)	10 (8.2)	< 0.001
Ruptura prematura de membranas, n (%)	3 (5.4)	2 (1.6)	0.18
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	44 (78.6)	23 (18.9)	< 0.001
Sepsis neonatal, n (%)	23 (41.1)	1 (0.8)	< 0.001
RCIU, n (%)	3 (5.4)	11 (9.0)	0.55
Muerte perinatal, n (%)	22 (39.3)	1 (0.8)	< 0.001
Leucocitos maternos, mm ³ , media \pm DE	9,933 \pm 2,511	9,841 \pm 3,202	0.85
Bacterias en LA, n (%)	7 (12.5)	7 (5.7)	0.21
Levaduras en LA, n (%)	8 (14.3)	10 (8.2)	0.33
Cultivo positivo de LA, n (%)	2 (2.7)	3 (2.5)	0.65
Glucosa en LA, mg/dL, media \pm DE	23.3 \pm 14.0	40.0 \pm 16.3	< 0.001
Glucosa en LA <20 mg/dL, n (%)	21 (37.5)	8 (6.6)	< 0.001
Ureaplasma en secreción CV, n (%)	15 (26.8)	31 (25.4)	0.99
Mycoplasma en secreción CV, n (%)	2 (3.6)	10 (8.2)	0.34
Chlamydia en secreción CV, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.00

DE = Desviación estándar; RIQ = rango intercuartílico; PP = parto pretérmino; SDG = semanas de gestación; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino; LA = líquido amniótico; CV = cervicovaginal.

Tabla 3. Características clínicas, demográficas y de laboratorio en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes de las 37 semanas de gestación de la amniocentesis o a las 37 o más semanas de gestación.

Variable	Parto antes de las 37 semanas de gestación		Valor de p
	Si n=110	No n=68	
Edad, años, media ± DE	28.5 ± 5.9	26.5 ± 5.9	0.03
Índice de masa corporal, media ± DE	28.3 ± 4.2	28.2 ± 4.4	0.88
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.61
Primiparas, n (%)	40 (41.2)	26 (23.6)	0.93
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.95
Cesárea previa, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.16
Antecedente de PP, n (%)	26 (23.6)	11 (16.2)	0.32
Antecedente de PP <32 SDG, n (%)	17 (15.5)	8 (11.8)	0.64
Longitud cervical, mediana (RIQ)	11.0 (5.0 - 15.0)	15.0 (10.5 - 20.0)	< 0.001
Borramiento cervical ≥1 cm, n (%)	15 (13.6)	4 (5.9)	0.14
Sludge, n (%)	21 (19.1)	5 (7.4)	0.05
SDG a la amniocentesis	28.7 ± 3.1	29.8 ± 2.3	0.01
SDG al parto	31.6 ± 4.0	38.3 ± 0.9	< 0.001
Vía de interrupción por cesárea, n (%)	57 (51.8)	25 (36.8)	0.07
Latencia en días, media ± DE	19.5 ± 18.8	58.5 ± 17.3	< 0.001
Peso del recién nacido, g, media ± DE	1,679 ± 683	2,937 ± 348	< 0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	7 (6 - 8)	8 (8 - 9)	< 0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	8 (8 - 9)	9 (9 - 9)	< 0.001
Complicación neonatal, n (%)	94 (85.5)	19 (27.9)	< 0.001
Parto <37 SDG, n (%)	110 (100)	0 (0.0)	< 0.001
Parto <34 SDG, n (%)	59 (58.2)	0 (0.0)	< 0.001
Ruptura prematura de membranas, n (%)	5 (4.5)	0 (0.0)	0.09
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	64 (58.2)	3 (4.4)	< 0.001
Sepsis neonatal, n (%)	24 (21.8)	0 (0.0)	< 0.001
RCIU, n (%)	10 (9.1)	4 (5.9)	0.57
Muerte perinatal, n (%)	23 (20.9)	0 (0.0)	< 0.001
Leucocitos maternos, mm ³ , media ± DE	10,172 ± 3,077	9,381 ± 2,813	0.09
Bacterias en LA, n (%)	13 (11.8)	1 (1.5)	0.02
Levaduras en LA, n (%)	16 (14.5)	2 (2.9)	0.01
Cultivo positivo de LA, n (%)	4 (3.6)	1 (1.5)	0.66
Glucosa en LA, mg/dL, media ± DE	31.8 ± 18.0	38 ± 15.2	0.02
Glucosa en LA <20 mg/dL, n (%)	25 (22.7)	4 (5.9)	0.003
Ureaplasma en secreción CV, n (%)	28 (25.5)	18 (26.5)	0.88
Mycoplasma en secreción CV, n (%)	6 (5.5)	6 (8.8)	0.38
Chlamydia en secreción CV, n (%)	0 (0.0)	1 (1.5)	0.38

DE = Desviación estándar; RIQ = rango intercuartílico; PP = parto pretérmino; SDG = semanas de gestación; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino; LA = líquido amniótico; CV = cervicovaginal.

Los resultados del recuento de leucocitos totales maternos, del estudio citoquímico y microbiológico del líquido amniótico y aislamientos de *Ureaplasma*, *Mycoplasma* y *Chlamydia* en secreciones cervicovaginales se muestran en las Tablas 1 a la 3. De acuerdo a

los periodos de tiempos de estudio en que ocurrió el parto, sólo las concentraciones de glucosa en el líquido amniótico fueron significativamente menores en las pacientes que el parto ocurrió dentro de las primeros 7 o 14 días y antes de las 37 SDG en comparación a las pacientes en que el parto ocurrió después ($p \leq 0.02$). De igual forma, una concentración de glucosa menor a 20 mg/dL fue más frecuente en las pacientes en que el parto ocurrió en los tiempos estudiados en comparación a las pacientes en que el parto ocurrió después ($p \leq 0.003$). El reporte de la presencia de bacterias o levaduras en el líquido amniótico fue más frecuente sólo en las pacientes en donde el parto ocurrió antes de las 37 SDG, en comparación a las que ocurrió después de las 37 SDG ($p \leq 0.02$). No hubo diferencias en cuanto al recuento de leucocitos totales maternos en sangre o en los aislamientos de *Ureaplasma*, *Mycoplasma* o *Chlamydia* en secreciones cervicovaginales. Tampoco hubo diferencia entre los grupos de estudio en la frecuencia de cultivos positivos en el líquido amniótico, siendo en todos los casos con cultivos positivos el aislamiento reportado fue *Morganella morganii*.

Concentración de Pentraxina 3 en líquido amniótico y la ocurrencia de parto a la primera o segunda semana y antes de las 37 SDG.

La comparación de la concentración de PTX3 en el líquido amniótico en las pacientes que ocurrió el parto en los primeros 7 o 14 días y antes de las 37 SDG se muestra en la Tabla 4 y Figura 1. La mediana en la concentración de PTX3 en el líquido amniótico en todos los tiempos de estudio fue significativamente mayor ($p < 0.001$). Dentro de la primera semana después de la amniocentesis 8.64 ng/mL (RIQ 3.70–17.51) vs. después de una semana 0.70 ng/mL (RIQ 0.34–1.26), dentro de la segunda semana después de la amniocentesis 4.97 ng/mL (RIQ 2.29–15.13) vs. después de dos semanas 0.59 ng/mL (RIQ 0.32–1.06), y antes de las 37 SDG 1.46 ng/mL (RIQ 0.58–5.10) vs. después de 37 SDG 0.59 ng/mL (RIQ 0.30–1.05).

Tabla 4. Concentración de Pentraxina 3 en líquido amniótico de acuerdo al tiempo de la ocurrencia del parto (a una o dos semanas después de la amniocentesis y antes de las 37 semanas de gestación).

Tiempo al parto	Si	No	Valor de p
Dentro de 1 semana	8.64 (3.70 – 17.51) n = 41	0.70 (0.34 – 1.26) n = 137	< 0.001
Dentro de 2 semanas	4.97 (2.29 – 15.13) n = 56	0.59 (0.32 – 1.06) n = 122	< 0.001
Antes de las 37 SDG	1.46 (0.58 – 5.10) n = 110	0.59 (0.30 – 1.05) n = 68	< 0.001

Los valores de Pentraxina 3 (ng/mL) en líquido amniótico están dados en mediana y rango intercuartílico.

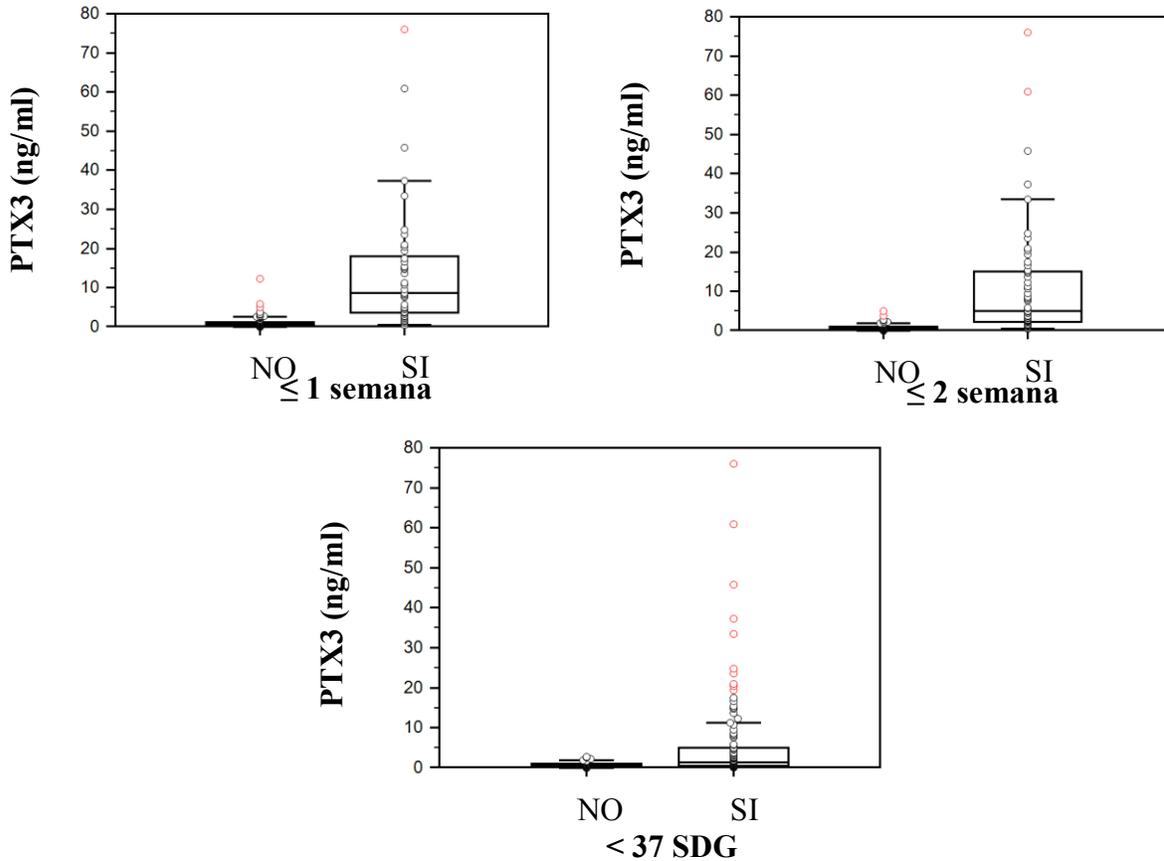


Figura 1. Gráfica de caja y bigotes comparando las concentraciones de pentraxina 3 en líquido amniótico de acuerdo a la ocurrencia del parto posterior a la amniocentesis. Las cajas representan los rangos intercuartílicos en donde la línea horizontal dentro de la caja representa la mediana; las líneas horizontales superiores e inferiores de la caja son las percentilas 75 y 25 de los datos de cada grupo y el bigote superior e inferior son las percentilas 90 y 10. Los círculos rojos representan valores extremos.

Concentración de PTX3 en líquido amniótico y el riesgo de parto pretérmino.

Para determinar la fuerza de asociación entre las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico y el desarrollo de parto a los tiempos estudiados, las concentraciones de PTX3 fueron agrupados en cuartiles basados en su distribución de PTX3 en líquido amniótico del total de las pacientes independientemente del tiempo en que ocurrió el parto. Con fines del presente análisis, el Q4 (>2.52 ng/mL) de la concentración de PTX3 se tomo como la categoría de riesgo y los cuartiles Q1-Q3 (≤ 2.52 ng/mL) como la categoría de referencia. Las pacientes en el cuartil más alto de PTX3, exhibieron un mayor riesgo de parto dentro de la primera semana después de la amniocentesis (RM 69.1, IC 95% 24.0–198.9), o durante las primeras dos semanas (RM 99.2, IC 95% 27.5–358.1) o antes de las 37 SDG (RM 108.5, IC 95% 14.5 – 811.0) (Tabla 5). Los análisis de regresión múltiple logístico, tomando en consideración otras variables que mostraron significancia en el análisis bivariado, incluyendo la longitud cervical, presencia de sludge cervical, semanas de gestación a la amniocentesis,

y una concentración de glucosa en líquido amniótico menor a 20 mg/dL, mostraron que las concentraciones de PTX3 en el cuartil más alto tuvo independencia y fue la variable que se mantuvo significativa a todos los tiempos estudiados. Durante la primera semana (RM 36.2, IC 95% 11.4–114.8), durante la segunda semana (RM 55.5, IC 95% 14.6–211.2), o antes de las 37 SDG (RM 22.3, IC 95% 2.9–174.9) (Tabla 5). Otra variable que mostró mantenerse con significancia fue la presencia de una glucosa menor a 20 mg/dL en líquido amniótico, pero sólo en el grupo que presentó el parto durante las 2 primeras semanas (RM 4.8, IC 95% 1.3–18.1).

Tabla 5. Asociación (razón de momios) entre los cuartiles de la concentración de PTX3 en líquido amniótico y el riesgo subsecuente de parto (a una o dos semanas y antes de las 37 semanas de gestación).

Tiempo al parto	Casos	Controles	RM (IC 95%) No ajustada	RM (IC 95%) Ajustada
≤ 1 semana				
Q4 >2.52	34	7	69.1 (24.0 – 198.9)	36.2 (11.4 – 114.8)
Q1-3 ≤ 2.52	9	128		
≤ 2 semanas				
Q4 >2.52	40	3	99.2 (27.5 – 358.1)	55.5 (14.6 – 211.2)
Q1-3 ≤ 2.52	16	119		
< 37 semanas de gestación				
Q4 >2.52	68	1	108.5 (14.5 – 811.0)	22.3 (2.9 – 174.9)
Q1-3 ≤ 2.52	42	67		

Los cuartiles (Q) fueron determinados en base a la distribución de los valores de PTX3 (ng/mL) en líquido amniótico de todas las pacientes incluidas. RM=Razón de momios, IC=Intervalo de confianza. La RM en cada caso fue ajustada tomando en cuenta las variables longitud cervical, presencia de sludge, semanas de gestación a la amniocentesis y glucosa en líquido amniótico menor a 20 mg/dL.

Relación entre la concentración de PTX3 en líquido amniótico y el intervalo de tiempo al parto.

Las curvas de sobrevida que muestra el intervalo de latencia de la amniocentesis al parto de acuerdo a las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico se muestran en la Figura 2. Tomando como punto de corte a la concentración de PTX3 en líquido amniótico en el cuartil más alto de la distribución de todas las pacientes estudiadas (>2.52 ng/mL), aquellas en el Q4 tuvieron significativamente un tiempo de latencia más corto que las pacientes ubicadas en los Q1-3 (mediana de 3 días vs. mediana de 42 días, $p < 0.001$). Los riesgos a este punto de corte de presentar el parto fue como sigue: dentro de la primera semana HR 23.4 (IC 95% 10.4–52.7), dentro de las primeras dos semanas HR 15.2 (IC 95% 7.2–32.3), y antes de las 37 SDG HR 6.4 (IC 95% 3.3–12.4).

El análisis multivariado de sobrevida fue usado para examinar el tiempo de latencia de la amniocentesis al parto entre las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico a un punto de corte >2.52 ng/mL, ajustado por longitud cervical, presencia de sludge cervical, semanas

de gestación a la amniocentesis, y una glucosa menor de 20 mg/dL en líquido amniótico usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las pacientes con un valor >2.52 ng/ml de PTX3 tuvieron significativamente mayor riesgo de que ocurriera el parto por unidad de tiempo independientemente a las otras variables incluidas en el modelo: durante la primera semana (HR 16.1, IC 95% 6.5–39.9), durante la segunda semana (HR 12.4, IC 95% 6.3–24.4), y antes de las 37 SDG (HR 5.9, IC 95% 3.5–9.8). La otra única variable que presentó un riesgo de parto durante la segunda semana o antes de las 37 SDG fue la presencia de glucosa menor a 20 mg/dL en líquido amniótico (HR 2.1, IC 95% 1.1–4.1 y HR 1.8, IC 95% 1.04–3.0, respectivamente).

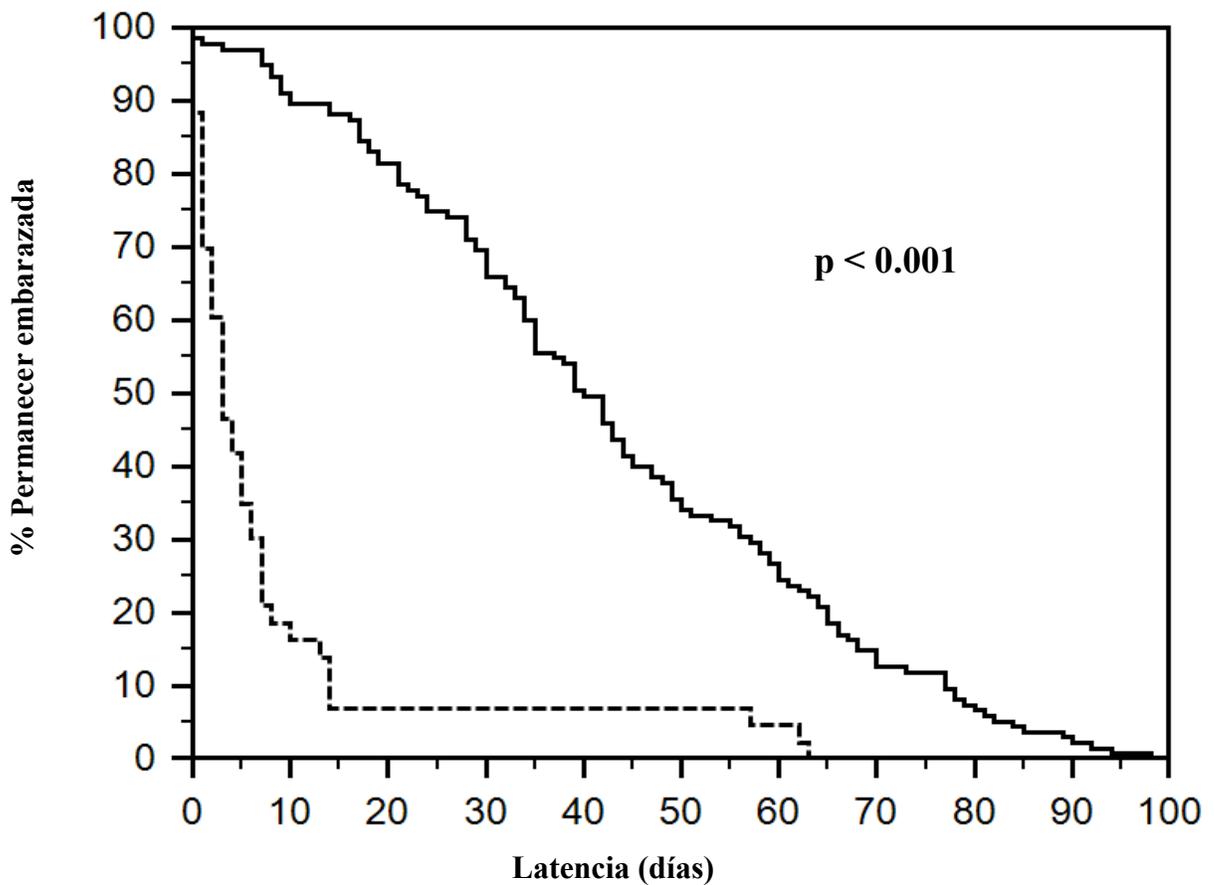


Figura 1. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier del intervalo de la amniocentesis al parto (en días). La línea discontinua representa a las pacientes cuyas concentraciones de PTX3 en líquido amniótico cayeron en el cuartil más alto (>2.52 ng/ml), mientras que la línea continua representa a las pacientes cuyas concentraciones cayeron en los 3 cuartiles más bajos (≤ 2.52 ng/ml de PTX3).

DISCUSIÓN

En el presente estudio de casos y controles anidado en una cohorte de mujeres con APP y membranas intactas, encontramos que las concentraciones de PTX3 en el líquido amniótico están asociadas al riesgo de presentar parto pretérmino y a una corta latencia, y consecuentemente a una alta frecuencia de complicaciones perinatales. Incluso una observación aún más importante fue el hecho que las concentraciones más elevadas de PTX3 en el líquido amniótico fueron asociadas al riesgo de presentar un parto pretérmino más temprano, principalmente dentro de los primeros 7 o 14 días.

Las pentraxinas son componentes esenciales del brazo humoral de la respuesta inmune innata y actúan como receptores solubles de patrones de reconocimiento, que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos y conducen a una respuesta inflamatoria (28). La PTX3 es una glicoproteína homomultimérica y multifuncional, su estructura difiere de las pentraxinas cortas dado que tiene subunidades promotoras dispuestas en pentámeros (29). La estructura de la PTX3 consiste de dos tetrámeros unidos juntos por puentes intercadena para formar un octámero (30). Esta estructura característica habilita los ligandos de la PTX3 para reconocerlos y es responsable para su única función biológica(31). En contraste a las pentraxinas cortas, la PTX3 es principalmente producida por varias células inmunes (células mononucleares, fagocitos y células dendríticas), células endoteliales y células epiteliales después de la exposición a mediadores inflamatorios, agonistas de los receptores toll like, y patrones moleculares asociados a patógenos (32,33). La PTX3 reconoce productos microbianos, opsoniza hongos, selecciona bacterias Gram positivas y Gram negativas, virus y activa el complemento(34), y es considerada una proteína de respuesta de fase aguda, debido a que sus concentraciones incrementan considerablemente y rápidamente en el plasma de pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque séptico (35). Los neutrófilos almacenan PTX3 prefabricado en sus gránulos y pueden ser rápidamente liberados después de una estimulación infecciosa o estéril (29-31,33). Esta liberación rápida de PTX3 puede contribuir a las trampas extracelulares de neutrófilos (29-31,33). En adición a su papel en el reconocimiento de microorganismos y la acción cruzada con el sistema del complemento, la PTX3 es un fino regulador de la intensidad de la respuesta inflamatoria con el subsecuente daño inducido por inflamación debido a su habilidad para bloquear la acumulación de neutrófilos temprana en respuesta al estímulo inflamatorio.(36)

Estudios previos han encontrado que la PTX3 es un constituyente fisiológico del líquido amniótico y que su concentración no varía del segundo al tercer trimestre del embarazo en mujeres sin complicaciones del embarazo (23,25,37,38), siendo detectada su presencia en el 80 % al 95 % de las muestras estudiadas (23,25). En este estudio, en 177 de 178 (99.4 %) muestras fue detectada la presencia de PTX3, el cual puede ser explicado debido a que todas las pacientes incluidas tuvieron APP, en contraste a estudios previos en donde se incluyeron pacientes sanas como un grupo control. (23,25)

La infección intrauterina como la inflamación son causas bien conocidas de PP en pacientes con membranas intactas especialmente a edades gestacionales muy tempranas. Los cultivos

microbiológicos de líquido amniótico han demostrado su invasión entre el 10 % al 60 %, siendo más frecuente a edades gestacionales menores de 28 SDG (27,39), sin embargo la mayoría de los agentes microbianos son difíciles de cultivar con técnicas estándares de laboratorio como fue en este estudio, ya que sólo el 2.8 % de las muestras se reportó desarrollo y en todos los casos de una misma bacteria que no ha sido encontrada en estudios previos (*Morganella morganii*), por lo que este dato debe tomarse con cautela en su interpretación. En base a la presencia de invasión microbiana a la cavidad amniótica (IMCA) y la respuesta inflamatoria intra-amniótica (IIA) evaluada por la medición de IL-6, se han establecido cuatro entidades o escenarios distintos: 1) Infección (IMCA presente y respuesta inflamatoria presente), 2) Inflamación (IMCA ausente y respuesta inflamatoria presente), 3) Colonización (IMCA presente y respuesta inflamatoria ausente), y 4) No IMCA y no inflamación (IMCA ausente y respuesta inflamatoria ausente) (27). Bajo este escenario y al no contar con los recursos adecuados de laboratorio para la detección de IMCA, la concentración de IL-6 en líquido amniótico es un buen marcador de IIA y se asocia a un tiempo de latencia corto y a complicaciones perinatales independientemente de la presencia de IMCA (27,39,40). A este respecto, sólo existe un reporte previo que describió las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con APP y membranas intactas, reportando que las pacientes con IIA (n=62), evaluada por una concentración de IL-6 >2.6 ng/ml, las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico fue significativamente mayor que en las pacientes sin IIA (n=84), 7.95 ng/ml, RIQ 1.7–35.3 ng/ml vs. 0.38 ng/ml, RIQ 0.22–0.82 ng/ml, respectivamente), en adición, también encontraron que las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico fueron significativamente mayores en las pacientes que tuvieron el parto dentro de las primeras 72 hrs. y corioamnionitis histológica (n=14) que en aquellas que tuvieron el parto dentro de las primeras 72 hrs., pero sin datos de corioamnionitis histológica (n=23), 28.5 ng/ml, RIQ 9.25–48.68 ng/ml vs. 1.32 ng/ml, RIQ 0.63–7.36, respectivamente (25). Tres estudios más, incluyendo el anterior, evaluaron las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico en mujeres con ruptura de membranas pretérmino (RPMP) y su asociación con corioamnionitis histológica, o IIA o IMCA. Usando el mismo criterio de IIA de >2.6 ng/ml de IL-6 en líquido amniótico, se encontró que las pacientes con RPMP con IIA las concentraciones de PTX3 fueron significativamente mayores que en aquellas pacientes con RPMP sin IIA (9.12 ng/ml, RIQ 1.85–29.6 ng/ml vs. 0.34 ng/ml, RIQ 0.34–1.56 ng/ml, respectivamente (25), mientras que otro estudio usando un punto de corte de IL-6 para definir IIA medido por inmunocromatografía lateral ≥ 745 pg/ml, reporto que las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico en pacientes con RPMP con IIA fue significativamente mayor que en la ausencia de IIA (6.9 ng/ml, RIQ 2.5–23.9 ng/ml vs. 0.8 ng/ml, RIQ 0.4–1.6 ng/ml, respectivamente (38). Este último estudio, también encontró que las concentraciones de PTX en líquido amniótico fueron significativamente mayores en pacientes con RPMP con IMCA que con RPMP, pero sin IMCA (3.1 ng/ml, RIQ 0.8–19.1 ng/ml vs. 0.8 ng/ml, RIQ 0.4–2.4 ng/ml, respectivamente) o con RPMP con IMCA más IIA que con RPMP, pero sin IMCA ni IIA (19.1 ng/ml, RIQ 6.9–26.8 ng/ml vs. 0.9 ng/ml, RIQ 0.4–2.4 ng/ml, respectivamente). Finalmente, el tercer estudio reporto que las

pacientes con RPMP con corioamnionitis histológica tuvieron concentraciones más elevadas de PTX3 en líquido amniótico que en aquellas con RPMP pero sin corioamnionitis histológica (3.69 ng/ml, rango de 0.51–106.8 ng/ml vs. 0.8 ng/ml, rango de 0.36–121.0 ng/ml, respectivamente) (37). Las concentraciones de PTX3 en nuestro estudio, principalmente en aquellas pacientes que presentaron el parto dentro de las dos primeras semanas de la amniocentesis son acordes a los previos estudios donde fueron asociados a la presencia de IIA, corioamnionitis o IMCA, sin embargo por la falta de estudios histológicos y la casi nula identificación microbiológica no fue posible demostrar estas relaciones en el presente estudio. No obstante, demostramos que las concentraciones de PTX3 en líquido amniótico guarda una estrecha relación entre sus valores y el tiempo en que ocurre el parto. Además, encontramos que las concentraciones de PTX3 en el líquido amniótico en el cuartil más alto de la distribución de todas las pacientes incluidas (>2.52 ng/ml) se asoció al riesgo de presentar el parto a los tiempos estudiados (dentro de la primera o segunda semana posterior a la amniocentesis o antes de las 37 SDG), así como a latencias más cortas demostrado por el análisis de sobrevivencia. Finalmente, también demostramos que la PTX3 fue la variable que se asocio en forma importante e independiente al riesgo de parto pretérmino y a una latencia corta de entre otras variables incluidas en el presente estudio. Una concentración de glucosa menor a 20 mg/dL en líquido amniótico también mostro estar asociada al parto dentro de las 2 semanas siguientes de la amniocentesis, a este respecto un estudio previo mostró que a este valor de glucosa tiene una alta sensibilidad (96 %) para el grupo de pacientes con infección demostrada, pero con una alta tasa de falsos positivos (29 %).(27)

Nuestros resultados, sugieren que las concentraciones de PTX3 en el líquido amniótico se asocian a un parto dentro de las primeras dos semanas y a latencias cortas y en consecuencia a una alta frecuencia de complicaciones perinatales, independientemente de la detección de agentes microbianos en el líquido amniótico o del marcador tradicionalmente usado (IL-6) para definir la IIA.(27)

En conclusión, las concentraciones elevadas de PTX3 en líquido amniótico en mujeres con APP y membranas intactas fue la variable más consistentemente asociada al riesgo de parto pretérmino espontáneo, a una latencia corta y como consecuencia a complicaciones perinatales, reforzando la idea que la PTX3 juega un papel importante en la respuesta inmune innata en las complicaciones del embarazo asociadas con condiciones infecciosas y/o inflamatorias. La determinación de PTX3 en líquido amniótico puede permitir al clínico dar un manejo más racional a las pacientes con APP y membranas intactas con la finalidad de reducir los costes de atención médica y complicaciones maternas y perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y manejo del parto pretérmino. 2010:129-149
2. Spong CY. Defining “Term” Pregnancy: Recommendations from the defining “term” pregnancy workgroup. *Journal of the American Medical association*. 2013;309:2445-2446.
3. Sunderam S, Kissin DM, Flowers L, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61:1-23.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379:2162-2172.
5. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: number 38, September 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Obstet Gynecol*. 2002;100:617-624.
6. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(Suppl. 3):17-42.
7. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:194-202.
8. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62:63.
9. Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstet Gynecol*. 2016;127:40-48.
10. Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG*. 2006;113(Suppl 3):1-3.
11. Villanueva-Egan LA, Contreras-Gutiérrez AK, Pichardo-Cuevas M, Rosales-Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76:542-548.
12. Pearce BD, Grove J, Bonney EA, et al. Interrelationship of cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, and psychosocial variables in the prediction of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70:40-46.
13. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9:459-470.

14. Oyarzún E, Belmar C. Corioamnionitis: etiología, métodos de diagnóstico y tratamiento. En: Cabero L et. al. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Panamericana; 2003:607-14.
15. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002;7:259-274.
16. Cohen C, Kahn TR, Hutter CM. A population-based study of the risk of repeat clinical chorioamnionitis in Washington State, 1989-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:473.e1-7.
17. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intra-amniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis.* 1988;157:113-117.
18. Cobo T, Ferrero S, Palacio M. Amenaza de parto pretérmino. Protocolo Clinic Barcelona. 2016
19. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:42-426.
20. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A, et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:157-183.
21. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell Tissue Res.* 2011;343:237-249.
22. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:830421.
23. Martin L, Moco N, Ramos B, Camargo R, Silva M. Pentraxin-3 concentration in the amniotic fluid of women at term, in spontaneous preterm labor and when not in labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:86-89.
24. Assi F, Fruscio R, Bonardi C, et al. Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery. *BJOG.* 2007;114:143-147.
25. Cruciani L, Romero R, Vaisbuch E, et al. Pentraxin 3 in amniotic fluid: A novel association with intra-amniotic infection and inflammation. *J Perinatal Med.* 2009;38:161-171.
26. Akin MA, Gunes T, Coban D, Ozqun MT, Akgun H, Kurtoglu S. Pentraxin 3 concentrations of the mothers with preterm premature rupture of membranes and their

- neonates, and early neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1170-1175.
27. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. For the ProteoGenix/Obstetrix Collaborative Research Network. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:125.e1-15.
 28. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124:783-801.
 29. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. *Immunol Rev.* 2016;274:202-217.
 30. Magrini E, Mantovani A, Garlanda C. The dual complexity of PTX3 in health and disease: a balancing act? *Trends Mol Med.* 2016;22:497-510.
 31. Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodeling. *J Hepatol.* 2016;64:1416-1427.
 32. Magrini E, Mantovani A, Garlanda C. The dual complexity of PTX3 in health and disease: a balancing act? *Trends Mol Med.* 2016;22:497-510.
 33. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-366.
 34. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxins PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;227:9-18.
 35. Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29:1404-1407.
 36. Deban L, Russo RC, Sironi M, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol.* 2010;11:328-334.
 37. Kacerovsky M, Tosner J, Drahosova M, Hornychova H, Andrys C. Pentraxin 3 in amniotic fluid as a marker of intra-amniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108:203-206.

38. Musilova I, Andrys C, Krejsek J, et al. Amniotic fluid pentraxins: potential early markers for identifying intra-amniotic inflammatory complications in preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2017;e12789.
39. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol*. 2001;98:1080-1088.
40. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1130-1136.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

VISITA INICIAL

Fecha _____ No. Progresivo (Codificación interna) _____

Nombre _____

Afiliación _____

Edad _____ Peso Pregestacional _____ Talla _____

IMC _____

Teléfono _____

Antecedentes personales no patológicos.

Tabaquismo si () No () Habito durante la gestación _____ Alcoholismo si
() No () habito durante la gestación _____

Antecedentes personales patológicos.

Hipertensión arterial crónica _____

Cardiopatía materna _____

Enfermedades autoinmunes _____

Diabetes Mellitus _____

Otros _____

Antecedentes Gineco-Obstétricos.

Menarca _____ años FUM _____ Ritmo _____

Gesta _____ Para _____ Abortos _____ Cesáreas _____ parto pretérmino
previo _____

Control prenatal (Infecciones urinarias y vaginales en gestación actual, numero de
consultas _____ prenatales, _____ ingresos _____ previos)

Padecimiento actual.

Cultivos vaginales

microorganismo	Tratamiento.

Urocultivo

microorganismo	Tratamiento.

Resultados de laboratorio			
Hb			
Ht			
Leucocitos			
Plaquetas			
Neutrófilos			
Bandas			
EGO.			

Concentración de Pentraxina 3

Fecha de la toma	Resultado.

Amniocentesis

Fecha	Cultivos de líquido amniótico	Glucosa	leucocitos	Tinción de Gram

Longitud Cervical.

Fecha de la toma	Longitud cervical y morfología.

CURSO DEL EMBARAZO

Semana de término del embarazo _____ () Parto () Cesárea

() Con producto muerto

() Con producto vivo

Recién nacido

Sexo () Masculino () Femenino APGAR _____

Malformación congénita () No () Si, especifique _____

Peso (Kg) _____ Talla (cm) _____

Edad gestacional por clínica (semanas) _____

Muerte perinatal () No () Si, tiempo postparto y causa _____

Ingreso a la UCIN () No () Si

Complicaciones del recién nacido

No () Si (), especifique _____

Observaciones _____



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **13 CI 09 010 173** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F.-SUR

FECHA **23/03/2017**

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Asociación entre la concentración de pentrexina 3 en líquido amniótico y el parto pretérmino en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3606-12

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS