

11217
149
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**DETERMINACION DE GLUCOSA COMO UN INDICE
PRONOSTICO DE INFECCION INTRAAMNIOTICA**

DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

DR. JESUS MAREZ SEGURA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
EVALUACION PROFESIONAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE SOTO MARTINEZ

TUTOR: DR. FELIPE VADILLO ORTEGA



INPer

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Noviembre de 1991



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 está 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

	PAGINA
INTRODUCCION	1
DEFINICION DE INFECCION INTRAAMNIOTICA	3
INCIDENCIA	3
PATOGENESIS	4
MICROBIOLOGIA	7
DIAGNOSTICO CLINICO Y DE LABORATORIO	10
ANTECEDENTES	24
MATERIAL Y METODOS	26
RESULTADOS	28
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	37
TABLAS	33
BIBLIOGRAFIA	38

DETERMINACION DE GLUCOSA COMO UN INDICE PRONOSTICO DE INFECCION INTRAAMNIOTICA.

INTRODUCCION

La infección intraamniótica es un problema frecuente en Obstetricia relacionándose con un importante impacto materno fetal, que puede condicionar dafno muy importante al binomio madre-hijo y cuyo desenlace puede llegar a ser fatal. El diagnóstico temprano de infección intraamniótica es una necesidad vital para iniciar manejo médico y evaluar evacuación uterina. Sin embargo los signos clínicos de infección se detectan solo en el 12% de las pacientes con cultivos de líquido amniótico positivos con parto pretérmino y membranas íntegras. Existe fuerte evidencia que sustentan la asociación de infección intraamniótica con parto pretérmino y membranas íntactas.

En la década pasada se han logrado progresos gratificantes en nuestro conocimiento de la infección intraamniótica clínica. Es una entidad frecuente, que se presenta en embarazos mayores de 20 semanas. La insidencia es muy variable, ya que depende del tipos de población que se maneje y de los factores de riesgo involucrados. Es fundamental la prevención y el diagnóstico oportuno, ya que la interrupción del embarazo es obligada, independientemente de la edad gestacional.

Aunque las membranas íntactas proporcionan cierto grado de protección contra infecciones intrauterinas, estudios recientes demuestran que pueden cultivarse microorganismos a partir del líquido amniótico a pesar de membranas íntactas, informándose que

en el momento de la rotura de las membranas muchas mujeres tenían Bacterias en el líquido amniótico. Estos resultados sugieren que algunos casos de rotura prematura de membranas han sido precedidos de infección bacteriana intraamniótica oculta que llevó a actividad uterina. Los signos y síntomas tempranos de infección pueden ser leves o estar ausentes, pero una vez establecida la infección intrauterina puede progresar rápidamente a un serio desenlace.

La Infección Intraamniótica (IIA) es una infección común, aguda y clínicamente detectable principalmente en el útero y sus contenidos durante el embarazo. Las manifestaciones extragenitales incluyen bacteremia y shock. Varios términos alternativos están siendo ampliamente utilizados e incluyen corioamnioitis clínica, amnioitis, infección del Líquido Amniótico (LA) e infección intraparto.

La IIA es diferente, sin embargo, de la corioamnioitis histológica, una condición definida histopatológicamente por la presencia de infiltrados polimorfonucleares en la placenta y sus membranas. La corioamnioitis histológica ocurre más frecuentemente que la infección intraamniótica clínicamente evidente. Al término, la corioamnioitis histológica ocurre en aproximadamente 20% de los embarazos pero está infrecuentemente asociado con infección intraamniótica clínicamente evidente. Antes del término, la corioamnioitis histológica ocurre más frecuentemente, siendo recientemente reportado de hasta el 60% de los embarazos con pesos al nacimiento entre 1000 y 1500 gm (1).

DEFINICION DE INFECCION INTRAAMNIOTICA

La infección intraamniótica se define con la presencia de cultivo de líquido amniótico positivo, que puede estar acompañado de manifestaciones clínicas como fiebre, hipersensibilidad uterina o secreción vaginal fétida.

El diagnóstico de infección intraamniótica se ha basado generalmente en la fiebre, usualmente con ruptura de membrana y una variedad de otros hallazgos físicos y de laboratorio. Para los propósitos de sus estudios prospectivos, Gibbs y cols. (2) definieron la infección intraamniótica en base a temperatura mayor o igual a 100 F (37.8 C) más dos o más de las siguientes condiciones: taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina, mal olor de LA o leucocitosis materna.

En presencia de signología se denomina corioamnioitis, la que podemos definir como un proceso inflamatorio de tipo infeccioso que se extiende al corión, amnios y feto.

INCIDENCIA

En el pasado la incidencia de esta condición fue reportada de aproximadamente 1% a 2%. Es un estudio retrospectivo en 1980 Gibbs y cols. reportaron una incidencia de 0.8% en un hospital de enseñanza en San Antonio, Koh y cols. (4) en el Hospital del Condado de los Angeles reportaron una incidencia similar en aproximadamente el mismo tiempo.

Dos estudios prospectivos recientes, (3,6) también en hospi-

Dos estudios prospectivos recientes, (3,6) también en hospitales de enseñanza, reportaron mayores incidencias, 4.2% y 10%, respectivamente. No está claro si la incidencia haya aumentado verdaderamente sobre la pasada década, quizás debido al uso incrementado sobre la pasada década de técnicas invasivas durante el trabajo de parto, o si las tasas antiguas subestimaron la verdadera ocurrencia de la enfermedad.

PATOGENESIS

La mayoría de los casos de infección intraamniótica son ascendentes en el origen, comúnmente después de la ruptura prolongada de membranas y trabajo de parto prolongado en pacientes con exámenes múltiples. Sin embargo, ocasionalmente la infección intraamniótica puede ocurrir en el trabajo de parto sin ruptura de membrana.

Una segunda ruta de infección intraamniótica es la dispersión hematogena en madres con bacteremia. Más notablemente, la *Listeria monocytogenes*, que pueden ocurrir ya sea epidémico o con casos aislados, han sido reportados como causa de infección intraamniótica de origen hematogénico (7). Además, han habido casos de infección intraamniótica hematogena causada por estreptococos del grupo A y *Campylobacter* sp (8).

Un tercer mecanismo para el desarrollo de infección intraamniótica es la introducción de bacteria durante un procedimiento invasivo. Después de una amniocentesis diagnóstica, el riesgo de una infección intraamniótica es baja, probablemente mejor estimada como 4 en 1000 (9). Con manipulaciones más extensas, como transfusiones intrauterinas, el riesgo de infección aguda puede

ser estimada como de 5% (15). La infección intraamniótica puede también ser una complicación de un cerclaje cervical. La mayoría de los estudios indican que la probabilidad de una infección intrauterina posterior a la colocación de un cerclaje cervical es de 1% a 2% (12), pero en pacientes que tienen un cerclaje colocado después de marcada dilatación y prolapso de membrana a la vagina el riesgo de infección intrauterina puede ser de hasta 25% (10). La toma de muestra sanguínea percutánea del cordón umbilical ha sido ocasionalmente la causa de pérdida fetal (1.4%), pero aproximadamente la mitad de las pérdidas se deben a corioamnioitis (Berkowitz R. Registro de la Toma de Muestra Sanguínea Periumbilical Norteamericana presentada en la 37 reunión Anual de la Sociedad de Investigación Ginecológica, St. Louis, Missouri, Marzo 21-24, 1990).

El coito durante el embarazo ha sido sugerido como un factor de riesgo para infección del LA (11). Sin embargo, Mills y cols. (12) en un estudio de 10,000 mujeres israelíes, demostró que la frecuencia de coito disminuyó durante el embarazo, de más de 90% en mujeres en los primeros 6 meses a 35% en mujeres en el noveno mes y que las mujeres que tuvieron coito no tuvieron incremento de riesgo de ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer o muerte perinatal.

En 1989 dos estudios prospectivos y sofisticados sobre los factores de riesgo para la infección intraamniótica aparecieron. En el Colegio de Medicina de Virginia, Soper y cols (6) evaluaron prospectivamente 408 mujeres con corioamnioitis. Newton y cols (5) en San Antonio evaluaron 2908 mujeres. Con una incidencia

global del 10.5% y 4.2% respectivamente, en estos dos casos, factores de riesgo independientes fueron identificados por regresión logística. El riesgo de infección intraamniótica llegó a estimarse en 40% en pacientes que tuvieron 20 hrs. de ruptura de membranas y monitoreo fetal interno de 12 horas. Fue también importante notar de este estudio que la mayoría de las pacientes entraron a la categoría de alto riesgo un número de horas antes de desarrollarse una IIA evidente. Esta observación sugiere que sería posible implementar estrategias de intervención para prevenir IIA evidente.

Más de 35 años atrás, los investigadores han reconocido que el LA podría contener sustancias que inhiben el crecimiento bacteriano. En los últimos años de 1960s y los 1970s varios grupos identificaron varios factores antibacterianos en el LA. Más notablemente, el grupo de la Universidad de Iowa reportaron el aislamiento de péptido de bajo peso molecular con un cofactor de zinc que inhibía el crecimiento bacteriano. Subsecuentemente, Blanco y cols. (13,14) reportaron que el LA de pacientes con infección intraamniótica tendían significativamente a inhibir menos el crecimiento de la E. coli y estreptococo del grupo B.

Sin embargo, cuando Silver y cols. subsecuentemente intentaron aislar un inhibidor bacteriano específico del LA, no fueron

capaces de demostrar ninguna propiedad inhibitoria bacteriana del LA una vez que corregían el mayor efecto del pH y un efecto menor de la osmolalidad. En el presente, no es claro si existan inhibidores bacterianos específicos en el LA y si estos son clínicamente relevantes.

MICROBIOLOGIA

La composición microbiológica del LA en pacientes con infección intraamniótica es sin duda compleja y es similar a lo observado en otras infecciones obstétricas. En 1982 Gibbs y cols. (15) publicaron un estudio de un caso controlado sobre las características microbiológicas del LA en 52 pacientes que tuvieron evidencia de IIA y en 52 pareados de casos controles, 70% de las pacientes con infección intraamniótica tuvieron más o igual de 10 UFC/ml de organismos virulentos, pero en comparación solo 8% de las pacientes en el grupo control tuvo este hallazgo. Los organismos más comunes en pacientes con infección intraamniótica en esta serie fueron anaerobios y estreptococos del grupo B. Al año siguiente, este grupo (16) reportó que el *Mycoplasma hominis* estaba presente en el líquido amniótico y en solo el 8% de controles pareados, mientras que el *Ureaplasma urealyticum* estuvo presente en 50% de pacientes en ambos grupos. La mayoría de las pacientes que tuvieron *Mycoplasma hominis* en el LA también tuvieron más de 10 UFC/ml y organismos virulentos (83%). En 1982 Gravett y cols. (17) reportaron similares hallazgos en una serie menor.

Recientemente, es aparente que existen interesantes interacciones de los organismos en el LA de estos casos. Dos constelaciones de organismos fueron observados (19). En uno, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, y anaerobios aparecieron estar

asociados unos con otros en el LA. Cuando uno de estos organismos estuvo presente en el LA, era significativamente seguro o probable que otro miembro de esta constelación también estuvieran presentes. En el segundo conjunto de interacciones entre organismos, se asociaron a los enterococos, *E. coli* y otros bacilos aeróbicos gram (-). Estos patrones de organismos asociados en el LA han sugerido que el grupo anterior de organismos asociados a la vaginosis bacteriana podrían ser la fuente, mientras que las últimas series los organismos asociados al tracto intestinal podrían ser la fuente.

Cuando las pacientes con infección intraamniótica fueron estratificadas por el peso de los productos, encontramos que los embarazos resultando en productos de bajo peso al nacer (menor de 2500 gm) generalmente portaban anaerobios en el LA (18). Por ejemplo, el *Bacteroides bivius* estuvo presente en 45.9% de los embarazos con productos con bajo peso al nacer y en 27.9% de embarazos con productos sin bajo peso al nacer. Simplemente, los *Fusobacterium sp.* estuvieron presentes en 21.6% de los embarazos con productos con bajo peso al nacer comparados con solo el 3.8% de los embarazos con productos sin bajo peso al nacer. Fue de interés el que no hubo diferencia en la tasa de aislamiento del estreptococo del grupo B. *E. coli* u otros organismos aeróbicos o de *Mycoplasma hominis* o *Ureaplasma urealyticum*. Estos datos pueden interpretarse como que la infección anaeróbica subclínica puede causar un trabajo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas, en primer lugar, y son más probable que se aislen en embarazos con productos de bajo peso al nacer IIA.

Debido a la multiplicidad de organismos encontrados en el LA

de pacientes con infección intraamniótica, se han efectuado estudios serológicos para ayudar al entendimiento de la patogenicidad. Utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima para la detección de anticuerpo sérico materno. Gibbs y cols (20) encontraron que las mujeres quienes tienen infección intraamniótica por *M. hominis* en la LA tiene significativamente mayor respuesta del anticuerpo que en los sujetos controles apropiados. Estos estudios serológicos indican que estos organismos, entre otros, lo más probable que sean patogénicos en la infección intraamniótica. Por otra parte, no se identificaron otros cambios significativos en los anticuerpos ya sea para *G. vaginalis* o *Chlamydia trachomatis* (21).

A pesar de que el estreptococo del Grupo B y la *E. coli* están colectivamente presentes en solo el 20% de las muestras de LA de mujeres con infección intraamniótica, estos dos organismos son responsables de 67% de la bacteremia ya sea materna o neonatal(18,19), cuando el estreptococo del grupo B estuvo presente en la LA de casos de infección intraamniótica, ya sea la madre o el neonato tuvo sepsis estreptocócica del grupo B en el 25% de los casos. Con la *E. coli* en la LA de estos casos, la bacteremia de desarrollo en 33% del binomio madre-hijo, los organismos causantes de bacteremia materna fueron los siguientes: estreptococos del grupo B, *E. coli*, *Stafilococo aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides sp.*, y cada uno con enterococos, estreptococos viridans, *Streptococospneumonias* y *Pseudomonas aeruginosa* (19). Los aislados de la corriente sanguínea de recién nacidos en estos casos fueron los siguientes: *Streptococos* del grupo B, *E.*

coli, S aureus, streptococos, enterococos, Enterobacter sp... Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, y estreptococos microaerofilicos (18). De notar es el hecho de que no se documentaron casos de bacteremia neonatal anaeróbica.

Esta observación puede interpretarse como que los anaerobios son activos localmente pero no son organismos invasivos. También se ha sugerido que las técnicas corrientes no podrían ser capaces de detectar bacteremia anaeróbica, especialmente con un pequeño inóculo.

DIAGNOSTICO CLINICO Y DE LABORATORIO

Los criterios clínicos utilizados para hacer el diagnóstico de infección intraamniótica son: fiebre, taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina, y mal olor del LA, todos con o sin ruptura de membranas. Ya que la mayoría de las pacientes no presentan todos estos hallazgos, las pruebas de laboratorio podrían asistir al hacer el diagnóstico. De estas medidas de laboratorio, el conteo leucitario sanguíneo de sangre periférica materna es la más fácilmente disponible. En las pacientes con síntomas varios investigadores en la década pasada ha evaluado las técnicas rápidas de laboratorio, incluyendo la tinción Gram de LA, cromatografía gas-liquido del LA, y esterasa leucocitaria del LA.

Leucocitosis maternas: Las pacientes con IIA usualmente tiene una leucocitosis moderada (mayor de 12,000/mm a 15,000/mm) con desviación hacia formas celulares más inmaduras (desviación a la izquierda). En un estudio de un grupo control Gibbs y cols. (2)

reportaron leucocitosis (mayor de 15,000/mm) en 63% de los casos de infección intraamniótica y en 21% de los controles. Hoskins y cols. (22) encontraron leucocitosis (mayor de 12,000/mm) como una prueba con 67% de sensibilidad, 86% de especificidad, 82% de valor predictivo positivo, y 72% de valor predictivo negativo.

Tinción de Gram y cultivo de LAs: La tinción de Gram y cultivo de LA son de valor para confirmar el diagnóstico de corioamniotitis en pacientes con síntomas (2), cuando el LA es usualmente obtenido a través de un catéter de presión intrauterina. Un Gram (+) fue definido como la presencia de cualquier bacteria en un campo de inmersión en aceite de gran poder (2) de LA centrifugado. Los leucocitos podría estar presentes simplemente como consecuencia del trabajo de parto y por lo tanto ellos no son necesariamente indicativos de infección.

Prueba de esterasa leucocitaria en LA. Los leucocitos polimorfonucleares contienen varias enzimas esterasa que no están presentes en el suero, orina u otros líquidos corporales. Recientemente, una simple prueba química para detectar la presencia de una de estas enzimas ha sido desarrollada. El reactivo en tira para esterasa leucocitaria (Boehringer Mannheim, Indianapolis) identifica la esterasa que cataliza la hidrólisis de un ácido indoxil carboxílico a indoxil. La actividad de la esterasa puede ser medida en ausencia de células intactas y no es afectada por cambios en el pH, concentración protéica y no es afectada por

el contenido bacteriano del espécimen líquido.

Cromatografía gas-líquido. Gravett y cols (17), fueron los primeros en describir el uso de la cromatografía de gas-líquido para el diagnóstico de corioamniotitis. Ellos evaluaron 16 mujeres con evidencia clínica de infección intraparto y 22 pacientes con roles sin síntomas.

El LA fue colectado de pacientes por amniocentesis transabdominal aspiración a través de catéter de presión intrauterina o aspiración con aguja al momento de una cesárea. La cromatografía gas-líquido fue utilizada para identificar los ácidos orgánicos en los especímenes de LA. Todas las muestras de LA contenían lactato, que fue reconocido como un producto de desecho del metabolismo fetal. Otros ácidos orgánicos fueron identificados en solo 1 al 22 especímenes control, en comparación con 15 a 16 muestras de pacientes con infección. Los autores concluyeron que los ácidos eran otros fuera de lactato (tales como acetato, propionato y butirato) fueron producto del metabolismo bacteriano y que la identificación de estas sustancias fue altamente sensitiva y una prueba específica para confirmación de corioamniotitis.

A pesar de los impresionantes resultados encontrados por Gravett y cols, varias cosas deben ser enfatizados, Primero, el instrumento que usaron los autores estuvo equipado con un detector de ionización de llama que era capaz de detectar mínimas cantidades de ácidos orgánicos. No todas las cromatografías de gas-líquido son igualmente sensibles. Segundo, tal instrumento sofisticado no es realmente disponible en cada hospital, espe-

cialmente durante las horas de la tarde o de la noche. Tercero, la prueba es laboriosa y relativamente cara. Por lo tanto por todas estas razones señaladas el análisis por cromatografía de gas-líquido no es una prueba que pueda ser utilizada rutinariamente para el diagnóstico de infección intraamniótica. La prueba aparentemente tiene su mayor aplicación en los estudios de investigación designados para investigar las características microbiológicas y patofisiológicas.

Examen histológico de las membranas placentarias. El examen histológico de las membranas es de valor limitado en el diagnóstico retrospectivo de infección intraamniótica. Primero, en la paciente en donde el producto no ha nacido, la biopsia de las membranas corioamnióticas corrientemente no es práctica ni segura. Segunda, incluso si la biopsia puede realizarse con seguridad, el procesamiento del tejido-especimen para el examen histológico es relativamente caro y laborioso. El personal capacitado para la interpretación histológica no están comunmente disponibles a todas horas del día o de la noche. Tercero, la inflamación histológica ocurre más comunmente que el síndrome clínico de corioamniotitis. En las poblaciones de alto riesgo casi todos los casos de IIA tienen inflamación histológica en las membranas (23) mientras que la corioamniotitis histológica se ve en 11% de todas las membranas y en más de 50% de las membranas de embarazos con pesos al nacimiento menor de 1000 gm, mientras que el diagnóstico de corioamniotitis clínica se diagnosticó menos frecuentemente (usualmente 0.8% a 4%) (3-5).

El valor de la concentración de glucosa en líquido amniótico en el diagnóstico de infección intraamniótica fue sugerida por el

Dr. Brian Kirshon en 1989. Las concentraciones de glucosa bajas se ha utilizado como pronóstico de infección en diferentes compartimentos biológicos (Ejems: líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, sinovial).

La prueba de "oro" para esta entidad es el cultivo bacteriológico su uso se limita en función de tiempo (más de dos días) y disponibilidad. Estos cultivos de líquido amniótico son ampliamente utilizados para evaluar el estado microbiológico de la cavidad amniótica, pero los resultados no están inmediatamente disponibles, por lo que limitan el diagnóstico rápido de infección, el cual es vital para el manejo y evaluación de evacuación uterina. De ahí que se necesita de pruebas rápidas, sensibles, simples, para la detección de infección intraamniótica. La determinación de la prueba reportada por Evans en 1980, basada en la respuesta sérica temprana de infección, titulando una proteína plasmática denominada Protein C reactiva, la cual puede elevarse miles de veces como respuestas a una infección o a daño tisular en un inicio se llegó a plantear incluso la interrupción del embarazo cuando se observa que la proteína C reactiva se elevaba en concentración sérica por lo menos 12 horas antes de la aparición de cualquier otra manifestación de infección pero hubo otros reportes de autores que señalaron la inespecificidad del procedimiento, ya que su elevación podía ser provocada por cualquier estímulo diatérico, así como por la diversidad de sus valores normales en la paciente embarazada. Se ha establecido que la proteína C reactiva tiene ventajas sobre otros métodos, por su confiabilidad, sencillez y economía, en ausencia de otro foco

infeccioso, uso de antimicrobianos y colagenopatias. Puede ser ubicada como un estudio complementario dentro del contexto de laboratorio útil para el diagnóstico. En el INper en 1988 se llevó un estudio, referente a la utilidad clínica de la proteínas C reactiva como indicador de infección coriamniótica, llegando a la conclusión que en ausencia de patología agregada, tiene confiabilidad mayor al 90%.

Resultados inmediatos. Otros estudios retrospectivos sobre el resultado después de una infección intraamniótica (3,4,24,25) demostraron que la infección intraamniótica estuvo acompañada por incremento al doble o triple en la tasa de cesáreas. Es más, con el intervalo promedio desde el diagnóstico de infección intraamniótica al nacimiento del producto siendo entre 3 a 7 horas, no se observó intervalo crítico alguno (esto es, después de que la complicación materna o neonatal se incrementó) (25). A pesar de que la mortalidad perinatal fue reportada que aumenta en casos de infección intraamniótica, muy poca de la mortalidad perinatal fue debida directamente a la infección y el contribuidor principal en la mortalidad perinatal fue la misma prematuridad.

Efecto del trabajo de parto. Estudios más frecuentes han recalcado el efecto de la infección intraamniótica en el trabajo de parto y los efectos del peso al nacer y el momento de utilizar antibióticos sobre el resultado.

En estudios subsecuentes por Duff y cols. (26) y Silver y cols. (27) el trabajo de parto en pacientes que tuvieron IIA evidente e infección subclínica, respectivamente, fueron carac-

terizados. Las pacientes con IIA evidente fueron usualmente primigrávidas con distocia. Aproximadamente el 80% estuvieron recibiendo oxitocina al momento del diagnóstico de infección intraamniótica, y patrones anormales de la FCF fueron bastante comunes (24). Incluso las pacientes sin síntomas pero con cultivos positivos de LA (sugeridos por los autores como infección intraamniótica subclínica) aparentemente requirieron una mayor dosis de oxitocina para conseguir una actividad uterina adecuada (27). Incluso con una actividad uterina adecuada, el progreso de la dilatación cervical fue lento. Ya que esta dilatación cervical anormal no pudo ser explicada por el excesivo tamaño del feto, una pelvis anormal, anestésicos y otros fármacos, los autores especularon que la infección per se podría tener un efecto adverso sobre el tejido colágeno cervical.

Efecto del peso al nacimiento. Estudios de control recientes han demostrado que la infección intraamniótica en embarazos con productos de bajo peso al nacer lo más probable que tengan resultados adversos, cuando se comparan con embarazos no infectados a la misma edad gestacional o embarazos infectados al término. en 1982 Garite y Fredman (28) compararon los embarazos con y sin corioamniotitis a la 28 a 34 semanas de gestación. Si hubo incremento significativo en la muertes perinatales, síndrome de insuficiencia respiratoria e infección total en 47 embarazos con amniotitis comparados con los 204 casos sin amniotitis. Ferguson y cols. (29) reportaron un estudio de caso control de resultado perinatal después de una corioamniotitis en 1985. Más del 76% de sus casos fueron productos de bajo peso al nacer. A pesar de las

diferencias sin significado estadístico, los casos con corioamnioitis estuvieron sin significado estadístico, los casos con corioamnioitis estuvieron acompañados por una tasa alta de morbilidad perinatal (20% vs 11%), una mayor tasa de sepsis (6% vs 2%) y una mayor tasa de asfixia (27% vs 16%). Ya que todos estos efectos adversos fueron mayores en el grupo con corioamnioitis, sospechamos que debe haber un error sustancial en este estudio en que los verdaderos efectos adversos no fueron detectados. El trabajo reciente de Morales (30), estudiando 92 pacientes con corioamnioitis y 606 casos controles con edades gestacionales similares, también demuestran incrementos significativos en el grupo con corioamnioitis en cuanto a mortalidad, síndrome de insuficiencia respiratoria, hemorragia intraventricular y sepsis diagnosticado clínicamente.

Sperling y cols, (18) compararon las características de los resultados en los casos con infección intraamniótica, llevando a productos de bajo peso al nacer vs productos con peso normal. El resultado en el grupo anterior fue caracterizado por una mayor frecuencia de bacteremia (13.5% vs 4.9%), sepsis neonatal de inicio temprano (16.2% vs 4.1%), y muerte neonatal por sepsis (10.8% vs 0%). Entre los productos nacidos con bajo peso el intervalo entre la ruptura de membranas al diagnóstico de infección intraamniótica fue corta cuando solo se aislaron anaerobios solamente en el LA. Uno puede interpretar estos datos para demostrar el intervalo significativamente menor de productos con bajo peso al nacer con anaerobios en el LA sugiere que la infección intraamniótica por anaerobios podría haber precedido la ruptura prematura de membranas en el pretérmino.

Tomados como un todo, estos estudios demuestran claramente los efectos adversos de la infección intraamniótica en embarazos de productos con bajo peso al nacer.

Selección y tiempo de administración de antibióticos. Existe acuerdo amplio que las pacientes que tienen infección intraamniótica aguda necesitan de tratamiento, que la antibioticoterapia es apropiada y que el parto es esencial para curar. Han habido algunos casos reportados de corioamniotitis subclínica que fueron curados sin el nacimiento del producto (31). Sin embargo, en enfermedad clínicamente evidente, el retener el parto puede llevar a serias consecuencias, con infección materna amenazante de la vida materna. Por varias décadas han habido debates en cuanto a cuándo deberían administrarse antibióticos. Algunos han estado a favor del tratamiento intraparto muy pronto para proteger a la madre de las complicaciones tales como septicemia y shock. Otros arguyen en retrasar el tratamiento hasta después del parto para poder obtener más cultivo del neonato. A pesar de que no hay acuerdo en cuanto a la selección estándar del antibiótico para la infección intraamniótica, la mayoría de los estudios hasta la fecha (retrospectivo y prospectivo) han evaluado la penicilina, usualmente ampicilina, en combinación con un aminoglucósido. Considerando el espectro de organismos implicados en la infección intraamniótica, sospechamos que varias de las nuevas penicilinas, cefaloporinas o penicilina más inhibidor de la beta-lactamasa pueden ser exitosas.

Dentro de la pasada década ha habido intereses entre los

neonatólogos al tratar la sepsis neonatal de inicio temprano o de la meningitis con combinación de antibióticos fuera de al amplicilina más gentamicina (32). Estas alternativas incluyen ampilina mas un antibiótico nuevo parecido a la cefalosporina, como la cefotaxima o ceftriaxona. Regímenes similares también podrían ser razonables en el tratamiento de la infección intraamniótica debido a que ellos ofrecen ventajas farmacocinéticas sobre la gentamicina y podrían obviar la necesidad de añadir clindamicina en pacientes sometidas a cesárea en presencia de infección intraamniótica.

En los pasados 3 años 3 estudios (33-35) evaluaron el tratamiento intrapartum vs postpartum de la infección intraamniótica. Estos tres estudios consistentemente demostraron una menor tasa de sepsis neonatal con el tratamiento intraparto.

En 1987 Sperling y cols. (33) reportaron el primer estudio sistemático para determinar si la antibioticoterapia materna intraparto podría reducir la incidencia de complicaciones materna y neonatal . En casos seleccionados entre 1981 y 1986 ellos reportaron una distribución no al azar en cuanto al tiempo del tratamiento (intraparto vs postparto inmediato). Todas las pacientes fueron tratadas con penicilina G (5 millones de unidades IV c/6 horas) más gentamicina (1.5 mg/kg c/8hrs). Después del nacimiento, los neonatos tuvieron un cultivo de sangre y radiografía de tórax dentro de las primeras 2 horas del nacimiento, y tratamiento neonatal con ampilina más gentamicina fue iniciado por 72 horas en todos los productos. Si se diagnosticaba sepsis neonatal o pneumonia, se continuaba con los antibióticos por 10 días. Durante ese tiempo la mayoría de las pacientes fueron

tratadas intraparto, difiriéndose el tratamiento postparto en aquellos pacientes con más probabilidad de dar a luz aproximadamente dentro de una hora después del diagnóstico de infección intraamniótica.

En ese estudio de 257 pacientes se les administró tratamiento intraparto al 80% y tratamiento postparto al restante. No hubo diferencia en la duración de la ruptura de membrana, edad gestacional o tasa de cesáreas, pero las pacientes que recibieron tratamiento intraparto tuvieron un intervalo mas largo desde el diagnóstico de infección intraamniótica al nacimiento del producto.

El resultado materno no fue diferente entre los dos grupos, pero la sépsis neonatal y muerte neonatal por sépsis estuvieron disminuidos en el grupo que recibió tratamiento intraparto. Otro estudio retrospectivo fue reportado por Gilstrap y cols. del Parkland Memorial Hospital de Dallas, se compararon 133 casos de corioamniotitis con tratamiento materno intraparto con 140 casos sin tratamiento intraparto (todos los embarazos mayor o igual a 35 semanas). Hubo bacteremia en 1.5% del grupo con tratamiento intraparto vs 5.7% del grupo sin tratamiento intraparto. En particular la bacteremia por estreptococo del grupo B no se presentó en ninguno del grupo con tratamiento intraparto y 5.7% del grupo sin tratamiento del grupo intraparto. Hubo solo 39 casos con corioamniotitis a las 34 o menos semanas de gestación y no se reportaron casos de bacteremia. Los autores pensaron que estas observaciones fueron consistentes con el concepto de que el tratamiento intraparto disminuye la bacteremia neonatal.

Debido a las deficiencias en el diseño del estudio de estos ensayos previos y la importancia de la pregunta clínica, Gibbs y cols. (35) realizaron un ensayo al azar sobre el tratamiento intraparto vs tratamiento postparto inmediato en mujeres con infección intraamniótica. Todas las madres recibieron ampicilina (2gm IV c/6 horas) más gentamicina 91.5mg/kg c/8 horas) además si se realizaba cesárea se añadía clindamicina postparto. Se incluyeron en ese estudio a las pacientes con infección intraamniótica a las 34 o más semanas de gestación y con dilatación cervical mayor o igual a 4 cm. Se obtuvieron cultivos de vagina, sangre y líquido amniótico. Después del nacimiento, se efectuaron cultivos de sangre en los neonatos y radiografía de tórax. Solo se realizó cultivo de líquido amniótico en aquellos con signos referibles. El tratamiento neonatal consistió en ampicilina (75mg/kg IV c/12 horas) más gentamicina (2.5mg/kg c/12 horas), iniciado dentro de la primera y segunda hora después del nacimiento. Los antibióticos fueron continuados por 72 horas, si se diagnosticaba sépsis o neumonía neonatal, se continuaban los antibióticos por 10 días. Después de incluidos 45 pacientes evaluables, se detuvo el estudio por decisión conjunta de los investigadores y un comité de seguridad imparcial. No hubo significativa diferencia entre los grupos de tratamiento intraparto y postparto en relación con cualquier parámetro de trabajo de parto o con relación a los cultivos genitales maternos. Las medidas maternas consistían en la temperatura máxima de postparto, estancia hospitalaria postparto y el número de días febriles, todos lo cuales mejoraron significativamente en madres con tratamiento intraparto. Es más importante, sin embargo, el resultado

neonatal que fue mejorado. Con los grupos bien pareados en relación con la edad gestacional y el peso al nacer, las sépsis neonatal temprana no apareció en ninguna de las pacientes tratadas de intraparto vs 21% en las tratadas postparto si consideramos a la sépsis o a la neumonía, entonces estas complicaciones no ocurrieron en el grupo con tratamiento intraparto vs 32% del grupo con tratamiento postparto. La disminución de las infecciones neonatales estuvo acompañado de una estancia hospitalaria de dos días mas cortos. La única infección tardía (un caso de sépsis neonatal retardada) ocurrió en el grupo tratado postparto.

En este estudio se concluyó que el tratamiento con antibiótico intraparto vs postparto inmediato de la infección intraamniótica resultaba en un mejor resultado materno y neonatal.

En base a estos tres estudios, los beneficios del tratamiento materno intraparto sobre pasa claramente cualquier desventaja teórica tal como la interferencia con cultivos neonatales.

Vía de resolución del embarazo. Como se evidenció, se deben reservar las cesáreas en aquellos casos de infección intraamniótica con estándares obstétricos adicionales indicados para la resolución por vía abdominal. La tasa de cesáreas está aumentada, sin embargo, aproximadamente 35 a 40% debe la probabilidad de incrementarse en los casos de infección intraamniótica, principalmente como resultado de distocia y secundariamente de baja reserva fetal (33).

Cuando este indicadas la cesárea, el abordaje segmento transversal es comunmente usado y con resultados satisfactorios.

Se debe reservar la cesárea histerectomía para aquellas pacientes que tengan indicaciones obstétricas o ginecológicas adicionales para histerectomía (como displasia cervical o miomas uterinos) o complicaciones obstétricas amenazantes (como atonia uterina refractaria). Sin duda, la probabilidad de atonia uterina está aumentada en pacientes con infección intraamniótica, al igual que en pacientes que han recibido altas dosis de oxitocina durante el trabajo de parto. Sin embargo, la mayoría de los casos la atonia uterina puede controlarse médicamente con fármacos, incluyendo 15-metil-prostaglandina F2 alfa (36).

En los autores pasados (37,38) estos recomendaron la cesárea extraperitoneal cuando estaba indicada la cesárea en pacientes con infección intraamniótica. En el único estudio comparativo, sin embargo no encontraron beneficio en la cesárea extraperitoneal al compararse con la transperitoneal en relación a evitar grandes complicaciones o acortar la estancia hospitalaria. Además en 11.5% de la cesáreas extraperitoneales presentaron una entrada inadvertida ya sea en la vejiga o el peritoneal. Asimismo, la cesárea extraperitoneal es una técnica practicada por pocos obstétricas, aparentemente no ofrece ventaja especial incluso en casos de amnioititis.

Resultados a largo plazo. En los últimos años, dos estudios se han enfocado en la influencia de la corioamnioititis clínica sobre el pronóstico a largo plazo del producto. En 1985 Hardt y cols. (39) compararon el resultado de 42 productos nacidos con bajo

peso, nacidos de embarazos complicados con corioamnioititis con 31 productos de peso similar nacidos después de la ruptura de membranas sin corioamnioititis. Los productos seguidos después de corioamnioititis tuvieron índices de desarrollo mental significativamente menores y menores índices de desarrollo físico. Dos años más tarde, Morales (30) reportó estos resultados en productos pretérminos nacidos de embarazos complicados con corioamnioititis y de productos controles nacidos después de la ruptura de las membranas pero sin corioamnioititis. Los puntajes de desarrollo mental y físico no fueron significativamente diferentes. Sin embargo los casos de corioamnioititis se parearon con los controles en base a la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria y hemorragia intraventricular. Ya que tanto el síndrome de insuficiencia respiratoria y la hemorragia intraventricular estuvieron significativamente aumentados en el caso de corioamnioititis. De ahí que se puede concluir que las corioamnioititis clínicas per se pueden no afectar adversamente el desarrollo físico y mental; sin embargo, debido a que la corioamnioititis esta acompañada por elevación en las complicaciones como el síndrome de insuficiencia respiratoria y la hemorragia intraventricular, la corioamnioititis clínica puede indirectamente conducir a puntajes de desarrollo más bajos.

ANTECEDENTES

Frecuentemente la IIA en el momento de ingreso hospitalario se presenta sin signos clínicos de infección, pero aún así, es posible encontrar con 4 a 24% de cultivos amnióticos positivos y pueden evolucionar a corioamnioititis entre el 38 a 57% de los

casos; por otro lado, la asociación de ruptura prematura de membranas alcanza una frecuencia del 57% y la mayor parte de las pacientes muestra respuesta refractaria a uteroinhibidores (40-42). La entidad se asocia a distintas complicaciones fetales que varían de acuerdo al momento de evolución, desde conjuntivitis, otitis, neumonía congénita hasta septicemia neonatal (43). La prueba de "oro" para el diagnóstico de IIA es el cultivo bacteriológico. Las principales limitaciones de este examen se refieren a disponibilidad y tiempo de resultados (mínimo dos días). Por tal motivo, se han realizado múltiples intentos para desarrollar métodos diagnósticos que permitan precedir o identificar la IIA oportunamente y de esta manera iniciar maniobras terapéuticas antes de la presentación de las complicaciones. Al respecto, se han propuesto distintos ensayos como la tinción de gram (rápido y barato), con una sensibilidad para IIA de 60% y 9,6% de falsas positivas (44,45). Las principales limitantes son identificación de grupos bacterianos específicos y sensibilidad (concentración mínima detectada >10.5 UFC/ml. El ensayo de lisado de amebocitos limulus (basado en detección de lipopolisacáridos-endotoxinas-) observa una sensibilidad de 69% y 4.8% de falsos positivos (44). Ambas pruebas usadas en conjunto exhiben una sensibilidad de 95.6% y 14.3% de falsas positivas. Otros métodos propuestos para identificar IIA como cuantificación de polisacáridos (46), proteína C reactiva, leucocitosis o fiebre presentar ciertas consideraciones con respecto factibilidad y sensibilidad. Por otra parte, es un hecho conocido que el ritmo metabólico de las bacterias es varias veces más rápido que el de seres humanos (47). Este elevado ritmo de actividad química depende princi-

palmente de energía proporcionada por carbohidratos. Basados en este evento, se ha utilizado la determinación de glucosa en distintos compartimentos normalmente estériles como líquido cefaloraquídeo como un índice de infección (48). Este modelo ha sido muy recientemente evaluado utilizando como variable independiente el líquido amniótico (45,49,50).

El objetivo del presente trabajo, fue evaluar la utilidad de la determinación de glucosa en líquido amniótico como indicador de infección en mujeres con y sin IIA y comparar este ensayo con la tinción de gran y cultivo bacteriológico.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes:

El líquido amniótico (LA) fue colectado de 64 pacientes y clasificado en dos grupos de acuerdo a la presencia de infección. El grupo I (n=33) con infección intraamniótica. El grupo II (n=31) sin IIA. La IIA fue definida como la presencia de un cultivo positivo a cualquiera de los ensayos bacteriológicos aplicados, independientemente de la ausencia/presencia de signos clínicos (IIA subclínica vs corioamnioitis). Se consideró como trabajo de parto pretérmino como actividad uterina que produce un nacimiento antes de la semana 37 de la gestación (51). El LA fue colectado en mujeres con fase activa de trabajo de parto por amniocentesis vaginal con catéter de tre vías. Los resultados de este estudio no tuvieron implicaciones diagnósticas ni terapéuticas.

Técnica de cultivo de líquido amniótico. El LA fue transportado

al laboratorio de infectología en crioviales de 1.5 ml, dentro de 30 minutos posteriores a su recolección, una alícuota de cada líquido amniótico fue centrifugado a 700 g por 10 minutos a 4 C, y almacenado a menos 70 C hasta su ensayo. Las muestras fueron colocadas en agar sangre, MacConkey y chocolate (36 C en 8% de dióxido de carbono), para cultivo de bacterias aeróbicas y en agar sangre, BBE (bacteroides, bilis y esculina) y agar de Mathin-Lewis para bacterias anaeróbicas.

Tinción de gram: Esta técnica fue realizada en portaobjetos bajo metodología habitual, usando como reactivos colorantes violeta cristal de gram, solución de yodo de gram alcohol al 95% (decolorante) y safranina. Se evaluó la presencia/ausencia de bacterias y leucocitos.

Determinación de glucosa: La glucosa sanguínea fue medida por el método de Glucosa-oxidas (GOD-PAP) usando reactivos de Diagnóstico Merck. Se utilizó ácido-tricloroacético 300 mmol/L para des-proteinizar. La solución patrón utilizada contenía 100 mg/ml 5.55 mmol/L de glucosa. Cada muestra fue analizada por duplicado. El coeficiente de variación intraensayo fue menor a 4,64.

Análisis estadístico: Se aplicó estadística descriptiva para variables generales. El teorema de Bayes se aplicó para la obtención de distintos índices diagnósticos como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El teorema se utilizó en tres niveles: Grupo A, glucosa en líquido amniótico < 15 mg/dl, Grupo B niveles menores a 10 mg/dl y Grupo C para la combinación de glucosa menor a 10 mg/dl y tinción de gram. La

prueba de U-Mann Whitney de dos colas se uso para la comparación de glucosa en pacientes con infección y sin infección.

RESULTADOS

Sesenta y cuatro muestras de liquido amniótico fueron incluidas para el estudio. El grupo I (n=33) y el grupo II (n=31), con y sin infección intraamniótica. Edad gestacional promedio del grupo con infección fue 33.46 ± 3.39 DE semanas por fecha de última menstruación. Veintisiete pacientes fueron diagnosticadas con parto pretérmino. En el 15.5% (n=5) de pacientes con IIA se administró antibiótico previo, y en ninguna de estas pacientes hubo desarrollo de corioamniotitis. La frecuencia de esta complicación en el grupo I fue de 18.8% (n=6) (Tabla I).

Concentraciones de glucosa (G) más bajas en liquido amniótico, fueron observadas en el grupo de pacientes con IIA, con respecto al grupo sin infección (promedio 19.96 ± 7.61 E. S. v.s. 114.48 ± 29.09). La prueba de U-Mann Whitney para dos colas mostró $p < 0.001$. La curva de distribución fue asintótica, obteniendo sesgo y curtosis de $3.32 - 11.17$ y $1.76 - 2.25$ para el grupo con y sin infección respectivamente.

Para la interpretación de este estudio, se diseñaron dos niveles de corte para la concentración de glucosa en liquido amniótico a) Glucosa menor a 10 mg/dl y b) Glucosa menor a 15 mg/dl. Los términos definidos para la interpretación de este estudio se observan en la Tabla 2. Un nivel de glucosa menor a 10 mg/dl observó una sensibilidad (S), especificidad (E), valor

predictivo positivo y negativo (VP+, VP-) y eficacia (EF) de 69, 87, 85, 73 y 78 % respectivamente. A un nivel de corte de glucosa en líquido amniótico menor a 15 mg/dl la, S, E, VP+, VP- y EF fue 72, 77, 77, 72 y 75 %. La tinción de gram sola observó menor sensibilidad 57.57% y mayor especificidad 83.87%. La eficiencia de la TG fue la menor de las cuatro comparaciones (70%). Al conjuntar ambas pruebas diagnósticas (Tinción de gram y glucosa menor a 10 mg/ml) e interpretar cualquiera como positiva con respecto al cultivo bacteriológico, se observaron los mejores índices diagnósticos S 88%, E77%, VP+ 80, VP- 85 y la más alta eficiencia 82% (Tabla 3).

Con respecto a la confiabilidad de la prueba, la interpretación conjunta de tinción de gram y un nivel de glucosa en líquido amniótico menor a 10 mg/dl observaron el mayor número de verdaderas positivas (VP) en 29 casos, con 24 verdaderos negativos (VN), y 7 falsos positivos (FP) y el menor número de falsos negativos (FN) en cuatro mujeres. La aplicación de la tinción de gram sola como medio de interpretación para IIA observó la más baja frecuencia de reconocimiento de la IIA cuando esta existe VP (n=19), no reconociendo la enfermedad (FN) en 14 casos, diagnosticándose 3 ocasiones incorrectamente (FP) y con 26 casos en los cuales no existía la presencia de ninguna bacteria en un campo de inmersión de alto poder utilizando aceite y el cultivo bacteriológico era negativo (VN) (Tabla 4).

Con respecto a la concentración de G en líquido amniótico, a un nivel de corte de 10 mg/dl v.s. 15 mg/dl la entidad fue mejor reconocida por el último nivel 23/24 (VP) sin ser una importante

diferencia, sin embargo al evaluar los casos sobrediagnosticados (nivel de glucosa que no predice IIA) (FP) la mejor cifra se observó a un nivel menor ó igual a 10 mg/dl. Además en este rango, la capacidad de excluir la IIA cuando los cultivos bacteriológicos eran negativos fue la mejor de los cuatro grupos, con 27 de 31 casos para 10 mg/dl v.s. 24/31 para 15 mg/dl (Tabla 4).

DISCUSION.

Estos resultados permiten postular una clara asociación entre consumo de glucosa en liquido amniótico en presencia de infección bacteriana. Estos hallazgos son consistentes con el reciente reporte de Romero y col (50) y los trabajos no publicados en extenso en Coultrip y Dildy (45, 50) (Tabla 5).

La importancia de encontrar un marcador temprano, sensible y específico de IIA, radica en que la IIA se presenta con mucha frecuencia en forma subclínica (se ha observado corioamniotitis histológica hasta en el 60% de embarazos con pesos al nacimiento entre 1000-1500 gr (52) y el diagnóstico continúa basándose en hallazgos clínicos como fiebre >37.8 C, taquicardia materna y fetal, hipersensibilidad uterina, olor fétido de liquido amniótico o leucocitosis materna (1,2). Infortunadamente, cuando el cuadro clínico típico se ha presentado, las complicaciones maternas y fetales se han instalado. Este evento, ocasiona un retardo en maniobras terapéuticas, usualmente antibioticas y la planeación de la evaluación uterina (existe escasa experiencia de corioamniotitis manejada con antibióticos y sin parto inmediato) (31). De las medidas de laboratorio usadas para la detección de IIA, la más disponible es la cuenta de leucocitos en sangre

materna periférica (1). Otras pruebas utilizadas como la proteína c reactiva, ensayo de lisado de amebocitos limulos (44), cuantificación de polisacáridos (46), tinción de gram (53), ensayos de esterasa de leucocitos (22) ó cromatografía de gas líquida, ofrecen ó no distintas ventajas en términos de sensibilidad y especificidad (1). Estos métodos son en su caso de fácil realización o requieren de sofisticados instrumentos, parcialmente disponibles en función de recursos hospitalarios y horarios de trabajo. El presente estudio muestra una capacidad de la B (determinada en un corte = ó < a 10 mg/dl) en LA para predecir la IIA menor a 70%, con una confiable cualidad de excluir cuando la IIA no existe, mayor a 87%. Si a esta técnica colorimétrica, se agrega la tinción de gram (fácil y barata), la capacidad de predicción se eleva a 87.7%. A pesar que estos resultados pudieran tener un impacto positivo en clínica (no evaluado hasta el momento), están sujetos a distintas consideraciones metodológicas. Por una parte, se desconoce la influencia de distintas variables como ayuno, administración de glucosa o hipoglicemiantes, actividad física ó patología de base (Diabetes Mellitus) y otros elementos que pueden modificar las concentraciones del monosacárido en LA independientes de infección. Por otra parte, es importante definir si la técnica de glucosa-oxidasa es modificada por factores propios de LA. Estas variables -no controladas- pueden explicar la curva de distribución asintótica y la elevada tasa de falsos positivos 22.5% (7/31) cuando el nivel de corte son 15 mg/dl. Esta cifra se reduce a casi la mitad 12.9%, al disminuir el umbral diagnóstico a 10 mg/dl (4/31).

Desde el punto de vista clínico, es importante definir si la determinación de este glúcido en LA es capaz de modificar los flujogramas de IIA actuales. El método más accesible en la práctica diaria es la tinción de gram. En este estudio la TG sola exhibió la más baja sensibilidad 57.57%, mostrando incapacidad para reconocer IIA en 45.16% (14/31). Estos resultados difieren poco, de la sensibilidad reportada por Coultrip y Dildy (62-70%) respectivamente (45, 49). Al respecto, se ha reportado que la interpretación correcta de esta técnica microscópica es influenciada directamente por la capacitación previa (50). Otros factores, que influyen en la baja sensibilidad se refiere a que la IIA es causada por poliinfección y no todos los organismos aislados son gram positivos.

TABLA 1.

Grupo I. Características de las mujeres con diagnóstico positivo por cultivo bacteriológico.

No. Paciente	EDAD GESTACIONAL	ANTIBIOTICOS	CORIOAMNIOITIS CLINICA
1	34	No	No
2	35.2	No	No
3	36	No	Si
4	33.2	No	No
5	35.2	No	No
6	38	No	No
7	37.5	No	Si
8	36.2	Si	No
9	36	Si	No
10	37.2	No	No
11	36	No	No
12	38	No	No
13	39	No	No
14	29	No	Si
15	29.5	No	No
16	34	No	No
17	33	Si	No
18	31	No	No
19	28	No	No
20	29	No	No
21	32	No	Si
22	36	No	No
23	35.2	Si	No
24	34.5	No	No
25	27	No	No
26	33	No	No
27	34.5	Si	No
28	33.2	No	Si
29	28	No	Si
30	27.5	No	No
31	36	No	No
32	34	No	No
33	28.5	No	No

TABLA 2. Definición de términos usados para discutir el análisis de Glucosa en líquido amniótico.

Positivo	=	Infección intramniótica (IIA).
Negativo	=	No IIA.
Prueba verdadero positivo	=	VP = Glucosa <10 mg/ml, IIA.
Prueba verdadero negativo	=	VN = Glucosa >10 mg/ml, no IIA.
Prueba falsa positivo	=	FP = Glucosa <10 mg/ml, no IIA.
Prueba falsa negativo	=	FN = Glucosa >10 mg/ml, IIA.
Sensibilidad (S)	=	Proporción de IIA en quienes la prueba predijo IIA.
Especificidad (E)	=	Proporción de mujeres sin IIA en quienes la prueba predijo ausencia de IIA.
Valor predictivo positivo ó negativo	=	VP+ ó VP- = proporción en que una prueba de glucosa menor a 10 mg/ml correctamente predice IIA.
Eficiencia	=	Valor predictivo combinado de resultados positivos y negativos.

TABLA 3. Confiabilidad diagnóstica de Glucosa y tinción de gram como índice pronóstico de infección intraamniótica (IPIIA).

PRUEBA	INTERPRETACION	S %	E %	VP+ %	VP- %	EF %
Glucosa	< 10 mg/ml	69	87	85	73	78
Glucosa	< 15 mg/ml	72	77	77	72	75
Tinción Gram	+/-	57	85	79	65	70
Glucosa y Tinción de gram	< 10 mg/ml	88	77	80	85	82

S- sensibilidad, E- especificidad, VP+ VP- valor predictivo positivo o negativo, EF Eficiencia.

Tabla 4. Confiabilidad Diagnóstica de la medición de Glucosa (G) en líquido amniótico y tinción de gram (TG).

PRUEBA	INTERPRETACION	VP	VN	FP	FN
Glucosa	<10 mg/ml	23	27	4	10
Glucosa	<15 mg/ml	24	24	7	9
Tinción Gram	+/-	19	26	5	14
Glucosa menor a 10 mg/ml y Tinción de gram		29	24	7	4

VP - verdadero positivo, VN - verdadero negativo, FP - falso positivo, FN - falso negativo.

TABLA 5. Experiencia Internacional con Glucosa como criterio diagnóstico de IIA.

AUTOR	REF	(n=)		PRUEBA	S	E	VP+	VP-	E
		IIA	SIIA						
ROMERO	12	23	145	Gl<14	86.9	91.7	62.5	97.8	-
				TG+Gl<14	86.9	91.0	60.6	97.8	-
COULTRIP	8	6	161	Gl<10	64	84	47	91	-
				Gl<15	71	78	41	92	-
				TG	62	96	77	92	-
				Gl<10+TG	81	75	40	92	-
				Gl<10+TG	51	98	87	91	-
DILDY	13	12	39	Gl<15	82	92	92	-	-
				CB	64	83	64	-	-
				TG	70	88	70	-	-
INPer	-	33	31	Gl<10	69.6	87.1	85.2	72.9	78
				Gl<15	72.7	77.4	77.4	72.2	75
				TG	57.7	83.8	79.1	65.0	70
				Gl<10+TG	87.7	77.4	80.5	85.7	82

S- sensibilidad, E- especificidad, VP+/- valor predictivo positivo ó negativo.

Gl- glucosa. < 15- menor o igual a 15 mg/dl. TG- tinción de gram. CB- cultivo bacteriológico.

IIA- Infección intramniótica. SIIA- sin IIA.

CONCLUSIONES

1. La determinación de glucosa en líquido amniótico es un método útil, de bajo costo y rápido para predecir infección intraamniótica.
2. La más alta especificidad se observa con una concentración de 10 ó menos mg/dl.
3. La concentración baja de glucosa es más sensible y menos específica que la tinción de gram como índice pronóstico de infección intraamniótica.
4. La evaluación conjunta de tinción de gram y concentraciones bajas de glucosa es confiable para identificar enfermas con infección intraamniótica.

Como conclusión, la determinación de glucosa -fácil, rápida, de bajo costo y disponible independiente de horarios laborales-, es un método prometedor y atractivo para cualquier contexto hospitalario en la detección de IIA. El valor de este ensayo, deberá ser interpretado en función de las consideraciones metodológicas realizadas. De cualquier forma, este recurso abre nuevas perspectivas para el abordaje diagnóstico de pacientes con IIA, y su uso amplio sólo deberá esperar a que se realicen series grandes que permitan caracterizar su utilidad en poblaciones no seleccionadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbush DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972-8.
- 2.- Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from patients with clinical intraamniotic at term. *J Infect Dis* 1982; 145: 1-8.
- 3.- Gibbs RS, Castillo MB, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:709-15.
- 4.- Koh KS, Chan FS, Monfared AH, et al. The changing Perinatal and maternal outcome in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1979; 53:730-4.
- 5.- Newton ER, Prihoda TJ, Gibbs RS. Logistic regression analysis of risk factors for intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1989; 73:571-5.
- 6.- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infections: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:562-8.
- 7.- Halliday HL, Hirata T. Perinatal listeriosis: a review of twelve patients. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 405-10.
- 8.- Monif GRG. Antenatal group A streptococcal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:213-4.
- 9.- Burnett RG, Anderson WR. The hazards of amniocentesis. *J Iowa Med Soc* 1968; 58:130-7.
- 10.- Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:1065-70.
- 11.- Naeye RL. Coitus and associated amniotic-fluid infections. *N Engl J Med* 1979; 301: 1198-200.
- 12.- Mills JL, Harlap S, Harley EE. Should coitus late in pregnancy be discouraged. *Lancet* 1981; 2: 136-8.
- 13.- Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF, Castaneda YS. The association between the absence of amniotic fluid bacterial inhibitory activity and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 749-56.

- 14.- Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF. Inhibition of group B streptococci by amniotic fluid from patients with intraamniotic infection and from control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 247-50.
- 15.- Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from patients with clinical intra-amniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145:1-8.
- 16.- Blanco JD, Gibbs RS, Malherbe H, Setrickland-Cholmley M, St Clair PJ, Castaneda YS. A controlled study of genital mycoplasmas in amniotic fluid from patients with intraamniotic infection. *J Infect Dis* 1983; 147:650-3.
- 17.- Gravett MG, Eschenbach DA, Speigel-Brown CA, Holmes KK. Rapid diagnosis of amniotic fluid infection by gas-liquid chromatography. *N Engl J Med* 1982; 306: 725-8.
- 18.- Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intra-amniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988; 157: 113-7.
- 19.- Silver HM, Sperling RS, St Clair PJ, Gibbs RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 808-12.
- 20.-Gibbs RS, Cassell GH, Davis JK, et al. Further studies on genital mycoplasmas in intr-amniotic infection: blood cultures and serologic response. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154; 717-26.
- 21.- Gibbs RS, Weiner MH, Walmer K, St. Clair PJ. Microbiologic and serologic studies of *Gardnerella vaginalis* in intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 187-90.
- 22.- Hoskins IA, Johnson TRB, Winkel CA, Leukocyte esterase activity in human amniotic fluid for the rapid detection of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 730-2.
- 23.- Dong Y, St Clair PJ, Ramzy I, et al. A microbiologic and clinical study of placental inflammation at term. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 175-82.
- 24.- Loeff JD, Hager WD. Management of chorioamnionitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 161-6.
- 25.- Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al. Term maternal and neonatal complication of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59-62.
- 26.- Duff F, Sanders R, Gibbs RS. The course of labor in term patients with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 391-5.

- 27.- Silver RS, Gibbs RS, Castillo M. Effect of amniotic fluid bacteria on the course of labor in nulliparous women at term. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 587-92.
- 28.- Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539-45.
- 29.- Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, et al. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1058-61.
- 30.- Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 183-6.
- 31.- Romero R, Scioscia AL, Edberg SC, Hobbins JC. Use of parenteral antibiotic therapy to eradicate bacterial colonization of amniotic fluid after rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 155-75.
- 32.- Word BM, Klein JD. Therapy of bacterial sepsis meningitis in infants and children: 1989 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 635-7.
- 33.- Sperling RB, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 861-5.
- 34.- Gilstrap LC, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 579-83.
- 35.- Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 823-8.
- 36.- Hayashi RH, Castillo MS, Noah ML. Management of severe postpartum hemorrhage with a prostaglandin F2 alfa analogue. *Obstet Gynecol* 1984; 63:806-8.
- 37.- Hanson H. Revival of the extraperitoneal cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 102-3.
- 38.- Iwig JR Perkins RF. Extraperitoneal cesarean section: a new need for old skills. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 55-4.
- 39.- Hardt MS, Kostenbauder M, Ogburn M, et al. Influence of chorioamnionitis on long-term prognosis in low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 3-10.
- 40.- Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67:500.

- 41.- Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67:229.
- 42.- Duff P, Kopelman JN. Subclinical intraamniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987; 69:756.
- 43.- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:553-8.
- 44.- Romero R, Kadar N, Hobbins JC, Duff GW. Infection and labor. The detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:185-9.
- 45.- Coultrip J, Norris N, Smith B, Khoury A, Grossman JH, Fairfax H. Usefulness of amniotic fluid glucose measurement in detection of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; Abstract Vol 164, Num 1, Part 2.
- 46.- Romero R, Roslansky P, Gyarzum E, Wan M, Emmamian M, Novitsky TJ, Gould MJ, Hobbins JC. Labor and Infection. II Bacterial endotoxin in amniotic fluid and its relationship to the onset of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1044-9.
- 47.- Bradshaw LJ. *Laboratory Microbiology*. W. B. Saunders Company, pag. 46. 1973.
- 48.- Saez LX, Ramilo D, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990; 116:671-84.
- 49.- Dildy GA, Pearlman MD, Smith LG, Tortolero LG, Kirshon B, Faro S, Cotton DB. Amniotic fluid glucose as a predictor of intraamniotic infection in preterm labor and preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; Abstracts pag. 298.
- 50.- Romero R, Jimenez C, Lohda AK, Nores J, Hanaoka S, Avila C, Callahan R, Mazor M, Hobbins JC, Diamond MP. Amniotic fluid glucose concentrations: A rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:968-74.
- 51.- Main D. Preterm birth epidemiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988, Vol 31. No. 3.
- 52.- Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1317-26.
- 53.- Romero R, Emmamian M, Quintero R. The value and limitations of the gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:114-9.