



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

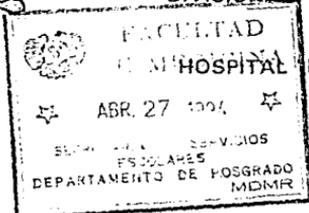
11217

74

FACULTAD DE MEDICINA

2ej

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



I.M.S.S.

DETERMINACION DE GLUCOSA Y LEUCOCITOS EN LIQUIDO AMNIOTICO DE PACIENTES CON PARTO PRETERMINO Y MEMBRANAS INTEGRAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA :

DR. EDUARDO GARDUÑO ANAYA

[Handwritten signature]

ASESORA DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
I.M.S.S.

[Handwritten signature]



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1994



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.

AGRADECIMIENTOS:

A mis PADRES, ejemplo de constancia, mi eterna gratitud por concederme ser y existir. Vayan para ellos todas mis bendiciones

A mi ESPOSA BERTHA, por ser el eterno apoyo y por todo el amor que aún no puedo entender. Por ser cómplice en esta gran carrera contra el tiempo.

A mi hija ALEXA, por traer a nuestras vidas regocijo y buenaventura.
Por su inocencia y su vitalidad.

A mi mejor amigo, a mi juez y parte, a mi brazo derecho, mi mejor HOMBRE, a mi HERMANO MARCO.

A Reyna, por ser parte importante en nuestra vida de familia.
Por ser complemento de mi hermano.

A mis SUEGROS Y CUÑADOS.

Por su apoyo silencioso pero incondicional.

A mis Maestros, compañeros y AMIGOS.

A mi asesor, Dr. Gilberto Tena, por su paciencia y acertados consejos en la elaboración de esta TESIS.
Por ser maestro y amigo.

A mi HOSPITAL, por forjar mi carácter profesional, por educar mis manos y por abrirme al conocimiento.

A la mujer que sufre, a la mujer doliente, a nuestros mejores libros...NUESTRAS PACIENTES.

INDICE

	PAG.
1. INTRODUCCION	5
2. OBJETIVOS	7
3. HIPOTESIS	8
4. MATERIAL Y METODOS	9
5. CRITERIOS DE SELECCION	12
6. METODO DE ANALISIS	14
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSION	19
9. CONCLUSION	21
10. BIBLIOGRAFIA	22

I. INTRODUCCION

Aunque en la actualidad se cuentan con métodos de diagnóstico sofisticados para detectar complicaciones del embarazo en forma temprana y que se dispone de una amplia gama de medicamentos para tratar el parto pretérmino (PP), su incidencia en los últimos 35 años sigue prácticamente la misma (1,2). Se presenta en el 10 a 12% de los embarazos, ocasionando casi el 70% de la morbilidad perinatal (3,4,5).

La etiología del PP se clasifica en cuatro grupos :

1) Factores maternos, 2) Factores obstétricos, 3) Factores iatrogénicos y 4) Factores de causa desconocida en más de 50% de los casos. De estos factores, el antecedente de PP en el embarazo anterior es el que tiene mayor valor pronóstico para que éste se repita en un nuevo embarazo (37%) y en caso de haber tenido dos PP aumenta al 70% (6).

Diversos autores han correlacionado la infección intraamniótica (IIA) y el PP basados en la demostración de los siguientes eventos : 1) Colonización bacteriana de vagina por agentes patógenos como Chlamydia, Neisseria, Estreptococo del grupo B y otras bacterias responsables de vaginosis (7,8). 2) Asociación significativa entre PP y la presencia histológica de corioamnionitis (9,10). 3) Las pacientes con PP que reciben antibióticos responden mejor a la uteroinhibición (11).

El diagnóstico temprano de corioamnionitis es difícil y generalmente tardío. Los signos clínicos de IIA son poco sensibles y se presentan sólo en un 12% de las pacientes con cultivo de líquido amniótico (LA) positivo (12).

En los últimos años, se ha propuesto a la amniocentesis como un procedimiento óptimo para evaluar el estado microbiológico de la cavidad uterina (13,14).

Clásicamente se ha considerado al cultivo como la prueba de oro para detectar infección en un ambiente estéril. Sin embargo es poco práctico, y la frecuencia de cultivos positivos en LA de pacientes con PP y membranas íntegras es baja con un rango de 0 a 25.8% (12,15).

Esto se explica probablemente por la diversidad de técnicas que se requieren para detectar a las bacterias implicadas en la IIA (12).

En años recientes se han desarrollado nuevas técnicas para evaluar la IIA, como la cuantificación de esterasa de leucocitos, interleucinas, quimiotaxis, etc., utilizando procedimientos de laboratorio sofisticados y costosos (16, 17, 18, 19, 20).

La disminución de glucosa y la elevación de leucocitos en compartimientos estériles del organismo han servido como indicadores de infección (21,22). Esto se fundamenta en que las bacterias tienen un ritmo metabólico acelerado que requiere de energía proporcionada principalmente por carbohidratos; la leucocitosis se explica por la producción de citocinas que favorecen la quimiotaxis y diapédesis (23,24). La ventaja es que son estudios de bajo costo, y rápida elaboración, con una sensibilidad y especificidad de 70 y 80% respectivamente, y un valor predictivo positivo y negativo cercano a 90% (25, 26, 27, 28, 29, 30).

Dado que la incidencia de PP en nuestro hospital es elevada y que recientemente se la ha relacionado con IIA hasta en un 25%, es necesario establecer en la unidad procedimientos efectivos y de bajo costo que permitan evaluar el estado microbiológico del LA.

2. OBJETIVOS

1) Evaluar si la amniocentesis es un procedimiento diagnóstico adecuado en la paciente con Amenaza de Parto Pretérmino (APP) y membranas íntegras.

2) Determinar si el análisis de glucosa y la cuantificación de leucocitos en el LA de pacientes con APP son indicadores útiles de IIA.

3) Comparar los resultados obtenidos con el cultivo de LA.

3. HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo :

La amniocentesis es un procedimiento diagnóstico útil en el estudio de la paciente con APP de etiología desconocida y membranas íntegras.

La cuantificación de glucosa y leucocitos en LA son indicadores efectivos de IIA.

Hipótesis nula :

La amniocentesis no es útil para el estudio de las pacientes con APP.

La determinación de glucosa y leucocitos no son indicadores adecuados de IIA.

4. MATERIAL Y METODOS

El estudio fue llevado en el 4o. piso del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", en el servicio de embarazo de alto riesgo, en el período comprendido de mayo a noviembre de 1993.

Se formaron dos grupos de pacientes, el grupo problema que se formó por pacientes con embarazo pretérmino y actividad uterina y/o cambios cervicales. El grupo control que incluyó pacientes sin trabajo de parto pretérmino y que ameritaban amniocentesis para evaluación de madurez pulmonar fetal o pacientes mal diagnosticadas como amenaza de parto pretérmino.

A toda paciente se le realizó historia clínica completa y exploración física exhaustiva. Se buscaron datos de infección en forma intencionada. Se determinó el índice tocolítico según normas del hospital (Fig. 1).

Se solicitaron exámenes básicos completos, exudado de secreción vaginal, urocultivo. Toda paciente contó con un ultrasonido, para evaluación de edad gestacional, cantidad de líquido amniótico, localización y madurez placentaria.

En todos los casos se realizó amniocentesis abdominal mediante guía ultrasonográfica y se obtuvo una alícuota de 10 cc, que se llevó de inmediato a laboratorio para su evaluación.

La determinación de glucosa se llevó a cabo por el método de la glucosa oxidasa.

FIGURA 1. INDICE TOCOLITICO

PUNTOS	0	1	2
ALTURA DE LA PRESENTACION	LIBRE	ABOCADO	ENCAJADO
BORRAMIENTO CERVICAL	FORMADO	SEMIBORRADO	BORRADO
CONTRACTILIDAD UTERINA	NO	1 A 2 EN 10'	3 EN 10'
DILATACION CERVICAL	NO	1 A 2 CMS.	3 O MAS
EXPULSION DE TAPON MUCOSO	NO	EXPULSADO SIN SANGRE	EXPULSADO CON SANGRE

Los leucocitos se cuantificaron en número por campo. Los cultivos bacteriológicos empleados fueron :

- 1) Gelosa sangre, para detección de Gram positivos y negativos**
- 2) McConkey, para detectar gram negativos.**
- 3) Manitol, para búsqueda de Staphylococo.**
- 4) Nickerson, para detectar Cándida sp.**
- 5) Gelosa Chocolate, para búsqueda de Gram positivos y negativos.**

5. CRITERIOS DE SELECCION

5.1 Criterios de Inclusión :

- Pacientes con embarazo de 26 a 37 semanas.
- La amenaza de parto pretérmino se documentó con cualquiera de los parámetros siguientes :

- a) Contracciones uterinas regulares con dilatación de 2 o más centímetros y borramiento igual o mayor al 80% en nulíparas.

- b) Actividad uterina con dilatación de tres o más centímetros y borramiento de 80% o más en múltiparas.

- c) Actividad uterina regular en una frecuencia de 4 contracciones en 20 minutos por un período de una hora.

- Membranas íntegras.
- Sin tratamiento antibiótico.
- Sin datos clínicos de infección a otro nivel.
- Índice tocólico de 4 a 5 puntos.
- Consentimiento informado de la paciente.

5.2 Criterios de no Inclusión :

- Complicaciones del embarazo, que por sí mismas son causa de PP (Embarazo múltipl, Polihidramnios, Incompetencia ístmico-cervical).

- **Complicaciones médicas asociadas al embarazo (diabetes, hipertensión, isoimmunización materno-fetal).**

- **Otras complicaciones del embarazo (inserción baja de placenta, hipertensión inducida por el embarazo).**

5.3 Criterios de Exclusión :

- **Paciente con los criterios de inclusión, donde técnicamente no se puede realizar la punción para la amniocentesis (placenta corporal anterior, u otras posiciones fetales).**

6. METODO DE ANALISIS

Los datos de la paciente, así como los resultados de laboratorio y gabinete solicitados se recabaron en la hoja de recolección de datos elaborada especialmente para dicho propósito.

Se utilizó en análisis estadístico mediante la prueba de t de Student, para conocer la significancia estadística de los resultados.

7. RESULTADOS

En el período de tiempo de mayo a noviembre de 1993, se incluyeron 34 pacientes.

Veintidós pacientes (64.7%) se incluyeron en el grupo problema, y doce pacientes (35.3%) en el grupo control.

En el grupo problema la edad materna tuvo un promedio de 25.36 años, con un rango de 17 a 35 años.

La edad gestacional al momento del ingreso fue de 32.7 semanas en promedio, con un rango de 27 a 32 semanas.

El índice tocolítico promedio en este grupo fue de 4.18 puntos. La paridad promedio fue de 2.77 (rango de 1 a 6 gestas). Los valores de glucosa en líquido amniótico oscilaron desde 13 a 69 mg/dl, con un promedio de 33.5 mg/dl ($DS \pm 12.75$). (Tabla y Gráfica 1).

No se detectaron leucocitos en las muestras estudiadas, así como no hubo desarrollo bacteriano en ninguna de las muestras analizadas.

En el grupo control el promedio de edad materna fue de 25.0 años, con un rango de 18 a 32 años. La edad gestacional de este grupo fue de 33 semanas, con un rango de 28 a 36 semanas. (Tabla 2).

La paridad promedio fue de 2.56, con rango de 1 a 5 gestas. Los valores de glucosa en este grupo oscilaron de 26 a 64 mg/dl, con un promedio de 40.58 mg/dl ($DS \pm 11.51$).

De igual manera no se detectaron leucocitos ni cultivos positivos en las muestras analizadas.

En ambos grupos se recolectaron urocultivos negativos y sin alteración en los exámenes básicos de laboratorio.

El grupo problema fue manejado en la totalidad de los casos con uteroinhibición intravenosa.

En ninguna paciente de los dos grupos se utilizaron antibióticos.

No se registró ninguna complicación en las amniocentesis realizadas.

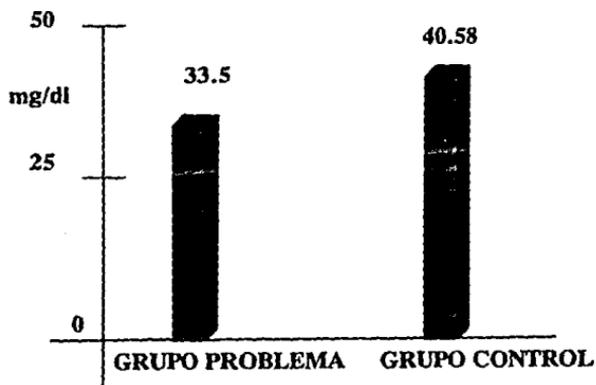
El análisis estadístico de la t de Student aplicada a los resultados de glucosa en líquido amniótico resultó de -1.576, para una $p=0.126$.

La paciente con el valor más bajo de glucosa (13 mg/dl) en el grupo problema, presentó ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. El resto de las pacientes fueron enviadas a su domicilio sin actividad uterina.

TABLA 1. CONCENTRACION DE GLUCOSA EN LIQUIDO AMNIOTICO (mg/dl)

	GLUCOSA	CULTIVO	LEUCOCITOS
GRUPO PROBLEMA	33.5 \pm 12.75	NEGATIVOS	NEGATIVOS
GRUPO CONTROL	40.58 \pm 11.51	NEGATIVOS	NEGATIVOS
VALORES DE p	0.126		

GRAFICA 1. CONCENTRACION DE GLUCOSA EN LIQUIDO AMNIOTICO (mg/dl)



**TABLA 2. PARIDAD, EDAD MATERNA Y GESTACIONAL DE
LOS GRUPOS ESTUDIADOS**

	PARIDAD (GESTAS)	EDAD MATERNA (AÑOS)	EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)
GRUPO PROBLEMA	2.77	25.36	32.7
GRUPO CONTROL	2.56	25.0	33

8. DISCUSION

Este estudio se realizó con el objeto de conocer si la amniocentesis en pacientes con PP, para determinación de glucosa y leucocitos es indicadora de infección intraamniótica comparando con los cultivos bacteriológicos.

La literatura al respecto concluyen que es un método altamente sensible sobre todo si la determinación de glucosa cae por debajo de 10 mg/dl y la cantidad de leucocitos es de 50 o más por milímetro cúbico (25,28,30).

Aunque el promedio de glucosa en el grupo problema fue menor que en el control (diferencia de 7.08 mg/dl) no hay diferencia estadísticamente significativa por una $p=0.126$ en el análisis con t de Student.

En los demás datos analizados de paridad, edad materna y edad gestacional no hay mayor diferencia entre los dos grupos.

Ningún cultivo tuvo desarrollo bacteriano, y que se correlaciona con que ninguna paciente tuvo valores de glucosa por debajo de 10 mg/dl, además que hubo excelente respuesta a la tocolísis. Sin embargo la paciente con RPM y parto pretérmino tuvo cultivo y leucocitos negativos a pesar de tener el resultado de glucosa más bajo de toda la serie de pacientes (13 mg/dl)

Esto puede explicarse quizá por las técnicas bacteriológicas utilizadas, ya que en este estudio no se hicieron cultivos a Chlamydia, Ureaplasma y Mycoplasma, organismos que en las series reportadas ocupan un lugar preponderante.

Este estudio arroja un 0% de cultivos positivos en mujeres con actividad uterina pretérmino y cambios cervicales, y que no se contraponen a los resultados de series previas. Tales variaciones pueden estar en función a la diferencia de poblaciones estudiadas, en las técnicas microbiológicas empleadas y diferencias en la definición de parto pretérmino.

Además que se han reportado mejores indicadores de infección intramniótica en estudios muy recientes, tal es el caso de la Interleucina 6, que supera incluso a las determinaciones de glucosa (32,33).

En este estudio no se pudo concluir diferencia significativa entre los grupos estudiados. Consideramos el hecho de tener pocas muestras, así como que las pacientes estuvieron en tratamiento con uteroinhibidores parenterales del tipo de los beta meméticos, podrían elevar o alterar la concentración de glucosa intramniótica por su conocido efecto secundario de ser hiperglucemiantes.

9. CONCLUSIONES

La amniocentesis es un procedimiento seguro, con poca o nula morbilidad, que permite obtener una muestra adecuada de líquido amniótico para su análisis celular, químico y bacteriológico. En este trabajo los resultados señalan que es un procedimiento seguro en la actualidad, debido a la precisión para localizar el sitio de punción mediante guía ultrasonográfica.

La infección intraamniótica sigue constituyendo un reto diagnóstico, que debe realizarse en forma temprana.

Es por esto que las técnicas sencillas, baratas y aplicables a cualquier hora laboral hospitalaria se hacen demandantes si se desea disminuir el índice de parto pretérmino en nuestra unidad hospitalaria.

Consideramos que el no haber encontrado los resultados semejantes a la literatura publicada, obedece en parte quizá a desviaciones metodológicas y que haciendo el ajuste pertinente, en una mejor selección de las pacientes, ampliando la muestra, métodos bacteriológicos más selectivos, y el manejo adecuado los productos biológicos obtenidos, nos ayudará a ubicar a estos procedimientos en el Manual de Normas y Procedimientos del Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

BIBLIOGRAFIA:

- 1. Romero R, Mazor M.: Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31,553-84.**
- 2. Armer TL, Duff P.: Intraamniotic infection in patients with intact membranes and preterm labor. Obst Gynecol Survey 1991; 46,589-93.**
- 3. Comité de Mortalidad Perinatal del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala.: IMSS. Comunicación Personal.**
- 4. Main D. Epidemiology of preterm labor.: Clin Obstet Gynecol 1988; 31,507-17.**
- 5. Creasy R, Resnik (Eds): Maternal-Fetal medicine: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia. W.B. Saunders, 1989.**
- 6. Lipshitz J. Preterm Labor.: In Manual of clinical Problems In Obstetrics And Gynecology. Rivlin EM, Morrison JC, Bates GW (ed). Little Brown Co. Boston. 1986.**
- 7. Minkoff H, Grunebaum A. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A Prospective Study of the vaginal flora in pregnancy. Am J. Obstet Gynecol 1984; 150,965.**
- 8. Regan J, Chao S.: Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B streptococcal colonization in mothers. Am J Obstet Gynecol 1981; 141,184.**
- 9. Guzick D, Winn K.: The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985; 65,11.**
- 10. Hiller S, Martius J.: A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis N. Eng J. Med. 1988; 319,972.**
- 11. Morales W, Angel J.: Arandomized Study of amniotic therapy in idiopathic preterm labor. Obstet Gynecol 1988; 72,829.**

- 12. Romero R, Sirtori M.: Infection and Labor. V Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1989; 161,817-24.**
- 13. Wallace R, Herrick N.: Amniocentesis in the evaluation of premature labor. Obstet Gynecol 1981; 57,483.**
- 14. Bobbit J, Hayslip C.: Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. Am J Obstet Gynecol 1991; 140,947-952.**
- 15. Iams J.: Does extraamniotic infection causes preterm labor. Obstet Gynecol 1987; 70,365-368.**
- 16. Romero R, Scharf K.: The clinical value of gas-liquid chromatography in the detection of intra-amniotic microbial invasion. Obstet Gynecol 1988; 72,44,50.**
- 17. Romero R, Roslansky P.: Labor and Infection II. Bacterial endotoxin in amniotic fluid and its relation ship to the onset of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1988; 158,1044-9.**
- 18. Romero R, Emamian M.: The value and limitations of the Gramm stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1988; 158,114-9.**
- 19. Egly C, Katz V.: Leucocyte stearase: a simple bedside test for the detection of bacterial colonization of amniotic fluid. Am Obstet Gynecol 1988; 159,120-122.**
- 20. Pankuch G, Cherouny P.: Amniotic fluid leukotaxis assay as an early indicator of chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1989; 161,802-7**
- 21. Sáez L, Ramilo O.: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implication. J. Pediatr 1990; 116,671-84**

22. **Brody J.** Diseases: of the pleura, mediastinum, diaphragm and chest wall. In Wyngarden JB, Smith LH, eds. Cecil textbook of medicine. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985; 447-454.
23. **Betz G, Mauer A.:** Glucose consumption by polymorphonuclear leucocytes in the CSF of patients with bacterial meningitis. J Pediatr 1967; 70,767-71.
24. **Overtuff G.:** Infections of the central nervous system. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. Infectious diseases. 4th edition. Philadelphia. JB Lippincott 1989; 1114-32.
25. **Romero R, Jiménez C.:** Amniotic fluid glucose concentration: A rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1990; 163,968-74.
26. **Geuthier D, Meyer W.:** Correlation of amniotic fluids glucose concentration and intraamniotic infection in patients with preterm labor or premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1991; 165,1105-1110.
27. **Kirson B, Rosenfeld B.:** Amniotic fluid glucose and intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1991; 164,818-20.
28. **Bustos H, Arredondo J.:** Determinación de glucosa como índice pronóstico de infección intraamniótica. Ginec Obst Mex 1992; 60,61-66.
29. **Kiltz R, Burke S.:** Amniotic fluid glucose concentration as a marker for intraamniotic infection. Obstet Gynecol 1991; 78,619-22.
30. **Romero R, Quintero R.:** Amniotic fluid white blood cell count: A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1991; 165,821-30.
31. **Normas y Procedimientos en Obstetricia.:** Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" IMSS 1990.

32. Romero R, Hyun B, et al.: A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169,839,851.

33. Romero R, Hyun B, et al.: The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169,805-16.