



11262310

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
SEDE CENTRO

**“ASOCIACION DE LOS NIVELES DE INTERLEUCINA-6
EN EL LIQUIDO AMNIOTICO DE MUJERES CON
PARTO PRETERMINO SIN RUPTURA PREMATURA
DE MEMBRANAS CON EL DESARROLLO DE
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN

ASESOR: DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCIA

COASESOR: DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ

MEXICO, D.F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Página
INTRODUCCION	2
PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	6
OBJETIVOS	6
PROGRAMA DE TRABAJO	7
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	10
RESULTADOS	15
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

RESUMEN.

OBJETIVO. Determinar la asociación entre las concentraciones de IL-6 en el líquido amniótico (LA) de mujeres con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas (RPM) y el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos

DISEÑO DEL ESTUDIO. Casos y controles anidado en una cohorte

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO. Se incluyeron mujeres con parto pretérmino, a quienes se les tomó LA para la determinación de IL-6. Sus recién nacidos se vigilaron por 72 horas y a los que desarrollaron sepsis neonatal temprana se les definió como casos, los neonatos no infectados constituyeron los controles. Se comparó la concentración de IL-6 en el LA de las madres de los casos contra la del LA de las madres de los controles.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para variables categóricas se utilizó chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; para variables cuantitativas continuas se utilizó *t* de Student. La cuantificación de la asociación se realizó mediante el cálculo de razón de momios con IC al 95%. Las variables confusoras se ajustaron por análisis estratificado y mediante regresión logística.

RESULTADOS. Se estudiaron 31 casos y 62 controles. el valor promedio de la IL-6 en el LA de las madres de los casos fue 5779 pg/ml +/- 2804, contra 734,6 pg/ml +/- 390,2 en las madres de los controles ($p < 0,001$). 83,8% de las madres de los casos tuvieron concentraciones de IL-6 en el LA superiores al punto de corte establecido, mientras que sólo 11,3% de las madres de los controles tuvieron valores superiores a dicho punto. La asociación entre niveles de IL-6 en el LA superiores a 1250 pg/ml en mujeres con parto pretérmino y sin RPM mostró una razón de momios de 3,35 (IC 95% 1,17-3) con el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos

CONCLUSIONES. Se observó una asociación alta entre las concentraciones de IL-6 en el LA y los casos de sepsis neonatal temprana, por lo que se propone a la medición de la IL-6 en el LA como un indicador para identificar a los neonatos con mayor riesgo de infectarse *in útero*

INTRODUCCION.

La infección intraamniótica (IIA) o corioamnionitis es una complicación infecciosa del embarazo que incrementa de manera importante la morbilidad perinatal; sus consecuencias en la madre incluyen: ruptura prematura de membranas (RPM), endometritis, infección de herida quirúrgica y el desencadenamiento de trabajo de parto pretérmino (TPP) (1). En los productos, las consecuencias de la IIA pueden ser: muerte fetal, prematurez o sepsis neonatal temprana (2).

El diagnóstico temprano de la IIA permite establecer medidas terapéuticas precoces que pueden revertir el riesgo perinatal; sin embargo, en muchas ocasiones el diagnóstico se retrasa porque la expresión clínica de la corioamnionitis es un evento tardío y en otros casos, porque la infección tiene un curso subclínico o la actividad uterina prematura es su única manifestación clínica (3).

Para identificar de manera temprana una corioamnionitis se han evaluado, a nivel del líquido amniótico (LA), diferentes marcadores de infección, como: tinción de Gram, cultivo, medición de glucosa, cuantificación de leucocitos y detección de actividad de la catalasa, entre otras (4). Recientemente, se ha evaluado a la interleucina-1 alfa (IL-1), al factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y a la interleucina-6 (IL-6) en el LA como marcadores de corioamnionitis. De ellas, la IL-6 es la que ha mostrado, en diversos estudios, tener una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la IIA (5-7).

La IL-6 es una proteína de bajo peso molecular (26kDa), considerada como un mediador importante de las respuestas inmune e inflamatoria (8). Algunas de las acciones identificadas de la IL-6 son: induce la maduración final de los linfocitos B, estimula la diferenciación de los linfocitos T citotóxicos así como la

diferenciación final de los macrófagos, induce la producción de proteínas de fase aguda por el hígado, es un pirógeno endógeno y en conjunción con la IL-1 actúa como hematopoyetina (9-11). La expresión del gen de la IL-6 es inducido por diversos productos bacterianos, por virus y por otras citocinas (8). Las células capaces de secretar esta interleucina en respuesta a un estímulo incluyen fibroblastos, monocitos/macrófagos, células endoteliales, keratinocitos y células del estroma endometrial (12).

El origen de la IL-6 en el LA no es bien conocido, aunque se ha postulado que puede producirse en la decidua. Estudios *in vitro* han demostrado que los cultivos de células deciduales, implantes de decidua y células del estroma endometrial son capaces de producir IL-6 (13). No se puede descartar un componente fetal en la producción de la IL-6 del LA; después de ocurrir descamación de la piel fetal, los keratinocitos son componentes normales del LA, como ya se mencionó estas células son productoras IL-6 (13). En embarazos normales se ha detectado la presencia de IL-6 en el LA a partir del segundo trimestre, habiéndose descrito que las concentraciones de la misma se mantiene sin cambios significativos hasta el término de la gestación, produciéndose un incremento moderado durante el trabajo de parto (14). En el caso de mujeres con parto pretérmino, se ha observado que aquellas con trabajo de parto espontáneo tienen niveles superiores de IL-6 en el LA que las mujeres en quienes se interrumpió el embarazo, por razones obstétricas o médicas, sin que presentaran trabajo de parto (15).

Las concentraciones mayores de IL-6 en el LA se han detectado en los casos de HIA. Al comparar los valores de la IL-6 en pacientes sin trabajo de parto contra mujeres con TTP sin evidencia de infección y pacientes con TPP con infección intrauterina, identificada por un aislamiento microbiológico en el LA, se encontró una concentración significativamente más alta en estas últimas pacientes (12). Se ha medido la producción placentaria de IL-6, habiéndose encontrado que las

placentas con datos histológicos de corioamnioitis produjeron cantidades mayores de esta citocina (16). Estos estudios implican a la elevación de la IL-6 como parte de la respuesta del hospedero a la infección intrauterina y sugieren que la medición de la concentración de IL-6 en el LA puede tener un valor diagnóstico y pronóstico en las mujeres con TPP. En un estudio de Greig y cols. (6), se informó una sensibilidad de 100% y una especificidad de 89%, para identificar cultivos positivos a nivel del LA, cuando existían niveles de IL-6 superiores a 600 pg/ml; además de una sensibilidad de 100% a estas mismas concentraciones para identificar corioamnioitis histológica.

Cada vez se enfatiza más el papel que juega la infección en el desencadenamiento de TPP (17). La hipótesis propuesta establece que la actividad uterina prematura es causada por la activación del sistema inmune, que a su vez fue inducida por la presencia de bacterias o sus productos en el LA. La activación del sistema inmune lleva a la producción de citocinas, como IL-1, FNT, IL-2 e IL-6. Aunque se ha encontrado elevación de la IL-6 en el LA de mujeres con trabajo de parto, estudios *in vitro* no mostraron que la IL-6 por sí sola produzca un aumento en la frecuencia o intensidad de la contracción de las fibras musculares del miometrio (18); es por ello que se ha considerado que son otras las sustancias mediadoras del desencadenamiento del trabajo de parto, siendo las prostaglandinas las que principalmente se han involucrado (5). De las prostaglandinas se sabe que su síntesis y secreción por las células del amnion y de la decidua son estimuladas tanto por la IL-6 como por endotoxinas (15,18).

El desarrollo de sepsis neonatal congénita es una de las complicaciones más importante en los neonatos de madres con infección IIA (19). Con base en que la IL-6 es un marcador de IIA, es posible que el aumento de sus niveles en el LA pueda asociarse con el desarrollo de sepsis neonatal temprana, sobre todo en los casos de parto pretérmino, ya que la sepsis temprana es más frecuente en los recién nacidos con una menor edad gestacional, así como con un menor peso al

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- ¿Existe asociación entre la elevación de la IL-6 en el líquido amniótico de mujeres con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas y el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos?

HIPOTESIS.

- La elevación de la IL-6 en el líquido amniótico de mujeres con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas se asocia con el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos.

OBJETIVOS.

- Comparar los niveles de IL-6 en el líquido amniótico de mujeres con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas cuyos hijos desarrollaron sepsis neonatal tempranas contra los niveles de IL-6 en el líquido amniótico de mujeres con características similares pero sin el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos.

- Determinar la razón de momios entre los niveles de IL-6 en el líquido amniótico de mujeres con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas y el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos

PROGRAMA DE TRABAJO

DISEÑO.

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

TIPO DE ESTUDIO.

- a) Por el control de la maniobra: observacional
- b) Por la obtención de la información: prolectivo.
- c) Por la medición en el tiempo: longitudinal.

UNIVERSO Y MUESTRA

UNIVERSO: Mujeres embarazadas que presenten parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.

MUESTRA: Pacientes embarazadas entre 28 y 36 semanas de gestación, que acuden a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología y que presenten parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.

CRITERIOS DE INCLUSION A LA COHORTE

- Embarazadas entre 28 y 36 semanas de gestación
- Con trabajo de parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.
- Que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE NO INCLUSION A LA COHORTE.

- Embarazo múltiple.
- Embarazos con una infección activa en una localización diferente al área ginecológica, que potencialmente pueda ocasionar manifestaciones sistémicas

- Embarazos complicados con alguna enfermedad autoinmune con manifestaciones de actividad inflamatoria aguda
- Embarazos con complicaciones hipertensivas
- Embarazos cuyos productos presenten retardo en el crecimiento intrauterino
- Embarazos en los que previamente se diagnosticó en el producto alguna infección de adquisición *in útero* de tipo no bacteriano, como: rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, VIH y otros virus.
- Embarazos con un tratamiento antimicrobiano iniciado cuando menos 48 horas antes de la toma del líquido amniótico.

CRITERIOS DE EXCLUSION DE LA COHORTE.

- Embarazos en se que presenten complicaciones obstétricas no infecciosas, como: desprendimiento prematuro de placenta normoincerta o prolapso de cordón.
- Embarazos cuyos productos presenten malformaciones congénitas mayores

METODO DE SELECCION DE PACIENTES.

No probabilístico, de muestreo consecutivo.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Niveles de IL-6 en el líquido amniótico. Variable categórica: altos o bajos.

VARIABLE DEPENDIENTE.

- Sepsis neonatal temprana. Variable categórica: presente o ausente

VARIABLES DE CONTROL.

- Uso de profilaxis antimicrobiana. Variable categórica: presente o ausente
- Aislamiento microbiológico en el líquido amniótico. Variable categórica: presente o ausente.
- Peso al nacimiento de los recién nacidos. Variable categórica: hipotrófico o eutrófico.
- Semanas de gestación al nacimiento. Variable categórica: > 32 sdg o < 32 sdg.
- Antecedente de control prenatal. Variable categórica: presente o ausente
- Presencia de corioamniotitis clínica. Variable categórica: presente o ausente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó el programa EPI-INFO para el cálculo del tamaño de muestra. Se tomó como base una de asociación con una razón de momios de 4. Se seleccionó un valor alfa de 0.05 y un valor beta de 0.20. Se obtuvo como resultado una muestra de 31 casos y 62 controles

DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO.

Se captaron pacientes en la unidad tocoquirúrgica del Instituto Nacional de Perinatología, las que cursaban entre 28 y 36 semanas de gestación y que presentaban TPP sin RPM. A estas pacientes se les solicitó su consentimiento informado para ser incluidas en el estudio. Su participación en el estudio consistió en la toma de 5 a 10 cc de su LA. En los casos de parto por vía vaginal, el procedimiento se realizó antes de la amniorraxis, mediante la punción transvaginal de las membranas amnióticas; en las pacientes que fueron sometidas a cesárea, la toma del LA se realizó al inicio del procedimiento quirúrgico. El LA obtenido se transportó al laboratorio en una jeringa tapada, donde el líquido fue dividido en alícuotas. Una porción se utilizó para el estudio microbiológico con cultivo de bacterias aerobias, anaerobias y mycoplasmas genitales. El LA restante inmediatamente se centrifugó a 10.000 RPM por 5 minutos, posteriormente se separó el botón celular, el cual se eliminó y el sobrenadante se almacenó a -70° C para la determinación futura de IL-6.

Se llevó a cabo el seguimiento de los recién nacidos hasta cumplir tres días de vida, buscando datos de infección. En caso de identificarse sintomatología compatible con sepsis, los neonatos se policultivaron para corroborar la existencia de un proceso infeccioso. Los recién nacidos con sintomatología de sepsis, pero sin aislamiento microbiológico de sus cultivos, se consideraron dentro de la categoría de sepsis clínica; los neonatos con síntomas de sepsis más el aislamiento de alguna bacteria de los cultivos tomados, se consideraron dentro de la categoría de sepsis corroborada. En ambas situaciones, si el cuadro clínico se inició dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina, para fines del estudio los recién nacidos se catalogaron como CASOS. Los neonatos que no desarrollaron infección neonatal temprana fueron considerados como CONTROLES.

ESTUDIO MICROBIOLÓGICOS DEL LA Los cultivos para bacterias aerobias y anaerobias, así como para mycoplasmas genitales, tanto en el LA como en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina de los recién nacidos, se llevaron a cabo mediante la metodología especificada por la Sociedad Americana de Microbiología (22). Estos estudios se realizaron en el laboratorio de microbiología del Departamento de Infectología del INPer. Los medios de cultivo en que se sembraron las muestras fueron: agar sangre de carnero, agar chocolate, agar MacConkey, agar sal y manitol, agar Thayer Martin, Agar papa dextrosa (PDA), tergitol 7, caldo urea y caldo arginina. El medio de anaerobiosis se obtuvo mediante la técnica de la jarra de GasPak. Para los hemocultivos y los cultivos de LCR, las muestras se sembraron en botellas Bact/Alert® para aerobios y anaerobios.

MEDICIÓN DE INTERLEUCINA-6 La determinación de IL-6 se efectuó mediante la metodología del ensayo inmunoenzimático (ELISA) con anticuerpos monoclonales (Diagnostica Pasteur), disponible en el comercio, la cual ha sido validada para emplearse en suero, plasma y líquido amniótico. La curva estándar del ensayo tiene un intervalo de 27 a 975 pg/ml de IL-6. Las muestras se diluyeron 1:10 con el diluyente proporcionado por el Kit, para ampliar la posibilidad de mediciones. Para fines del análisis, los valores menores de 27 pg/ml se consideraron como cero pg/ml y los valores mayores de 9750 pg/ml se consideraron en dicha cifra. La medición de la IL-6 se llevó a cabo en el laboratorio de Inmunología del Departamento de Infectología del INPer. Las muestras de LA se almacenaron a -70°C, previa ultracentrifugación a 10 mil RPM por 5 minutos para la separación de células, las cuales fueron eliminadas. La determinación de la IL-6 se efectuó de manera cegada, mediante la adjudicación de un número clave a cada muestra, por lo que al momento del ensayo no se conoció de que paciente provenía la muestra. La validación de la prueba se realizó mediante la utilización de los controles internos proporcionados en el kit para la determinación de IL-6.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- INFECCION INTRAAMNIOTICA. Presencia de bacterias en la cavidad amniótica, identificadas por una tinción de Gram o cultivo positivo en el LA o la presencia de corioamnioitis histológica.
- CORIOAMNIOITIS CLINICA. Presencia de dolor abdominal, fiebre, taquicardia y dolor a la movilización uterina.
- PARTO PRETERMINO. Parto entre las 28 y 36 semanas de gestación.
- SEPSIS NEONATAL TEMPRANA. Proceso infeccioso sistémico, dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina, manifestado por síntomas clínicos, como fiebre, hipotermia, dificultad respiratoria e irritabilidad; además de alteraciones de laboratorio, como leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia o acidosis metabólica. Cuando exista aislamiento microbiológico en hemocultivo, líquido cefalorraquídeo o alguna otra muestra habitualmente estéril se considerará sepsis corroborada; si no existe aislamiento microbiológico se considerará sepsis clínica.
- USO DE PROFILAXIS ANTIMICROBIANA. Administración de antibióticos a la madre al momento del parto o la cesárea en un esquema no mayor de 3 dosis.
- PESO AL NACIMIENTO DE LOS RECIEN NACIDOS. Se utilizaron las curvas de crecimiento del neonato pretérmino del INPer (23) para niños mexicanos, aquellos con un peso inferior a la percentil 10 se consideraron hipotróficos.
- ANTECEDENTE DE CONTROL PRENATAL. Al haber acudido cuando menos a tres consultas de control prenatal en el INPer.
- NIVELES ALTOS DE IL-6 EN EL LIQUIDO AMNIOTICO. Concentraciones de IL-6 por arriba de la mediana del total de mediciones.

ANALISIS ESTADISTICO.

- Se realizó una descripción de los resultados mediante el uso de frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.
- Para evaluar asociación, se efectuó un análisis bivariado mediante las pruebas de chi cuadrada o exacta de Fisher para los casos de variables categóricas y *t* de Student para las variables cuantitativas continuas. Para cuantificar la asociación entre las diferentes variables y la sepsis neonatal se calculó razón de momios (RM) con un intervalo de confianza del 95%.
- Se realizó un análisis estratificado utilizando la prueba de Mantel-Haenszel (M-H). Aquellas variables con una χ^2 de M-H con $p < 0.1$ se incluyeron para evaluar confusión. Con la prueba de homogeneidad se evaluó si la variable era modificadora de efecto, aquellas con un $p < 0.05$ se consideraron modificadoras de efecto. Las variables que ocasionaron una variación de la RM cruda a la RM ajustada mayor de un 10% se consideraron como confusoras. En el caso que una variable no fuera ni modificadora de efecto ni confusora se eliminó. Para este análisis se utilizó el programa estadístico STATA.
- Las variables que en el análisis estratificado resultaron confusoras, se integraron a un modelo de análisis multivariado utilizando regresión logística, la cual se llevó a cabo con el programa estadístico STATA.

ASPECTOS ETICOS.

La presente investigación es de riesgo mínimo, ya que la toma del LA se realizó durante la amniorrexis al momento de la atención del parto. En todos los casos se contó con el consentimiento informado y por escrito de la paciente que ingresó al estudio. La investigación se efectuó por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar de la integridad de la paciente y su producto, bajo la responsabilidad de una institución de salud reconocida, como es

el INPer, el que cuenta con personal y recursos materiales que garantizan el bienestar de la paciente en investigación y su producto. El protocolo se sometió a la evaluación y fue aprobado por los comités de investigación y de ética del instituto

;

RESULTADOS

De los 93 binomios madre-hijo, 31 correspondieron al grupo de casos y 62 al de controles. El promedio de edad de las madres del grupo de casos fue de 25.3 +/- 6.7 años, con una mediana de 24 años y un intervalo de 16 a 38 años. En las madres del grupo de controles el promedio de edad fue de 26.7 +/- 7.1 años, con una mediana de 25 años y un intervalo 16 a 40 años. La mediana de la edad gestacional al nacimiento del grupo de casos fue de 32 SDG con un intervalo de 28 a 35 semanas y en el grupo de controles fue de 33 SDG con un intervalo de 28 a 36 semanas.

El valor promedio de la IL-6 en el LA de las madres del grupo de casos fue de 5,779 +/- 2,804 pg/ml, mientras que en las madres del grupo de controles fue de 734.6 +/- 390.2 pg/ml ($p < 0.001$) (FIGURA 1)

La mediana del total de mediciones de IL-6 en el LA fue de 1250 pg/ml. Tomando este valor como punto de corte para catalogar los niveles de IL-6 como altos o bajos, 83.8% de las madres del grupo de casos tuvo concentraciones de IL-6 mayores a la mediana, mientras que solo 11.3% de las madres del grupo de controles tuvo valores de IL-6 superiores a dicho punto de corte

Ocho de las madres del grupo de casos (25.8%) tuvieron algún aislamiento microbiológico del LA, todas ellas tuvieron manifestaciones clínicas de corioamnioitis. En las madres del grupo de controles hubo 10 (16.1%) pacientes con aislamiento microbiológico del LA, de ellas tres presentaron corioamnioitis clínica. Se observó un patrón diferente de las bacterias aisladas en cada uno de los grupos (TABLA 1); en las madres de los casos se aislaron principalmente *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, mientras que en las madres del grupo de controles se aislaron con mayor frecuencia bacterias del género *Mycoplasma*

FIGURA 1

COMPARACION DE LOS NIVELES DE IL-6 EN EL LIQUIDO AMNIOTICO

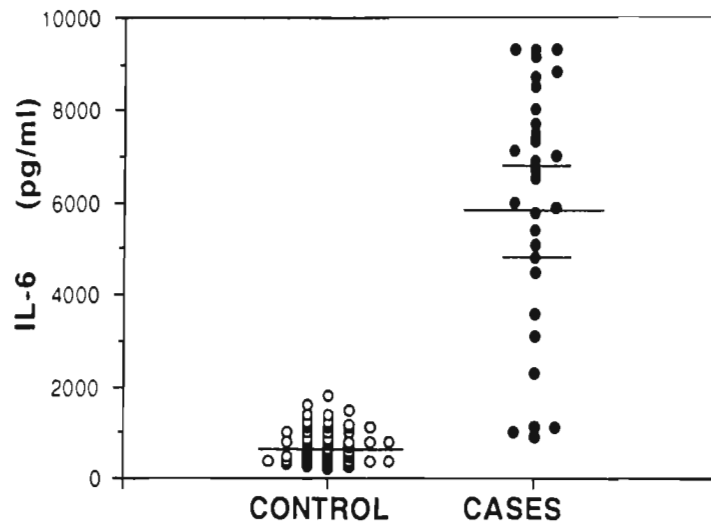


TABLA 1

AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO DEL LIQUIDO AMNIOTICO

<u>CASOS</u>		<u>CONTROLES</u>	
8/31 (25.8%)		10/62 (16.1%)	
<u>microorganismos*</u>	<u>No.</u>	<u>microorganismo</u>	<u>No.</u>
<i>Escherichia coli</i>	4	<i>Mycoplasma hominis</i>	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	<i>Propionibacterium sp</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		
<i>Citrobacter freundii</i>	1		

* 2 pacientes con doble aislamiento:
S. aureus/E. coli y *E. faecalis/E. coli*

Diez recién nacidos correspondientes a casos (32.2%) se les diagnosticó sepsis neonatal corroborada, los restantes 21 neonatos (67.8%) de este grupo fueron considerados con diagnóstico de sepsis clínica. En los casos con aislamiento microbiológico, *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuentemente identificada (TABLA 2).

TABLA 2

AISLAMIENTOS EN LOS NEONATOS CON SEPSIS
CORROBORADA MICROBIOLOGICAMENTE.

<u>MICROORGANISMO</u>	<u>No.</u>
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Staphylococcus coag. negativo</i>	2
<i>Streptococcus agalactie</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
 TOTAL DE AISLAMIENTOS	 10

El microorganismo aislado en siete RN correspondió a la misma bacteria identificada en el LA de la madre. las bacterias aisladas en estos casos fueron: *E. coli* en cuatro binomios y *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus* del grupo B y *Citrobacter freundii* en los casos restantes respectivamente

Al comparar a los pacientes del grupo de casos contra los del grupo de controles, además de la diferencia encontrada entre el valor de la IL-6 en el LA de las madres de cada grupo, se observó que una mayor proporción de los casos nacieron con una edad gestacional menor de 32 semanas de gestación (SDG), con una diferencia estadística ($p < 0.004$). Así mismo las madres del grupo de casos presentó con mayor frecuencia el antecedente de corioamniotitis clínica, existiendo una diferencia estadística entre ambos grupos. El resto de las variables comparadas entre los grupos fueron: uso de profilaxis antimicrobiana al momento

del parto, indicada por la identificación de algún factor de riesgo para infección, como: trabajo de parto prolongado, RPM o tactos múltiples; aislamiento positivo del LA, el peso del recién nacido y el antecedente de control prenatal durante el embarazo, los resultados de la comparación de estas variables se muestra en la TABLA 3.

TABLA 3
COMPARACION DE LAS VARIABLES MEDIDAS
EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

VARIABLE	CASOS n = 31		CONTROLES n = 62		
	No.	(%)	No.	(%)	
IL-6 > 1250 pg/ml*	26	83.9	7	11.1	p=0.001**
PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	23	74.1	36	50	ns**
AISLAMIENTO (+) LIQUIDO AMNIOTICO	8	25.8	10	16.1	ns**
RECIEN NACIDO HIPOTROFICO	9	29	14	22.5	ns**
CONTROL PRENATAL	13	41.9	36	50	ns**
CORIOAMNIOITIS CLINICA	8	25.8	4	6.4	p= 0.02&
< 32 SDG#	21	67.7	21	33.9	p=0.004**

* CONCENTRACION EN LIQUIDO AMNIOTICO
** CHI CUADRADA
& EXACTA DE FISHER
SEMANAS DE GESTACION

83.9% de los hijos de mujeres que tuvieron valores de IL-6 en el líquido amniótico superiores a 1250 pg/ml desarrollaron sepsis neonatal temprana; mientras que solo 16.1% de los neonatos de madres con niveles de IL-6 inferiores a 1250 pg/ml presentaron sepsis neonatal ($p < 0.001$).

En el análisis bivariado para cuantificar la asociación de niveles superiores a 1250 pg/ml de IL-6 en el líquido amniótico, con el desarrollo de sepsis neonatal temprana, se encontró una RM de 40.8 (IC 95% 12; 137.8)

ANÁLISIS BIVARIADO PARA CUANTIFICACION DE LA ASOCIACION

	CASO	CONTROL	
IL-6 > 1250 pg/ml	26	7	33
IL-6 < 1250 pg/ml	5	55	60
	31	62	93

OR = 40.8 (IC 95% 12; 137.8)

CHI CUADRADA = 44.4 $p < 0.001$

El análisis bivariado de los factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal temprana mostró como variables estadísticamente significativas, además de la IL-6, al uso de profilaxis antimicrobiana durante el parto, el antecedente de corioamniotitis clínica en la madre y una edad al nacimiento menor de 32 SDG. La RM de estas variables fueron de 2.8 (IC 95% 1.15; 7.1) para el uso de profilaxis antimicrobiana, de 5.0 (IC 95% 1.45; 17.3) para el antecedente de corioamniotitis clínica y de 4.1 (IC 95% 1.64; 10.2) para la edad al nacimiento menor de 32 SDG. Los resultados completos se muestra en la TABLA 4

TABLA 4

ANÁLISIS BIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS
A SEPSIS NEONATAL

<u>VARIABLE</u>	<u>RM</u>	<u>(IC 95%)</u>	<u>p</u>
IL-6 > 1250 pg/ml*	40.8	(12; 137.8)	< 0.001
CORIOAMNIOITIS CLÍNICA	5.0	(1.45; 17.3)	0.008
EDAD GESTACIONAL < 32 semanas	4.1	(1.64; 10.2)	0.002
PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	2.8	(1.15; 7.1)	0.02
AISLAMIENTO (+) DEL LIQUIDO AMNIOTICO	1.8	(0.62; 5.0)	NS
RECIBIENDO NACIDO HIPOTROFICO	1.4	(0.52; 3.6)	NS
CONTROL PRENATAL	0.7	(0.3; 1.6)	NS

*CONCENTRACION EN LIQUIDO AMNIOTICO

El análisis estratificado, en el cual la asociación entre concentraciones mayores de 1250 pg/ml de IL-6 en el LA con el desarrollo de sepsis neonatal temprana, se ajustaron por las diferentes variables de control incluidas, se encontró que el uso de profilaxis antimicrobiana durante el parto, el antecedente de control prenatal, el antecedente de corioamnionitis clínica y la edad gestacional menor de 32 SGD fueron variables confusoras. Ninguna de las variables de control fueron modificadoras de efecto. El análisis estratificado se realizó de la siguiente manera:

ANALISIS ESTRATIFICADO

- VARIABLE DE CONTROL.

1.1) USO PROFILAXIS ANTIMICROBIANA.

	CASO	CONTROL	
IL-6 > 1250 pg/ml	21	3	24
IL-6 < 1250 pg/ml	4	31	35
	25	34	59

1.2) NO USO DE PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

	CASO	CONTROL	
IL-6 > 1250 pg/ml	5	4	9
IL-6 < 1250 pg/ml	1	24	25
	6	28	34

RAZON DE MOMIOS: 45.3 (IC 95% 12: 170.5)

Prueba de homogeneidad de RM: $\chi^2 = 0.016$ $p = 0.68$ ---- LA VARIABLE NO ES MODIFICADORA DE EFECTO.

Confusión = $\frac{RM \text{ ajustado} - RM \text{ crudo}}{RM \text{ ajustado}} = \frac{45.3 - 40.8}{45.3} = 0.105$ ---- VARIABLE CONFUSORA

M-H: $\chi^2 = 44.8$ $p < 0.001$

2) AISLAMIENTO (+) DEL LIQUIDO AMNIOTICO

RAZON DE MOMIOS: 38 (IC 95% 8.9; 161.6)

Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 3.43$ $p = 0.06$ NO MODIFICA EFECTO.

Confusión: 0.06 ---- NO CONFUSORA.

SE ELIMINA

3) RECIEN NACIDO HIPOTROFICO

RAZON DE MOMIOS: 8 (IC 95% 3.17; 21.02)

Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 3.26$ $p = 0.07$

Confusión: 0.04

SE ELIMINA.

4) CONTROL PRENATAL.

RAZON DE MOMIOS: 36.2 (IC 95% 10.4; 126.2)

Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 1.66$ $p = 0.19$

Confusión: 0.11 ----- VARIABLE CONFUSORA.

M-H $\chi^2 = 45.9$ $p < 0.001$

5) CORIOAMNIOITIS CLINICA.

RAZON DE MOMIOS: 36.6 (IC 95% 10.2; 130.4)

Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 0.058$ $p = 0.810$

Confusión: 0.11 ----- VARIABLE CONFUSORA.

M-H $\chi^2 = 43.2$ $p < 0.001$

6) EDAD GESTACIONAL < 32 SDG

RAZON DE MOMIOS: 26.8 (IC 95% 7.8; 91.2)

Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 2.70$ $p = 0.09$

Confusión: 0.52 ----- VARIABLE CONFUSORA.

M-H $\chi^2 = 41.2$ $p < 0.001$

Se consideró como variable modificadora de efecto aquella en que la prueba de homogeneidad mostró una $p < 0.05$. La confusión se evaluó mediante la ecuación

$$\frac{\text{RM ajustado} - \text{RM crudo}}{\text{RM ajustado}}$$

Las variables que ocasionaron un cambio mayor al 10% del RM se consideraron confusoras.

Los resultados de análisis estratificado se resumen en la TABLA 5.

TABLA 5

ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE IL-6 DEL
LIQUIDO AMNIOTICO CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

<u>VARIABLE DE CONTROL</u>	<u>RM IL-6 (IC 95%)</u>	<u>COMENTARIO</u>
PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	45.3 (12; 170.5)	VARIABLE CONFUSORA
AISLAMIENTO (+) DEL LIQUIDO AMNIOTICO	38 (8.9; 161.6)	
RECEN NACIDO HIPOTROFICO	8 (3.17; 21.0)	
CONTROL PRENATAL	36.2 (10.4; 126.2)	VARIABLE CONFUSORA
CORIOAMNIOITIS CLINICA	36.6 (10.2; 130.4)	VARIABLE CONFUSORA
EDAD GESTACIONAL < 32 semanas	28.6 (7.9; 91.2)	VARIABLE CONFUSORA

(+) POSITIVO

Las variables de control que resultaron confusoras en el análisis estratificado se incluyeron en un modelo de regresión logística, siendo las variables incluidas sepsis neonatal temprana (SEP), niveles de IL-6 en el líquido amniótico (IL-6), uso de profilaxis antimicrobiana (PRO), antecedente de control prenatal (CON), corioamnionitis clínica (COR) y edad gestacional al nacimiento (SDG)

El modelo completo fue el siguiente.

REGRESION LOGISTICA

+ AJUSTE DEL MODELO COMPLETO.

SEP, IL-6, PRO, CON, COR, SDG.

Log likelihood = -31.3632					
SEP	Coefficiente	OR	e e	IC 95%	coef/ee
IL-6	3.849	46.98	35.31	10.7, 204.9	5.123
PRO	-1.223	.29	0.219	0.06, 1.26	-1.64
CON	.524	1.6	1.15	0.44, 6.44	0.768
COR	-.573	.563	0.531	0.08, 3.55	-0.608
SDG	.854	2.35	1.639	0.59, 9.22	1.225
-constante	-2.693				

Las variables que tuvieron una razón coeficiente/error estándar más cercano a 2 se dejaron para construir el modelo reducido, el cual quedó de la siguiente manera:

+ AJUSTE DEL MODELO REDUCIDO.

Log likelihood = -31.8652

SEP	coeficiente	OR	e.e	IC 95%	coef/e.e
IL-6	3.664	39.04	0.6866	10.1; 150	5.336
PRO	-1.135	32	0.7201	0.7; 1.31	-1.576
SDG	893	2.44	0.6561	0.6; 8.8	1.361

Una vez que se ajustaron el modelo completo y el modelo reducido, se aplicó la prueba de razón de verosimilitud (likelihood test ratio) para probar la significancia del modelo. La aplicación de la prueba fue la siguiente:

+ PRUEBA SIGNIFICANCIA DEL MODELO.

Prueba de razón de verosimilitud (likelihood test ratio) = LTR =

- 2 (Log likelihood M.C. - Log likelihood M.R.)

LTR = 1.004 ----- se prueba con χ^2 y 2 g.l. $p = 0.60$

Al no encontrarse que los modelos haya sido diferentes, con una $p > 0.05$ se acepta la hipótesis nula, el modelo menor es el que se deja. Se probó con este último un nuevo modelo reducido:

Log likelihood = -33.20

SEP	coeficiente	OR	e.e	IC 95%	coef/e.e
IL-6	3.50	33.35	0.641	9.4; 117.3	5.46
SDG	941	2.56	0.643	0.72; 9.04	1.46
- coef	-2.797				

LTR = 2.68 $p = 0.10$

Nuevamente al tenerse una $p > 0.05$ se acepta la hipótesis de nulidad, por lo que no existe diferencia entre ambos modelos dejándose el de menor número de variables. El modelo final fue el siguiente:

MODELO FINAL

ASOCIACION ENTRE IL-6 > 1250 pg/ml EN LIQUIDO AMNIOTICO Y SEPSIS NEONATAL TEMPRANA AJUSTADO POR EDAD GESTACIONAL

	OR	IC 95%
IL-6 > 1250 pg/ml	33.35	9.4, 117.3
< 32 SDG*	2.56	0.72, 9.04

* SEMANAS DE GESTACION

Finalmente se probó que tan bueno fue el modelo final mediante la prueba de bondad de ajuste:

+ PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE (L Fit programa stata)

$$\chi^2 = 2.80 \quad p = 0.09$$

La prueba de bondad de ajuste mostró una χ^2 de 2.80 para una $p = 0.09$, por lo que se acepta la hipótesis nula, lo que muestra que el modelo final ajusta siendo un modelo adecuado.

La asociación final encontrada entre los niveles superiores a 1250 pg/ml de IL-6 en el LA de mujeres con parto pretérmino sin RPM con el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos tuvo una RM de 33.35 (IC 95% 9.4, 117.3), ajustada esta RM por edad gestacional.

DISCUSION.

A nivel mundial, la morbilidad y mortalidad perinatal constituyen un problema de salud pública de primer orden, siendo clara la relación existente entre las complicaciones médicas de la mujer embarazada y las repercusiones adversas en su producto. La infección representa una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, la cual influye de manera negativa en varios aspectos del ámbito perinatal. En el presente estudio, de acuerdo con las evidencias existentes sobre la relación entre la infección intrauterina con la infección neonatal congénita, se evaluó la asociación entre la concentración de IL-6 en el LA, como un marcador de infección materna, con el desarrollo de sepsis neonatal temprana

La IIA o corioamnioitis es una complicación que ocurre entre el 0.5% y el 10% del total de embarazos (1,2,24), es la causa del 10 al 40% de los síndromes febriles en la etapa periparto y se asocia con sepsis neonatal temprana de un 20 a 40% de los casos (25) Los neonatos de mujeres complicadas con corioamnioitis tienen evidentemente un mayor riesgo de infectarse: en un estudio de Giltrap y cols. (26) de 312 mujeres con esta complicación, 45% de los neonatos presentaron un cuadro clínico compatible con sospecha de sepsis y se tuvo corroboración microbiológica de sepsis en 5.4% de sus recién nacidos. Otros autores han descrito el desarrollo de neumonia o sepsis congénita hasta en 24% de los neonatos de pacientes con IIA (27) En la población de recién nacidos pretérmino la corioamnioitis probablemente resulta en una tasa mayor de morbilidad (20).

En este estudio se incluyeron mujeres con parto pretérmino para evaluar la asociación entre la IL-6 materna y sepsis neonatal congénita debido a la relación descrita entre los procesos infecciosos y el desencadenamiento del TPP (3). Hillier y cols (28) realizaron un estudio prospectivo, en el que demostraron una clara relación entre corioamnioitis histopatológica y parto pretérmino, en este estudio la mayoría de las pacientes no tuvo manifestaciones clínicas de la

infección. Varios investigadores han realizado amniocentesis para documentar IIA en mujeres con TPP y membranas amnióticas íntegras. combinando estos reportes se encontraron 551 amniocentesis realizadas con un 15% de positividad en los cultivos del LA (29). En un modelo multivariado utilizado para determinar la relación entre diversos factores obstétricos con el desarrollo de corioamnioitis, se encontró una asociación independiente entre esta complicación infecciosa y el parto pretérmino (30).

La IL-6 fue seleccionada en este estudio para ser evaluada como un predictor del desarrollo de sepsis neonatal temprana, en hijos de mujeres con TPP sin RPM por las siguientes razones: 1) se ha demostrado su elevación en los casos de mujeres con trabajo de parto pretérmino y cultivo positivo de su LA (6,7,12,15) o con corroboración histopatológica de corioamnioitis (5,16,31); 2) es producida en decidua, corion, células trofoblásticas y células amnióticas en respuesta a infecciones bacterianas (12); y 3) es una de las primeras citocinas que se sintetizan y secretan en las condiciones mencionadas, por lo que se considera un marcador temprano de infección (32).

En los casos de corioamnioitis subclínica o de TPP, en vista de la baja sensibilidad y del tiempo requerido para el desarrollo de cultivos bacterianos, se ha visto la necesidad de contar con marcadores diagnósticos de infección más sensitivos y rápidos, por lo que se han evaluado diversos de ellos, entre los que se encuentran: la tinción de Gram del LA, cuenta de leucocitos en el LA, medición de la proteína C reactiva en suero, cuantificación de glucosa en el LA, determinación de la actividad de esterasa leucocitaria y catalasa, el ensayo de lisado del limulus amebocite, la determinación de la proteína 1-alfa de macrófagos, la medición de la actividad fetal, la detección de endotoxinas bacterianas y la determinación de citocinas en el LA (4 5 6,21 33-41)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

29

En otros estudios en que se realizó amniocentesis y cultivo del LA en mujeres con trabajo de parto pretérmino, se informó del aislamiento de bacterias semejantes a las encontradas en nuestro estudio, con el predominio de mycoplasmas (35), aunque existen reportes en que se ha informado del aislamiento de bacterias anaerobias con mayor frecuencia que en nuestro estudio (39,40). Es interesante el hallazgo habido, de que bacterias como *Escherichia coli* o *Enterococcus faecalis* se aislaron con mayor frecuencia en mujeres que sus recién nacidos desarrollaron sepsis temprana, mientras que mycoplasmas se aislaron principalmente de mujeres que sus hijos no presentaron sepsis neonatal. En nuestro trabajo no se hizo un análisis, si de acuerdo al tipo de bacteria aislada hubo un nivel diferente de IL-6 en el LA, pero estudio previos han descrito que no existe tal diferencia (15)

Los valores de IL-6 considerados como altos fueron aquellos superiores a 1250 pg/ml, aunque no se han establecido valores de IL-6 en el LA que se puedan considerar como normales. En otros estudios, los niveles de IL-6 que se han tomado como indicadores de infección intrauterina varían desde 600 pg/ml hasta 375 ng/ml (5-7,12,15,21,31), lo que representa un intervalo muy amplio. Aunque algunos de estos estudios han utilizado un método más sólido para establecer el punto de corte de los valores de la IL-6 en el LA que diagnostiquen IIA, como es el uso de la curva de característica receptor-operador (curva ROC), la gama tan amplia de valores informados en la literatura depende del método utilizado para la medición de esta interleucina en cada estudio, como bioensayo o ELISA; por esta razón, no tomamos ninguno de los valores informados en la literatura como punto de corte para este estudio.

El estudio mostró una asociación alta entre la elevación de los niveles de IL-6 en el LA de mujeres con parto pretérmino sin RPM y sepsis neonatal temprana en sus hijos. El análisis estratificado, mostró que el uso de profilaxis antimicrobiana durante el procedimiento de resolución del embarazo, el antecedente de control

prenatal, la corioamniotitis clínica y la edad gestacional al nacimiento menor de 32 SDG fueron variables de confusión. El análisis multivariado señaló una asociación fuerte entre una concentración de IL-6 en el LA de las madres superior a 1250 pg/ml y el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos, mientras que sólo la edad gestacional de los recién nacidos menor a 32 semanas también estuvo asociada. Estos resultados nos permiten establecer que en aquellos embarazos resueltos antes de las 32 SDG, la determinación de niveles de IL-6 en el LA mayores a 1250 pg/ml permite predecir un riesgo alto de los RN para presentar sepsis neonatal temprana.

Estudios previos han descrito una asociación entre la elevación de las concentraciones de IL-6 en el LA y un aumento en la morbilidad neonatal. Romero y cols. (21) encontraron una razón de momios de 13.84 relacionando valores de IL-6 superiores a 36 ng/ml y la ocurrencia de morbilidad neonatal; en dicho estudio no se especificó cuáles fueron los problemas neonatales encontrados. En el estudio de Yoon y cols. (31) en que se evaluó a la IL-6 en el LA como un predictor de morbilidad perinatal, las madres cuyos hijos presentaron complicaciones neonatales tuvieron concentraciones mayores de IL-6 que las madres de neonatos sin complicaciones. En ese estudio, la mediana de IL-6 en el LA de las madres de RN con sepsis congénita fue de 231.6 ng/ml (intervalo 30.1-499.2 ng/ml), contra una mediana de 6.2 ng/ml (intervalo 0.7-327 ng/ml) en aquellas madres de neonatos sin sepsis. En otro estudio de Romero y cols. (7), se observó que las madres de neonatos con sepsis congénita tuvieron concentraciones de IL-6 en el LA por arriba del punto de corte que los autores establecieron. La mayoría de sus casos de sepsis fueron debidos a infección congénita por *Treponema pallidum*, para determinar si los niveles de IL-6 tenían algún valor predictor de morbilidad y mortalidad neonatal, los autores realizaron un análisis de regresión logística, cuyo resultado informó que las variables independientes que estuvieron significativamente relacionadas a la morbi-mortalidad neonatal fueron concentraciones de IL-6 en el LA y edad gestacional.

al momento de la admisión. Resultados semejantes fueron observados en el presente estudio, aunque en el estudio de Romero y cols (7), no calcularon una razón de momios específicamente para sepsis neonatal.

Además de la IL-6, se han evaluado otros marcadores de infección materna y su valor como predictores de sepsis neonatal. Matsuda y cols (42) describieron que en 50% de neonatos con infección se detectó actividad de la enzima elastasa de los granulocitos en el LA de su madre. Carroll y cols (41) informaron de varios estudios en que se investigó una anomalía en el perfil biofísico fetal como indicador de infección in útero, reportando que de 45 a 80% de los fetos infectados presentaron un perfil anormal. La IL-8 se ha investigado también como marcador de IIA (33,39), así como el receptor soluble de IL-2 (43). La elevación de ambas proteínas ha mostrado estar relacionada con corioamnionitis, por lo que probablemente también puedan relacionarse con sepsis neonatal en los hijos.

En los últimos años, se ha investigado además, la utilidad de la determinación sérica de la IL-6 en neonatos como marcador o predictor de sepsis. Groll y cols (11) en ocho de 10 neonatos con sepsis encontraron valores séricos de IL-6 hasta 80 veces más altos que en neonatos sanos. Lehrnbecher y cols (44) compararon los niveles séricos de IL-6 en recién nacidos con sepsis contra neonatos sanos en las primeras 48 horas de vida y encontraron que una sensibilidad de la IL-6 para el diagnóstico de sepsis de 0.69 y una especificidad de 0.91. Buck y cols (45) encontraron una sensibilidad de la IL-6 sérica de 73% para diagnosticar sepsis neonatal corroborada y de 87% para sepsis clínica en recién nacidos admitidos en unidades de cuidado intensivo. Panero y cols (46) midieron los niveles séricos de IL-6 en varios grupos de recién nacidos internados en unidades de cuidado intensivo; al primer día de vida, IL-6 se encontró elevada en todos ellos, sin observar este incremento en neonatos normales evaluados como controles; al segundo día de vida, IL-6 persistió elevada en los niños con sepsis corroborada o con sepsis clínica, mientras que en el resto de neonatos, con problemas

diferentes a la infección, hubo una caída significativa en las concentraciones séricas de esta citocina. Finalmente, en un estudio publicado recientemente, se evaluaron a 38 neonatos sépticos y 38 controles, observando una elevación significativa de los niveles plasmáticos de IL-6 en los recién nacidos infectados y una correlación positiva de los niveles de IL-1 beta y de FNT alfa con los de IL-6 (47)

CONCLUSIONES.

Las infecciones neonatales frecuentemente ocurren cuando existen infecciones maternas intrauterinas, de ahí que el diagnóstico temprano de las complicaciones infecciosas en las embarazadas es esencial para implementar intervenciones terapéuticas que permitan reducir el riesgo neonatal. Con esta base partimos para realizar el estudio de la asociación de la IL-6, como marcador de IIA, con el desarrollo de sepsis neonatal temprana. Los resultados mostraron que las concentraciones de IL-6 superiores a 1250 pg/ml en el LA de mujeres con parto pretérmino sin RPM se asocian significativamente con el desarrollo de sepsis neonatal temprana en sus productos, condición que no se modifica con la participación de otras variables. Una segunda variable que se asoció significativamente con la presentación de sepsis neonatal temprana fue una edad gestacional menor a las 32 SDG en el recién nacido.

Estos resultados permiten proponer a la determinación de IL-6 en el LA como un indicador para identificar a los recién nacidos con mayor riesgo de infectarse secundariamente a problemas infecciosos intrauterinos de la madre.

En el momento actual, la utilización clínica de esta prueba tiene varias limitantes, por una parte su alto costo y por otra, que aún no existe una adecuada estandarización en la medición de la concentración de IL-6 en el LA, por lo que tampoco existe un consenso sobre la concentración de IL-6 en el LA que sirva como punto de corte para predecir mejor el desarrollo de complicaciones infecciosas neonatales adquiridas *in útero*.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 -Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993;36:795-808.
- 2 - Gilstrap L, Cox S. Acute chorioamnionitis. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16:373-379
- 3.- Yáñez-Velasco L, García-Marquina S, Salinas-Velazquez JC, Cortes-Perez J, Figueroa-Arredondo P, Calderón-Jaimes E. Infección durante el embarazo como factor causal de ruptura prematura de membranas y de parto pretérmino. Salud Publica Mex 1990;32:288-297.
- 4.- Figueroa-Damián R, Garduño-Espinosa J. Pruebas diagnósticas de infección intraamniótica. Revisión de la literatura. Ginec Obstet Mex 1997;65:17-20.
- 5.- Hillier S, Witkin S, Krohn M, Watts H, Kiviat N, Eschenbach D. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. Obstet Gynecol 1993; 81: 941-948.
- 6.- Greig P, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 level correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1035-1044.
- 7 - Romero R, Yoon B, Kenney J, Gomez R, Allison A, Sehgal P. Amniotic fluid interleukin-6 determinations are of diagnostic and pronostic value in preterm labor. Am J Reprod Immunol 1993;30:167-183
- 8- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989; 74: 1-10
- 9 - Dinarello Ch, Cannon J, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coceani F. Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. Brain Res 1991;562:199-206.
- 10.- Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark S, Dinarello Ch. Correlation and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood 1990;75:40-47.

- 11.-Groll A, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk M, Loewenich V, Gusselis E. Interleukin-6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-497.
- 12.- Romero R, Avila C, Santhanam V, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor. *J Clin Invest* 1990; 85: 1392-1400.
- 13.- Silver R, Schwitzer B, McGregor J. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small-for-gestational-age fetus and premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1101-1105.
- 14.- Opsjon SL, Wathen N, Tingulstad S, et al. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 397-404.
- 15.- Andrews W, Hauth J, Goldenberg R, Gomez R, Romero R, Cassell G. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 606-612.
- 16.- Matsuzaki N, Taniguchi T, Shimoyo K, et al. Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 94-97.
- 17.- Gibbs RS, Romero R, Hiller SL, Eschenbach DA, Sweet RC. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-1528.
- 18.- Oshiro B, Monga M, Eriksen N, Graham J, Weisbradt N, Blanco J. Endotoxin, interleukin-1, interleukin-6, or tumor necrosis factor- α do not acutely stimulate isolated murine myometrial contractile activity. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1424-1427.
- 19.- Maberry M, Gilstrap L. Intrapartum antibiotic therapy for suspected intraamniotic infection: impact on the fetus and neonates. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 345-351.

- 20.- Klein J, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein J (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* 4o. ed. Philadelphia, W S. Saunders Co. 1995: 835-90
- 21 - Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R. The diagnostic and pronostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169: 805-816.
- 22.- Balow A, Hausler W, Herrmann K, Iseberg H, Shadomy AJ (eds) *Manual of clinical microbiology*. 5o. ed. Washington, D.C.; American Society for Microbiology. 1991.
- 23.- Peñuelas-Olaya MA, Fernández-Carrocerá, Velazco-Pasillas M, Baptista-González H, Udaeta-Mora E. Curvas de crecimiento del neonato pretérmino durante el primer año de vida. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 643-7.
- 24.- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:562-568.
- 25.- Koh KS, Chan FH, Monfared AH, et al. The changing perinatal and maternal outcome in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1979 53 730-734
- 26 - Gilstrap LC, Leveno KJ, Cox S, Burris J, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988,159:579-583.
- 27.- Hauth JC, Gilstrap L, Hankins G, Connor K. Term maternal and neonatal complications on acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985;66:59-62
- 28.- Hillier S, Martius J, Krohn M, et al. A case-control study of the chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:972-978.
- 29.- Cox S. Infection-Induced preterm labor. En: Gilstrap L, Faro S. *Infections in pregnancy*. New York Wiley-Liss. 1990 247-253
- 30 - Krohn M, Hillier S, Nugent RP, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. *J Infect Dis* 1995;171 1475-1480

- 31.- Yoon B, Romero R, Kim Ch, Jun J, Gomez R, Choi J, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:960-970.
- 32.- Dudley DJ, Trautman MS, Araneo BA, Edwin S, Mithell MD. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: regulation by inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:884-889.
- 33.- Foulon W, Van Liedekerke D, Demanet C, Decatte L, Dewaele M, Naessens A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Am J Perinatol* 1995;12:208-211.
- 34.- Keski-Nisula L, Suonio S, Makkonen M, Katila ML, Puhakainen E, Kuronen A. Infection markers during labor at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:33-39.
- 35.- Gauthier D, Meyer W. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1092-1095.
- 36.- Kiltz R, Burke S, Porreco R. Amniotic fluid glucose concentration as a marker for intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1991;78:619-622.
- 37.- Romero R, Quintero R, Nores J, et al. Amniotic fluid white blood cell count: a rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:861-830.
- 38.- Hazan Y, Mazor M, Horowitz S, Leiberman JR, Glezerman M. The diagnostic value of amniotic fluid Gram stain examination and limulus amoebocyte lysate assay in patient with preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:275-280.
- 39.- Romero R, Gomez R, Galasso M, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha in term and preterm parturition: effect of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:108-113.
- 40.- Font G, Gauthier D, Meyer W, Myles T, Janda W, Bieniarz A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1995;85:656-658.

- 41 - Carroll SG, Papaloannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volumen in the prediction of intrauterine infection in preterm labor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1427-1435.
- 42.- Matsuda Y, Maruyama H, Kuraya K. Relationship between granulocyte elastase levels and perinatal infections. *Gynecol Onstet Invest* 1995;39 162-166.
- 43.- Lenckı S, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1345-1351.
44. - Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, Roos T, Martius J, Von Stockhausen HB. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr* 1995;84 806-808
- 45.- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin 6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-58.
- 46.- Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin-6 in neonates with early and late onset infection. *Pediat Infect Dis J* 1997;16:370-375
- 47.- Mancilla-Ramirez J, Arredondo-García JL, Vannier E, Dinarello CA. Interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral en sepsis neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 1996;10:230-237.