

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

**EFEECTO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EN LA EXPRESIÓN DE MARCADORES
MOLECULARES DE PARTO PRETÉRMINO EN LA SECRECIÓN VAGINAL DE
PACIENTES CON VAGINOSIS BACTERIANA Y AMENAZA DE PARTO
PRETÉRMINO.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DR. ADRIAN CUICA FLORES**

Asesor:

**Dr. Fabián J. Arechavaleta Velasco
Investigador Asociado C
SNI NIVEL I**

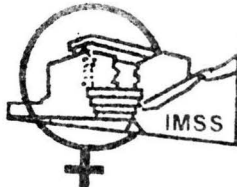
Coasesor

**Dr. Gilberto Tena Alavéz
Jefe de la división de Educación Médica e Investigación
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"**



IMSS

MEXICO, D. F.



**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA" IMSS

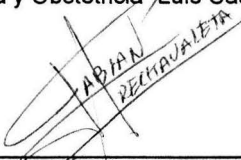
Efecto de la antibioticoterapia en la expresión de marcadores moleculares de parto pretérmino en la secreción vaginal de pacientes con vaginosis bacteriana y amenaza de parto pretérmino.



Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente
Director Médico
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

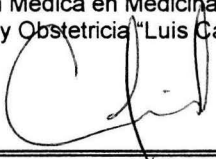


Dr. Gilberto Tena Alavéz
Jefe de la división de Educación Médica e Investigación
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"




FABIÁN
ARECHAVALETA

Dr. Fabián J. Arechavaleta Velasco
Investigador Asociado C
Investigador Nivel I SNI
Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



Dr. Adrián Cuica Flores
Residente de Ginecología y Obstetricia
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIAS

A mi hijo, Alán, y a mi esposa, Sandra, porque son el mejor estímulo para ser un buen hombre.

Gracias a ustedes conozco más los deseos de superación.

Gracias, nena, por tu compañerismo y amor.

Con cariño especial, a mis padres. Gracias a ustedes estoy escribiendo estas líneas. Nunca les podré pagar ese amor y apoyo brindados por tanto tiempo.

A Gaby por su apoyo incondicional. Gracias por soportarme, hermana.

Al resto de mi familia por acompañarme en esta larga travesía y festejar juntos los éxitos obtenidos.

A la familia Valverde Rodríguez por contar con su comprensión y apoyo en esta faceta de mi vida.

A mi maestro y amigo, Fabián. Muchas Gracias por el valioso apoyo brindado para la realización de esta tesis.

A DIOS. Gracias por prestarme la vida y obsequiarme cada día que pasa.

AGRADECIMIENTOS

Al todo el personal médico que labora en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" por darme la oportunidad de aprender en estos cuatro años de residencia médica.

A la Institución por abrirme las puertas y permitirme el desarrollo como especialista.

A todas las pacientes que han participado en mi formación profesional y como ser humano.

A los residentes de mi guardia por haber permitido la enseñanza mutua.

Al Dr. José Antonio Ayala Méndez, Jefe del Departamento de Perinatología, por el apoyo brindado para desarrollar el presente trabajo.

INDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	1
Mecanismos reguladores del trabajo de parto.	1
Vaginosis Bacteriana.....	2
Parto Pretérmino y Vaginosis Bacteriana	4
Tratamiento de la vaginosis bacteriana	6
OBJETIVO GENERAL.....	8
Objetivo Especifico.....	8
HIPÓTESIS GENERAL	8
MATERIAL Y METODOS	9
Sujetos de estudio.....	9
Variables consideradas en el Estudio.....	10
Protocolo de Estudio	10
Análisis estadístico.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSION.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	18

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El parto pretérmino se define como la presencia de contracciones uterinas espontáneas y regulares que se asocian a modificaciones cervicales antes de la semana 37 de gestación. Durante este período, participan al menos tres elementos diferentes: el miometrio, el cérvix y las membranas fetales, los cuales experimentan una serie de cambios bioquímicos cuya finalidad es prepararlos para expulsar al feto de la cavidad uterina. El parto pretérmino continúa siendo uno de los mayores problemas clínicos en la obstetricia moderna, ya que se presenta hasta en el 10% del total de los embarazos, y a pesar de que algunos partos pretérminos son por decisión médica, se ha identificado que los embarazos múltiples, raza negra e historia de parto pretérmino previo incrementan el riesgo de presentar esta patología [1]. Otras características maternas como el control prenatal irregular, edad <18 o >40 años, el trabajo extenuante, el estrés personal, el tabaquismo, la bacteriuria, la infección genital, las malformaciones del aparato reproductor, la contractilidad uterina excesiva, la dilatación (>1 cm) o borramiento cervical (>80%) prematuros se han asociado con el parto pretérmino [2]. Conjuntamente con su elevada prevalencia, el parto pretérmino es responsable del 75% de la morbilidad y mortalidad perinatal, además de incluir complicaciones en el neonato pretérmino como el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, la sepsis y el bajo peso al nacer [3]. Por otra parte, el costo que se genera por la atención de neonatos prematuros es elevado, ya que reportes en los estados unidos han estimado que el gasto anual para la atención de estos bebés es alrededor de 8 billones de dólares [4, 5], siendo este un problema real de salud reproductiva.

Mecanismos reguladores del trabajo de parto.

Para entender los mecanismos maternos reguladores que determinan la duración de la gestación y el momento del inicio del trabajo de parto, se han definido 4 fases basándose en la contractilidad uterina [5-7]. La primera fase, denominada como fase 0, corresponde a toda la gestación excepto el parto, y es en donde el útero se mantiene en estado quiescente o de reposo y ningún mecanismo ha sido inducido. La segunda fase o fase 1 se asocia a la activación de la función uterina, que es en donde los factores mecánicos o uterotróficos inducen la expresión de los grupos de genes requeridos para las contracciones, que incluyen el gen de la conexina-43, receptores de oxitocina y canales iónicos. Además comienzan cambios en el contenido de colágena de la matriz extracelular del cérvix, lo que ocasiona su dilatación y

borramiento. En la fase 2, el útero es estimulado por uterotoninas como las prostaglandinas, oxitocina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) [5, 7], además de incrementarse la producción de enzimas que degradan proteínas de la matriz extracelular de las membranas fetales, ocasionando su debilitamiento y ruptura [2]. La fase 3 se ha atribuido principalmente a los efectos de la oxitocina e incluye la expulsión de la placenta y la involución uterina [6].

El inicio del parto pretérmino puede considerarse como la transición del estado quiescente al estado activado del útero, evento que puede explicarse por diferentes mecanismos, incluyendo: la activación materna o fetal del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal, inflamación coriodecidual, hemorragia decidual y distensión patológica del útero [8]. De estos mecanismos resalta de manera interesante la inflamación coriodecidual provocada por infecciones bacterianas, ya que el 30% de los parto pretérminos se han asociado con procesos infecciosos [4].

El papel de la infección en la patogenia del parto pretérmino se reconoció en la década de los 40 [9] y desde entonces existe evidencia que relacionan la presencia de microorganismos patógenos con esta patología [10-12]. En la mayoría de los casos, los microorganismos aislados del líquido amniótico o de la placenta pertenecen al grupo de microorganismos encontrados en la vagina, especialmente en mujeres con vaginosis bacteriana [12]. Más aun, se ha establecido que el riesgo relativo de parto pretérmino en mujeres con vaginosis bacteriana es de 1.4 a 1.9 [13].

Vaginosis Bacteriana

Se entiende por vaginosis bacteriana al cambio en la flora vaginal caracterizada por una disminución en la población de lactobacilos y un incremento de ciertos microorganismos, como *Gardnerella vaginalis*, especies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Porphyromonas*, enterobacterias, *Peptostreptococcus* y *Mycoplasma hominis*. Estos cambios ocasionan alteraciones bioquímicas como son el aumento de poliaminas, aumento del pH y la disminución del ácido láctico dando como consecuencia características que son utilizadas en el diagnóstico clínico (Figura 1). Cabe mencionar que la vaginosis bacteriana es la causa más común de vaginitis en mujeres en edad reproductiva y que su prevalencia oscila entre el 16 y 29% de las mujeres embarazadas [14].

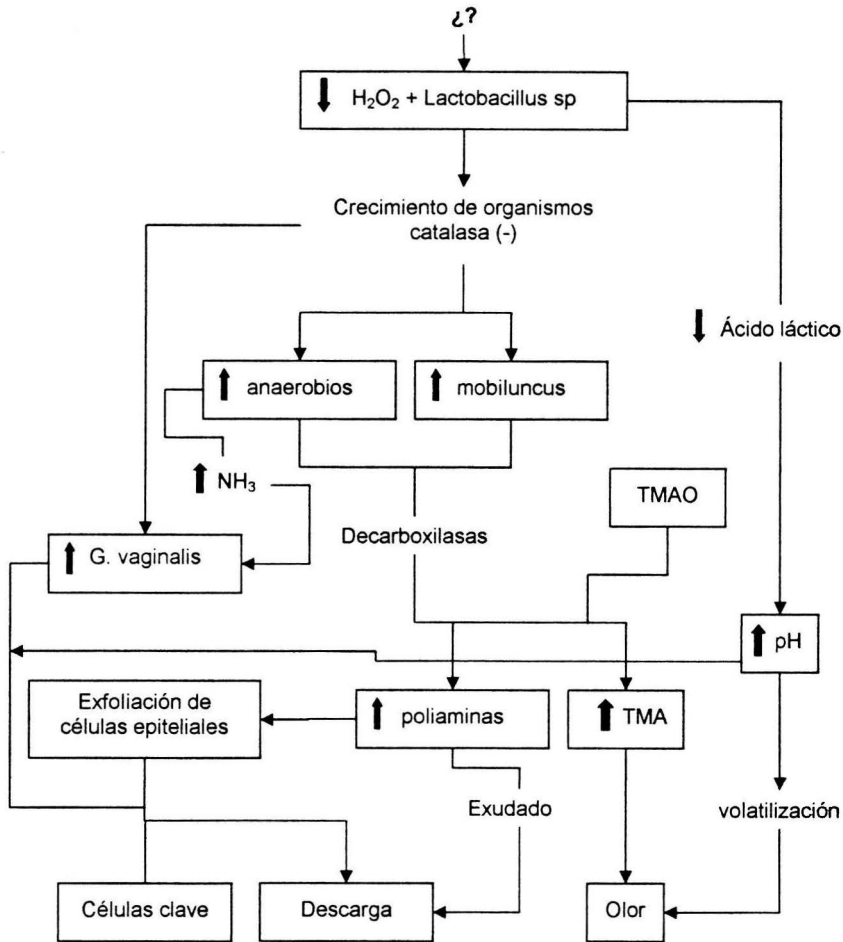


Figura 1. Fisiopatología de la vaginosis bacteriana (tomado de Sobel, JD. Bacterial Vaginosis. Annu Rev Med 2000, 51:349–356).

El diagnóstico de la vaginosis bacteriana se fundamenta en los criterios clínicos de Amsel [15], que incluyen: 1) presencia de descarga vaginal gris, adherente y homogénea; 2) prueba de aminas positiva tras la aplicación de hidróxido de potasio al 10%; 3) pH vaginal >4.5 y 4) presencia de células clave en el frotis vaginal, siendo este último el criterio diagnóstico con mayor predicción [16]. Es importante mencionar que la realización de cultivos bacterianos no es

necesario a menos que la infección sea recurrente tras la prescripción antimicrobiana o cuando exista sospecha de infección por un microorganismo específico (por ejemplo *Trichomonas vaginalis*).

Parto Pretérmino y Vaginosis Bacteriana

Las teorías actuales que vinculan la infección con el parto pretérmino, proponen tres posibilidades: 1) que las manifestaciones sean efecto directo de los productos bacterianos, 2) que sean consecuencia de la respuesta inmune o 3) que sean una mezcla de ambos (Figura 2) [17].

Los diferentes microorganismos responsables de la vaginosis bacteriana pueden ascender a través del cérvix y colonizar la decidua y membranas fetales. Una vez establecidos son capaces de secretar fosfolipasa A_2 que hidroliza los fosfolípidos de las membranas celulares, liberando araquidonato, o bien de estimular la producción de citocinas proinflamatorias por la liberación de lipopolisacárido (LPS). Los niveles aumentados de araquidonato promueve la elevación en las concentraciones locales de prostaglandina E_2 (PGE_2) y prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), mientras que la presencia de citocinas promueve la migración de células polimorfonucleares o monocitos al sitio de la infección ocasionando la liberación de proteasas encargadas de la degradación de la matriz extracelular. Las prostaglandinas, en conjunto con las enzimas, juegan un papel importante en el desarrollo del parto pretérmino, a través de la inducción de contracciones uterinas y de la degradación de los componentes moleculares de la matriz extracelular tanto de las membranas fetales como del cérvix [18-23].

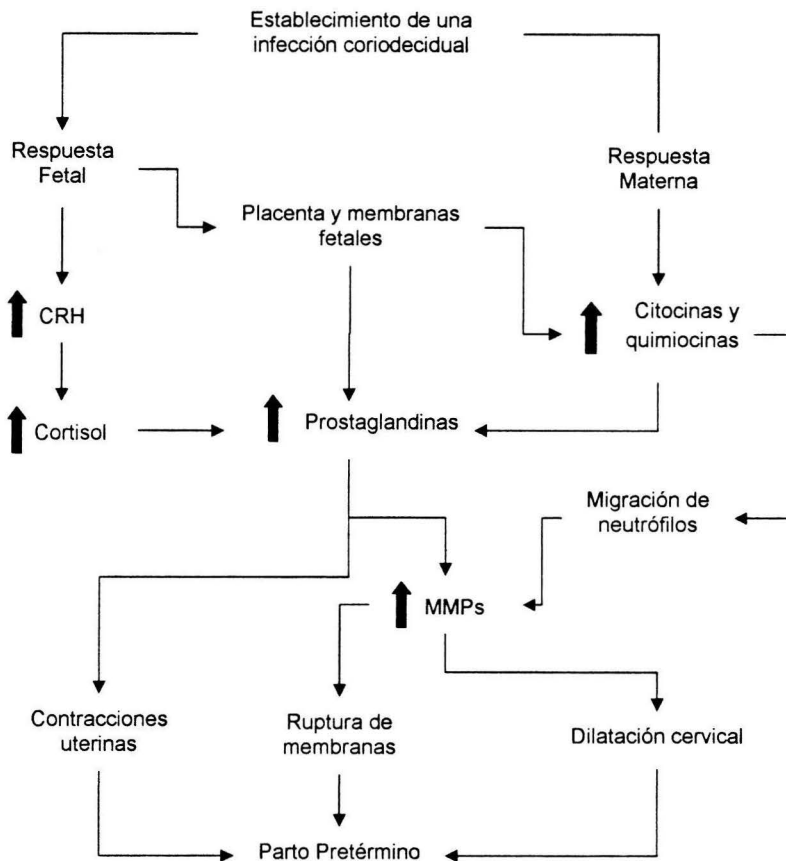


Figura 2. Diagrama de los diferentes mecanismos que se han propuesto para explicar la participación de la infección en el parto pretérmino (tomado de Goldenberg, RL, et al. Intrauterine infection and preterm delivery N Engl J Med. 2000, 342:1500–1507).

La respuesta inflamatoria del hospedero constituye otro mecanismo importante en el desarrollo del parto pretérmino, ya que la producción de citocinas por los tejidos maternos induce la migración de células polimorfonucleares o monocitos al sitio de la infección ocasionando la liberación de prostaglandinas y enzimas que degradan la matriz extracelular.

Resalta de manera interesante la presencia de citocinas específicas como la IL-6 e IL-8 en el líquido amniótico y exudados vaginales provenientes de pacientes con parto pretérmino,

ya que sugiere su participación como moléculas moduladoras de los cambios bioquímicos y morfológicos que sufren los diferentes tejidos durante esta patología [24-28]. Como un ejemplo de las interacciones que se pueden dar en los diversos tejidos, sabemos que la IL-8 es capaz de inducir la migración de polimorfonucleares [29], mientras que la IL-6 estimula la producción de prostaglandinas e induce la expresión de receptores para oxitocina en células de amnios [30]. Ambos efectos, la migración de polimorfonucleares y la expresión de sustancias uterotónicas ocasionan el debilitamiento de las membranas, contracciones uterinas y la dilatación y borramiento del cérvix, lo que conlleva al desarrollo del parto pretérmino.

En vista de que se ha establecido que la inducción de citocinas proinflamatorias y MMPs es un fenómeno asociado al parto pretérmino, en los últimos años se han utilizado estas moléculas como marcadores moleculares tanto patogénicos como predictivos del desarrollo del parto pretérmino. Por ejemplo, se ha correlacionado el aumento en la concentración de las citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico con la presencia de corioamnionitis histológica, infección intra-amniótica y parto pretérmino [31]. De manera específica, se ha correlacionado el incremento de las concentraciones amnióticas de IL-6 con la presencia infecciones intra-amnióticas y parto pretérmino [32]. Además, estudios recientes demostraron que las pacientes que desarrollan parto pretérmino sufren de incremento en las concentraciones de IL-6 en secreciones vaginales durante la semana 24 de gestación [33]. En cuanto a la IL-8, se ha observado que su incremento en secreciones vaginales se asocia con parto pretérmino, vaginosis bacteriana, concentraciones aumentadas de IL-6 y cultivos positivos en el líquido amniótico [27].

Tratamiento de la vaginosis bacteriana

El tratamiento de la vaginosis bacteriana consiste en la prescripción oral de metronidazol (90% eficacia) o de clindamicina (92% eficacia). Diversos estudios han reportado la utilidad del tratamiento con metronidazol para la vaginosis bacteriana en la paciente embarazada [34, 35] y la tendencia actual es la prescripción de este medicamento para reducir la incidencia de parto pretérmino y sus complicaciones en este grupo de pacientes [36]. Sin embargo, también existen reportes en la literatura que el tratamiento con metronidazol no reduce el riesgo de parto pretérmino en pacientes con vaginosis bacteriana.

El tratamiento recomendado para mujeres embarazadas consisten en la administración oral de 500 mg de metronidazol 2 veces al día durante 7 días; Sin embargo, existen

tratamientos alternativos que consisten en a) 2 g de metronidazol vía oral dosis única, b) 300 mg de clindamicina dos veces al día durante 7 días por vía oral o c) la aplicación de 5 g de metronidazol al 0.75% dos veces al día durante 5 días por vía vaginal. El metronidazol pertenece al grupo de los nitroimidazoles, siendo un compuesto de bajo peso molecular que fácilmente penetra por difusión pasiva dentro de las bacterias y presenta una toxicidad selectiva para los organismos anaerobios o microaerofílicos y para las células anóxicas o hipóxicas. El grupo nitro del metronidazol se comporta como un aceptor de electrones y es reducido por los sistemas enzimáticos de las bacterias anaerobias. Las formas reducidas químicamente reactivas del fármaco provocan la pérdida de la estructura helicoidal del DNA y el rompimiento de la doble cadena. Este medicamento es metabolizado por el hígado, formando dos componentes: uno hidroxilado y uno ácido. Este último sólo tiene una actividad antimicrobiana del 5% comparada con el metronidazol. Sin embargo, el metabolito hidroxilado tiene un 65% de actividad contra bacterias anaeróbicas o microaerofílicas y por lo tanto, participa de manera importante como agente terapéutico en la vaginosis bacteriana, ya que su espectro de actividad envuelve específicamente a los organismos anaerobios obligados sobre todo a *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides melaninogenicus*. Además de tener una excelente penetración y distribución en los tejidos; cruza adecuadamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria [37]. Por su parte, la clindamicina es uno de los antimicrobianos más útiles en la vaginosis bacteriana, ya que es igualmente eficaz que el metronidazol, sólo que su espectro de acción es más amplio, incluyendo bacterias aerobias además de diversos anaerobios. La clindamicina es un derivado del aminoácido ácido trans L-4-N- propiligrínico unido a un derivado de una octosa que contiene azufre. Su mecanismo de acción consiste en suprimir la síntesis de proteínas, ya que se unen de manera específica a la unidad 50S de los ribosomas bacterianos [37].

A pesar de que se sabe que la vaginosis bacteriana se asocia al parto pretérmino y que su tratamiento disminuye el riesgo de esta patología obstétrica, aun no existen estudios que evalúen el efecto de la antibioticoterapia de la vaginosis bacteriana en las concentraciones de IL-6 e IL-8 en pacientes con amenaza de parto pretérmino. Por lo tanto, el propósito del presente estudio es determinar si el tratamiento de la vaginosis bacteriana modifica las concentraciones de marcadores moleculares de la fisiopatogenia del parto pretérmino en la secreción vaginal de pacientes con amenaza de esta patología y si este cambio afecta la evolución del padecimiento.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del tratamiento antimicrobiano sobre la expresión de marcadores moleculares de la patogenia del parto pretérmino en pacientes con vaginosis bacteriana y amenaza de parto pretérmino.

Objetivo Especifico

Determinar si el tratamiento con clindamicina disminuye la concentración de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) en la secreción vaginal proveniente de pacientes con vaginosis bacteriana y amenaza de parto pretérmino.

HIPÓTESIS GENERAL

El tratamiento antimicrobiano reduce las concentraciones de IL-6 e IL-8 en pacientes con amenaza de parto pretérmino y vaginosis bacteriana

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio de tipo experimental, prospectivo, longitudinal y autocontrolado, en el cual se incluyeron 61 pacientes que ingresaron al Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del IMSS, en el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2003. En todos los casos se cumplieron con los siguientes criterios:

1. Inclusión

- Pacientes con parto pretérmino (28-34 semanas) y vaginosis bacteriana.
- Derechohabientes.
- De cualquier edad.

2. Exclusión

- Ruptura de membranas.
- Apego inadecuado al tratamiento.
- Deseo de abandonar el estudio.

3. No inclusión

- Pacientes con embarazo menor de 28 semanas.
- Pacientes con embarazo de término.
- Embarazo gemelar.
- Polihidramnios.
- Muerte fetal.
- Malformaciones fetales.
- Patología asociada (diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, infección de vías urinarias, etc).
- Ruptura de membranas.
- Tratamiento previo.
- No derechohabiente.

Sujetos de estudio

En total se incluyeron 61 pacientes en este estudio, que se dividieron en tres grupos. El primero considerado el grupo control (C) fueron pacientes que resultaron fibronectina fetal negativa y vaginosis negativa, el segundo grupo resulto de aquellas pacientes que presentaron FNf positiva y vaginosis negativa (VN), y finalmente el tercer grupo se conformo de aquellas pacientes con FNf positiva y vaginosis positiva (VP).

Variables consideradas en el Estudio

Fibronectina fetal (FNf): Esta variable fue considerada como nominal cualitativa y se determino por medio de un inmunoensayo de membrana en secreciones cervico-vaginales utilizando el dipstick comercial (Adeza Biomedical).

Vaginosis: Se considero positivas aquellas pacientes que presentaron 3 de los 4 criterios clínicos de Amsel [15], que incluyen: 1) presencia de descarga vaginal gris, adherente y homogénea; 2) prueba de aminas positiva tras la aplicación de hidróxido de potasio al 10%; 3) pH vaginal >4.5 y 4) presencia de células clave en el frotis vaginal.

Concentración de interleucinas: Variables cuantitativas que fueron determinadas por medio de inmunoensayo enzimático (prueba de ELISA), bajo el principio de doble anticuerpo. Para ambas interleucinas se utilizaron estuches comerciales (Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ) de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Otras variables que se consideraron en el estudio fueron:

1. Edad
2. Edad gestacional (EG) al ingreso
3. Longitud cervical al ingreso
4. EG al momento del parto
5. Gesta
6. Partos
7. Cesáreas
8. Abortos
9. Peso al nacimiento

Protocolo de Estudio

Una vez seleccionadas las pacientes se les procedió a la toma de fibronectina y se clasificaron de acuerdo a los grupos mencionados anteriormente. A todas las pacientes, así como a las del grupo control se les tomo una muestra de exudado cervicovaginal. Las pacientes que se incluyeron en los grupos experimentales fueron tratadas con 300 mg de clindamicina cada 12 horas por 7 días. Al final del tratamiento, a cada una de las pacientes se le realizo una segunda toma de muestra cervico-vaginal. Todos los exudados fueron congelados a -70°C hasta su

procesamiento. Para determinar la expresión de los marcadores moleculares previamente mencionados en las muestras, se utilizaron estuches comerciales basados en la técnica de ELISA. El desarrollo de la técnica es el siguiente, de acuerdo al método descrito por Harlow y Lane [38]: Añadir 100 μ l/pozo de los estándares y muestras diluidas en PBS-BSA 3%, incubar por 2 horas a temperatura ambiente y lavar 4 veces con PBS-Tween. Agregar 100 μ l/pozo del anticuerpo secundario e incubar por 45 minutos a temperatura ambiente. Lavar 3 veces con PBS-Tween y añadir 250 μ l/pozo del sustrato, incubar a temperatura ambiente y en oscuridad hasta observar la reacción. Detener la reacción con hidróxido de sodio 3 M y leer la absorbancia a 405 nm de longitud de onda

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las variables experimentales se realizó usando un programa estadístico "Sigma Stat para Windows. Statistical Software. Versión 2.0" (Jandel Corporation). Para analizar la diferencia entre el grupo control y los experimentales se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, mientras que para comparar las diferencias en cada uno de los grupos antes y después del tratamiento con clindamicina, se empleó la prueba de Wilcoxon. El nivel de significancia se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

El análisis estadístico entre los tres grupos con respecto a las variables: edad, EG al ingreso, longitud cervical al ingreso, EG al momento del parto, gesta, partos, cesáreas, abortos y peso al nacimiento, no mostró diferencias significativas, aunque con respecto a la cesárea, se observó menor promedio en las pacientes del grupo control (Tabla 1).

	Controles (n=16) Promedio ± DS	Vaginosis Negativa (n=20) Promedio ± DS	Vaginosis Positiva (n=27) Promedio ± DS
Edad	26.08 ± 4.15	25.40 ± 4.95	26.81 ± 6.26
EG ingreso	31.21 ± 2.01	30.83 ± 1.83	30.61 ± 1.95
Longitud Cervical	N. D.	31.12 ± 7.22	32.64 ± 6.12
EG al momento del parto	N. D.	38.23 ± 1.44	37.66 ± 2.05
Gestas	2.14 ± 0.95	1.95 ± 0.76	2.03 ± 1.01
Partos	0.86 ± 0.77	0.50 ± 0.76	0.77 ± 0.93
Cesáreas	0.07 ± 0.27	0.30 ± 0.47	0.15 ± 0.36
Abortos	0.14 ± 0.36	0.15 ± 0.36	0.11 ± 0.32
Peso al nacimiento	N. D.	3075 ± 348	3019 ± 484
Partos pretérmino (%)	N. D.	5	15

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes incluidas en este estudio

La cuantificación de la IL-6 antes del tratamiento con clindamicina mostró diferencia significativa entre los grupos experimentales con respecto al control, mientras que la concentración de IL-6 en el grupo VN no mostró diferencia con respecto al grupo VP. En cuanto a las concentraciones de los grupos experimentales antes y después del tratamiento no se existió diferencia alguna (Figura 3 y 4).

En lo que respecta a la IL-8, la concentración no mostró diferencia significativa entre los tres grupos de estudio. Mas aun, la cantidad de IL-8 en los exudados vaginales pre y post-tratamiento no mostraron variaciones, permaneciendo en concentraciones similares al control (Figura 5 y 6).

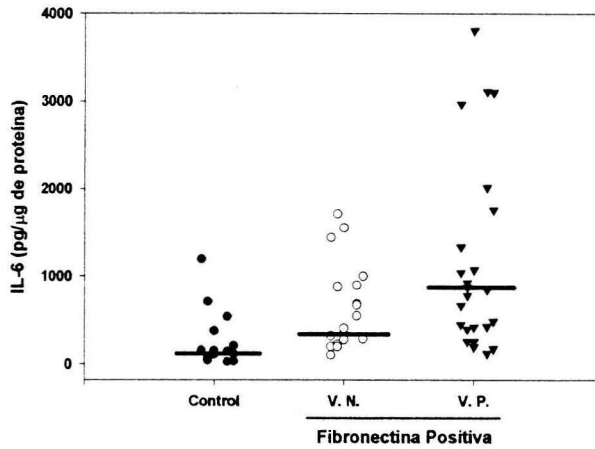


Figura 3. Concentración de IL-6 en los exudados vaginales de los tres grupos de estudio. La línea representa la mediana de la población. La prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de Dunnet's mostró significancia estadística entre los grupos de fibronectina positiva y el control.

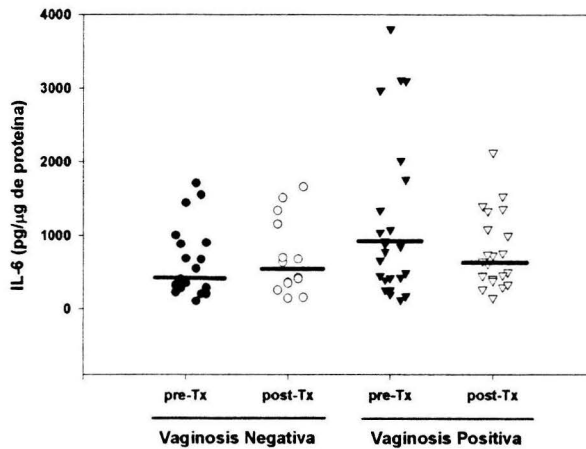


Figura 4. Concentración de IL-6 en los exudados vaginales antes y después del tratamiento en los diferentes grupos de estudio con fibronectina fetal positiva. La línea representa la mediana de la población. La prueba de Wilcoxon no mostró significancia estadística entre los grupos.

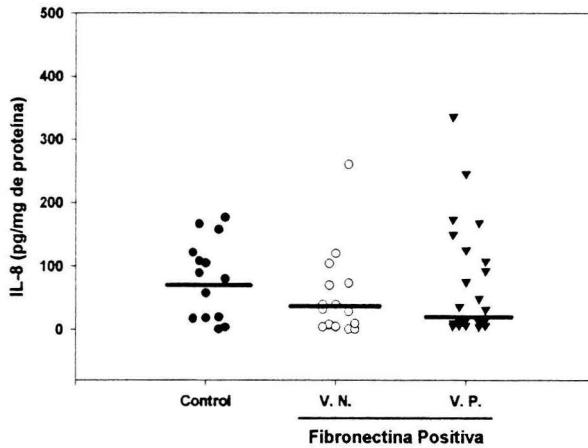


Figura 5. Concentración de IL-8 en los exudados vaginales de los tres grupos de estudio. La línea representa la mediana de la población. La prueba de Kruskal-Wallis no mostró significancia estadística entre los diferentes grupos.

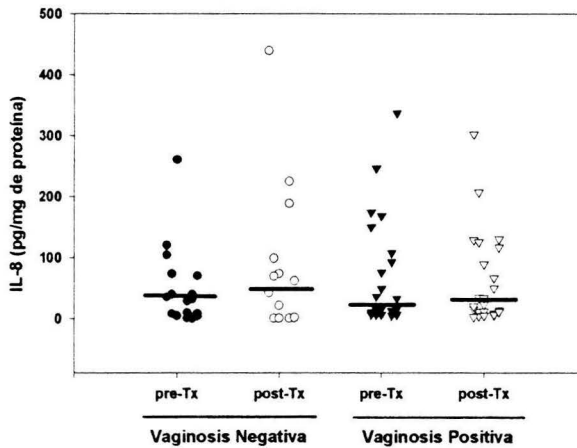


Figura 6. Concentración de IL-8 en los exudados vaginales antes y después del tratamiento en los diferentes grupos de estudio con fibronectina fetal positiva. La línea representa la mediana de la población. La prueba de Wilcoxon no mostró significancia estadística entre los grupos.

DISCUSION

La vaginosis bacteriana, una alteración de la flora vaginal normal, caracterizada por una reducción en lactobacilos vaginales con un aumento asociado en los microorganismos vaginales tales como bacterias gram-negativas y anaerobias (p.e. *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides sp*, *Mobiluncus sp* y *Peptostreptococcus sp*) y mycoplasmas genitales (*U. urealyticum* y *M. hominis*) se ha asociado a la inducción del parto pretérmino. Por ejemplo, en 1986 Gravett y cols. [39] identificaron la presencia de vaginosis bacteriana en pacientes con PP. Este estudio planteo la hipótesis de que bacterias de vaginales ascendieran para causar una infección del tracto genital superior, induciendo un PP.

El mecanismo que condiciona la asociación entre la vaginosis bacteriana y el PP se ha establecido paulatinamente y de manera general se puede decir que las citocinas juega un papel importante en la regulación de los eventos finales. Por ejemplo, la IL-6 regula de la síntesis de moléculas uterotónicas capaz de inducir las contracciones uterinas, mientras que la IL-8 favorece la migración de neutrófilos, que a su vez secretan metaloproteasas indispensables para el borramiento y la dilatación cervical. Estas moléculas en conjunto con la fibronectina fetal se han utilizado como marcadores moleculares para identificar pacientes en riesgo de sufrir PP:

En este trabajo, se incluyeron 61 pacientes divididos en tres grupos, los cuales mostraron ser similares en las variables como edad, EG al ingreso, longitud cervical al ingreso, EG al momento del parto, gesta, partos, cesáreas, abortos y peso al nacimiento, mostrando que la población es homogénea. Se utilizo la presencia de fibronectina fetal en la secreción vaginal como marcador principal para determinar aquellas pacientes con amenaza de parto pretérmino (APP).

De acuerdo con los resultados de IL-6 en las secreciones vaginales de las pacientes de los tres grupos, se observo incremento en la concentración de esta citocina en las pacientes de los dos grupos experimentales, encontrándose mayor cantidad de IL-6 en las pacientes con vaginosis bacteriana. Estos resultados son apoyados por hallazgos previos, en donde se mostró incremento de IL-6 en pacientes con APP y PP [32, 33].

En lo que se refiere a la IL-8, no se observó incremento alguno entre los grupos. De igual manera nuestros datos son apoyados por reportes recientes, en donde pacientes con vaginosis bacteriana no muestran aumento de esta citocina [40]. Esta respuesta es contradictoria en lo esperado en el presente trabajo, ya que estudios recientes in vitro con células de músculo liso de cérvix demostraron que la estimulación con lipopolisacárido induce la síntesis y secreción de IL-8 [41]. Una posible explicación a este fenómeno podría basarse en estudio recientes donde se demuestra que bacterias comensales del intestino modulan de manera negativa la expresión de IL-8 a partir de células de epitelio intestinal [42]. De igual manera, planteamos que durante la vaginosis bacteriana, la respuesta proinflamatoria podría ser controlada o disminuida ya que es una infección ocasionada por el crecimiento anormal de los microorganismos comensales de la vagina. La falta del incremento de IL-8 durante la vaginosis bacteriana adquiere un interés especial ya que las consecuencias fisiopatogénicas podrían incluir que esta infección en realidad no se asocie al parto pretérmino, estableciendo que el parto pretérmino asociado a la vaginosis bacteriana, solo podría ocurrir si existe una infección ascendente que llegue a la cavidad amniótica e induzca la expresión de IL-8, y por lo tanto el estimulando una respuesta inflamatoria.

Con respecto al antibiótico utilizado para tratar a pacientes con vaginosis bacteriana durante el embarazo aun existe mucha discusión. Por ejemplo, morales y cols. [35] observaron que la administración oral de 250 mg de metronidazol por 7 días disminuía el riesgo de presentar PP, mientras que McGregor y cols. en 1994 [43], así como Joesoef y cols. en 1995 [44] evaluaron el tratamiento de la vaginosis bacteriana con clindamicina tópica al 2%, demostrando que no existe mejoría significativa en la resolución del embarazo y la morbilidad perinatal. Ambos autores concluyeron que la vaginosis bacteriana provocó la colonización del tracto genital superior y por lo tanto el tratamiento tópico no era suficiente, si no que se requería de un tratamiento sistémico. Basado en esto, y considerando que durante la vaginosis bacteriana existe incremento de citocina proinflamatorias, se decidió evaluar el efecto del tratamiento sistémico con clindamicina en los niveles de IL-6 e IL-8 antes y después de la administración del antibiótico. Nuestros resultados muestran que no existe cambio en los niveles de estos marcadores moleculares antes y después de la administración oral de clindamicina. Esta falta de respuesta de la IL-6 e IL-8 no se refleja en la mejoría de la vaginosis bacteriana, ya que las pacientes presentaron una disminución en la presencia de los criterios de Amsel.

Por otra parte, si consideramos que la incidencia de partos pretérmino de pacientes fibronectina positiva en este hospital es de 14.6 % [45], se observa en este trabajo que el uso de clindamicina no favorece la disminución de la incidencia de parto pretérmino.

En conclusión se puede mencionar que el uso de la clindamicina oral para el tratamiento de las pacientes en riesgo de parto pretérmino con vaginosis bacteriana mejora la infección pero no reduce de manera importante la incidencia del parto pretérmino así como la disminución de moléculas proinflamatorias en los exudados vaginales de estas pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Mercer, B.M., et al., *The preterm prediction study: a clinical risk assessment system*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(6): p. 1885-93; discussion 1893-5.
2. Iams, J., *Preterm birth*, in *Obstetrics. Normal and problem pregnancies*, S. Gabbe, J. Niebyl, and J. Simpson, Editors. 1996, Churchill Livingstone: New York. p. 792-801.
3. Guyer, B., et al., *Annual summary of vital statistics—1996*. Pediatrics, 1997. **100**(6): p. 905-18.
4. Challis, J.R., et al., *Understanding preterm labor*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **943**: p. 225-34.
5. Challis, J.R.G., et al., *Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm*. Endocr Rev, 2000. **21**: p. 514–550.
6. Norwitz, E.R., J.N. Robinson, and J.R. Challis, *The control of labor*. N Engl J Med, 1999. **341**(9): p. 660-6.
7. Challis, J.R., et al., *Prostaglandins and mechanisms of preterm birth*. Reproduction, 2002. **124**(1): p. 1-17.
8. Lockwood, C.J. and E. Kuczynski, *Markers of risk for preterm delivery*. J Perinat Med, 1999. **27**(1): p. 5-20.
9. Zahl, P.A. and C. Bjerknes, *Induction of decidualplacental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria*. Proc Soc Exp Biol Med, 1943. **56**: p. 46-53.
10. Romero, R., et al., *Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(4): p. 576-82.
11. Andrews, W.W., et al., *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**(2): p. 606-12.
12. Hillier, S.L., et al., *Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. N Engl J Med, 1995. **333**(26): p. 1737-42.
13. Lamont, R.F., *Antibiotics for the prevention of preterm birth*. N Engl J Med, 2000. **342**(8): p. 581-3.
14. Eschenbach, D.A., *Bacterial vaginosis: emphasis on upper genital tract complications*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1989. **16**(3): p. 593-610.
15. Amsel, R., et al., *Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations*. Am J Med, 1983. **74**(1): p. 14-22.
16. Eschenbach, D.A., et al., *Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **158**(4): p. 819-28.
17. Goldenberg, R.L., J.C. Hauth, and W.W. Andrews, *Intrauterine infection and preterm delivery*. N Engl J Med, 2000. **20**: p. 1500-1507.
18. Romero, R., et al., *Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(4 Pt 1): p. 815-9.
19. Lundin-Schiller, S. and M.D. Mitchell, *Prostaglandin production by human chorion laeve cells in response to inflammatory mediators*. Placenta, 1991. **12**(4): p. 353-63.
20. Romero, R., et al., *Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition*. Am J Reprod Immunol, 1992. **27**(3-4): p. 117-23.
21. Romero, R., et al., *Tumor necrosis factor in preterm and term labor*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(5): p. 1576-87.
22. Hertenlindy, F., R. Romero, and H. Todd, *Signaling by interleukin-1 in human myometrial cells*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**: p. 777.
23. Arechavaleta-Velasco, F., et al., *Production of matrix metalloproteinase-9 in lipopolysaccharide-stimulated human amnion occurs through an autocrine and paracrine proinflammatory cytokine-dependent system*. Biol Reprod, 2002. **67**: p. 1952-1958.
24. Rivero-Marcotequi, A., et al., *Polymorphonuclear elastase and interleukin-6 in amniotic fluid in preterm labor*. Clin Chem, 1997. **43**(5): p. 857-9.
25. Hsu, C.D., et al., *Elevated amniotic fluid levels of leukemia inhibitory factor, interleukin 6, and interleukin 8 in intra-amniotic infection*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(5): p. 1267-70.
26. El-Bastawissi, A.Y., et al., *Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review*. Obstet Gynecol, 2000. **95**(6 Pt 2): p. 1056-64.

27. Hitti, J., et al., *Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor*. *Obstet Gynecol*, 2001. **97**(2): p. 211-9.
28. Paternoster, D.M., et al., *Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002. **79**(2): p. 123-9.
29. Mahalingam, S. and G. Karupiah, *Chemokines and chemokine receptors in infectious diseases*. *Immunol Cell Biol*, 1999. **77**(6): p. 469-75.
30. Kniss, D.A., et al., *Proinflammatory cytokines interact synergistically with epidermal growth factor to stimulate PGE2 production in amnion-derived cells*. *Prostaglandins*, 1992. **44**: p. 237-244.
31. Hillier, S.L., et al., *The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection*. *Obstet Gynecol*, 1993. **81**(6): p. 941-8.
32. Romero, R., et al., *Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection*. *J Clin Invest*, 1990. **85**(5): p. 1392-400.
33. Goepfert, A.R., et al., *The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth*. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **184**(3): p. 483-8.
34. Hauth, J.C., et al., *Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(26): p. 1732-6.
35. Morales, W.J., S. Schorr, and J. Albritton, *Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **171**(2): p. 345-7; discussion 348-9.
36. *American College of obstetricians and gynecologists. Bacteria¹ vaginosis screening for prevention of preterm delivery*. Committee opinion No. 198, February 1998(198): p. 26-27.
37. Hardman, J.G. and L.E. Limbird, eds. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. 2001, The McGraw-Hill companies, Inc.: New York.
38. Harlow, E. and D. Lane, *Antibodies. A laboratory manual*. 1988, New York: Cold Spring Harbor Laboratory. 578-583.
39. Gravett, M.G., et al., *Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis*. *Obstet Gynecol*, 1986. **67**(2): p. 229-37.
40. Cauci, S., et al., *Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women*. *Mol Hum Reprod*, 2003. **9**(1): p. 53-8.
41. Watari, M., et al., *Lipopolysaccharide induces interleukin-8 production by human cervical smooth muscle cells*. *J Soc Gynecol Investig*, 2003. **10**(2): p. 110-7.
42. Kelly, D., et al., *Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA*. *Nat Immunol*, 2004. **5**(1): p. 104-12.
43. McGregor, J.A., et al., *Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **170**(4): p. 1048-59; discussion 1059-60.
44. Joesoef, M.R., et al., *Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **173**(5): p. 1527-31.
45. Aguilar Gutierrez, F., *Impacto económico del manejo de parto pretérmino en base al resultado de fibronectina fetal (FNf)*, in *Facultad de Medicina, División de Estudios de Postgrado, Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS*. 2003: México, D. F. p. 29.