



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 "La Raza"

TESIS DE POSGRADO

N° de Registro 2016-1905-5

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**"UTILIDAD DE LA DETERMINACION DE CONCENTRACIONES SERICAS DE INTERLEUCINA -
6 PARA DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE INFECCION INTRA-AMNIOTICA EN PACIENTES
CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO"**

PRESENTA: DRA. PAMELA ALVAREZ PONCE

ASESOR: DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

Investigadores asociados:

Dra. Maria Nallely Moreno Uribe

Dra. Analilia Sandoval Mejía.

Ciudad de México, 30 de Julio de 2016



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN
La Raza

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefe de la División de Educación en Salud del Hospital Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La
Raza

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La Raza

Dra. María Nallely Moreno Uribe

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La Raza, Medicina Maternofetal y
Medicina Crítica en Obstetricia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es un logro compartido con muchas personas que me ayudaron a realizar no sólo un paso en mi formación profesional, sino un sueño.

A mi familia por ser el ejemplo de mi vida y mi motivación para ser mejor cada día.

A mis tutoras, Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, Dra. Maria Nallely Moreno Uribe, Dra. Analilia Sandoval Mejia, por ser mi inspiración, mis guías, mis maestras, por su apoyo incondicional y su perseverancia para llevar a cabo este proyecto, por creer en mí. Gracias por su tiempo y su dedicación, estaré siempre en deuda y eternamente agradecida.

Al Instituto Nacional de Medicina Genómica, Dr. Felipe Vadillo quien hizo posible la determinación del perfil inflamatorio, cuando pensé que no iba a ser posible, gracias por aceptar este proyecto.

A mis amigos, quienes estuvieron a mi lado, me apoyaron incondicionalmente y me ayudaron a salir adelante en los momentos más difíciles, dedicatoria especial a mi amiga Fabiola Rojas quien colaboro conmigo, por su apoyo en todo momento y por motivarme a culminar con mis proyectos.

A todas aquellas personas que colaboraron conmigo en este proyecto, y sobre todo a mis maestros y a mis pacientes sin duda alguna gracias a ellos mi formación profesional.

Al Hospital CMN La Raza, a este gran equipo, enfermeras, médicos, colegas.

Gracias por permitirme formarme en esta gran institución y desarrollarme profesionalmente.

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Área de adscripción: Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. No. 3

Domicilio: Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco,

Teléfono: Tel 57245900, Ext 23710

Correo electrónico: zareliz@hotmail.com

Área de Especialidad: Ginecología y Obstetricia

INVESTIGADORES ASOCIADOS ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dra. Maria Nallely Moreno Uribe

Área de adscripción: Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Medicina Materno Fetal, Medicina Crítica en Obstetricia

Domicilio: Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco

Teléfono: Tel 57245900, Ext 23710

Correo electrónico: moreno.uribe.nallely@gmail.com

Área de Especialidad: Medicina Materno Fetal

Nombre: Dra. Analilia Sandoval Mejia.

Área de adscripción: Jefe de Servicio de Anatomía Patológica

Domicilio: Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco

Teléfono: Tel 57245900, Ext 23710

Correo electrónico: yupi1972@hotmail.com

Área de Especialidad: Anatomía Patológica

ÍNDICE

Resumen	6
Marco Teórico	7-11
Planteamiento del Problema	12
Justificación	13
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y Métodos	14-20
Aspectos éticos	21
Recursos	22
Análisis estadístico	23
Resultados	24-31
Discusión	32
Conclusiones	33
Bibliografía	34-37
Anexos	38

RESUMEN

“UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA-6 PARA DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS”.

Autores: Álvarez Ponce Pamela, Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, Uribe Moreno María Nallely., Sandoval Mejia Analilia, **Unidad Médica:** UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N° 3 “Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional la Raza

Antecedentes: La Ruptura prematura de membranas (RPM) ocurre en el 3 al 15% de todos los embarazos, presentándose en el 10% de los embarazos de término. La corioamnioitis se define como la infección del líquido amniótico, placenta y/o decidua. Ocurre en el 6% de los partos pre término sin RPM, pero se presenta hasta en el 27% de los partos pretérmino con RPM y está asociado a un incremento de 4 veces en la mortalidad neonatal. Se ha implicado una respuesta intrauterina inflamatoria en los mecanismos patogénicos mediada por citocinas pro inflamatorias, entre ellas la interleucina 6 (IL-6) su elevación en el líquido amniótico y sangre fetal se asocia a infección, parto pre termino, y síndrome de respuesta inflamatoria fetal. La determinación sérica de la elevación de estas citocinas que evidencian inflamación intra amniótica es un método no invasivo para determinar de forma temprana infección intraamniótica en pacientes con RPM, principalmente aquellas que por edad gestacional se retrasa su nacimiento para completar esquema de madurez pulmonar.

Objetivo: Se determinó la utilidad de la determinación sérica de Interleucina -6 para predecir infección intra amniótica en pacientes con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) en el hospital de ginecología y obstetricia No. 3 CMN la Raza.

Material y Métodos: En la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”. Se realizó un estudio de tipo prueba diagnóstica, transversal. Donde se midieron los niveles séricos maternos de interleucina-6 a su ingreso, en pacientes embarazadas de 26 a 36 semanas de gestación por FUM confiable o por USG corregido del primer trimestre, con diagnóstico de RPM clínico o analítico, para determinar su utilidad para diagnóstico de infección intra amniótica. Los resultados se correlacionaron con los hallazgos histopatológicos de la placenta y los resultados perinatales. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS, en el que se utilizó la prueba de t Student para variables continuas, así como el uso de curvas ROC para determinar el mejor punto de corte de los niveles de IL-6, determinando sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes embarazadas de 26 a 36 semanas de gestación con diagnóstico de Ruptura prematura de membranas, en los cuales se determinaron niveles séricos de interleucina -6, obteniendo un punto de corte de IL-6 2.9 pg/ml para diagnóstico de corioamnioitis con VPP de 85.71%, VPN de 36.84%. Los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) sérica materna de 4.51 pg/ml para diagnóstico de funisitis se obtuvieron una sensibilidad del 80.95% y una especificidad del 61.54%, con un VPP de 62.96%, VPN de 80%. La determinación sérica materna de la IL-6 no fue significativa como prueba diagnóstica para resultados adversos neonatales.

Conclusiones: La determinación sérica de los niveles de IL-6 en pacientes con RPM pretérmino es un marcador no invasivo útil como diagnóstico de infección intra amniótica y corioamnioitis, tomando en cuenta un punto de corte de (IL-6) sérica materna 4.51 pg/ml para diagnóstico de funisitis, siendo ésta la primera manifestación histológica de respuesta inflamatoria fetal, teniendo mayor sensibilidad y especificidad que la determinación de reactantes de fase aguda (PCR). No es un marcador fiable para el diagnóstico de complicaciones perinatales.

MARCO TEORICO

La Ruptura prematura de membranas (RPM) es la pérdida de la continuidad de las membranas corioamnióticas con salida de líquido transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto. Ocurre en el 2 al 3% de todos los embarazos, presentándose del 30-40% de los embarazos pre termino, siendo ésta la principal causa identificable de parto pre término ya que el parto espontáneo ocurre dentro de las primeras 48 horas en el 90% de los casos de RPM contribuyendo al 20% de la mortalidad perinatal sobre todo cuando ocurre antes de la semana 32 de gestación.¹ El pronóstico perinatal y el manejo están relacionados con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas.²

La Interleucina-6 es una citocina pluripotencial que es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales. Tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias a nivel hematológico, inmunológico, y metabólico. Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones por ciertos microorganismos, particularmente virus y bacterias, así como la acción de otras citocinas, como la IL-1, TNF- α y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Por lo que su elevación, ha sido implicada en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes como artritis Reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Psoriasis, Mieloma múltiple, Enfermedad de Castleman, vasculitis sistémicas, y sepsis.³ En el contexto de ruptura de membranas, su elevación en el líquido amniótico y sangre fetal se asocia a infección, parto pre termino, y síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

La determinación de la elevación de estas citocinas que evidencian inflamación intra amniótica podría ser un factor pronóstico más fiable de efectos adversos neonatales.⁴

ETIOPATOGENIA

La ruptura prematura de membranas a término se produce principalmente por modificaciones fisiológicas de las membranas y la fuerza ejercida por las contracciones uterinas. En cambio en la RPM pre término puede ser multifactorial, estudios epidemiológicos y clínicos han identificado una serie de factores que incrementan el riesgo de RPM pre término. Estos incluyen: Infecciones del tracto genitourinario materno (vaginitis bacteriana , corioamnioitís o infección intraamniótica oculta , infecciones urinarias), conductuales (tabaquismo , abuso de sustancias , estado nutricional y relaciones sexuales), y complicaciones obstétricas (embarazo múltiple , polihidramnios , incompetencia istmo-cervical , hemorragia y trauma obstétrico) , sin embargo se ha demostrado que la infección focal y la inflamación , juegan un rol primario en la patogénesis de la RPM , siendo la infección el factor etiológico principal en la patogenia como causa o como consecuencia de la RPM ya que algunos microorganismos son capaces de producir colagenasas, mucinasas y proteasas que debilitan el amnios y el corion produciendo RPM. Por lo que la inflamación local y degradación

de las membranas corioamnióticas y la falta de resistencia a la colonización bacteriana se considera una de las principales causas de Ruptura prematura de membranas.^{5, 6, 7,8}

COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES.

Las complicaciones más importantes de la RPM son el parto pretérmino y la corioamnioitis. Aproximadamente del 23 al 33% de todos los nacimientos prematuros están asociados a RPM y ésta en un 20% a todas las muertes perinatales. Los diagnósticos más significativos de morbilidad de los recién nacidos que sobreviven incluyen: síndrome de estrés respiratorio, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro y sepsis.⁶ La morbimortalidad es mucho mayor en el recién nacido pre término, siendo la sepsis la causa principal de muerte en el prematuro y su incidencia aumenta cuando el embarazo se asocia a RPM.^{9, 10}

Dentro de las complicaciones maternas más frecuentes se encuentra la corioamnioitis, producto de la colonización bacteriana de las membranas. La endometritis presenta una incidencia de 2-13%, el desprendimiento de placenta normoinserta asociado a RPM es tres veces mayor, la hemorragias posparto se presentan en aproximadamente el 12%, sepsis 0.8%, y muerte materna 0.14% de los casos.^{11,12}

Tabla 1. Complicaciones maternas, fetales, y neonatales secundarias a ruptura prematura de membranas y corioamnioitis³

MATERNAS	FETALES	PERINATALES	NEONATALES
Corioamnioitis	Oligohidramnios	Síndrome de Dificultad respiratoria	Daño neurológico
Deciduoendometritis	Compresión y Prolapso de cordón	Sepsis Hemorragia interventricular	Ceguera Retardo en el desarrollo
DPPNI	Síndrome de compresión fetal	Enterocolitis Necrotizante Leucomalacia	Enfermedad Pulmonar crónica
		Muerte Neonatal	

La corioamnioitis se define como la infección del líquido amniótico, placenta y/o decidua., puede ser definida clínica o histológicamente .Ocurre en el 6% de los partos pre término sin RPM, pero se presenta hasta en el 27% de los partos pretérmino con RPM y está asociado a un incremento de 4 veces en la mortalidad neonatal.

Las infecciones genitales asociadas al embarazo, el politacto, el tiempo prolongado de ruptura de membranas > 24 horas, y trabajo de parto prolongado > 8 horas, se consideran los principales factores de riesgo para desarrollar corioamnioitis.^{8,11,12}

Se puede adquirir por diversas vías siendo las más reconocidas: La vía ascendente que es la más frecuente, hematógena por diseminación transplacentaria, retrograda través de la cavidad peritoneal, y como complicación de procedimientos invasivos.

Existen dos tipos de corioamnionitis, la clínica y la infección subclínica, y de éstas pueden ser con membranas rotas o íntegras. La infección clínicamente evidente ocurre en aproximadamente 15-25% de los casos, ya que la infección intrauterina es generalmente crónica y asintomática hasta que se presenta evidencia de ruptura de membranas o inicio de trabajo de parto.⁸ Independientemente del origen de la infección, la activación de la respuesta inflamatoria tanto de la madre como del feto, conlleva al inicio del trabajo de parto y/o la RPM.

El mecanismo por el que se produce daño fetal en el contexto de una infección intra-amniótica en pacientes con ruptura prematura de membranas se explica a través del llamado síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) y se asocia con un proceso multiorgánico intrauterino que puede llevar a un shock séptico y a la muerte fetal, caracterizado por una elevación de citocinas proinflamatorias en la circulación fetal.^{13,14 15} Por lo tanto, cuanto más precozmente pueda realizarse el diagnóstico de infección intra- amniótica, menor será la probabilidad de que el feto desarrolle un SRIF.

ABORDAJE Y DIAGNOSTICO

El diagnóstico de corioamnionitis es básicamente clínico, sin embargo la mayoría de los cuadros son subclínicos (80%) y hasta el 30% de los cultivos de líquido amniótico tras RPM son positivos a pesar de no presentar datos clínicos de corioamnionitis, lo cual convierte a la RPM un importante factor de riesgo de infección amniótica.¹⁶ Existen criterios bien definidos para diagnosticar la presencia de corioamnionitis clínica, resultando fácil su detección. El diagnóstico clínico de corioamnionitis está basado en la presencia de fiebre materna ≥ 38 grados centígrados y al menos dos de las siguientes condiciones:^{11,16}

- Leucocitosis materna (mayor a 15,000 cel./mm³)
- Taquicardia materna (mayor a 100 latidos por minuto)
- Taquicardia fetal (mayor a 160 latidos por minuto)
- Hipersensibilidad uterina
- Líquido amniótico o descarga vaginal purulenta o fétida

Sin embargo los síntomas descritos son inespecíficos, ya que pueden deberse a otros procesos patológicos y cuando el cuadro clínico ya se ha establecido, el riesgo de graves complicaciones neonatales se incrementa significativamente. Ante la sospecha de corioamnionitis se debe de considerar la realización de: Biometría hemática con diferencial, determinación de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, Hemocultivo si existen datos de infección diseminada, y estudio del líquido amniótico (para estudio de leucocitos, glucosa, deshidrogenasa láctica, esterasa leucocitaria, y determinación de interleucinas, así como cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios). La mayoría de estas pruebas tiene un valor predictivo positivo bajo (25-75%) y aún menos para predecir sepsis neonatal.¹¹

La amniocentesis es un método invasivo que tiene el potencial de detectar infecciones subclínicas antes de que se presenten datos clínicos maternos de corioamnionitis y antes del inicio de la sepsis fetal. Este método es utilizado para establecer un diagnóstico microbiológico de infección intra amniótica por determinación de marcadores bioquímicos y cultivo del líquido amniótico. Cuando el diagnóstico de corioamnionitis está basado en el cultivo-positivo del líquido amniótico, tiene una sensibilidad de 83-100%, sin embargo con una baja especificidad del 23-52%. Sin embargo su utilidad clínica se limita a que el resultado definitivo puede tardar días, lo cual es un período muy largo para ser clínicamente útil. Además de que la amniocentesis de rutina no está recomendada en pacientes con ruptura prematura de membranas pre término¹⁶, incluso cuando se somete a la paciente a dicho procedimiento invasivo, las mujeres en parto pretérmino frecuentemente cursan con inflamación intraamniótica, y hasta en 24% sin microorganismos detectables por cultivo. En estos casos, la infección intraamniótica, es evidenciada con elevación de los marcadores inflamatorios en líquido amniótico, IL-6 \geq 2.6 ng/mL).^{17,18,19}

Hasta el momento el reporte histológico de corioamnionitis es el estándar de oro que para el diagnóstico (ya sea de tejido de placenta, membranas ó cordón) con evidencia de cambios inflamatorios agudos, basado en la coexistencia de leucocitos polimorfonucleares en la placenta y las membranas fetales,^{19,20} Histológicamente existe una respuesta inflamatoria materna y fetal a la infección amniótica que progresa secuencial y predictivamente.²⁰ La respuesta inicial es materna manifestada por la migración de los neutrófilos maternos desde el espacio intervelloso y los vasos en la decidua membranosa. Los neutrófilos se acumulan primero en la fibrina subcoriónica (subcorionitis aguda) y el trofoblasto coriónico membranoso (corionitis aguda temprana), migrando progresivamente a través de la capa de tejido conectivo del corión (corionitis aguda) y amnios (corioamnionitis aguda) y posteriormente al líquido amniótico en respuesta a factores quimiotácticos liberados por el agente infeccioso y/o reacción inflamatoria. Con el tiempo los neutrófilos sufren apoptosis y cariorexis seguida por necrosis epitelial amniótica (corioamnionitis necrotizante).

La primera manifestación de la reacción inflamatoria fetal es la migración de neutrófilos fetales en la vena umbilical (flebitis o funisitis umbilical) y/o vasos de la placa coriónica (vasculitis coriónica). En los estadios finales los neutrófilos fetales migran desde las arterias umbilicales (arteritis umbilical) y en la gelatina de Wharton. Se ha encontrado una mayor respuesta inflamatoria intraamniótica relacionada con la amnionitis, en comparación cuando sólo se ve afectado el corion. Estos hallazgos histológicos se asocian a una respuesta inflamatoria fetal y resultados perinatales adversos, así como el grado y severidad.²⁰

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

El diagnóstico de la corioamnionitis subclínica en pacientes con ruptura prematura de membranas en gestación pretérmino supone un reto. Se ha demostrado que hasta el 36% de las pacientes con RPM cursan con infección intrauterina subclínica con cultivo positivo de líquido amniótico, la mayoría de ellas sin datos clínicos de corioamnionitis. Y cuando se descarta infección intraamniótica mediante amniocentesis el manejo

expectante no es del todo seguro, ya que puede ya haber afectación fetal por el proceso inflamatorio, por lo que es fundamental obtener un marcador precoz materno sérico de infección intraamniótica.²¹

Los reactantes de fase aguda, son proteínas que se elevan o disminuyen al menos un 25% durante un estado inflamatorio, su determinación es útil, ya que reflejan la presencia y la intensidad de un proceso inflamatorio, las más utilizadas son la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. Sin embargo, su elevación no es específica de una patología, pueden resultar elevados en procesos infecciosos, así como en otros procesos inflamatorios no infecciosos.²²

La PCR tiene una sensibilidad comprendida entre el 56 y el 86% y una especificidad que oscila entre el 55 y el 82% para el diagnóstico de corioamnionitis.²³ Hasta el momento la determinación de PCR en sangre materna, es el marcador no invasivo, más específico para detectar infección temprana neonatal, cuando su concentración es $\geq 5\text{mg/L}$, con una sensibilidad 94%. También es un marcador sérico asociado a corioamnioitis clínica e histológica, sin embargo sus valores predictivos para ambos son bajos.²⁴

Por su parte la determinación de IL-6 en sangre del cordón umbilical 17.5 pg/ mL , tiene una especificidad de 74% y una sensibilidad de 74%, valor predictivo positivo mayor 46%, y valor predictivo negativo 90% para identificar funisitis. Su elevación en el líquido amniótico y sangre fetal se asocia a infección, parto pre termino, y síndrome de respuesta inflamatoria fetal.^{27,28} En general se ha demostrado que los niveles de IL-6 mayores de 11 pg/ mL y a menor edad gestacional, se correlaciona con morbilidad neonatal.^{29, 30, 31,32} La determinación sérica de la elevación de estas citocinas que evidencian inflamación intra amniótica podría ser un factor pronóstico más fiable de efectos adversos neonatales.^{33,34} La determinación de niveles séricos maternos de interleucina-6 es un marcador no invasivo que ha demostrado elevarse en pacientes con ruptura prematura de membranas.^{28, 33, 34}

La elevación de las concentraciones de interleucina -6 , en sangre materna $\geq 8\text{ pg/ ml}$ tiene una sensibilidad 81% y una especificidad de 99% , así como un valor predictivo positivo del 96% y un valor predictivo negativo 95% para detectar infección intrauterina en pacientes con ruptura prematura de membranas y corioamnioitis histológica.^{35,36,37}

Estudio de corioamnioitis histológica

El estudio histopatológico de las membranas o la placenta hasta el momento actual ha mostrado ser el estándar de oro en el diagnóstico de corioamnionitis, por lo que el médico puede apoyarse en este estudio ante los sospechosos.^{38, 39.}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ruptura prematura de membranas (RPM) es un problema de salud pública, ya que es la principal causa de parto pre término y en nuestro país ésta es la principal causa de mortalidad neonatal. Tomando en cuenta que la infección del tracto genitourinario es la infección más común en mujeres embarazadas y que éstas constituyen el principal factor de riesgo para desarrollar una infección intra amniótica y coriamnioititis como causa, culminando en consecuencia con una ruptura prematura de membranas o parto pretérmino, teniendo como resultado la necesidad inmediata de la interrupción del embarazo sin tomar en cuenta la edad gestacional obteniendo por lo general un mal pronóstico para el binomio. Hasta ahora no existen acciones efectivas para la prevención y detección oportuna de la infección intra amniótica y el parto pre término producido por la RPM. Sin embargo, el tiempo que se tiene desde el diagnóstico de ruptura de membranas hasta la resolución del embarazo es incierto, debido a la falta de herramientas diagnósticas o predictivas sobre la infección intra amniótica, donde sólo hasta contar con parámetros bioquímicos tales con la elevación de proteína C reactiva, leucocitosis, entre algunos otros; así como también datos clínicos a través de manifestaciones fetales de baja reserva como oligohidramnios, alteraciones en el perfil biofísico fetal y manifestaciones maternas como fiebre, taquicardia materna, actividad uterina, etc. No siempre se presentan y manifiestan como tal datos de corio-amnioititis, siendo indispensable tener certeza diagnóstico para dos objetivos, el primero determinar el momento ideal de la interrupción del embarazo; es decir que en el caso de no contar con datos clínicos o bioquímicos la precipitación de la interrupción del embarazo puede representar no darle el beneficio de un esquema de madurez por esteroides, o en su caso no darle latencia para su efecto. Por otro lado, la presencia de datos de infección intraamniótica sin la presencia de datos clínicos o bioquímicos pudiera generar un mal pronóstico fetal. Por lo que es fundamental obtener una prueba sencilla, no invasiva y costo efectivo, como marcador precoz para predecir oportunamente la infección intra-amniótica en pacientes de alto riesgo o con sospecha de infección intra-amniótica especialmente en las pacientes con ruptura de membranas.

JUSTIFICACION

A pesar de haberse identificado diversos factores de riesgo clínicos, y métodos diagnósticos, la prevalencia de infección intra - amniótica es alta en pacientes obstétricas con parto pre término asociado a ruptura prematura de membranas y con alta morbimortalidad perinatal. Múltiples estudios han demostrado que la elevación de marcadores pro inflamatorios en la etapa asintomática relacionada con la infección intra amniótica está asociada con efectos adversos neonatales y pueden ser útiles para predeterminar el riesgo de morbimortalidad neonatal secundaria a complicaciones por corioamnioitis.

Entre las citocinas pro inflamatorias, la interleucina 6 (IL-6) ha sido la más estudiada, sin embargo, su utilidad clínica está limitada por la falta de medios de rutina para su determinación y no han podido identificar un marcador satisfactorio prenatal de infección para predecir la corioamnioitis materna y la infección neonatal precoz.. La determinación sérica de la IL-6 es un método sencillo, rápido y no invasivo, el marcador bioquímico más específico y más sensible, en comparación con aquellos habitualmente considerados en los criterios actuales para el diagnóstico oportuno de infección intrauterina.

Beneficio: Es fundamental obtener un marcador materno sérico para determinar de forma precoz la presencia infección intra- amniótica y disminuir el riesgo de complicaciones perinatales. Por lo que este estudio sirvió para información de nuestra población como centro de referencia, así como aportación a la literatura de los hallazgos, y en el caso de ser útil la determinación de este marcador sérico generar un impacto en el manejo de pacientes con RPM en el IMSS.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La Determinación sérica de los niveles de interleucina-6 en pacientes con ruptura de membranas es un marcador útil para determinar infección intra amniótica?

HIPOTESIS

- **HIPOTESIS NULA:** La determinación sérica de los niveles de IL-6 en pacientes con RPM prétermino no es un marcador útil como diagnóstico temprano de infección intra amniótica.
- **HIPOTESIS ALTERNA:** La determinación sérica de los niveles de IL-6 en pacientes con RPM prétermino es un marcador útil como diagnóstico temprano de infección intra amniótica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Determinar la utilidad diagnóstica de la cuantificación sérica de Interleucina -6 para predecir infección intra amniótica en pacientes con RPM pretérmino.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las concentraciones séricas de IL-6 en pacientes embarazadas 26 a 36 SDG por FUM y con RPM de $< \text{ó} \geq 24$ horas de evolución
- Determinar la asociación con los resultados de las concentraciones séricas de IL-6 y los resultados anatómicos patológicos (corioamnionitis histológica) del estudio de la placenta en pacientes embarazadas 26 a 36 SDG por FUM y con RPM > 24 horas de evolución.
- Determinar la asociación entre las concentraciones séricas de IL-6 y complicaciones perinatales relacionadas con corioamnionitis (Neumonía en el recién nacido, síndrome de respuesta inflamatoria en el recién nacido y sepsis)

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO. Prueba diagnóstica.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO. Este estudio se realizó en el Hospital de ginecología y obstétrica No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza De los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México, Distrito Federal por el Servicio de Perinatología en pacientes con embarazo pre término y ruptura prematura de membranas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL GRUPO DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes gestantes de cualquier edad o paridad
- Pacientes con embarazos de 26 - 36 SDG por FUM o por USG primer trimestre corregido en caso de FUM no confiable.
- Con ruptura de membranas diagnosticada.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con enfermedad autoinmune (artritis Reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Psoriasis, Mieloma múltiple, Enfermedad de Castleman, vasculitis sistémicas).
- Pacientes con infecciones a otros niveles previamente diagnosticadas.

MUESTREO

Tipo de muestreo. No probabilístico por cuota.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- La fórmula se tomó siendo N uno de los tamaños muestrales y Nr el otro, r la fracción que representa la muestra más pequeña respecto a la mayor, $p_1 = a/(a+c)$ que indica la sensibilidad de la prueba y es igual a $p_2 \times LR+$, $q_1 = 1 - p_1$, $p_2 = b/(b+d)$ y corresponde a la proporción de falsos positivos (1-especificidad), $q_2 = 1 - p_2$, Z_{α} para hipótesis unilateral es 1,645 (para un error alfa de 0,05) o 2,326 (para un error alfa de 0,01), Z_{β} es - 0,842 (para un error beta de 0,20), -1,29 (para un error beta de 0,10) o - 1,645 (para un error beta de 0,05), $p = (p_1 + rp_2) / (r + 1)$ y $q = 1 - p$. Como lo esperable es una prevalencia inferior a 50%, la muestra que corresponde a verdaderos enfermos según estándar ideal será Nr y la de verdaderos no afectados N. Ahora bien, podemos indicar que para detectar un LR+ de 2,5 o mayor (en hipótesis unilateral), con un error alfa de 5% y beta de 10%, es decir, una potencia del estudio de 90%, contemplando una prevalencia de afectados por la patología de interés de 25% en la muestra y falsos positivos de 22%, se requiere estudiar un total de 111 casos.

$$N = \left[Z_{\alpha} \sqrt{P(1-P)(1/q_1 + 1/q_2)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1) + (P_2(1-P_2)(1/q_2))} \right]^2 / (P_1 - P_2)^2$$

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

Todas las pacientes que ingresaron al servicio de admisión – urgencias con el diagnóstico de embarazo de 26 a 36 semanas de gestación por amenorrea confiable o USG del primer trimestre corregido en caso de FUM no certera y ruptura de membranas pretérmino, previo consentimiento informado fueron captadas durante su estancia en la unidad de toco cirugía o en hospitalización. Una vez corroborada la ruptura prematura de membranas clínica o analíticamente, bajo consentimiento informado, con previa explicación de los riesgos y beneficios del protocolo de estudio, se tomó una muestra de sangre materna sérica de aproximadamente 5 ml, la cual se llevó al laboratorio para centrifugar a 3000 rpm durante 10 min, para posterior extraer el suero y colocarlo en un vial para su almacenamiento en un refrigerador a -20°C hasta su proceso.

Posteriormente a la interrupción del embarazo, se conservó la placenta en formol, hasta su envío a patología con un tiempo máximo de las primeras 24 horas para realización del diagnóstico anatómico-patológico. Se documentaron cuáles fueron las complicaciones perinatales (Neumonía en el recién nacido, síndrome de respuesta inflamatoria en el recién nacido y sepsis neonatal) asociadas a ruptura prematura de membranas por medio del expediente electrónico según las notas del servicio de pediatría. Así como la revisión del expediente para la captura de los datos clínicos de la madre.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/Escala de medición	Estadística
Concentración de IL-6 séricas	<p>La Interleucina-6 es una citocina pluripotencial asociada a infección, parto pre término, y síndrome de respuesta inflamatoria fetal.</p> <p>La elevación de las concentraciones de interleucina -6, en sangre materna ≥ 8 pg/ ml en pacientes con ruptura prematura de membranas y corioamnionitis histológica.</p>	<p>La determinación sérica de IL-6 fue realizada con una prueba de ELISA. Las placas fueron sensibilizadas con un anticuerpo monoclonal anti IL-6 a una concentración de 21μg con + 0.5 mg D-manitol. Para detección de un rango de 23–1500pg/ml.</p> <p>Se toma una muestra de sangre periférica de 5 ml, la cual se conserva en red fría en reposo por 10 minutos, inmediatamente centrifugada a 3000 ciclos por 10 minutos, y congeladas a -20 grados centígrados.</p> <p>Procedimiento para ELISA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se diluye 1.5 ng/ ml a cero. Inmediatamente se agregan 100 μl del suero a cada pozo, por triplicado. Se incuba a temperatura ambiente al menos por 2 horas. 2. .Se debe aspirar y lavar los pozos al menos 4 veces. 3. .Diluir 5.5μl de avidin- 		<p>Dependiente</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Medición en pg/mL</p>	t Student para muestras dependientes

		<p>HRP conjugado a 1:2000 para un volumen total de 1ml. Agregar 100µl por pozo. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.</p> <p>Se debe aspirar y lavar los pozos al menos 4 veces. Posteriormente agregar 100µl por pozo de ABTS Liquid Substrate, incubar a temperatura ambiente para la colorimetría la que se desarrolla con un lector para ELISA A 405 nm con corrección de longitud de onda a at 650 nm.</p>			
<p>Ruptura prematura de membranas pre término.</p> <p>(RPM)</p>	<p>Pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido trans-vaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto. Que se presenta antes de las 37 semanas de gestación :</p> <p>Remota al término (de las 24 a las 32 SDG)</p> <p>Cercana al término (de las 33 a las 36 SDG)</p>	<p>El diagnóstico se realiza mediante la evidencia clínica de salida de líquido amniótico transvaginal (maniobra de tarnier o valsalva) o bien de forma analítica sin evidencia clara de salida de líquido amniótico transvaginal por medio de la observación directa del efecto de arborización en la cristalografía.</p>		<p>Independiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nomina</p> <p>Dicotómica</p> <p>Medición</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p>	<p>t Student para muestras independientes</p>

OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/Escala de medición	Estadística
Corioamnioitis histológica	Conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, cordón umbilical y membranas corioamnióticas, que ocurren en respuesta a invasión por microorganismos por contacto directo de vía vaginal o otras áreas vía hemática	<p>Leucocitosis polimorfonucleares, edema y congestión vascular en las paredes de la placa corial, cordón umbilical o amnios.</p> <p>Se establece con base en los criterios:</p> <p>Estadio 1: Presencia de neutrófilos sobre la placa coriónica.</p> <p>Estadio 2: Migración de neutrófilos dentro de la placa coriónica.</p> <p>Estadio 3: Los neutrófilos alcanzan el amnios.</p> <p>Grado 1: ≥ 5 neutrófilos X campo</p> <p>Grado 2: 11-30 neutrófilos</p> <p>Grado 3: ≥ 30 neutrófilos</p>	FRD	<p>Independiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómica</p> <p>Medición</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p>	t Student para muestras independientes
Reporte Histopatológico	El estudio histológico de la placenta, membranas y cordón con evidencia de cambios inflamatorios agudos, basado en la coexistencia de leucocitos polimorfonucleares en la placenta y las membranas fetales.		FRD	<p>Independiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	

<p>Corioamnionitis clínica</p>	<p>Se define como el síndrome clínico de infección intra uterina sin otro foco aparente, caracterizado por:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fiebre -Actividad uterina -Líquido amniótico fétido ó purulento -Taquicardia materna o fetal -Reactantes de fase aguda elevados. 	<p>Se confirma con al menos dos de los siguientes datos clínicos o de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Taquicardia materna fetal (≥ 90 lpm) -Taquicardia fetal (≥ 160 lpm) -Fiebre fetal (≥ 38 c) -Hipersensibilidad uterina (dolor) -Líquido amniótico fétido o purulento *Proteína C Reactiva (≥ 2mg/dL) *Leucocitosis ($\geq 16,000$) *Neutrófilos en banda ($\geq 6\%$) 	<p>FRD</p>	<p>Independiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p> <p>Medición</p> <p>1.Si</p> <p>2.No</p>	<p>X² Para muestras independientes</p>
<p>Infección neonatal</p>	<p>Una infección sospechada o comprobada (por cultivo positivo, tinción de tejido ó PCR) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con una alta posibilidad de infección que se presenta en los primeros 28 días.</p>	<p>Evidencia de infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, en imágenes o en laboratorios (ej leucocitosis, Rx tórax con neumonía, eritema purpúrico o petequial o púrpura fulminante</p>	<p>FRD</p>	<p>Independiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p> <p>Medición</p> <p>1. Si</p> <p>2.No</p>	<p>t Student para muestras independientes</p>
<p>Sepsis Neonatal</p>	<p>Se define como el síndrome clínico que se presenta en los</p>	<p>SRIS como resultado de una infección sospechada</p>	<p>FRD</p>	<p>Independiente</p>	<p>t Student para muestras</p>

	<p>primeros 28 días de vida de un recién nacido caracterizado por signos y síntomas sistémicos de infección o por el aislamiento de un germen por hemocultivo.</p> <p>CHOQUE SEPTICO Sepsis severa y disfunción orgánica cardiovascular, con hipotensión arterial a pesar de reposición de líquidos que requiere apoyo inotrópico.</p>	<p>o comprobada.</p> <p>Clínicamente se caracteriza por la presencia de por lo menos 2 de los siguientes criterios:</p> <p>*Temperatura > 38,5°C ó < 36°C</p> <p>*Recuento leucocitario anormal: ó >10% neutrófilos inmaduros.</p> <p>*Frecuencia respiratoria media > 2DS sobre la normal para su edad o ventilación mecánica.</p> <p>*Taquicardia definida como una FC media > 2 DS sobre la normal para su edad o bradicardia definida como una FC media < percentila 10 para la edad.</p>		<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p> <p>Medición</p> <p>1. Si</p> <p>2.No</p>	<p>independientes</p>
--	---	---	--	---	-----------------------

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS, donde se utilizó la prueba de t Student para variables continuas. En el caso de las variables que no muestren una distribución normal se empleará la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba de ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis.

El uso de Curvas Operantes del Receptor (ROC) se utilizaron para determinar el mejor punto de corte de los niveles de IL-6, determinando sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.

ASPECTOS ETICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de este investigación está considerado como investigación de riesgo mínimo y se realizará en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada y el recién nacido
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaran una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
 - e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservara la exactitud de los resultados obtenidos.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos. 1 investigador responsable y 3 investigadores asociados

Investigador responsable.

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia
Sub Especialidad en Biología de la Reproducción Humana
Asesor de tesis de especialidad (Ver SIRELCIS / Tesis UNAM)

Investigador asociado adscrito al IMSS.

Dra. Analilia Sandoval Mejía
Médico Especialista en Anatomía Patológica
Jefe de Servicio de Patología en UMAE 3 La Raza
Co Asesor de tesis de especialidad

Dra. María Nallely Uribe Moreno
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia
Sub Especialidad en Medicina Materno Fetal

Investigador asociado no adscrito al IMSS).

Dra. Pamela Álvarez Ponce
Médico Residente en Ginecología y Obstetricia

Recursos materiales

Se contó los recursos necesarios para realizar el proyecto.

Recursos financieros

Los gastos que derivaron en la toma de las muestras fue con los recursos del propio hospital, así como los investigadores. El proceso de las muestras de patología se llevo a cabo en el Servicio de Patología de este hospital. Para la medición de IL-6 se contó con el apoyo del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Así como el apoyo metodológico por parte de Estibalitz Laresgoiti Servitje MD, MSc, PhD.

Factibilidad: El presente estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia 3 La Raza, hospital de 3er nivel y centro de referencia de pacientes de alto riesgo, así como de atención neonatal, por lo que la cantidad de nacimientos en el 2014 fue de 4679, de los cuales se calcula que el 10% de ellos fueron debido a ruptura de membranas, siendo la mitad de ellos lejos del término. Y debido a que se pueden complementar los recursos con los que se cuenta y a la vez obtener las observaciones necesarias para el desarrollo de este proyecto; todo esto es factible sin afectar la integridad del paciente o el área operativa de la Unidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

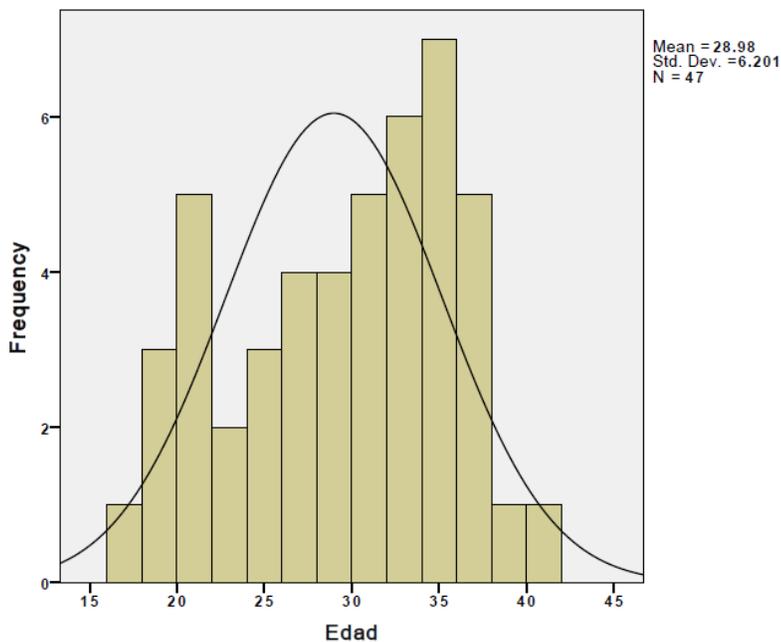
Se realizaron estadísticas descriptivas, reportándose medias y desviación estándar y medianas para variables numéricas, y porcentajes para variables categóricas. Para evaluar diferencias en concentraciones de IL-6 entre pacientes con y sin diagnósticos corioamnioitis por histología, y fusinitis se realizaron pruebas de U de Mann Whitney. Para evaluar diferencias en IL-6 y el estadio de corioamnioitis entre las tres categorías de este estudio se realizó una prueba de Kruskal Wallis. Se evaluaron diferencias en IL-6 entre pacientes con y sin sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, sepsis y muerte perinatal. Posteriormente se realizaron arboles de decisión del tipo CRT (Classification and regression trees) para evaluar cuales variables (corioamnioitis por histología, estadio de corioamnioitis o fusinitis) predicen IL-6 en la madre. Se realizaron dos regresiones logísticas binarias para evaluar si las concentraciones de IL-6 pueden determinar predicción a grupo en pacientes con funisitis y diagnostico histopatológico de corioamnioitis.

Las curvas ROC se utilizaron para evaluar el área bajo la curva de la IL-6 en el diagnóstico de corioamnioitis por histología, fusinitis y el desarrollo de sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, sepsis y muerte perinatal. Cuando el área bajo la curva fue significativa se estableció el punto de corte que tuviera mayor especificidad y sensibilidad para predecir la variable de resultado. Utilizando tablas de contingencia, se calcularon cuantas pacientes con ese punto de corte de IL-6 fueron clasificadas como positivas y negativas para la variable de resultado. Finalmente se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo para el punto de corte escogido para cada variable de resultado.

Para los análisis estadísticos se usó la versión 22 del software SPSS de IBM (Armonk, NY, USA). Para la evaluación de los puntos de corte de IL-6 como prueba diagnóstica se utilizó el software Medcalc.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 47 pacientes embarazadas con diagnóstico de RPM, la media de edad fue de 28.9 años ($DE \pm 6.20$), de un rango de 17 a 40 años de edad. En base a su paridad y antecedentes gineco-obstétricos, gestas con una media de 2.0 ($DE \pm 1.327$). Cursando con embarazo pre término con una media de edad gestacional 30.7 ($DE \pm 275$). (**Gráficas 1, 2, 3 y Tabla 1: Características generales de la población**).

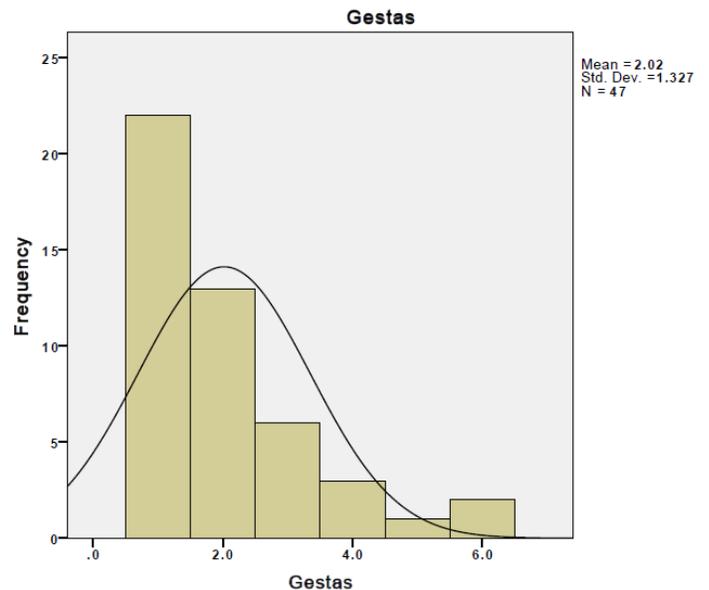


Gráfica 1: Descripción demográfica de la muestra de estudio por edad.

La media de edad fue de 28.9 años ($DE \pm 6.20$), de un rango de 17 a 40 años de edad.

Gráfica 2: Descripción demográfica de la muestra de estudio por antecedentes gineco-obstétricos y paridad.

Gestas con una media de 2.0 ($DE \pm 1.32$)
Partos media de 0.57 ($DE \pm 1.098$)
Abortos media 0.23 ($DE \pm 0.56$)
Cesáreas media 0.30 ($DE \pm 0.46$)



La población de estudio cuenta con los siguientes factores de riesgo identificables (**Tabla 2**), control prenatal en la mayoría (n=44) 93.6%, con diagnóstico de infecciones genitourinarias durante el embarazo (n=29) 61.7%, siendo la principal la infección del tracto urinario (n=22) 46.8%, en comparación con la cervicovaginitis (n=15) 31.9%. La mayor parte de la muestra (n= 39) 83%, se realizó en población sana.

Factores de riesgo	Infección genitourinaria N (%)		Control prenatal		Co-morbilidades maternas		Total 47 (100%)
	IVU	Cervico-vaginitis	Si	No	Si	No	
Frecuencia	22	15	44	3	8	39	N = 47
Porcentaje	46.8%	31.9%	93.6%	6.3%	17%	83%	100%

Tabla 2: Características Demográficas de la población y factores de Riesgo asociados.

La comorbilidad maternas más frecuentemente asociada en pacientes con RPM fue DM2 en el 8.5% de los casos en nuestra población de estudio.

COMORBILIDADES MATERNAS	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE %
NINGUNA	39	83%,
DM2	4	8.5%,
HIPOTIROIDISMO	2	4.3%,
HASC Y DM2	2	4.3%.
TOTAL	47	100%

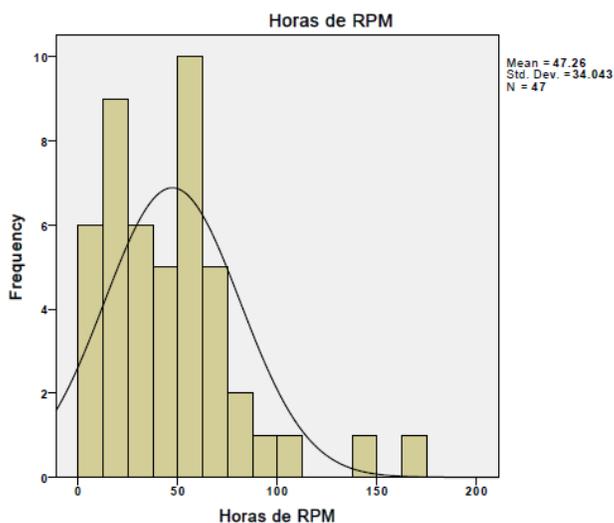
En la Tabla 2. Se Muestran las comorbilidades maternas asociadas.

El diagnóstico de RPM se realizó por medio especuloscopia (n=46) 97.9%, y contando con cristalografía positiva (n=6) 12.8%. De las cuales presentaron criterios clínicos y/o bioquímicos de corioamnioitis durante su estancia intrahospitalaria (n=18) 38.3%. Sin embargo, en el estudio histopatológico de la placenta se obtuvieron (n=31) 66 % con diagnóstico de corioamnioitis histológica, en su mayoría (n=13) 27.7% con estadio 2, y con presencia de funisitis en (n=21) 44.7% de los casos.

En la **Tabla 3**. Se muestra la relación en los hallazgos clínicos e histopatológicos para el diagnóstico de corioamnioitis en nuestra población de estudio.

CORIOAMNIOITIS	CRITERIOS CLINICOS Y/O BIOQUIMICOS		CORIOAMNIOITIS HISTOLOGICA.	
	SI	NO	SI	NO
FRECUENCIA	18	29	31	16
PORCENTAJE	38.3%	61.7%	66%	34%

La mayoría de las paciente fueron candidatas a manejo conservador (n=29) 61.7%., para completar EMP (n=42) 89.4% e incluso latencia de éste (n=27) 57.4%. En todas las pacientes se dio manejo con antibioticoterapia con cefalosporina de tercera generación (n=34. 6) 76.6. , y como agente de segunda elección amino glucósido como terapia combinada. (n=38) 80.9 %. Ya que la ruptura fue de larga evolución en la mayoría de los casos con una media de 47.26 (DE \pm 34.04) horas, por lo que la terapia combinada fue la de elección.



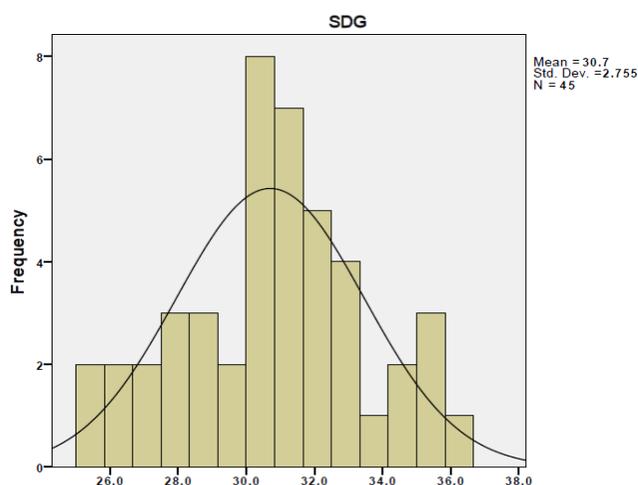
Gráfica 3: Descripción demográfica de la muestra de estudio por horas de ruptura de membranas

La ruptura de membranas fue en promedio 47.26 (DE \pm 34.04) horas, por lo que el tratamiento con antibioticoterapia combinada con cefalosporina de tercera generación con amino glucósido fue la de elección.

Las complicaciones perinatales se presentaron en el (n=34) 72.3%, siendo las más representativas relacionadas a corioamnioitis, neumonía (n=13) 27.7%, sepsis (n=18) 38.3%, y muerte perinatal (n=6) 12.8% e inherente a la prematuridad SDR (n=30) 63.8%, me ya que la media de edad gestacional fue de 31 semanas de gestación (DE ± 2.75)

Gráfica 4: Descripción demográfica de la muestra de semanas de embarazo para edad gestacional

La media de edad gestacional fue de 30.7 SDG (DE ± 2.75), por lo que se presentaron complicaciones perinatales inherentes a la prematuridad como SDR en el 63.8% de los casos.

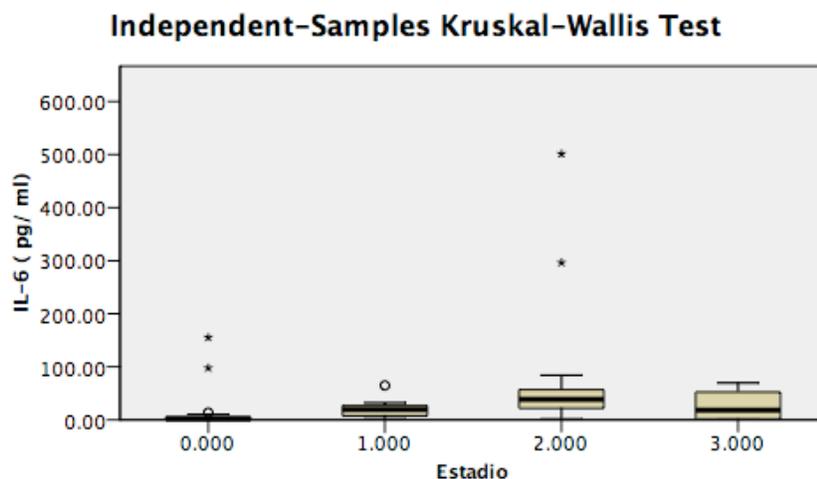


RELACION ENTRE LOS NIVELES DE INTERLEUCINA Y LOS ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS DE PLACENTA.

Las pruebas de U de Mann Whitney que se realizaron para evaluar diferencias en concentraciones de IL-6 entre pacientes con y sin diagnósticos corioamnioitis por histología y fusinitis mostraron que en pacientes con diagnostico histopatológico de corioamnioitis hay una mayor concentración de IL-6, U Mann Whitney (47)=377, p=0.003. De la misma manera, los pacientes con fusinitis tuvieron una mayor concentración de IL-6, U Mann Whitney (47)=418, p=0.001

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
0.000-3.000	-7.562	6.931	-1.091	.275	1.000
0.000-1.000	-8.903	4.856	-1.833	.067	.400
0.000-2.000	-14.889	4.630	-3.216	.001	.008
3.000-1.000	1.341	7.239	.185	.853	1.000
3.000-2.000	7.327	7.089	1.034	.301	1.000
1.000-2.000	-5.986	5.079	-1.178	.239	1.000

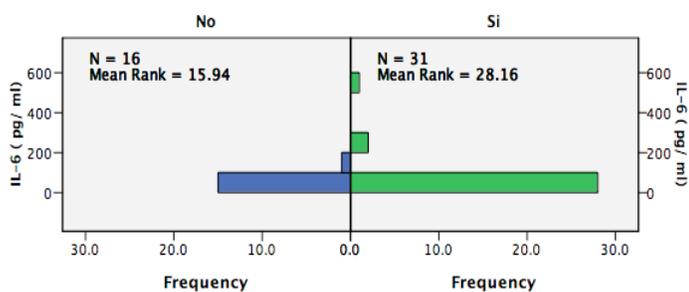
La prueba de Kruskal Wallis mostró diferencias significativas en IL-6 y los diferentes estadios de corioamnionitis. Habiendo significativamente mayor IL-6 en el estadio 2 comparando con aquellas mujeres con estadio 0 (sin corioamnionitis por patología).



Los árboles CRT (Classification and regression trees) para evaluar cuales variables (corioamnionitis por histología, estadio de corioamnionitis o fusinitis) predicen IL-6 en la madre mostraron que la variable interactuando con los niveles de IL-6 de manera más relevante fue la presencia de Fusinitis, encontrando una media de 75 ± 121 en aquellas mujeres con fusinitis y una media de 17.16 ± 34.7 en aquellas mujeres sin este diagnóstico

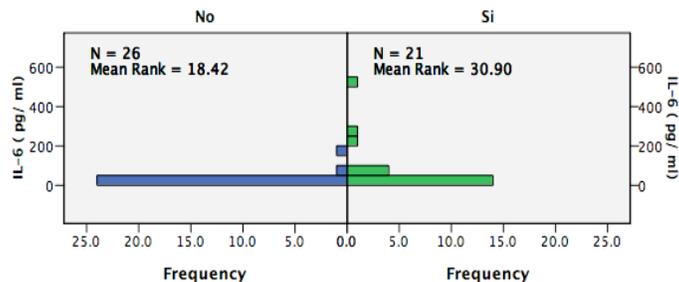
Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Corioamnionitis Histologica



Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Fusinitis



Los modelos de regresión logística que evaluaron si los niveles de IL-6 pueden predecir diagnóstico histopatológico de corioamnionitis o de fusinitis encontraron que IL-6 únicamente predice membresía a grupo en el diagnóstico de fusinitis, con un tamaño de efecto pequeño. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

IL-6	B	p	RM	IC 95%
CORIOAMNIOITIS	0.040	0.064	1.041	0.998,1.086
FUSINITIS	0.36	0.036	1.036	1.004,1.070

Tabla 4: Niveles de IL-6 como predictor de corioamnionitis y fusinitis.

NIVELES DE INTERLEUCINA Y LOS RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

Las pruebas de U de Mann Whitney no mostraron diferencias significativas en los valores de IL-6 entre pacientes con y sin complicaciones, con SDR, neumonía, SRIS, sepsis, y muerte perinatal ($p= 0.730, 0.63, 0.694, 0.241, 0.205, 0.563$, respectivamente). De acuerdo a los árboles CRT (Classification and regression trees) que se realizaron, ninguna variable de desenlace perinatal (SRD, neumonía, sepsis, y muerte perinatal) predijeron de manera relevante la IL-6 en la madre.

PUNTO DE CORTE DE NIVELES DE INTERLEUCINA Y RESULTADOS PERINATALES.

Se realizaron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva (ABC) de la IL-6 como prueba diagnóstica para el desarrollo complicaciones perinatales, de sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, SIRS, sepsis y muerte perinatal en las mujeres estudiadas. Sin embargo, en todos los casos el ABC no fue significativo. Los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

IL-6	ABC	p	IC 95%
Complicaciones	0.468	0.739	0.288,0.649
SRD	0.459	0.642	0.283,0.635
Neumonía	0.536	0.704	0.350,0.722
SIRS	0.403	0.257	0.238,0.568
Sepsis	0.393	0.220	0.224,0.561
Muerte	0.518	0.871	0.296,0.739

Tabla 5. Niveles de IL-6 como prueba diagnóstica de complicaciones perinatales.

PUNTO DE CORTE DE NIVELES DE INTERLEUCINA Y LAS ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS

Se realizaron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva (ABC) de la IL-6 como prueba diagnóstica para la presencia de diagnóstico histopatológico de corioamniotitis y para fusinitis. Los resultados se muestran en la **Tabla 6.**

IL-6	ABC	p	IC 95%
CORIOAMNIOITIS	0.760	0.004	0.603,0.917
FUSINITIS	0.766	0.002	0.624,0.908

Tabla 5. Niveles de IL-6 como prueba diagnóstica para corioamniotitis y funisitis.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA -6, EN SANGRE MATERNA PARA DETECTAR INFECCIÓN INTRAUTERINA EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y CORIOAMNIOITIS HISTOLÓGICA

Para las dos variables (corioamniotitis y fusinitis) que tuvieron un área bajo la curva significativa se escogió el punto de corte que tuvo mayor especificidad y sensibilidad para predecir la variable de resultado:

En el caso de corioamniotitis fue de 2.39 con un 77% de sensibilidad y 75% de especificidad según la curva ROC; para el diagnóstico de fusinitis fue de 4.51 con una sensibilidad de 81% y una especificidad del 61.5%.

Se crearon nuevas variables de IL-6 con estos puntos de corte y utilizando tablas de contingencia, se calcularon cuantas pacientes con ese punto de corte de IL-6 fueron clasificadas como positivas y negativas para la variable de resultado. Finalmente se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo para el punto de corte escogido para cada variable de resultado.

Con un punto de corte de 2.9 de IL-6 pg/ml para diagnóstico de corioamnioitis se obtuvo una sensibilidad del 66.67% (IC95%= 49.03-81.44), una especificidad del 63.64% (IC95%= 30.79-89.07), un VPP de 85.71%, VPN de 36.84%.

Con un punto de corte de 4.51 de IL-6 pg/ml para diagnóstico de fusinits se obtuvo una sensibilidad del 80.95% (IC95%= 58.09-94.55), una especificidad del 61.54% (IC95%= 40.57-79.77), un VPP de 62.96%, VPN de 80%

Las curvas ROC no fueron significativas y las áreas bajo la curva fueron muy bajas para determinar la sensibilidad y especificidad de las concentraciones de Interleucina -6 en sangre materna en relación con los resultados perinatales adversos (sepsis y muerte perinatal).

DISCUSION

La Ruptura prematura de membranas (RPM) ocurre en 2 a 3.5% de los embarazos pre termino, y se asocia a corioamnioitis hasta en el 27% de los casos, representando un incremento significativo en la morbimortalidad perinatal. La interleucina 6 (IL-6), de interés particular en este estudio, es una citosina pro inflamatoria, la cual regula las concentraciones de la mayoría de las proteínas implicadas en los mecanismos patogénicos en pacientes con parto pre término asociado a infección. Su determinación en pruebas invasivas (líquido amniótico y sangre fetal) ha demostrado estar asociada a síndrome de respuesta inflamatoria fetal, sepsis neonatal, y parto pre término.

La determinación de niveles séricos maternos de interleucina-6 es un marcador no invasivo que ha demostrado elevarse en pacientes con ruptura prematura de membranas.^{28, 33, 34} Además, es una prueba sencilla, no invasiva y costo efectivo, que evidencia inflamación intra amniótica. De acuerdo con la literatura, La elevación de las concentraciones de interleucina -6, en sangre materna ≥ 8 pg/ ml tiene una sensibilidad 81% y una especificidad de 99%, así como un valor predictivo positivo del 96% y un valor predictivo negativo 95% para detectar infección intrauterina en pacientes con ruptura prematura de membranas y corioamnioitis histológica.^{35,36,37} En este estudio se demostró que en pacientes con diagnostico histopatológico de corioamnioitis hay una mayor concentración de IL-6 sérica materna, Con un punto de corte de IL-6 pg/ml sérica de 2.9 de IL-6 pg/ml para diagnóstico de corioamnioitis, con VPP de 85.71%, VPN de 36.84%. Teniendo una sensibilidad de sensibilidad 77% sensibilidad y especificidad 75%. Hasta el momento la determinación de PCR en sangre materna, ha sido el marcador no invasivo, más específico para detectar infección temprana neonatal, con una sensibilidad comprendida entre el 56 y el 86% y una especificidad que oscila entre el 55 y el 82% para el diagnóstico de corioamnionitis., sin embargo sus valores predictivos para ambos son bajos. Los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) sérica materna de 4.51 pg/ml para diagnóstico de fusinitis se obtuvieron una sensibilidad del 80.95% y una especificidad del 61.54%, con un VPP de 62.96%, VPN de 80%, con lo que podemos argumentar que la IL-6 es una prueba más fiable para predecir funistis en pacientes con RPM e infección intra amniótica. Aunque en este estudio los modelos de regresión logística que evaluaron si los niveles de IL-6 pueden predecir diagnostico histopatológico de corioamnioitis, únicamente con un tamaño de efecto pequeño, pero esto puede ser influenciado por el tamaño de la muestra.

En cuanto a las complicaciones perinatales, en nuestro estudio la determinación sérica materna de la IL-6 como prueba diagnóstica para el desarrollo complicaciones perinatales, de sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, SIRS, y muerte perinatal en las mujeres no fue significativo para determinar resultados adversos neonatales. De acuerdo a la literatura citada, en general se ha demostrado que los niveles de IL-6 en sangre del cordón umbilical⁸ y a menor edad gestacional, se correlaciona con morbimortalidad neonatal.^{29, 30, 31,32} Sin embargo, la determinación sérica materna de la elevación de estas citocinas no demostró ser significativo, como prueba diagnóstica para efectos adversos neonatales

CONCLUSIONES

Con los datos obtenidos en este estudio se concluye:

1. La determinación sérica de los niveles de IL-6 en pacientes con RPM pretérmino es un marcador útil no invasivo para diagnóstico de infección intra amniótica y corioamnioitis.
2. En pacientes con diagnostico histopatológico de corioamnioitis hay una mayor concentración de IL-6 sérica materna.
3. Los niveles séricos maternos de IL-6 2.9 pg/ml en pacientes con RPM pretérmino son útiles para el diagnóstico de corioamnioitis histológica.
4. La (IL-6) sérica materna con un punto de corte de 4.51 pg/ml para diagnóstico de fusinitis, es más sensible y específico para detectar funistis que la determinación sérica de PCR.
5. La determinación sérica materna de la IL-6 no fue significativa como prueba diagnóstica para resultados adversos neonatales. (sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, SIRS, y muerte perinatal).

Con estos resultados se concluye que la determinación sérica materna de la IL-6 en pacientes con RPM pretérmino debería de ser llevada a la práctica para el diagnóstico temprano de infección intra amniótica y corioamnioitis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin, Premature Rupture of Membranes. *Obstet & Gynecol.* 2016; 127 (1): e39-e44.
2. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention principles. *CLin Obstet Gynecolo* 2011; 54: 307-312.
3. Saavedra, P.G, Vásquez G.M, González, L.A. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *IATREIA.* 2011; 24(2): 157-166.
4. Cobo T, Tsiartas P, Kacerovsky M. Maternal inflammatory response to microbial invasion of the amniotic cavity: analyses of multiple proteins in the maternal serum. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2013; 92 (1): 61–68.
5. Ahued Ahued, J. R. *Ginecología y obstetricia aplicadas* 2ª ed. México, D.F; Manual Moderno; p. 383-385
6. van Teeffelen AS, Van Der Heijden J, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Opmeer B, et al. Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 495–9.
7. Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(5):1254.
8. Martius E; Eschenbach A. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection chorioamnionitis and prematurity. *Arch Gynecol Obstet* 2010: 1-13
9. Combs C.A, Gravett M., Garite J.T, Hickok E.D, Lapidus J, Porreco R.,et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:125.e1-15.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist; Premature Rupture of membranes; Number 139, October 2013.
11. Lisa M ,MD, Joseph A , Douglas R, MD , Grant S Kim, MD .Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. En *UpToDate, Post TWX (Ed), Up ToDate, Waltham, MA.* [Actualizado en 2014, May 22; consultado en 2015, Jun]. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22

12. Morven S Edwards, MD. Leonard E Weisman, Sheldon L Kaplan, Carrie Armsby. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. En UpToDate, Post TWX (Ed), Up ToDate, Waltham, MA. [Actualizado en 2015, Jun 24; consultado en 2015, Jun]. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22
13. Patel K, Shauna WF, Apuzzio J. Does histologic chorioamnionitis in patients with preterm rupture of membranes depend on group B streptococcus status? *Obstet % Gynecol.* 2015, 125 (Sup. 1): 43s.
14. Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, et al. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(25):325
15. Kuypers E; Ophelders D. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: Lessons from experimental ovine models. *Early Human Development* .2012; Elsevier Ireland Ltd: 931–936.
16. Hofer N, Kothari R, Morris N. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2013; (209):542
17. Gyamfi-Bannerman G, Moeun S. Preterm premature rupture of membranes and the rate of neonatal sepsis after two courses of antenatal corticosteroids. *Obstet & Gynecol*, 2014; 124 (5): 999-1003.
18. Chaur-Dong H, Pavlik JA, Jian-Hwa W. Interleukin-18 and Fas/Fas ligand system in preterm labor with intraamniotic infection. *Obstet & Gynecol.* 2002, 99 (4): 18 s.
19. Romero R, Chaemsaihong P, Korzeniewski, S.J, Tarca L.A, Bhatti G, Zhonghui Xu et al. Clinical chorioamnionitis at term II: the intra-amniotic inflammatory response. *Journal of Perinatal Medicine.* May 2015.
20. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 213 (4): S53-69.
21. García-de la Torre JA, Delgado-Rosas A, González-Cantú G. “Histologic chorioamnionitis prevalence in patients with premature rupture membranes “*Ginecol Obstet Mex* 2014; 82 (12):791-795
22. Myntti T, Rahkonen L, Tikkanen M. Vaginally obtained amniotic fluid samples in the diagnostic of subclinical chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95 (2): 233-237.

23. Chan-Wook Park A, Chul Moon K. The Involvement of Human Amnion in Histologic Chorioamnionitis is an Indicator that a Fetal and an Intra-Amniotic Inflammatory Response is more likely and Severe: Clinical Implications. *Placenta*. 2008; 30 (2009): 56–61.
24. Popowski. T, Goffinet.F, Maillard.F, Schmitz.T, Sandrine.L , Gilles .K. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study.. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011, 11:26
25. D. Abehsera Davó , R. Alcedo Olea , G. Vegas García de Yébenes , M. Sancha Naranjo , F. Magdaleno Dans , A. González González, et al. Corioamnionitis subclínica: un reto diagnóstico. A propósito de un caso. *Clin Invest Gin Obst*. 2013;42.(03):72-76
26. Lee SY, Leung CW. Histological chorioamnionitis – implication for bacterial colonization, laboratory markers of infections, and early onset sepsis in very-low-birth-weight neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (4): 364-368.
27. Tita N, Andrews WW. “Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis” *Clin Perinatol*. 2010; 37(2): 339–354.
28. Prinsa RB, Gomez-Lopez N. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *Journal of Reproductive Immunology*; 2012; 95(1-2):1-14
29. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (3): 349-359.
30. Zhang W¹, Wang L, Zhao Y, Kang. J. “Changes in cytokine (IL-8, IL-6 and TNF-alpha) levels in the amniotic fluid and maternal serum in patients with premature rupture of the membranes”. *Gynecol* 2014; 210(125):1-15.
31. Bhandari V. Effective Biomarkers for diagnostic of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3 (3): 234-245.
32. Romero R¹, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, Edberg S. The value and limitations of the gram stain examination in the diagnosis of the intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159(1):114-9.
33. Lee SY¹, Buhimschi IA, Dulay AT, Ali UA, Zhao G, Abdel-Razeq SS, Bahtiyar MO, Thung SF, Funai EF, Buhimschi CS. Interleukin-6 *trans*-signaling system in intraamniotic inflammation, preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol*. 2011; 186(5):3226-36.

34. Seo K, McGregor JA, French JJ. Preterm Birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. Obstet Gynecol. 1992 Jan; 79(1):75-80.
35. Murtha AP, Greig PC. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175 (4 Pt 1): 966-9.
36. Chau A, Markley JC, Jaung J. Cytokines in the perinatal period. Int J Obstet Anesth 2016; 5: S0959-289.
37. Simpson J.R, Hammacher A, Smith K.D, Jacqueline M. Matthews¹ and Larry D. Ward. Interleukin-6: Structure-function relationships. Protein Science. 1997; [6\(5\)](#): 929–955.
38. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2013.
39. Chan-Wook Park A, Chul Moon K. The Involvement of Human Amnion in Histologic Chorioamnionitis is an Indicator that a Fetal and an Intra-Amniotic Inflammatory Response is more likely and Severe: Clinical Implications. Placenta. 2008; 30 (2009): 56–61
40. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Ruptura de membranas pretérmino en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2010.
41. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2013.

