



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
LUIS CASTELAZO AYALA.**

**SIGNIFICANCIA CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN DE
INTERLEUCINA-6 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES
CON RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO CON MEMBRANAS
INTACTAS.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA

DR. VICTOR MANUEL CORAL LOPEZ

TUTOR DE LA TESIS.

DR. EN C. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA.

MEXICO D.F FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

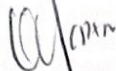
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No 4
LUIS CASTELAZO AYALA.

SIGNIFICANCIA CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA-6 EN
LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO CON
MEMBRANAS INTACTAS.



Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director.

UMAE Hospital Luis Castelazo Ayala.



Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e investigación en salud.

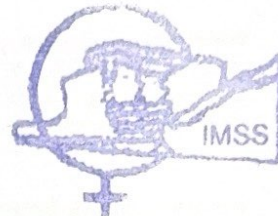
UMAE Hospital Luis Castelazo Ayala.



Dr. En C. Alfredo Leños Miranda

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.

UMAE Hospital Luis Castelazo Ayala.



BIBLIOTECA

IGO LUIS CASTELAZO AYALA
IMSS

AGRADECIMIENTOS:

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mi esposa e hijo.

Dra. Priscila Cruz Flores: Por tu sonrisa que calma mi cansancio, por tus brazos que me consuelan cuando siento que todo va mal, te agradezco mi amor. Eres la mejor esposa que hay y si tuviera que elegirte nuevamente lo haría mil veces. Estaré agradecido eternamente contigo, amor de mi vida y compañera de vida. Te amo vida mía, porque eres mi amor, mi cómplice y todo, y en la calle codo a codo, somos mucho más que dos.

Diego Leonel Coral Cruz: Desde que supe que venias al mundo empecé a entender muchas cosas, a conocer que el amor no tiene fin, contigo llegué la madurez y comprendí que no hay mejor premio que la vida me haya dado, ustedes son mi máxima inspiración, esto es gracias a ustedes. Los amo infinitamente.

A mi madre: Sra. María Crusita López Osorno: Cuando no tenía a quien acudir, sabía que podía contar contigo. Cuando todos los caminos se cerraban, tu puerta siempre estuvo abierta. Y cuando todo se ponía difícil ahí estabas tú a mi lado diciéndome que todo saldría bien. Gracias Mamá por todo lo que hiciste y por todo lo que serias capaz de hacer si te lo hubiera pedido. Sin ti no sería quien soy actualmente. Todo te lo debo a ti.

A mi Padre: Dr. Víctor Manuel Coral Alvarado: Gracias por despertar en mí esa inquietud por conocer el arte de la medicina. Gracias Papá por creer en mí desde el inicio. Gracias por ser un buen padre y un gran amigo, y por haber sabido aconsejarme como ambos, porque gracias a eso siempre supe que podía contar contigo, cuenta conmigo también papá, porque ahora me toca cuidarte y transmitirte el mismo amor que me has dado durante toda tu vida.

A mis hermanos: Los buenos momentos son más agradables, siempre que los podamos compartir entre hermanos tal y como lo hemos hecho desde la infancia, iría hasta el fin del mundo por el bienestar de cada uno de ustedes. Gracias hermanos por nunca haberme dejado caer. Los amo.

Sra. Irma Andrea Flores García: mi querida suegra y amiga, sin duda no pude haberlo logrado sin usted, por el amor y apoyo ilimitado que nos brinda en esta etapa, estaré eternamente agradecido con usted.

Dr. Felipe Cruz Vega. Mi camino apenas comienza y usted es un ejemplo de hacia donde quiero dirigir mis pasos. Gracias por ser un gran suegro, un sabio consejero y un gran amigo. Muchas gracias por todo el apoyo que nos ha brindado para poder hacer posible este gran logro.

A mis sobrinos. Un sobrino es el mejor regalo que te puede dar un hermano. Los amo.

Dr. Alfredo Leños Miranda. Maestro en toda la extensión de la palabra. Ha sido un privilegio haber podido contar con su ayuda y un honor encontrarse en el camino a gente tan brillante como usted. Gracias por su paciencia y apoyo.

Inova Campos Galicia. Gracias por sus consejos y sobre todo por la amistad que me ha brindado.

A mis profesores del servicio de Medicina Materno Fetal, en especial a la Dra. Olivia Sánchez Rodríguez por siempre estar al pendiente de nuestra enseñanza. Sin duda llevare conmigo todas sus enseñanzas a lo largo de mi vida, la grandeza de este hospital es gracias a gente como ustedes.

Rita Elia López Loria, Mario Daniel Aguilar López, Francisco Javier López Osorno. Un beso al cielo desde donde seguramente siguen mis pasos.

Francisco Méndez Aguilar y Gabriela Enríquez Méndez, compañeros de generación ¡Lo logramos!

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"

TITULO.

SIGNIFICANCIA CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA-6 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO CON MEMBRANAS INTACTAS.

PRESENTA:

DR VICTOR MANUEL CORAL LOPEZ

ASESOR DE TESIS

DR ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

Índice

I.	Resumen.....	6
II.	Antecedentes.....	7
III.	Justificación y Planteamiento del problema.....	11
IV.	Objetivos.....	12
V.	Hipótesis.....	13
VI.	Pacientes, material y métodos.....	13
VII.	Resultados.....	20
VIII.	Discusión.....	25
IX.	Conclusión.....	27
X.	Bibliografía.....	28
XI.	Anexos.....	31

Resumen estructurado

Título. Significancia clínica de la concentración de interleucina-6 en líquido amniótico en pacientes con riesgo de parto pretérmino con membranas intactas.

Antecedentes. La infección y la inflamación intra-amniótica (IIA) son causas bien reconocidas de parto pretérmino (PP) con membranas intactas. La IIA definida por la concentración de IL-6 en líquido amniótico (LA) se asocia al riesgo de PP, latencias cortas al parto y complicaciones perinatales. Sin embargo, no existe un consenso en la definición de IIA en base a la IL-6.

Objetivo. Determinar la asociación entre la concentración de IL-6 en LA y el riesgo de PP a los 14 días y antes de las 37 SDG en pacientes con amenaza de PP con membranas intactas.

Métodos y Pacientes. Bajo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte se evaluaron a 96 mujeres con embarazos únicos. La medición de IL-6 en LA obtenido mediante amniocentesis se realizó por ELISA.

Resultados. Las pacientes con concentraciones de IL-6 en el cuartil más alto tuvieron significativamente más riesgo de PP a los 14 días y antes de las 37 SDG (RM ≥ 5.3) y mayor frecuencias de complicaciones perinatales. Las pacientes con concentraciones de IL-6 en el cuartil más alto (≥ 873.3 pg/mL) tuvieron significativamente una latencia más corta al parto ($p < 0.001$). La concentración de IL-6 en LA fue la variable más importante en el riesgo de PP y el tiempo de latencia al parto.

Conclusiones. La concentración de IL-6 en LA es un marcador adecuado para evaluar el riesgo y la ocurrencia de PP y complicaciones perinatales en mujeres con amenaza de PP y membranas intactas.

Palabras clave: Parto pretérmino; Interleucina 6; inflamación intra-amniótica.

Antecedentes

La amenaza de parto pretérmino (APP) se define clásicamente como la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22.0 hasta las 36.6 semanas de gestación (SDG). No obstante, estos parámetros presentan una baja sensibilidad y especificidad para predecir el parto pretérmino (PP). En la mayoría de casos en los que la paciente ingresa con el diagnóstico clásico de APP, el riesgo real de desencadenar el PP es muy bajo (20-30%) y acontece aproximadamente en el 12.7% de todos los nacimientos (1). La frecuencia de PP se ha incrementado en las dos últimas décadas y existen tres factores principales responsables de este aumento en la frecuencia de PP: 1) El dramático incremento en los embarazos múltiples, como consecuencia de las técnicas de fertilización asistida, 2) Los cambios en la conducta obstétrica entre las 34 y 36 SDG (inducción del parto en la ruptura prematura de membranas) y 3) El aumento en las intervenciones obstétricas a edades tempranas de la gestación (2).

En la mayor parte de los casos existe una correspondencia entre el peso y las semanas de gestación, por lo que la mayoría de los productos con bajo peso son pretérminos y por ello no es infrecuente utilizar indistintamente ambos indicadores para valorar la madurez fetal; no obstante, hay que tener en cuenta que no siempre hay un paralelismo entre cronología y peso. El PP se subdivide en 4 grupos en función de la edad gestacional en que ocurre (3,4):

- Pretérmino tardío: entre las 34 y las 36.6 SDG.
- Pretérmino moderado: entre las 32 y las 34 SDG.
- Muy pretérmino: entre las 32 y las 28 SDG.
- Pretérmino extremo: por debajo de las 28 SDG.

La invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) está presente en el 10–60% de las pacientes con PP y membranas intactas y en el 30% de los pacientes con PP y ruptura prematura de membranas (RPM) (5). La infección en forma de corioamnionitis subclínica ocupa una causa importante conocida de la APP desde hace décadas, sin embargo su diagnóstico representa un reto en la actualidad. Mientras no sea posible tratar directamente la causa de la APP, el tratamiento será únicamente sintomático del síndrome y no será posible la resolución del cuadro. Un tema de la perinatología moderna es la inflamación intrauterina y como ésta es capaz de ocasionar daño a diferentes órganos fetales previo al nacimiento (5)

Epidemiología del parto pretérmino.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año nacen aproximadamente 15 millones de productos pretérmino, lo que representa el 9.6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Cada año mueren más de un millón de bebés prematuros debido a complicaciones en el parto. El nacimiento prematuro es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos (durante las primeras cuatro semanas de vida) y la segunda causa de muerte entre los niños menores de cinco años, después de la neumonía. Tres cuartas partes de esas muertes podrían evitarse con intervenciones actuales, eficaces y poco onerosas, incluso sin necesidad de recurrir a servicios de cuidados intensivos. De acuerdo a la OMS, en 184 países estudiados la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos vivos. El 60% de los PP se concentran en África y

Asia, mientras que en Europa ocurren en alrededor del 6.2% de los nacimientos. La tasa de PP ha aumentado del 10.6 % desde 1990 hasta % al 11.5 % en el 2012, fundamentalmente a expensas de pretérminos tardíos (34 a 37 semanas) (6)

El número de PP está aumentando en los países desarrollados debido a la alta incidencia de embarazos múltiples asociados a las técnicas de reproducción asistida y al aumento del PP iatrogénico alentado por las mejoras en la atención neonatal y las mejoras en la mortalidad neonatal. Más de un tercio de los nacimientos pretérmino se producen por indicación médica. En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años, sin embargo existen regiones del país con elevada morbilidad y mortalidad materno-infantil, congruente con el perfil epidemiológico de la marginación y el rezago en las condiciones de salud, como lo demuestra un estudio de casos y controles realizado en el Hospital General de Comitán, Chiapas, durante el año 1999, en el que se demostró una relación significativa entre la prematuridad con bajo peso para la edad gestacional y la mortalidad perinatal (RM 9.2, IC 95% 4.4-19.2) en comparación con los nacidos a término (7,8).

Fisiopatología del parto pretérmino.

La evidencia clínica y de laboratorio sugiere que una serie de procesos patológicos pueden conducir a una vía final común, que es el PP. Los procesos principales son:

- 1.- Activación prematura ya sea en la madre o en el feto del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS).
- 2.- Respuesta inflamatoria exagerada/infección.
- 3.- Hemorragia decidual.
- 4.- Distensión uterina patológica.

Estos procesos desencadenan acortamiento cervical e incluso inician mucho antes de la sintomatología del parto pretérmino o la RPM (9).

Infección intraamniótica

La infección intraamniótica (IIA) es la infección del líquido amniótico (LA), membranas, placenta y/o decidua. Otros términos han sido utilizados para definir esta situación como corioamnionitis, amnioitis o infección del LA. Basado en la presencia o ausencia de signos y síntomas, la IIA se puede subdividir en infección clínica o subclínica y/o corioamnionitis histológica. Está asociada en un 20-40% con sépsis neonatal temprana y neumonía. Además existen investigaciones recientes que han sugerido que la respuesta fetal exagerada en los casos de IIA está asociada a daño cerebral y por lo tanto a parálisis cerebral infantil (10).

La IIA usualmente es el resultado de la migración de la flora cervicovaginal a través del canal cervical la cual es capaz de infectar a las membranas fetales, placenta, LA y al feto. La RPM puede facilitar este proceso.

Se identifican cuatro vías de entrada a través de las cuales se puede producir la IIA.

1. Vía ascendente (desde la vagina): la más frecuente.
2. Vía hematogena: en madres con bacteriemia.
3. Vía retrograda: desde la cavidad peritoneal a través de los anexos.
4. Vía directa: a través de inoculación directa mediante pruebas invasivas (menos del 1%).

Sin lugar a dudas es la vía ascendente la que juega un papel primordial, siendo los otros tres mecanismos mucho más infrecuentes (11,12).

Factores de riesgo para IIA.

Se han asociado múltiples factores de riesgo para la IIA, incluyendo el trabajo de parto prolongado, RPM, múltiples tactos vaginales, nuliparidad, antecedente de IIA previa, presencia de gérmenes patógenos en el tracto genitourinario, el uso de alcohol y el tabaco. Cohen C et al. en un estudio retrospectivo entre el año 1989 y 2008 estudiaron a una población en la cual se había documentado en la primera gestación IIA y encontró que las pacientes que presentaron corioamnionitis en una gestación previa tienen hasta 3.43 veces más riesgo de presentar una IIA en la segunda gestación (13)

Microbiología.

La IIA generalmente es polimicrobiana, los cultivos de LA en gestaciones complicadas revela múltiples organismos sobre todo de flora intestinal y vaginal. Dos tercios de las mujeres con IIA tienen al menos dos especímenes en el cultivo de LA. Independientemente de la edad gestacional, los gérmenes genitales (principalmente *mycoplasma* y *ureaplasma*) son los más comúnmente aislados. Los gérmenes anaerobios (incluyendo *Gardnerella vaginalis*), *enterococos* Gram negativos y *estreptococo* del grupo B son otros gérmenes aislados de manera frecuente. En la tabla I se muestran los principales agentes causales de IIA (14)

Tabla I: Porcentaje de organismos aislados en cultivo de líquido amniótico.

<i>Streptococo</i> del grupo B	15%
<i>Escherichia coli</i>	8.2 %
<i>Enterococo</i>	5.5%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	25%
<i>Peptoestreptococo sp</i>	9.5%
<i>Bacteroides bivius</i>	29.5%
<i>Fusobacterium sp.</i>	5.5%
<i>Bacteroides fragilis</i>	3.5%
<i>Anaerobios Gram negativos</i>	38%
<i>Mycoplasma hominis</i>	30%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	47%

Diagnostico de Parto pretérmino.

Los síntomas del PP no son objetivos y la exploración física del cérvix es subjetiva e inexacta para esta entidad nosológica. La exploración física tiene una reproducibilidad limitada entre los examinadores, especialmente cuando los cambios no son pronunciados. Se considera la presencia de APP cuando existe uno o más de los siguientes síntomas y signos: contracciones uterinas clínicamente documentadas (1/10 minutos, 4/20, 6/60 o más), dilatación cervical igual o mayor a 2 cm, borramiento igual o mayor a 80% (15). Se consideran pacientes de alto riesgo cuando estén presentes uno o más de los siguientes criterios: índice de Bishop ≥ 5 , PP anterior espontáneo antes de la semana 34, pérdida gestacional tardía (≥ 17.0 SDG), gestación múltiple, portadora de cerclaje cervical en

gestación actual, o los siguientes criterios ecográficos: longitud cervical <25 mm antes de las 28.0 SDG, longitud cervical <20 mm entre las 28.0 y 31.6 SDG o longitud cervical <15 mm a las 32 SDG o más. (15)

Interleucina-6 asociada a parto pretérmino.

La interleucina-6 (IL-6) es una de las principales moléculas proinflamatorias que media la respuesta inflamatoria y se ha reconocido como un marcador temprano para la respuesta inflamatoria aguda, es una citocina versátil involucrada en la fase aguda tanto de la inflamación, como la regeneración celular y la transición de la respuesta inmunitaria innata y adquirida. Para realizar estas funciones utiliza dos vías de señalización, la clásica y la trans-señalización. En la vía clásica la IL-6 interactúa con un receptor transmembrana (IL6-R) provocando la homodimerización de una proteína transductora, la gp 130. Esta señal activa una cascada intracelular involucrando los factores STATS, JAK y MAPK, lo que da como resultado la transducción de genes asociados a la inflamación. En la vía trans-señalización, la IL-6 se une a un receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) producido por corte y empalme alternativo o escisión proteolítica de IL6-R. Este complejo IL-6 / sIL-6R permite la activación de las células que expresan únicamente gp130 (16).

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) fue definido como tal por Gómez R et al., quienes realizaron un estudio sobre 105 pacientes con APP y 52 con RPM pretérmino. En todos los casos realizaron amniocentesis para diagnóstico de IIA y cordocentesis para la medición de IL-6 como expresión de la respuesta inflamatoria en el feto. Demostraron que aquellos neonatos en los que los valores de IL-6 fueron >11 pg/ml en sangre fetal tenían mayores tasas de morbilidad fetal (definida como la presencia de síndrome de distress respiratorio (SDR), sepsis neonatal precoz, neumonía, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y disfunción cardíaca) (5).

Combs CA et al., realizaron un estudio con 305 mujeres con labor de PP y membranas intactas encontrando que el periodo de latencia media al parto fue similar en aquellos que tenían cultivos tanto negativos como positivos. Sin embargo, los embarazos con cultivos positivos o negativos pero con niveles de IL-6 en LA menores a 2.6 ng/ml tenían un periodo de latencia mayor (23 a 35 días) comparados con aquellas gestaciones en las cuales presentaron cultivos positivos o negativos pero con niveles de IL-6 en LA mayores a 11.3 ng/ml (latencia de 1 a 2 días). Además, con respecto a los resultados de cultivos microbianos, las tasas de morbilidad/ mortalidad neonatal fueron menores en aquellos embarazos con niveles de IL-6 en LA menores a 2.6 ng/ml (21-25%) comparados con las gestaciones en donde se encontraron niveles de IL-6 en LA mayores a 11.6 ng/ml (72-81%) (17).

Gervasi MT et al., estudiando a 796 pacientes a quienes se les excluyó alteraciones en el cariotipo o anomalías congénitas por amniocentesis del segundo trimestre, encontraron que la frecuencia de PP fue del 8.3% y que la concentración de IL-6 en LA en pacientes que desencadenaron PP espontáneo antes de las 32 SDG fue significativamente mayor (2,052 pg/ml, RIQ 435-3,015 pg/ml) que en aquellas que tuvieron un parto a término (414 pg/ml, RIQ 209-930 pg/ml). Además reportaron que a un punto de corte de IL-6 en LA >1,740 pg/ml se asoció al PP espontáneo <32 SDG (RM 9.5, IC 95% 2.9-31.1) (18).

Saito S et al., reportaron que el LA obtenido de mujeres con una infección asociada al PP presentaban una concentración de 20 a 30 veces mayor de IL-6 que en las mujeres sin evidencia de infección y PP (19).

Greig PC et al., reportaron que la elevación de IL-6 en LA correlaciona con la presencia de corioamnionitis histológica (infección intrauterina extra-amniótica) y cultivos positivos de LA (infección intrauterina intra-amniótica) en pacientes con PP y membranas intactas, encontrando que a un punto de corte de IL-6 en LA ≥ 600 pg/ml tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89%, con un valor predictivo positivo del 85% y un negativo del 100% para infección intrauterina tanto intra- como extra-amniótica (20). Andrews et al., dos años después obtuvieron resultados semejantes y observaron que los niveles de IL-6 en LA son mayores en mujeres con PP espontáneo comparado con aquellas en las cuales el parto llegó a término (15.8 ± 5.0 ng/ml vs. 2.2 ± 0.2 ng/ml) e inversamente proporcional a la edad gestacional en pacientes con APP y membranas intactas con reporte de inflamación amniótica incluso con cultivos de líquido amniótico negativo (21).

Dudley DJ, concluyó que la IL-6 en LA se incrementan en las mujeres con PP independientemente si existe infección, sin embargo notó una discrepancia en las concentraciones reportadas de IL-6 en la predicción de parto pretérmino (22). A este respecto, aunque existe un consenso de que las concentraciones de IL-6 se asocian al riesgo de PP, no existe este consenso o criterio para establecer un punto de corte de IL-6 para tal fin o para la definición de inflamación intra-amniótica empleando IL-6; para este último se han empleado diferentes valores que van de 1.5 ng/ml a ≥ 11.3 ng/ml (17). Las discrepancias en las concentraciones de IL-6 en LA para definir inflamación intra-amniótica o el riesgo de PP pueden ser explicadas por dos hechos principales; 1) aunque el método más usado es la técnica de ELISA (ensayo inmunoenzimático), existe una variabilidad en los estuches comerciales empleados en los diferentes estudios y 2) la intención de los diferentes estuches comerciales fue para medir IL-6 en suero, plasma o sobrenadantes de cultivos celulares, pero no para LA. Con respecto a esto, Tamura T et al, midieron IL-6 en LA empleando 7 diferentes estuches comerciales de ELISA, encontrando que hubo discrepancia entre todos ellos, habiendo incluso discrepancias entre algunos de ellos de hasta 50 veces las mediciones, sin embargo en todos los estuches usados fueron capaces de mostrar que los LA provenientes de mujeres con corioamnioitis probada tuvieron significativamente concentraciones más alta de IL-6 que las muestras de mujeres con un embarazo normal (23).

Justificación y planteamiento del problema

Aproximadamente el 9.6 al 12.7% de todos los embarazos son complicados por PP, siendo la causa de la muerte de más de un millón de recién nacidos al año en todo el mundo, así como de una significativa morbilidad derivada de la prematuridad. En México como en otros países, la frecuencia de PP se está incrementando debido a la mayor demanda de procedimientos de reproducción asistida en mujeres de edad avanzada y al aumento en el número de procedimientos invasivos para detección de alteraciones en el cariotipo o anomalías congénitas.

Uno de los principales objetivos de la atención prenatal es disminuir la morbi-mortalidad materna y mejorar el resultado perinatal mediante la identificación temprana de las mujeres

en riesgo de desarrollar PP y/o eventos adversos perinatales. La evidencia clínica reciente señala que la infección e inflamación intrauterina son causas bien documentadas de PP en pacientes con membranas intactas, de ahí la importancia de detectar estas dos condiciones que anteceden el PP.

Desde el punto de vista clínico, el uso de los marcadores bioquímicos, especialmente de inflamación en el LA, en especial de la IL-6 ha mostrado ser útil en la detección de inflamación intra-amniótica asociada o no a la infección, así como al riesgo de presentar PP y complicaciones en los recién nacidos. A pesar de su utilidad, existe discrepancias y variabilidad en los valores de IL-6 en LA para determinar el riesgo de PP, debido principalmente a la heterogeneidad en los métodos o técnicas para su medición, como de la falta de un estándar universal de IL-6. Por tal motivo, para determinar la utilidad de la cuantificación de IL-6 en LA es necesario evaluarla desde una perspectiva al entorno particular de cada unidad médica y a sus recursos disponibles para su aplicabilidad clínica para su utilización como marcador de infección o inflamación intra-amniótica y en la predicción de PP.

La presente propuesta correspondió directamente a la atención a la salud de acuerdo a las políticas en investigación por la Dirección de Prestaciones Médicas y de la Coordinación de Investigación en Salud sobre los temas prioritarios de investigación en salud, que incluyen: 1) **Muertes Evitables (incluida muerte materna y perinatal).**

En base a lo anterior, el estudio se dirigió principalmente a determinar la asociación de la concentración de IL-6 en LA en pacientes con APP y membranas intactas con el riesgo de parto pretérmino.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días y antes de las 37 SDG?

Objetivos

General

Evaluar la fuerza de asociación entre la concentración de IL-6 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días y antes de las 37 SDG.

Específicos

1. Determinar la fuerza de asociación entre la concentración de IL-6 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino a los 14 días.

2. Determinar la fuerza de asociación entre la concentración de IL-6 en líquido amniótico en pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y el riesgo de parto pretérmino antes de las 37 SDG.

Hipótesis

En pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas, las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico son más elevadas y se asocian al parto en los primeros 14 días y/o antes de las 37 SDG que en las mujeres que el parto ocurre a término (>37 SDG).

Pacientes, Material y Métodos

1. Lugar donde se Realizó el Estudio.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y el Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

2. Diseño de la Investigación.

Tipo de Estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- b) Por la captación de la información: Retrolectivo-Prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: Con dirección (causa a efecto).
- f) Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego.

Diseño:

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

3. Diseño de la Muestra.

3.1 Población de estudio: Mujeres embarazadas con ≥ 22.0 a 35.0 SDG que acudieron por primera vez a atención médica y con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas a las cuales se les realizó una amniocentesis con fines diagnósticos.

3.2 Muestra: Mujeres embarazadas con ≥ 20.0 a 35.0 SDG y con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y que se realizó una amniocentesis con fines diagnósticos consecutivas (muestreo no aleatorio), esto es, se tomaron todas las muestras de LA existentes en la UIMMR y las que se obtuvieron hasta el 31 de Diciembre de 2015.

3.3 Grupo de estudio: A partir de la muestra y a su seguimiento se identificaron a dos grupos, uno con progresión a parto pretérmino dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG (Casos) y otro con parto después de las 37 SDG (Controles).

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Mujeres embarazadas de cualquier edad, con ≥ 22.0 a 35 SDG con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y que se realizó una amniocentesis con fines diagnósticos.
2. Con o sin la presencia de factores de riesgo para parto pretérmino (tales como: antecedente de parto pretérmino).
2. Contar con muestra de líquido amniótico conservada y guardada en la UIMMR.

b) Criterios de exclusión.

1. Enfermedad renal crónica de cualquier etiología.
2. Diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
3. Enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, etc.).
4. Diagnóstico de cualquier cáncer.

c) Criterios de eliminación.

1. No se obtuvo en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio.
2. Contaminación con sangre de la muestra de líquido amniótico.
3. Presencia de ruptura de membranas.
4. Placenta previa.
5. Interrupción de la gestación por otra causa diferente a la APP.

Tamaño de la Muestra

En la unidad de estudio se contó hasta con 218 muestras de líquido amniótico de pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y a quienes se les realizó una amniocentesis con fines diagnósticos y se envió una muestra a la UIMMR. El cálculo para el tamaño de muestra para alcanzar los objetivos fue como sigue:

De acuerdo a estudios previos, las mujeres con diagnóstico de APP con membranas intactas tienen una frecuencia de PP dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG del 30%, para fines del presente estudio se asumió un valor semejante del 30%. Por otra parte, se ha estimado un riesgo entre la elevación de IL-6 en LA y el riesgo de PP de RM 9.5 (IC 95% 2.9–31.1) (17), entonces para el presente estudio asumimos una RM de 5.0 como un estimado razonable para calcular el tamaño de muestra. Usando el paquete estadístico Epi Info 7.1.1.1, para un estudio de casos y controles, se estimó que las mujeres con APP con membranas intactas y con concentraciones de IL-6 en LA en el cuartil más alto de la distribución de todas las mujeres con APP independientemente de si progresan a PP o no será del 55.6% en las que progresan a PP (casos) y del 20% para aquellas que no progresan a PP (controles). Con un nivel de confianza del 95 %, poder del estudio del 80%, un RM de

5.0 y una relación casos:controles de 1:1, el tamaño de muestra es de 68 (34 casos y 34 controles).

Por lo anterior, se estudiaron 218 muestras que tuvimos y con las estimaciones planteadas, se esperó suficientes para cubrir el tamaño de muestra tanto de casos como controles.

Este tamaño es factible, dado que contamos con el número suficiente de muestras de LA.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable de clasificación de la población de estudio.

1. Pacientes con amenaza de parto y membranas intactas..

- Definición operativa. El diagnóstico de AAP con membranas intactas se basó en los siguientes criterios: contracciones uterinas clínicamente documentadas (1/10minutos, 4/20, 6/60 o más), dilatación cervical igual o mayor a 2 cm, borramiento igual o mayor a 80%, índice de Bishop ≥ 5 , o los siguientes criterios ecográficos: longitud cervical < 25 mm antes de las 28.0 SDG, longitud cervical < 20 mm entre las 28.0 y 31.6 SDG o longitud cervical < 15 mm a las 32 SDG o más.

Variables dependientes.

1. Parto pretérmino en los siguientes 14 días a la amniocentesis.

- Definición operativa. Pacientes con APP y membranas intactas que desarrollaron PP durante los siguientes 14 días a partir de la amniocentesis.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variable: 1. Con PP dentro de los 14 días siguientes.
2. Sin PP dentro de los 14 días siguientes.

1. Parto pretérmino antes de las 37 SDG.

- Definición operativa. Pacientes con APP y membranas intactas que desarrollaron PP antes de las 37 SDG.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variable: 1. Con PP antes de las 37 SDG.
2. Sin PP antes de las 37 SDG.

Variables independientes.

1. Interleucina-6 en líquido amniótico.

- Definición operativa. La medición de IL-6 en LA se realizó la técnica de ELISA empleando estuches comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante (PeproTech, Rocky Hills, NJ, USA).
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: pg/ml.

Variables intervinientes.

1. Edad materna.

- Definición operativa. Edad cumplida en años al ingresar al estudio.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Número de años cumplidos.

2. Índice de masa corporal previo al actual embarazo.

- Definición operativa. Se calculó de acuerdo a la talla y peso previo al actual embarazo. Se usó la siguiente fórmula convencional: $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2$ (metros).
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Resultado de dividir el peso en Kg entre la talla en metros elevada al cuadrado.

3. Antecedente de parto pretérmino en un embarazo anterior.

- Definición operativa. Cuando la paciente refirió en sus antecedentes gineco-obstétricos de haber cursado con uno o más cuadros de parto pretérmino.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

4. Antecedente de abortos.

- Definición operativa. Cuando la paciente refirió en sus antecedentes gineco-obstétricos haber presentado un aborto inducido o espontáneo y con o sin legrado uterino instrumental.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

5. Tabaquismo durante el actual embarazo.

- Definición operativa. Se consideró tabaquismo cuando el hábito de fumar fue continuo durante el presente embarazo independientemente de la cantidad de cigarrillos fumados al día.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

6. Edad gestacional al muestreo.

- Definición operativa. Fue la edad gestacional al momento de ingresar al estudio y se tomó por el cálculo de la fecha de la última regla cuando la paciente tuvo ciclos menstruales regulares y conocimiento exacto de la fecha de la última menstruación o por fecha traspolado por ultrasonido obstétrico al momento de ingresar al estudio y con un ultrasonido del primer trimestre.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: Número de semanas.

7. Esquema de maduración pulmonar.

- Definición operativa. Cuando a la paciente se le administró un esquema de maduración pulmonar completo o incompleto (dexametasona o betametasona).
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. No.
2. Esquema incompleto.
3. Esquema completo.

8. Leucocitos en líquido amniótico.

- Definición operativa. Número de leucocitos por mm^3 en LA.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: leucocitos/ mm^3 .

9. Glucosa en líquido amniótico.

- Definición operativa. Concentración de glucosa en LA.
- Escala de medición: Continua.
- Categoría de las variables: mg/dL.

10. Cultivo de líquido amniótico.

- Definición operativa. Aislamiento de cualquier bacteria en el LA por los métodos habituales por el laboratorio clínico de la UMAE.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Negativo.
2. Positivo.

Descripción y Consideraciones Generales del Estudio

Una vez que se obtuvo la información clínica y resultados de las pruebas diagnósticas, incluyendo la medición de IL-6 en líquido amniótico se procedió a la etapa de análisis, la cual se llevó al cabo de acuerdo a la secuencia que se comentará en el siguiente apartado de este mismo documento

El análisis de los datos consistió de las siguientes etapas:

1. Análisis inicial. Se procedió a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de la IL-6 se realizó mediante el coeficiente de variación.

2. Análisis final. Una vez clasificadas a las pacientes (casos y controles) se realizó: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, con el cálculo crudo de RM e IC 95%, b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas (p. ejem., concentración de IL-6 en LA).

Se estimó el riesgo de progresión a PP dentro de los siguientes 14 días o antes de las 37 SDG, la distribución de la concentración de IL-6 en LA se agrupó en cuartiles y el riesgo (RM e IC 95%) se estimó entre cada cuartil, tomando como referencia el cuartil más bajo o bien tomando el mejor punto de corte de la IL-6 para el desarrollo de PP a los tiempos a estudiar mediante el uso de curvas características operantes del receptor y en este caso el cálculo de la RM se hizo por este punto de corte. Finalmente, la RM se ajustó por variables potencialmente confusoras o que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado, para lo cual se usaron modelos de regresión logística.

Además, se realizó un análisis de sobrevida para determinar el tiempo de latencia entre la amniocentesis y la probabilidad de presentar PP usando el método de Kaplan-Meir, y su diferencia se evaluó con la prueba de log-rank. Finalmente para determinar la independencia de la IL-6 con otras variables se empleó el método de riesgos proporcionales de Cox.

El nivel de significancia estadística en todos los casos fue una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

Hipótesis nula:

1. En pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas, las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico no se asocian al riesgo de parto pretérmino en los primeros 14 días y/o antes de las 37 SDG

Aspectos Éticos

El presente protocolo utilizó muestras biológicas (LA) provenientes de mujeres embarazadas con el diagnóstico de APP con membranas intactas. Estas muestras fueron tomadas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de la UMAE como parte del proceso diagnóstico de las pacientes con el fin de realizar el estudio citoquímico y cultivos microbiológicos del LA. Así como una alícuota del LA fue enviada a la UIMMR. Por lo que este estudio no requirió de la firma de consentimiento informado ya que se ocuparon muestras de LA tomadas como parte del proceso diagnóstico habitual de estas pacientes. Sin embargo en el servicio de Medicina Materno se requiere de un consentimiento informado para este estudio. Por lo que no implican aspectos éticos.

Resultados

Descripción general de la población estudiada.

De un total de 97 pacientes estudiadas, una paciente fue excluida del estudio por inducción del trabajo de parto por la sospecha clínica de corioamnionitis, pero descartada por estudio histopatológico de la placenta y sin funisitis; las restantes 96 pacientes fueron incluidas en el estudio para su análisis final. En 18 pacientes (18.8%) ocurrió el parto dentro de la primera semana de haberseles realizado la amniocentesis, en 29 pacientes (30.2%) dentro de los primeros 14 días y en 61 pacientes (63.5%) antes de las 37 SDG.

Las comparaciones de las características clínicas y demográficas de las pacientes de acuerdo al tiempo en que ocurrió el parto se muestran en las Tablas 1-6, 7. No hubo diferencias en cuanto a la edad materna, el IMC, gestas, primiparidad, antecedentes de abortos previos, cesáreas previas o parto pretérmino.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas en las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 14 días de la amniocentesis o después de 14 días.

Variable	Parto ≤14 días (n=29)	Parto >14 días (n=67)	Valor de p
Edad en años, media ± DE	27.1 ± 5.7	27.5 ± 6.1	0.74
Índice de masa corporal, media ± DE	28.7 ± 2.2	29.5 ± 3.7	0.27
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.82
Primiparidad, n (%)	11 (37.9)	25 (37.3)	0.86
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.66
Cesáreas previas, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.55
Antecedente de parto pretérmino n (%)	8 (27.6)	13 (19.4)	0.53
Antecedente de parto pretérmino <32 SDG n (%)	6 (20.7)	8 (11.9)	0.42

DE=Desviación estándar, RIQ=Rango intercuartílico, SDG= Semanas de gestación. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes o después de las 37 semanas de gestación.

Variable	Parto antes de 37 SDG (n=61)	Parto después de 37 SDG (n=35)	Valor de p
Edad en años, media ± DE	27.8 ± 6.3	27.7 ± 5.2	0.39
Índice de masa corporal, media ± DE	29.0 ± 3.0	29.9 ± 4.1	0.20
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	0.78
Primiparidad n (%)	24 (39.3)	12 (34.3)	0.78
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.72
Cesáreas previas, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.35
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	15 (24.6)	6 (17.1)	0.55
Antecedente de parto pretérmino <32 SDG, n (%)	9 (14.8)	5 (14.3)	1.00

DE=Desviación estándar, RIQ=Rango intercuartílico, SDG= Semanas de gestación. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

En las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 14 o 7 días de la amniocentesis, así como antes de las 37 SDG, la longitud cervical (LC) fue significativamente menor ($p \leq 0.03$) en comparación a las pacientes que tuvieron el parto después, y la frecuencia de un borramiento cervical $\geq 50\%$ fue significativamente mayor en las pacientes en que ocurrió el parto dentro de los primeros 14 días de la amniocentesis o antes de las 37 SDG en comparación en quienes el parto ocurrió después ($p \leq 0.03$). La presencia de sludge cervical no fue diferente entre los diferentes grupos de estudio. La edad

gestacional a tiempo de la amniocentesis fue similar entre las pacientes que el parto ocurrió dentro de los primeros 7 o 14 días, en cambio en aquellas que el parto ocurrió antes de las 37 SDG la edad gestacional fue significativamente menor que en las que ocurrió después de las 37 SDG ($p=0.03$).

Tabla 3. Características clínicas a la amniocentesis y complicaciones perinatales en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes o después de los primeros 14 días.

Variable	Parto ≤ 14 días (n=29)	Parto > 14 días (n=67)	Valor de p
Longitud cervical, mm, mediana (RIQ)	10 (0 - 15)	13 (9.5 - 18)	0.03
Borramiento cervical $\geq 50\%$, n (%)	7 (24.1)	2 (3.0)	0.003
Sludge cervical, n (%)	2 (6.9)	3 (4.5)	0.64
Edad gestacional al momento de la amniocentesis, semanas, media \pm DE	29.6 \pm 3.6	29.2 \pm 2.8	0.55
Edad gestacional al momento del parto media DE	30.5 \pm 3.7	36.5 \pm 2.6	<0.001
Vía de interrupción cesárea, n (%)	12 (41.4)	28 (41.8)	0.85
Peso del infante, g, media \pm DE	1444 \pm 718	2554 \pm 579	<0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	6 (5 - 8)	8 (8 - 8)	<0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	8 (7 - 9)	9 (9 - 9)	<0.001
Complicaciones perinatales, n (%)	26 (89.7)	32 (47.8)	<0.001
Parto < 37 semanas de gestación, n (%)	28 (96.6)	33 (49.3)	<0.001
Parto < 34 semanas de gestación, n (%)	22 (75.9)	5 (7.5)	<0.001
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	14 (48.3)	8 (11.9)	<0.001
Sépsis, n (%)	4 (13.8)	2 (3.0)	0.07
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)	2 (6.9)	9 (13.4)	0.50
Muerte neonatal, n (%)	3 (10.3)	0 (0.0)	0.16

DE=desviación estándar, RIQ=Rango intercuartílico. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Tabla 4. Características clínicas a la amniocentesis y complicaciones perinatales en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes o después de las 37 semanas de gestación.

Variable	Parto antes de 37 SDG (n=61)	Parto después de 37 SDG (n=35)	Valor de p
Longitud cervical, mm, mediana (RIQ)	11 (6 - 17)	15 (10.5 - 19)	0.01
Borramiento cervical $\geq 50\%$, n (%)	9 (14.8)	0 (0.0)	0.02
Sludge cervical, n (%)	4 (6.6)	1 (2.9)	0.65
Edad gestacional al momento de la amniocentesis, semanas, media \pm DE	28.8 \pm 3.1	30.2 \pm 2.9	0.034
Edad gestacional al momento del parto media DE	32.5 \pm 3.5	38.5 \pm 0.9	<0.001
Vía de interrupción cesárea, n (%)	29 (47.5)	11 (31.4)	0.18
Peso del infante, g, media \pm DE	1802 \pm 701	2945 \pm 297	<0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	7 (6 - 8)	8 (8 - 8)	<0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	9 (8 - 9)	9 (9 - 9)	<0.001
Complicaciones perinatales, n (%)	49 (80.3)	9 (25.7)	<0.001
Parto < 37 semanas de gestación, n (%)	22 (36.1)	0 (0.0)	<0.009
Parto < 34 semanas de gestación, n (%)	6 (9.8)	0 (0.0)	0.08
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	9 (14.8)	2 (5.7)	0.32
Sépsis, n (%)	3 (4.9)	0 (0.0)	0.30
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)			
Muerte neonatal, n (%)			

DE=desviación estándar, RIQ=Rango intercuartílico. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

En relación a los cursos del embarazo, en las pacientes en que ocurrió el parto dentro de los primeros 7 o 14 días y antes de las 37 SDG, la edad gestacional al parto, el peso del infante al nacer y los puntajes de APGAR al minuto y 5 minutos fueron significativamente menores en comparación a las pacientes en quienes el parto ocurrió después de estos

tiempos de estudio ($p < 0.001$), mientras que las complicaciones fetales, parto pretérmino y SDR fueron significativamente más frecuentes en las pacientes en que ocurrió el parto dentro de los primeros 7 o 14 días de la amniocentesis o antes de las 37 SDG en comparación a aquellas que ocurrió después de estos tiempos ($p \leq 0.009$). No hubo diferencias en otras variables como RCIU o muerte neonatal. Interesantemente, aunque la frecuencia de sépsis neonatal fue más frecuente en las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 14 días o después de las 37 SDG, no hubo diferencias significativas, mientras que en solo aquellas pacientes que ocurrió el parto dentro de las primeros 7 días la frecuencia de sépsis neonatal fue significativamente mayor que en los infantes de aquellas pacientes en que el parto ocurrió después de 7 días ($p = 0.01$).

Los resultados del estudio citoquímico y microbiológico del líquido amniótico se muestran en las Tablas 5, 6 y 9. De acuerdo a los periodos de tiempos de estudio en que ocurrió el parto, sólo las concentraciones de glucosa fueron significativamente menores en las pacientes que el parto ocurrió dentro de las primeros 7 o 14 días en comparación a las pacientes en que el parto ocurrió después ($p \leq 0.02$). La presencia de bacterias y un recuento significativo de leucocitos en líquido amniótico fue más frecuente sólo en las pacientes que ocurrió el parto en los primeros 14 días que en aquellas pacientes que el parto fue posterior a 14 días ($p \leq 0.06$). Aunque un cultivo positivo fue más frecuente en las pacientes con parto antes de las 7 o 14 días o antes de las 37 SDG no mostro diferencia en aquellas pacientes en que el parto ocurrió después de estos tiempos estudiados. En todos los casos con cultivos positivos el aislamiento reportado fue *Morganella morganii*.

Tabla 5. Resultados del estudio citoquímico y microbiológico del líquido amniótico en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes o después de los primeros 14 días.

Variable	Parto < 14 días (n=29)	Parto > 14 días (n=67)	Valor de p
Leucocitos maternos mm ³ , media ± DE	9,897 ± 2,833	9,960 ± 3,213	0.93
Leucocitos elevados en líquido amniótico, n (%)	15 (51.7)	14 (20.9)	0.006
Bacterias presentes en líquido amniótico, n (%)	7 (24.1)	2 (3.0)	0.003
Levaduras presentes en líquido amniótico, n (%)	8 (27.6)	8 (11.9)	0.11
Cultivo positivo, n (%)	3 (10.3)	1 (1.5)	0.08
Glucosa (mg/dL), media ± DE	28.5 ± 16.6	38.4 ± 16.8	0.009

DE=Desviación estándar. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Tabla 6. Resultados del estudio citoquímico y microbiológico del líquido amniótico en las pacientes en quienes ocurrió el parto antes o después de las 37 semanas de gestación.

Variable	Parto antes De 37 SDG n=61	Parto después de 37 SDG n=35	Valor de p
Leucocitos maternos mm ³ , media ± DE	10,094 ± 3,184	9,674 ± 2,941	0.52
Leucocitos elevados en líquido amniótico, n (%)	23 (37.7)	6 (17.1)	0.06
Bacterias presentes en líquido amniótico, n (%)	8 (13.1)	1 (2.9)	0.15
Levaduras presentes en líquido amniótico, n (%)	14 (23.0)	2 (5.7)	0.04
Cultivo positivo, n (%)	4 (6.6)	0 (0.0)	0.29
Glucosa (mg/dL), media ± DE	33.2 ± 17.9	39.2 ± 15.6	0.10

DE=Desviación estándar. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Tabla 7. Características clínicas y demográficas en las pacientes en quienes ocurrió el parto dentro de los primeros 7 días de la amniocentesis o después de 7 días.

Variable	Parto en 1 semana (n=18)	Parto después de 1 semana (n=78)	Valor de p
Edad en años, media ± DE	27.2 ± 5.4	27.4 ± 6.1	0.87
Índice de masa corporal, media ± DE	29.3 ± 1.8	29.3 ± 3.6	0.96
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	0.79
Primiparidad, n (%)	6 (33.3)	30 (38.5)	0.89
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.78
Cesáreas previas, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.96
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	6 (33.3)	15 (19.2)	0.32
Antecedente de parto pretérmino <32 SDG, n (%)	5 (27.8)	9 (11.5)	0.13
Longitud cervical, mm, mediana (RIQ)	8 (0 - 13)	13 (9 - 18)	0.009
Borramiento cervical ≥50%, n (%)	4 (22.2)	5 (6.4)	0.06
Sludge cervical, n (%)	2 (11.1)	3 (3.8)	0.23
Edad gestacional al momento de la amniocentesis, semanas, media ± DE	29.4 ± 3.8	29.3 ± 2.9	0.85
Edad gestacional al momento del parto media DE	29.9 ± 3.9	35.8 ± 3.2	<0.001
Vía de interrupción cesárea, n (%)	8 (44.4)	32 (41.0)	1.00
Peso del infante, g, media ± DE	1320 ± 751	2426 ± 665	<0.001
APGAR al minuto, mediana (RIQ)	6 (5 - 7)	8 (8 - 8)	<0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	8 (7 - 8)	9 (9 - 9)	<0.001
Complicaciones perinatales, n (%)	16 (88.9)	42 (53.8)	0.01
Parto <37 semanas de gestación, n (%)	17 (94.4)	44 (56.4)	0.006
Parto <34 semanas de gestación, n (%)	14 (77.8)	12 (15.4)	<0.001
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	10 (55.6)	12 (15.4)	<0.001
Sépsis, n (%)	4 (22.2)	2 (2.6)	0.01
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)	1 (5.6)	10 (12.8)	0.68
Muerte neonatal, n (%)	2 (11.1)	1 (1.3)	0.09
Leucocitos maternos mm ³ , media ± DE	10,978 ± 2,327	9,702 ± 3,204	0.12
Leucocitos elevados en líquido amniótico, n (%)	8 (44.4)	21 (26.9)	0.14
Bacterias presentes en líquido amniótico, n (%)	3 (16.7)	6 (7.7)	0.36
Levaduras presentes en líquido amniótico, n (%)	3 (16.7)	13 (16.7)	1.00
Cultivo positivo, n (%)	1 (5.6)	3 (3.8)	0.57
Glucosa (mg/dL), media ± DE	27.0 ± 16.7	37.3 ± 16.9	0.02

DE=Desviación estándar, RIQ=Rango intercuartílico, SDG= Semanas de gestación. El valor de p es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Concentración de IL-6 en líquido amniótico y la ocurrencia de parto pretérmino.

La comparación de la concentración de IL-6 en el líquido amniótico en las pacientes que ocurrió el parto en los primeros 7 o 14 días y antes de las 37 SDG se muestra en la Tabla 8. La mediana en la concentración de IL-6 en el líquido amniótico en todos los tiempos de estudio fue significativamente mayor ($p < 0.001$): Antes de los 14 días 683 pg/mL (RIQ 451–3,948) vs. después de 14 días 251 pg/mL (RIQ 127–551), antes de las 37 SDG 577 pg/ml (RIQ 212–2,043) vs. después de 37 SDG 246 pg/mL (RIQ 79–408), y antes de los 7 días 2,599 pg/ml (RIQ 596–4,140) vs. después de 7 días 277 pg/mL (RIQ 138 – 588).

Concentración de IL-6 en líquido amniótico y el riesgo de parto pretérmino.

Para determinar la fuerza de asociación entre las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico y el desarrollo de parto a los tiempos estudiados, las concentraciones de IL-6 fueron agrupados en cuartiles basados en su distribución de IL-6 en líquido amniótico del total de las pacientes independientemente del tiempo en que ocurrió el parto. Con fines del presente análisis, el Q4 (>873.3 pg/mL) de la concentración de IL-6 se tomo como la categoría de riesgo y los cuartiles Q1-Q3 (≤ 873.3 pg/mL) como la categoría de referencia.

Las pacientes en el cuartil más alto de IL-6, exhibieron un mayor riesgo de parto antes de los 14 días (RM 5.3, IC 95% 2.0–14.3), o antes de las 37 SDG (RM 9.3, IC 95% 2.0–42.6) o antes de los 7 días (RM 5.7, IC 95% 1.9–17.1) (Tabla 9).

Los análisis de regresión múltiple logístico, tomando en consideración otras variables que mostraron significancia en el análisis bivariado, incluyendo la LC, presencia de borramiento cervical y la concentración de glucosa en líquido amniótico, mostraron que las concentraciones de IL-6 en el cuartil más alto tuvo independencia y fue la variable que se mantuvo significativa a todos los tiempos estudiados: Antes de los 14 días (RM 4.2, IC 95% 1.4–12.7), antes de las 37 SDG (RM 7.9, IC 95% 1.7–37.7) o antes de los 7 días (RM 3.9, IC 95% 1.2–12.9) (Tabla 9). Otra variable que mostró mantenerse con significancia fue la presencia de borramiento cervical, pero sólo en el grupo que presentó el parto antes de los 14 días (RM 10.4, IC 95% 1.1–100.4).

Tabla 8. Concentraciones de IL-6 en líquido amniótico de acuerdo al tiempo de la ocurrencia del parto (en una o dos semanas y antes de las 37 semanas de gestación).

Momento del Parto	Casos	Controles	Valor de <i>p</i>
Menos de 1 semana, media ± DE	2,599 (596 – 4,140) n=18	277 (138 – 580) n=78	<0.001
Menos de 2 semanas	683 (451 – 3,948) n=29	251 (127 – 551) n=67	<0.001
Antes de las 37 semanas de gestación	577 (212 – 2,043) n=61	246 (79 – 408) n=35	<0.001

Los valores de IL-6 (pg/mL) en líquido amniótico están dados en mediana y rango intercuartilico (RIQ). El valor de *p* es posterior a la aplicación de pruebas estadísticas apropiadas.

Tabla 9. Asociación (razón de momios) entre los cuartiles de la concentración de IL-6 en líquido amniótico y el riesgo subsecuente de parto (en una o dos semanas y antes de las 37 semanas de gestación).

Momento del Parto	Casos	Controles	RM (IC 95%) No ajustada	RM (IC 95%) Ajustada
Menos de 1 semana				
Q4 >873.3 pg/mL	10	14	5.7 (1.9 – 17.1)	3.9 (1.2 – 12.9)
Q1-3 ≤873.3 pg/ml	8	64		
Menos de 2 semanas				
Q4 >873.3 pg/mL	14	10	5.3 (2.0 – 14.3)	4.2 (1.4 – 12.7)
Q1-3 ≤873.3 pg/ml	15	57		
<37 semanas de gestación				
Q4 >873.3 pg/mL	22	2	9.3 (2.0 – 42.6)	7.9 (1.7 – 37.7)
Q1-3 ≤873.3 pg/ml	39	33		

Los cuartiles (Q) fueron determinados en base a la distribución de los valores de IL-6 (pg/mL) en líquido amniótico de todas las pacientes incluidas. RM=Razón de momios, IC=Intervalo de confianza. La RM de momio en cada caso fue ajustada tomando en cuenta las variables longitud cervical, borramiento cervical y concentración de glucosa en líquido amniótico.

Relación entre la concentración de IL-6 en líquido amniótico y el intervalo de tiempo al parto.

Las curvas de sobrevivencia que muestran el intervalo de latencia de la amniocentesis al parto de acuerdo a las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico se muestran en la Figura 1. Tomando como punto de corte a la concentración de IL-6 en líquido amniótico en el cuartil más alto de la distribución de todas las pacientes estudiadas (>873.3 pg/mL), aquellas en el Q4 tuvieron significativamente un tiempo de latencia más corto que las pacientes ubicadas

en los Q1-3 (mediana de 10 días vs. mediana de 39 días, $p < 0.001$ [HR 2.1, IC 95% 1.2–3.8]) (Figura 1a).

Al considerar otros puntos de corte de IL-6 en líquido amniótico: el cuartil más alto en las pacientes que ocurrió el parto dentro de los primeros 14 días ($Q4 \geq 3,948$ pg/mL) y el cuartil más alto en aquellas que ocurrió antes de las 37 SDG ($Q4 \geq 2,043$ pg/mL); las pacientes con concentraciones de IL-6 $\geq 3,948$ pg/mL tuvieron significativamente un tiempo de latencia más corto que las pacientes con concentraciones menores (mediana de 3 días vs. mediana de 35 días, $p < 0.001$ [HR 6.9, IC 95% 1.3–36.1]) (Figura 1b), de forma similar, las pacientes con concentraciones de IL-6 $\geq 2,043$ pg/mL tuvieron significativamente un tiempo de latencia más corto que las pacientes con concentraciones menores (mediana de 3 días vs. mediana de 39 días, $p < 0.001$ [HR 4.0, IC 95% 1.6–10.1]) (Figura 1c).

Finalmente, dado que en varios estudios previos han establecido un punto de corte de $> 2,600$ pg/mL de IL-6 para definir la presencia de inflamación intra-amniótica, realizamos el análisis con curvas de sobrevida usando este punto de corte, las pacientes con concentraciones de IL-6 $> 2,600$ pg/mL tuvieron significativamente un tiempo de latencia más corto que las pacientes con concentraciones menores (mediana de 3 días vs. mediana de 39 días, $p < 0.001$ [HR 3.7, IC 95% 1.5–9.6]), similar a lo observado con un punto de corte de IL-6 $\geq 2,043$ pg/mL (Figura 1d).

El análisis multivariado de sobrevida fue usado para examinar el tiempo de latencia de la amniocentesis al parto entre las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico a un punto de corte $\geq 2,043$ pg/mL, ajustado por LC, borramiento cervical y concentración de glucosa en líquido amniótico usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las pacientes con un valor $\geq 2,043$ pg/ml de IL-6 tuvieron significativamente mayor riesgo de que ocurriera el parto por unidad de tiempo (HR 4.5, IC 95% 2.4–8.2), la presencia de borramiento cervical también fue significativa para la ocurrencia del riesgo de parto (HR 3.9, IC 95% 1.6–9.8).

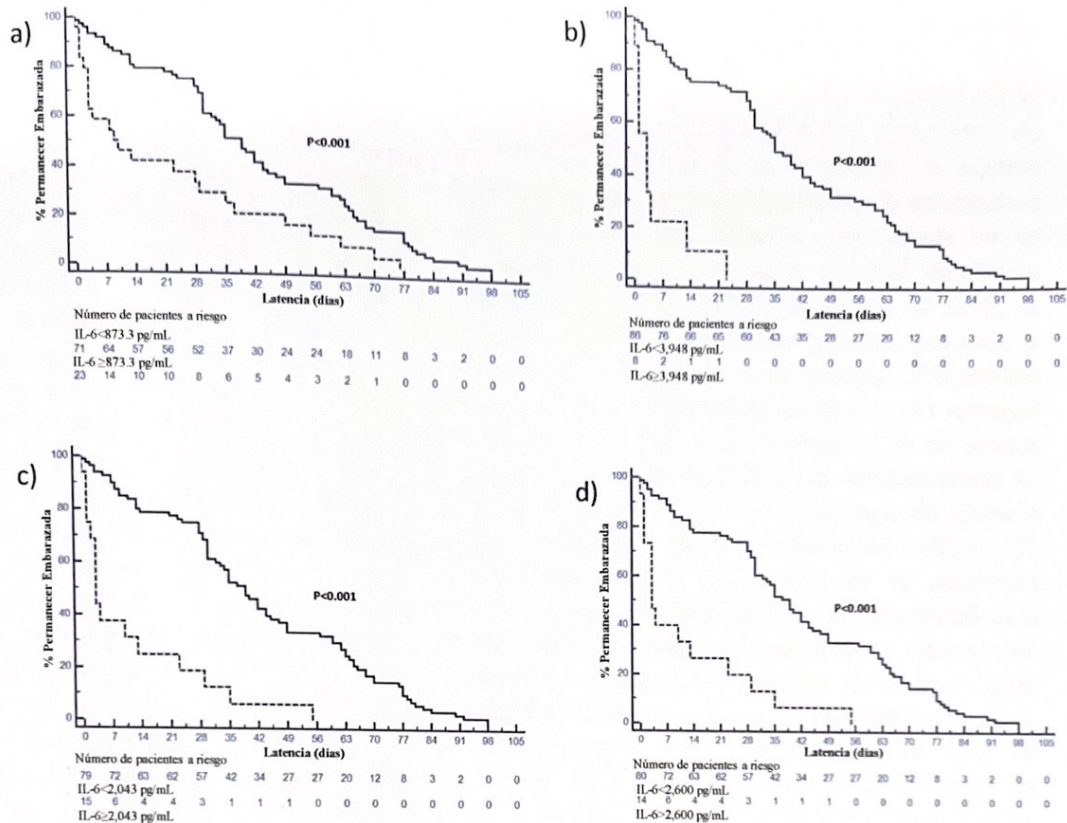


Figura 1. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier del intervalo de la amniocentesis al parto (en días). Dentro de cada figura, las líneas intermitentes representan a las pacientes cuyas concentraciones de IL-6 en líquido amniótico fueron las más altas (descritas al pie de cada gráfica), mientras que las líneas continuas representan a las pacientes cuyas concentraciones fueron más bajas a cada punto de corte analizado: a) ≥ 873.3 pg/mL, b) $\geq 3,948$ pg/ml, c) $\geq 2,043$ pg/ml y d) $> 2,600$ pg/mL.

Discusión

En el presente estudio de casos y controles anidado en una cohorte empleando un estuche comercial de ELISA para medir IL-6 en líquido amniótico en mujeres con APP y membranas intactas, encontramos que las concentraciones de IL-6 están asociadas al riesgo de presentar parto pretérmino, a una corta latencia y a una alta frecuencia de complicaciones perinatales. Incluso una observación más importante fue el hecho que las concentraciones más elevadas de IL-6 en líquido amniótico fueron asociadas al riesgo de un parto pretérmino más temprano dentro de los primeros 7 o 14 días, un tiempo de latencia aún más corto y mayor morbi-mortalidad perinatal. En forma conjunta, estos datos confirman y dan mayor evidencia a la noción de que la inflamación intra-amniótica (IIA), la cual es evidenciada por altas concentraciones de IL-6, se asocia a latencias cortas y altas frecuencias de complicaciones perinatales e independientemente de sí o no se detectan agentes microbianos en el líquido amniótico (17, 24,25).

La infección intrauterina como la inflamación son causas bien conocidas de PP en pacientes con membranas intactas especialmente a edades gestacionales muy tempranas. Los cultivos microbiológicos de líquido amniótico han demostrado su invasión entre el 10% al 60%, siendo más frecuente a edades gestacionales menores de 28 SDG (17,25), sin embargo la mayoría de los agentes microbianos son difíciles de cultivar con técnicas estándares de laboratorio como fue en este estudio, ya que sólo el 4.2% de las muestras se reportó desarrollo y en todos los casos de una misma bacteria que no ha sido encontrada en estudios previos (*Morganella morganii*), por lo que este dato debe tomarse con cautela en su interpretación. En base a la presencia de invasión microbiana a la cavidad amniótica (IMCA) y la respuesta inflamatoria intra-amniótica evaluada por la medición de IL-6, se han establecido cuatro entidades o escenarios distintos: 1) Infección (IMCA presente y respuesta inflamatoria presente), 2) Inflamación (IMCA ausente y respuesta inflamatoria presente), 3) Colonización (IMCA presente y respuesta inflamatoria ausente), y 4) Ausente (IMCA ausente y respuesta inflamatoria ausente) (17). Bajo este escenario y al no contar con los recursos adecuados de laboratorio para la detección de IMCA, la concentración de IL-6 en líquido amniótico es un buen marcador de IIA y se asocia a un tiempo de latencia corto y a complicaciones perinatales independientemente de la presencia de IMCA (17, 24,25). A este respecto, un estudio previo reportó que los cursos de la respuesta inflamatoria no es una respuesta de “*todo o nada*” y tiene grados de severidad que correlacionan con varios marcadores de inflamación (26), más recientemente se reportó que la severidad de la inflamación puede ser basada en la pura concentración de IL-6 en lugar del uso de varios marcadores (17). La definición de IIA en base a las concentraciones de IL-6 ha sido reportada en forma inconsistente, aunque varios estudios previos fijan un punto de corte $>2,600$ pg/mL (asociada a una latencia corta, mayores complicaciones perinatales o presencia de corioamnionitis y funisitis), más recientemente Combs y cols. subclasifican la IIA como severa (IL-6 ≥ 11.3 ng/mL) o leve (IL-6 2.6–11.2 ng/ml) (17). Nuestro análisis, mostró que las concentraciones de IL-6 en el cuartil más alto de la distribuciones en las pacientes que tuvieron ya sea el parto dentro de los primeros 14 días o antes de las 37 SDG ($\geq 3,948$ pg/mL y 2,043 pg/ml, respectivamente), presentaron el mismo riesgo de parto, periodo de latencia o complicaciones perinatales que los reportados a las pacientes con IIA severa (17), de igual forma, encontramos resultados comparables cuando utilizamos al cuartil más alto de IL-6 derivado de la distribución de todas las pacientes estudiadas (≥ 873.3 pg/mL) a los reportados como IIA leve (17). A este respecto, un estudio previo demostró que usando 7 diferentes estuches comerciales de ELISA, los valores de IL-6 medidos en líquido amniótico variaban importantemente hasta por valores de 50%, sin embargo en todos ellos las concentraciones de IL-6 pudieron identificar a las pacientes con corioamnionitis (23), sugiriendo que cualquier estuche comercial es adecuado para identificar a pacientes con IIA, por lo que es importante establecer puntos de corte de acuerdo a la técnica o estuche comercial empleados. En este estudio, usando el punto de corte más usado para definir IIA (>2.6 ng/mL), encontramos que el tiempo de latencia fue similar a lo obtenido cuando usamos el cuartil 4 de la distribución de IL-6 en aquellas pacientes que presentaron el parto antes de las 37 SDG ($\geq 2,043$ pg/mL). Colectivamente estos datos, sugieren que en nuestras manos y con la técnica de ELISA empleado un punto de corte de IL-6 ≥ 2.043 ng/mL puede ser definida la IIA de acuerdo a los eventos adversos del embarazo aquí reportados. Si bien a un punto de corte de IL-6 $\geq 3,948$ pg/mL encontramos que el 100% de las pacientes ocurrió el parto en las primeras 3 semanas, en lugar de las 8 semanas a un punto de corte $\geq 2,043$ pg/mL, podríamos considerar que al

punto de corte de $\geq 3,948$ pg/mL la IIA es severa, pero se necesitan más estudios para poder determinar su significancia clínica de este punto de corte.

Finalmente, demostramos que las concentraciones de IL-6 fue la variable que se asocio en forma importante e independiente al riesgo de parto pretérmino y a una latencia corta entre otras variables de estudio. El borramiento cervical $\geq 50\%$ también mostro estar asociada solo al riesgo de parto dentro de las dos primeras semanas o una latencia más corta antes de las 37 SDG, en contraste, aunque la LC y la concentración de glucosa mostraron diferencias en el análisis bivariado, en los análisis de regresión múltiple no permaneció con significancia, esto puede ser explicado a reducido número de pacientes estudiados o al hecho de que la LC fue una variable de inclusión para el estudio.

En conclusión, las concentraciones elevadas de IL-6 en líquido amniótico fue la variable más consistente asociada al riesgo de parto pretérmino, a una latencia corta y a complicaciones perinatales. En nuestro medio, una concentración de IL-6 $\geq 2,043$ pg/mL puede ser considerado el punto de corte para definir la presencia de IIA. Se requiere ampliar el tamaño de muestra para determinar el significado clínico de las concentraciones de IL-6 en líquido amniótico mayores a 3,948 pg/ml. La determinación de IL-6 en líquido amniótico puede permitir al clínico dar un manejo más racional de las pacientes con APP y membranas intactas con la finalidad de reducir los costes de atención médica y complicaciones maternas y perinatales.

Bibliografía

1. Spong CY. Defining "Term" Pregnancy: Recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup. *JAMA*. 2013;309:2445-2446.
2. Sunderam S, Kissin DM, Flowers L, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, Barfield WD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61:1-23.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, June 2012;379:2162-2172.
4. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: number 38, September 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Obstet Gynecol*. 2002;100:617-624.
5. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
6. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 62:63.
7. Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG* 2006;113(Suppl 3):1-3.
8. Villanueva Egan LA, Contreras Gutiérrez AK, Pichardo Cuevas M, Rosales Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:542-548.
9. Pearce BD, Grove J, Bonney EA, Bliwise N, Dudley DJ, Schendel DE, Thorsen P. Interrelationship of cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, and psychosocial variables in the prediction of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:40-46.
10. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:459-470.
11. Oyarzún E, Belmar C. Corioamnionitis: etiología, métodos de diagnóstico y tratamiento. En: Cabero L et. al. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Panamericana; 2003:607-14.
12. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002;7:259-274.

13. Cohen C, Kahn TR, Hutter CM. A population-based study of the risk of repeat clinical chorioamnionitis in Washington State, 1989-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:473.e1-7.
14. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988;157:113-117.
15. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, Coll O, Cararach V, Gratacos E. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:42-426.
16. Lee SY, 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 birth premature rupture of the membranes. *J Immunol* 2011;186:3226-3236.
17. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. For the ProteoGenix/Obstetrix Collaborative Research Network. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:125.e1-15.
18. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Erez O, Dong Z, Hassan SS, Yeo L, Yoon BH, Chaiworapongsa T. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intraamniotic inflammation and associations with spontaneous early (<32 weeks) and late (>32 weeks) preterm delivery. *J Perinat Med* 2012;40:329-343.
19. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Citokyne* 1993;5:81-88.
20. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1035-1044.
21. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:606-612.
22. Dudley DJ. Pre-term labor: an intra-uterine inflammatory response syndrome? *J Reprod Immunol* 1997;36:93-109.
23. Tamura T, Andrews WW, Johnston KE, Hemstreet GP, Goldenberg RL. Measurement of amniotic fluid interleukin-6 using commercial kits. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5:222-225.

24. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130–1136.
25. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080–1088.
26. Buhimschi CS, Bhandari V, Hamar BD, Bahtiyar MO, Zhao G, Sfakianaki AK, Pettker CM, Magloire L, Funai E, Norwitz ER, Paidas M, Copel JA, Weiner CP, Lockwood CJ, Buhimschi IA. Proteomic profiling of the amniotic fluid to detect inflammation, infection, and neonatal sepsis. *PLoS Med* 2007;4(1):e18.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

VISITA INICIAL

Fecha _____ No. Progresivo (Codificación interna) _____

Nombre _____

Afiliación _____

Edad _____ Peso Pregestacional _____ Talla _____

IMC _____

Teléfono _____

Antecedentes personales no patológicos.

Tabaquismo si () No () Habito durante la gestación _____ Alcoholismo si () No () habito durante la gestación _____

Antecedentes personales patológicos.

Hipertensión arterial crónica _____

Cardiopatía materna _____

Enfermedades autoinmunes _____

Diabetes Mellitus _____

Otros _____

Antecedentes Gineco-Obstétricos.

Menarca _____ años FUM _____ Ritmo _____

Gesta _____ Para _____ Abortos _____ Cesáreas _____ parto pretérmino previo _____

Control prenatal (Infecciones urinarias y vaginales en gestación actual, numero de consultas prenatales, ingresos previos)

Padecimiento actual.

Cultivos vaginales

microorganismo	Tratamiento.

Urocultivo

microorganismo	Tratamiento.

Resultados de laboratorio

Hb			
Ht			
Leucocitos			
Plaquetas			
Neutrófilos			
Bandas			
EGO.			

Concentración de Interleucina 6

Fecha de la toma	Resultado.

Amniocentesis

Fecha	Cultivos de líquido amniótico	Glucosa	leucocitos	Tinción de Gram

Longitud Cervical.

Fecha de la toma	Longitud cervical y morfología.

CURSO DEL EMBARAZO

Semana de término del embarazo _____ () Parto () Cesárea

() Con producto muerto

() Con producto vivo

Recién nacido

Sexo () Masculino () Femenino APGAR _____

Malformación congénita () No () Si, especifique _____

Peso (Kg) _____ Talla (cm) _____

Edad gestacional por clínica (semanas) _____

Muerte perinatal () No () Si, tiempo postparto y causa _____

Ingreso a la UCIN () No () Si

Complicaciones del recién nacido

No () Si (), especifique

Observaciones



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 14/07/2015

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Significancia clínica de la concentración de interleucina-6 en líquido amniótico en pacientes con riesgo de parto pretérmino con membranas intactas

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Num. de Registro
R-2015-3606-30

ATENTAMENTE

DR. (A). OSCAR ARTURO MARTINEZ RODRIGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS