

# VALOR DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO DEL CULTIVO DEL LIQUIDO AMNIOTICO, CULTIVO ENDOCERVICAL, INTERLEUKINAS Y GLUCOSA EN LIQUIDO AMNIOTICO, Y LESIONES PLACENTARIAS EN EL PARTO PREMATURO

*Dr. Carlos A. Grandi. División Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. Ingrid DiMarco. División Obstetricia, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. María del Carmen Perego. División Laboratorio, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. Graciela Briozzo. División Laboratorio, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. Liliana Botto. Sección Microbiología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. Rosa Fuksman. Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

*Dra. Nancy Mazzitelli. Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.*

---

## Resumen

**Valor diagnóstico y pronóstico del cultivo del líquido amniótico, cultivo endocervical, interleukinas y glucosa en líquido amniótico, y lesiones placentarias en el parto prematuro.**

*Dr. Carlos A. Grandi, Dra. María del Carmen Perego, Dra. Graciela Briozzo, Dra. Liliana Botto, Dra. Rosa Fuksman, Dra. Nancy Mazzitelli.*

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina.

## Objetivos

Evidencias crecientes sugieren una asociación entre la infección subclínica del tracto genital superior y el PP espontáneo. Con el objetivo de: a) estudiar la prevalencia de gérmenes en LA y endocervix; b) lesiones inflamatorias placentarias; c) evaluar el valor predictivo de IL-1, TNF, IL-6 y glucosa en LA para el período latente y el PP y d) investigar la asociación con infección del RN, a 44 embarazadas con PP sin RPM se extrajo LA por amniocentesis e hisopado del endocervix.

## Material y Métodos

Se cultivó para bacterias aerobias y anaerobias, hongos, Mycoplasmas, Ureaplasma, Chlamydia y Trichomonas. IIs se dosaron por ELISA y glucosa por glucosa-oxidasa; los resultados se analizaron por curvas ROC.

## Resultados

La incidencia de cultivos positivos en LA y endocervix fue 5.2% (2/44) y 66% (29/44) respectivamente ( $p < 0.01$ ). El PP se asoció en el 8% (2/25) con gérmenes en LA (OR 1.6, IC 1.25-2.07). IL-6 fue la más elevada en PP (med. 70 pg/ml vs 12 pg/ml en  $> 37$  sem;  $p = 0.253$ , U test). IL-6 fue el mejor predictor del período latente  $< 7$  días (cutoff  $> 100$  pg/ml, sens. 75%, VPN 95.5%; área + ES 0.662 + 0.085,  $p = 0.058$ ) y la glucosa del PP (cutoff  $> 37$  mg/dl; espec. 69.2%, VPP 75%; área 0.11 + 0.091,  $p = 0.226$ ). En el 68% de las placentas de PP se hallaron lesiones inflamatorias agudas; un RN (2.3%) presentó sepsis por *St. viridans*.

## Conclusiones

Nuestros resultados muestran una baja asociación entre PP y el aislamiento de gérmenes en LA; la elevada concentración de IL-6, cultivos positivos endocervicales y lesiones placentarias sugieren que la infección contribuye al PP.

## Palabras clave

Prematurez, infección, líquido amniótico, citoquinas, placenta.

---

## Introducción

El parto prematuro (PP), con una prevalencia media del 10%, es la principal causa de la *mortalidad perinatal* <sup>(1)</sup>, *neonatal tardía* <sup>(2)</sup> y *postneonatal* <sup>(3)</sup> en nuestro medio y su reducción es el objetivo de cualquier intervención terapéutica.

Así, el 75% de la *mortalidad neonatal* corregida (de 0 a 28 días de vida) se asocia con la prematuridad. Además de enfermedades serias agudas y crónicas, muchos pacientes pueden quedar con secuelas funcionales (estimadas entre el 10% y 20%) y sus familias alteradas temporal o permanentemente. <sup>(1)</sup>

Como con otros problemas de la Salud Pública sería más razonable *prevenir* la iniciación del trabajo de parto prematuro (APP) que intentar inhibir una cascada de eventos que ya se han instalado.

De poder controlarse los efectos deletéreos asociados al PP se contribuiría a un descenso de la Mortalidad Perinatal del 30% (Riesgo atribuible de la población).

Entre los *factores etiológicos* propuestos se destacan:

- a) *Ruptura Prematura de las Membranas* (RPM): su frecuencia oscila alrededor del 35%.
- b) *Interrupción electiva del embarazo* (causas "médicas"): 30%, e
- c) *Idiopático*: 35%.

En la revisión de la Base de Datos Perinatal con que cuenta el Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires se observó que en el período 1988-1992 estos factores se presentaban con una frecuencia diferente, alcanzando el parto prematuro idiopático una prevalencia del 63.2% y sin relación con la duración de la gestación.

En la actualidad se postula que el parto prematuro espontáneo o idiopático no puede considerarse más como una sola entidad nosológica y debería caratularse de *Síndrome de Parto Prematuro* <sup>(4)</sup> como expresión de diferentes insultos a la unidad materno fetal, entre los cuales se destaca la *infección intrauterina*.

Evidencias crecientes en nuestro medio <sup>(5,6)</sup> y la bibliografía <sup>(7-9)</sup> sugieren una *asociación entre la infección intrauterina subclínica y el parto prematuro*.

## Formulación de la hipótesis sustantiva

Las embarazadas con amenaza del parto prematuro (APP) y membranas íntegras, y en presencia de *infección subclínica intra o extraamniótica*, tienen mayor riesgo de terminar en *parto prematuro*.

## Objetivo general

Evaluar la asociación entre el aislamiento de gérmenes en el LA y el endocervix con el parto prematuro.

## Objetivos específicos

- 1) Describir la prevalencia y microbiología de la *infección intraamniótica*, del *endocervix* y la *orina* en embarazadas con APP y membranas intactas.
- 2) Evaluar la asociación entre las *lesiones histopatológicas de la placenta y anexos* con el parto prematuro.
- 3) Estudiar la concentración de *citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF)* en el LA en presencia de APP.
- 4) Estudiar la concentración de *glucosa* en el LA en presencia de APP.
- 5) Determinar si la concentración de *citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF)* y *glucosa en LA* se asocia con la invasión microbiana del LA, colonización endocervical y lesiones placentarias en la APP con membranas íntegras.
- 6) Calcular el *valor predictivo* de la glucosa y citoquinas en LA para la predicción del parto dentro de los 7 días o antes de las 37 semanas de gestación en la APP con membranas intactas.
- 7) *Significación clínica* de la infección asociada a la APP: incidencia de complicaciones maternas y neonatales (corioamnionitis clínica, ruptura prematura de las membranas [RPM], fracaso de la uteroinhibición, endometritis post-parto, parto prematuro, infección neonatal, enfermedad membrana hialina [EMH]).

## Tipo de diseño

*Observacional* longitudinal (seguimiento de una cohorte) y *analítico*.

## Población

El estudio se desarrolló en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la ciudad de Buenos Aires. Se trata de un hospital de nivel terciario con más de 7.000 nacimientos anuales, prevalencia del *bajo peso* (< 2500 g) del 8%, *MBP* (Muy Bajo Peso, < 1500 g) del 1.5% y *prematuridad* (< 37 semanas) del 9%.

Aquellas embarazadas que consultaron espontáneamente o por referencia de otros centros y que reunieron los *criterios de inclusión* fueron consideradas para el estudio.

## Criterios de inclusión

1. Diagnóstico clínico de amenaza del parto prematuro.
2. Amniocentesis bajo control ecográfico.

## Criterios de exclusión

1. Ruptura prematura de las membranas documentada por especuloscopia directa.
2. Metrorragia importante (placenta previa, desprendimiento de placenta).
3. Malformaciones fetales graves por ultrasonografía.
4. Muerte fetal.
5. Corioamnionitis clínica (según criterios de Gibbs<sup>[10]</sup>).
6. Sufrimiento fetal agudo.
7. Dilatación cervical mayor de 5 cm.
8. Enfermedad febril aguda: Temp. axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  de > 12 horas de evolución sin foco clínico.
9. Líquido amniótico meconial, sanguinolento o purulento en la amniocentesis.
10. Bacteriuria asintomática diagnosticada al ingreso por APP.
11. Cualquier patología materna o fetal que implicara necesidad de interrumpir el embarazo (por ejemplo: hipertensión materna, eritroblastosis).
12. Antecedente de haber recibido medicación antibiótica hasta siete (7) días antes de la admisión al estudio.

## Criterio de eliminación

1. Abandono de la paciente durante el seguimiento ambulatorio. Sin embargo, se realizó un *tratamiento y análisis* de los datos incluyendo esta población ("intención de tratar"). Se consideró una cifra aceptable por el tipo de diseño hasta un 15%.
2. Cultivo positivo del líquido amniótico para Streptococo grupo B, *L. monocytogenes* o *N. gonorrhoeae* por su reconocido poder patógeno sobre el feto.

## Definición de amenaza del parto prematuro (APP)

Todos los siguientes criterios debían cumplimentarse:

1. Edad gestacional (EG) entre 24 y 34 semanas.
2. Contracciones uterinas regulares que ocurren con una frecuencia de  $\geq 2$  en 10 minutos durante un período de observación de por lo menos 1 hora.

Contractilidad aumentada se definió como la presencia de contracciones uterinas regulares que ocurren con una frecuencia de 4 ó más en 20 minutos durante un período de observación de por lo menos 1 hora.

## Unidad de análisis (UA)

El *líquido amniótico* extraído por amniocentesis.

Se practicó examen ultrasonográfico y una amniocentesis en todas las pacientes admitidas con el diagnóstico de APP. Los estudios en el LA incluyeron la madurez del pulmón fetal y la identificación, entre otros organismos, de gérmenes muy virulentos como el St. grupo B, *L. monocytogenes* y *N. gonorrhoeae*.

El examen con coloración de Gram del LA *no se utilizó* para el manejo a posteriori de las pacientes. Extensas consultas con expertos en enfermedades infecciosas en obstetricia, ginecología y pediatría determinaron nuestra decisión de *medicar e inducir al parto únicamente en aquellas embarazadas portadoras de St. grupo B, L. monocytogenes o N. gonorrhoeae en L.A por su reconocida patogenicidad sobre el feto.*

El aislamiento de cualquier otro organismo no motivó ninguna intervención; esto redundaría en el conocimiento de la *historia natural* de las infecciones intraamnióticas subclínicas.

La *amniocentesis* se intentó bajo guía del ultrasonido; se extrajeron alrededor de 30cc de LA en todas las embarazadas. Se guardaron varias alícuotas, previamente centrifugadas, a 4°C y almacenadas a -20°C para el dosaje posterior de citoquinas.

## Variables predictoras (independientes)

1. Cultivo del LA para bacterias aerobias y anaerobias, hongos, Mycoplasmas, Ureaplasma, Chlamydia y Trichomonas.
2. Coloración de Gram.
3. Glóbulos blancos.
4. Glucosa.
5. Interleukinas (IL-1, IL-6 y TNF).
6. Cultivo del *endocervix* para bacterias aerobias y anaerobias, hongos, Mycoplasmas, Ureaplasmas, Chlamydia y Trichomonas.

## Variables resultantes (dependientes)

### a. Variables maternas

1. Prolongación de la gestación (días).
2. Parto prematuro (< 37 semanas).
3. N° de reingresos por A.P.P.
4. Cuadros febriles.
5. Ruptura prematura de las membranas.

- 6.R.C.I.U. (Retardo del Crecimiento Intrauterino).
- 7.Endometritis post-parto.
- 8.Histología placentaria.

## b. Variables neonatales

- 1.Mortalidad fetal.
- 2.Mortalidad neonatal.
- 3.Morbilidad neonatal:
  - Edad gestacional al momento del nacimiento (FUM y EF)
  - Presencia de RCIU
  - Prevalencia y severidad del S.D.R. (por ejemplo: horas de ARM, FiO<sub>2</sub> Mx, etc.)
  - Prevalencia y severidad de la Hemorragia intracranéa (HIC)
  - Prevalencia y severidad de la enterocolitis necrotizante
  - Prevalencia de sepsis neonatal *confirmada* (hemocultivo y/o LCR + o neumonía clínica y radiológica) o sospechada (cultivos)
  - Peso de nacimiento (e incidencia de BP)
  - Días de internación en Unidad de Cuidados Intensivos (UTI)

## Material y métodos

### 1. Recolección de las muestras

#### 1.1.Orina

La muestra de elección fue la primera orina de la mañana por chorro medio y al acecho. Si la urgencia del caso lo justificaba se envió con retención mínima de 3 horas.

##### *Materiales necesarios*

- Frasco estéril.
- Tapón vaginal.
- Agua y jabón para higiene perineal y lavado de manos.

##### *Técnica*

- Colocar tapón vaginal.
- Realizar una correcta higiene de genitales externos con agua y jabón. No secar.
- Lavarse las manos y abrir el frasco.
- Separar los labios.
- Descartar el primer chorro y recoger el resto en frasco estéril.

#### 1.2.Líquido amniótico

##### *Materiales necesarios*

- Jeringa y aguja estéril.
- Guantes estériles.
- Gasa estéril.
- Alcohol iodado o Iodo Povidona no jabonosa.

##### *Técnica*

- Elección del sitio de punción.
- Lavado de manos con antiséptico.

- Colocarse los guantes estériles.
- Realizar la asepsia de la piel dejando actuar un minuto.
- Realizar la punción transabdominal con control ecográfico simultáneo.

#### 1.3.Endocervical

##### *Materiales necesarios*

- Guantes estériles.
- Espéculo estéril.
- Hisopos estériles (algodón, dacrón).
- Medios de transporte de Stuart, solución fisiológica, tubo seco.
- Espátula de madera.
- Portaobjeto.

##### *Técnica*

- Colocar a la paciente en posición ginecológica.
- Lavarse las manos con antiséptico.
- Colocarse guantes estériles.
- Colocar el espéculo estéril.
- Si se visualiza flujo vaginal, retirar con gasa estéril.
- Realizar extendidos con la espátula de madera
- Introducir el hisopo en el canal endocervical y rotar en sentido horario y antihorario.
- Colocar en el medio de Stuart.
- Repetir la operación e introducir en el tubo seco.
- Repetir la operación con el hisopo estéril e introducir en solución fisiológica.

### 2. Metodología del diagnóstico microbiológico

Para este estudio el "patrón de oro" adoptado fue el cultivo del LA; se revisó exhaustivamente la literatura para poder replicar las *técnicas* de laboratorio más sensibles que se aplicaron a las muestras obtenidas.

Las muestras se remitieron al Laboratorio inmediatamente de obtenidas y un operador, especialmente entrenado, era el encargado de la recepción y de su procesamiento.

Los medios de cultivos y de tipificación utilizados, al igual que los discos para estudio de la sensibilidad antimicrobiana, eran de reconocidas marcas y evaluados antes de su uso, con los *controles de calidad* que se realizan habitualmente en nuestro laboratorio.

La *tipificación bacteriana* se realizó según técnicas habituales (Ballows. Manual of Clinical Microbiology. 5th Edition, 1992) y actualizadas durante la ejecución de la investigación.

El estudio de la *sensibilidad* de las cepas aisladas se realizó por el método de Kirby Bauer normatizado por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA).

De ser necesario el estudio de la *CIM* (Concentración Inhibitoria Mínima), se contó con el método de difusión (*E- Test*).

### 2.1. Orina

Se realizó una siembra con ansa calibrada en los siguientes medios de cultivo:

- AS (Agar Sangre Ovina).
- CLDE (Agar Cistina Lactosa deficiente en electrolitos).
- AICC (Agar Infusión Cerebro Corazón).

Se incubaron 24 horas a 37°C y los *criterios de evaluación* fueron:

- Muestra sin desarrollo bacteriano.
- Muestra contaminada (si hubiera bajo recuento de flora polimicrobiana).
- Muestra positiva: en ella se realizó el recuento bacteriano con la siguiente categorización:
  - < 104 unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml).
  - entre 104 y 105 UFC/ml.
  - > 105 UFC/ml.

### 2.2. Líquido Amniótico

Se homogeneizó la muestra recibida y luego:

- Se sembró con ansa calibrada en los siguientes medios de cultivo:
  - AS (Agar Sangre ovina).
  - Agar chocolate (Incubación en microaerofilia).
  - Agar Schaedler (Incubación en jarra de anaerobios con generador MERCK).
  - Tioglicolato sellado.
  - Agar Sabouraud.

Las placas se incubaron a 37°C entre 24 y 72 horas.

- Se realizaron 2 *extendidos* con una gota del material sobre cada portaobjeto y se colorearon según técnicas de GRAM y GIEMSA. Cada uno de ellos se observó aproximadamente 10 minutos con un objetivo de 100x y en lo posible esto lo realizaron dos operadores diferentes y se aplicaron los siguientes *criterios de codificación* para el recuento de glóbulos blancos:

1 = ausente (sin leucocitos).

2 = escasos (1 - 5 por campo).

3 = moderado (6 - 30 por campo).

4 = abundantes (mayor de 30 por campo).

Se centrifugó el resto del material y se procesó de la siguiente manera:

- Sobrenadante*: se transfirieron a 5 tubos Eppendorff con pipeta Pasteur estéril. Se conservaron a -20°C (para el dosaje posterior de las citoquinas y la glucosa).
- Sedimento*: se realizaron 2 *extendidos* con una gota del material para coloración de Gram y Giemsa. Se utilizaron 3 gotas para inoculación de una placa de MYCOFAST ALL-IN (International Mycoplasma) para identificación, tipificación y estudio de sensibilidad frente a: Minocilina, Tetraciclinas y Ciprofloxacina de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Se incubaron 72 horas a 37°C.

Se colocó una ansada en un portaobjetos especialmente destinado al estudio de *Chlamydia trachomatis* por Inmunofluorescencia con Anticuerpos Monoclonales (Equipo Kallestad) considerándose *positivo* si se observaban más de 4 cuerpos elementales por campo de 40x.

### 2.3. Endocervical

Se enviaron al laboratorio 3 hisopos:

- Hisopo de algodón en medio de transporte de Stuart* para gérmenes comunes se sembraron en los siguientes medios de cultivo:
  - AS (Agar Sangre Ovina) y Agar Sangre Humana para aislamiento de *Gardnerella vaginalis*.
  - Agar chocolate (incubación en microaerofilia).
  - Agar GM (para aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae*).
  - Agar Schaedler (incubación en jarra para anaerobios con generador MERCK).
  - Agar Saboureaud.
  - Tioglicolato sellado.

Se incubaron las placas a 37°C de 24 a 48 horas.

- Hisopo de algodón en tubo seco*: Se inoculó una placa de Mycofast all-inn (International Mycoplasma) y luego se incubó 24 horas a 37°C.
- Hisopo de dacrón en solución fisiológica estéril*.

### 3. Dosaje de las citoquinas en líquido amniótico (interleukinas 1β [IL-1], interleukina 6 [IL-6] y caquectina o factor de necrosis tumoral [TNFδ])

- Dimensión: en pg (picogramos) por ml.
- Procedimiento: método de ELISA en placas.
  - IL-1β-Test*: Predicta Human Cytokine assay. Catálogo 80-3226-00 (Genzyme Lab Cambridge, Massachusetts).
  - IL-6-Test*: Predicta (Genzyme Lab Cambridge, Massachusetts).
  - TNF-a Test*: Predicta. Catálogo 1915-01 (Genzyme Lab Cambridge, Massachusetts).

La elección de los puntos de corte para la positividad de las *citoquinas* (*IL-1β*, *IL-6* y *TNFδ*) en LA se basaron en los límites inferiores de la sensibilidad del ensayo.

Cabe mencionar que para los profesionales encargados de las determinaciones de estas tres –y el manipuleo de otras– variables el procedimiento era *ciego*, es decir que desconocían los antecedentes clínicos de cada caso.

### 4. Dosaje de la glucosa en líquido amniótico

- Dimensión*: en un estudio previo<sup>(12)</sup> se determinó que la media (DS) fue de 25,4 (13,2) mg/dl y la mediana de 22 mg/dl apreciándose una progresiva disminución de los valores a medida que se incrementaba la edad gestacional (r= -0,675, p< 0.001).

b) *Procedimiento*: método de glucosa oxidasa dentro de los 30 minutos de la obtención de la muestra.

Se considera un indicador de relativa validez debido a que el *coeficiente de variación* osciló en el 25%, dependiendo de la EG, y confiable por ser un “marcador” rápido, fácil y económico.

## 5. Elaboración estadística

El test U de Mann-Witney y el test t de Student se utilizaron para la comparación de variables continuas (mediana y media, respectivamente). Test de Shapiro-Wilks o Lilliefors para Normalidad de la distribución ( $H_0$ : distr.normal). Nivel de confianza: 95%. Programa estadístico: Statistica (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

El test de  $\chi^2$  con corrección de Yates o el test exacto de Fischer cuando correspondiera, se usaron para la comparación de variables categóricas. El nivel de confianza se fijó en 95%. Para su cálculo se empleó el programa EPI-INFO (versión 5.0, Stone Mountain, GA, USD Inc, 1990).

El riesgo de padecer el “daño” (para esta investigación se definió como *parto prematuro*) se calculó mediante el estadístico *Riesgo relativo (RR)* y su intervalo de confianza al 95% mediante el programa EPI-INFO; si el mencionado intervalo no contenía al 1 se consideraba equivalente a un valor de  $p < 0.05$ .

*Análisis por curva ROC (Receiver Operating characteristic Curve) de un test diagnóstico<sup>(11)</sup>*: Se condujo con el programa EPIDAT (versión 5.0; Epistat Services, Richardson, TX, EE.UU.).

*Análisis de los datos*: para el análisis de ciertas variables (por ejemplo: PN, EG al parto) se adoptó el criterio de “intention to treat” que toma en cuenta al total de los casos con datos, mientras que en aquéllos que respondían al objetivo/s el análisis se limitó a lo estipulado en los criterios de inclusión/exclusión.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires.

## Resultados

### Población

En el período comprendido entre el 16 de mayo de 1993 y el 16 de octubre de 1995 (29 meses) ingresaron al

**Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el parto prematuro y el aislamiento de gérmenes en LA.**

estudio 57 embarazadas con feto único consecutivas. De éstas, 44 (78%) finalizaron su embarazo, 3 (5,2%) continuaban embarazadas al momento de este informe y 10 (16%) habían desertado del estudio. Para el análisis de alguno de los puntos finales, los casos incluidos en estas dos últimas condiciones ( $n=13$ ) fueron tratados como observaciones censuradas. Por consiguiente, el tamaño muestral definitivo consistió en 44 embarazadas y sus recién nacidos

(Figura 1).

No se observó ninguna diferencia estadística en las características demográficas o antecedentes obstétricos en las madres cuyo embarazo finalizó en parto prematuro en comparación con los finalizados a término (Tabla 1).

Las madres que terminaron en parto prematuro se caracterizaron por ser ligeramente más jóvenes (21 vs 25 años) y presentar mayor frecuencia de RN de Bajo Peso anterior (32% vs 17%).

No se observó ninguna complicación atribuible a la amniocentesis realizada bajo la guía del ultrasonido de tiempo real.

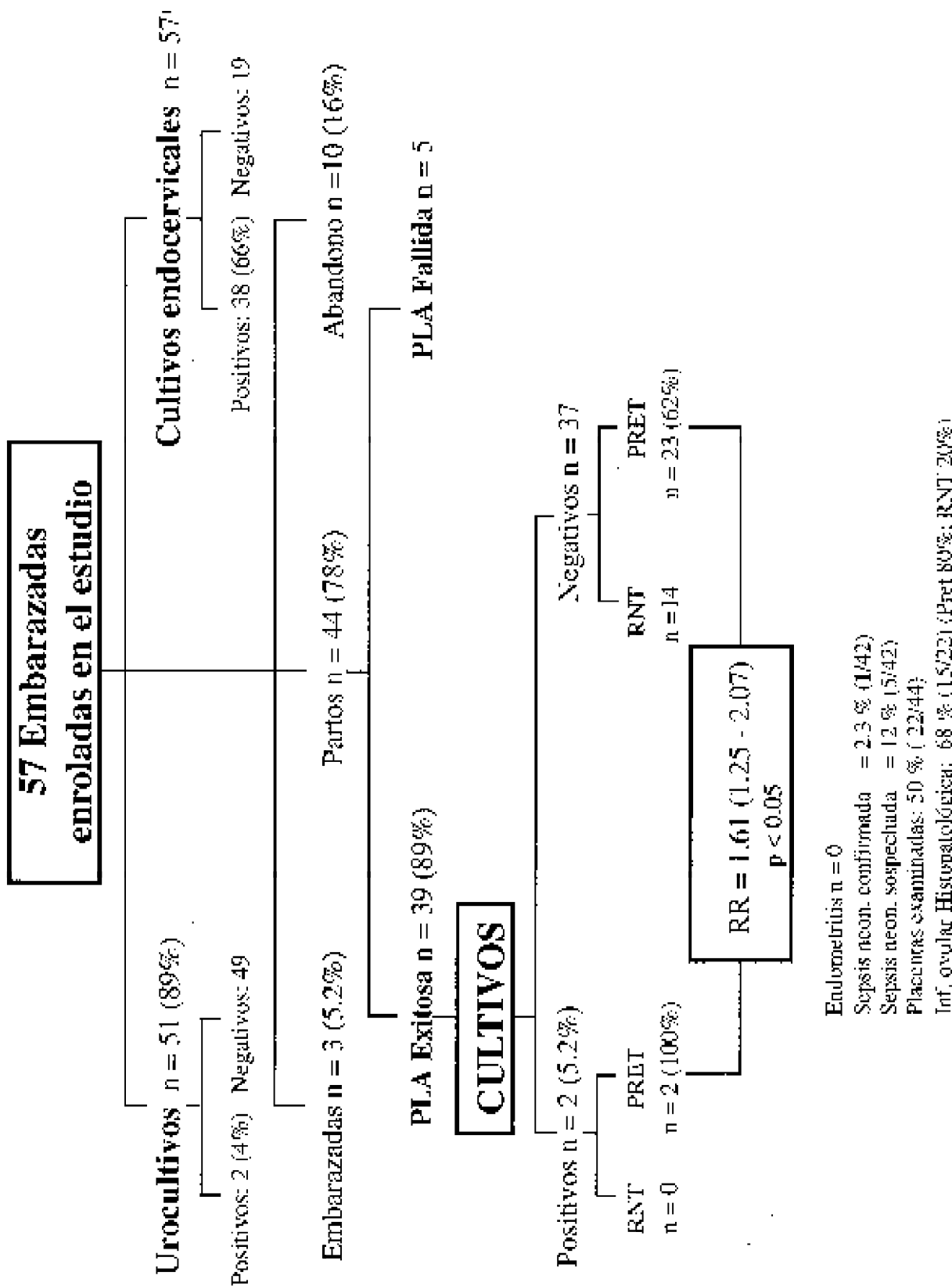
## I. Microbiología del Líquido Amniótico (LA) y su asociación con el parto prematuro

**En 11 casos (19%) se diagnosticó microbiológicamente vaginosis bacteriana por el aislamiento como mínimo de uno de los siguientes gérmenes: anaerobios (bacteroides sp), Gardnerella y Micoplasma hominis. Este diagnóstico representó casi un tercio de los cultivos positivos del endocervix (11/38, 29%).**

Se recuperaron bacterias del LA en el 5,2% (2/39) de las pacientes en que la extracción del LA fue exitosa; los cultivos arrojaron *Ureaplasma urealyticum* en un caso (EG al parto 34 semanas con RN vivo y no infectado) y *Chlamydia trachomatis* en el otro (EG al parto 36 semanas con RN vivo y libre de infección). Al parto solamente la placenta del primero presentaba evidencias histológicas de intervellositis focal.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el *parto prematuro* y el aislamiento de gérmenes en LA. Así mientras entre los prematuros el 8% (2/25) presentó cultivos positivos (los dos casos anteriormente citados), en ninguno de los RN de término se aisló gérmenes (0/14) lo que arrojó un *Riesgo Relativo (RR)* de 1,61 (IC 95% 1,25 - 2,07).

**Figura 1.** Población y resultados del estudio microbiológico en LA, complicaciones materno-feto-neonatales y examen anatomopatológico de placentas (Sardá, 1993-1995).



## II. Microbiología del Endocervix y su asociación con el parto prematuro

En el 100% de las embarazadas se realizó cultivo del cuello uterino al ingreso. De acuerdo al indicador adoptado, éste fue *positivo en el 66% (38/57)* incluyendo en frecuencia decreciente *Ureaplasma urealyticum, Candida albicans, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis y Escherichia coli* como gérmenes únicos (60%). Las asociaciones más frecuentes (40% de los casos positivos) fueron *flora polimicrobiana, Ureaplasma* más *Candida* y *Gardenerella*

más *Ureaplasma*.

En 11 casos (19%) se diagnosticó microbiológicamente *vaginosis bacteriana* por el aislamiento como mínimo de uno de los siguientes gérmenes: *anaerobios (bacteroides sp), Gardnerella* y *Micoplasma hominis*. Este diagnóstico representó casi un tercio de los cultivos positivos del endocervix (11/38, 29%).

La EG al parto fue de (Media aritmética + DS, mediana) 36.3 + 2.0 (36) para los embarazos con cultivo negativo, y de 35.4 + 3.15 (35.5) en los casos de cultivo positivo (Prueba t, p= 0.608 NS). El aislamiento de cultivos positivos ascendió del 59% antes de las 37 semanas a 66% antes de las 35 semanas, pero sin

**Tabla 1.** Comparación de las características demográficas, obstétricas y neonatales de acuerdo a la finalización del embarazo (Sardá, 1993-1995).

	Parto prematuro (n= 25)	Parto de término (n= 14)	p	
Edad (años) (x ± ES)	25,1 ± 0,8	22 ± 0,8		
Mediana (intervalo intercuartil)	21,2 (15-28)	25 (16-38)	0,5929	*
Estudios (secundaria)			0,7252	#
Estado civil (unión estable)			0,2749	#
Gestas anteriores (n)	1 (0-6)	1 (0-6)	0,2842	*
Cesáreas anteriores (n)	0 (0-1)	0 (0-1)		
Bajo peso anterior (%)	32	17	0,1794	@
			RR = 1,43 (0,89-2,3)	
Peso (Kg) (x ± ES)	53,7 ± 3,8	53,8 ± 3,7		
Mediana	52 (39-77)	51 (42-90)	0,9361	*
Edad gestacional al ingreso				
x ± ES (sem)	29 ± 0,25	30,5 ± 0,27		
Mediana	30 (23-33)	31 (26-35)	0,513	*
Dilatación cervical (cm)				
x ± ES	1,5 ± 0,07	1,48 ± 0,01		
Mediana	1 (1-4)	2 (0-3)	0,9763	*
Borramiento cervical (%)				
x ± ES	38,7 ± 19	37,6 ± 11,8		
Mediana	50 (0-75)	50 (0-50)	0,6336	*
Edad gestacional al parto (sem)				
x ± DS	34,2 ± 2,1	38,4 ± 1,1	0,00000	&
Mediana	35 (34-36)	38 (38-39)		
Peso al nacer (g)				
x ± DS	2.049 ± 643	3.170 ± 414	0,00000	^
Período latente (días)				
x ± DS	24,7 ± 18,5	50,3 ± 18,7	0,000002	^
Mediana	20,0 (3-75)	54 (2-84)	0,000006	*

\* Test de Mann-Whitney.

& Test t de Student (variables separadas).

# Test de Kruskal-Wallis.

^ Test t de Student (variables agrupadas).

@ Test de Chi cuadrado.



diferencias estadísticas con los embarazos a término (RR 1.01 y 1.38 respectivamente).

### III. Urocultivos

Se practicó un urocultivo al ingreso al 89% (51/57) de las embarazadas enroladas. De éstas, solamente 2 casos (4%) arrojaron resultados positivos, aislándose > 100.000 colonias/mm<sup>3</sup> de *E.coli* en uno y *Proteus* en el otro; la EG de ambos RN fue de 38 semanas.

### IV. Relación entre lesiones histopatológicas de la placenta y parto prematuro

De los 44 partos producidos en el período de estudio, solamente se pudieron estudiar 22 placentas (50%) debido principalmente al día y hora de los nacimientos (feriados, nocturnos, etc.).

De éstas el 68% (15/22) presentaron signos de infección intrauterina extraamniótica (corioamnionitis histológica). Estos hallazgos fueron cuatro veces más frecuentes en presencia de parto prematuro (80%) que en el parto de término (20%).

Estas infecciones localizadas al *corion* y *decidua* son extremadamente capaces de estimular la producción de *prostaglandinas* y *citoquinas*, resultando en fracaso de la uteroinhibición y parto prematuro.

**El 68% (15/22) presentaron signos de infección intrauterina extraamniótica (corioamnionitis histológica). Estos hallazgos fueron cuatro veces más frecuentes en presencia de parto prematuro (80%) que en el parto de término (20%).**

Por consiguiente y adoptando el punto de corte similar a las lesiones del endocervix, se encontró un riesgo ligeramente elevado de parto prematuro, aunque estadísticamente no significativo, en presencia de hallazgos histológicos de placenta y anexos (RR 1.12; IC 95% 0.66-1.91)

### V. Concentraciones de IL-1, IL-6, TNF y glucosa en líquido amniótico según la edad gestacional al parto (Tabla 2)

#### V.1. Interleukina-1 (IL-1β)

La IL-1a fue detectada en el líquido amniótico de mujeres con amenaza de parto prematuro y membranas intactas en solamente 7 casos (13% a 18% de positividad según la EG). A pesar de que se observó una tendencia a mayor concentración de IL-1 en el LA de embarazos que terminaron en parto prematuro (EG < 34 sem: mediana 1.50 vs > 37 sem: 1 pg/ml), estos niveles fueron muy variables y sin diferencias significativas (p= 0.297) (Tabla 2, Figura 2). Es más, la concentración de IL-1 en los dos casos confirmados de invasión microbiana del LA estuvo por debajo del límite de detección del ensayo (3 pg/ml).

#### V.2. Interleukina-6

Se encontró una *relación inversamente proporcional* entre la concentración de IL-6 en el LA y la EG al

**Tabla 2.** Concentraciones de IL-1, IL-6, TNF y glucosa en líquido amniótico según la EG al parto (Sardá, 1983-1995).

	EG (semanas)			Mann-Whitney (p)
	- 34 (n = 10)	- 36 (n= 23)	≥ 37 (n= 15)	
<i>IL-1</i> (pg/ml)				
Media (DS)	1,80 (1,7)	1,45 (1,4)	1,09 (0,9)	
Mediana	1,50*	1,0	1,0*	* 0,279
<i>IL-6</i> (pg/ml)				
Media (DS)	146 (221)	121 (160)	75,3(105,3)	
Mediana	52,5*	70	12*	* 0,449
<i>TNF</i> (pg/ml)				
Media	29,2(26)	23,9(20)	31,3(23,6)	
Mediana	27,5*	18	25*	* 0,846
<i>Glucosa</i> (mg/dl)				
Media	42,5(23,3)	40,1(18)	43,5(13)	
Mediana	34*	36,5	40*	* 0,351

parto en embarazadas con amenaza del parto prematuro y membranas intactas (Figura 3). La posibilidad de detección se incrementó del 40% al 60% a medida que progresaba la duración de la gesta ( $p=0.428$ ).

La IL-6 en el LA fue casi seis veces superior en mujeres cuyo parto se produjo antes de las 37 semanas (mediana 70 pg/ml) en comparación con las que finalizaron a las 37 semanas o más (mediana 12 pg/ml) ( $p=0.235$ ; Tabla 2). Sólo un caso de infección confirmada del LA tuvo un valor de IL-6 por encima

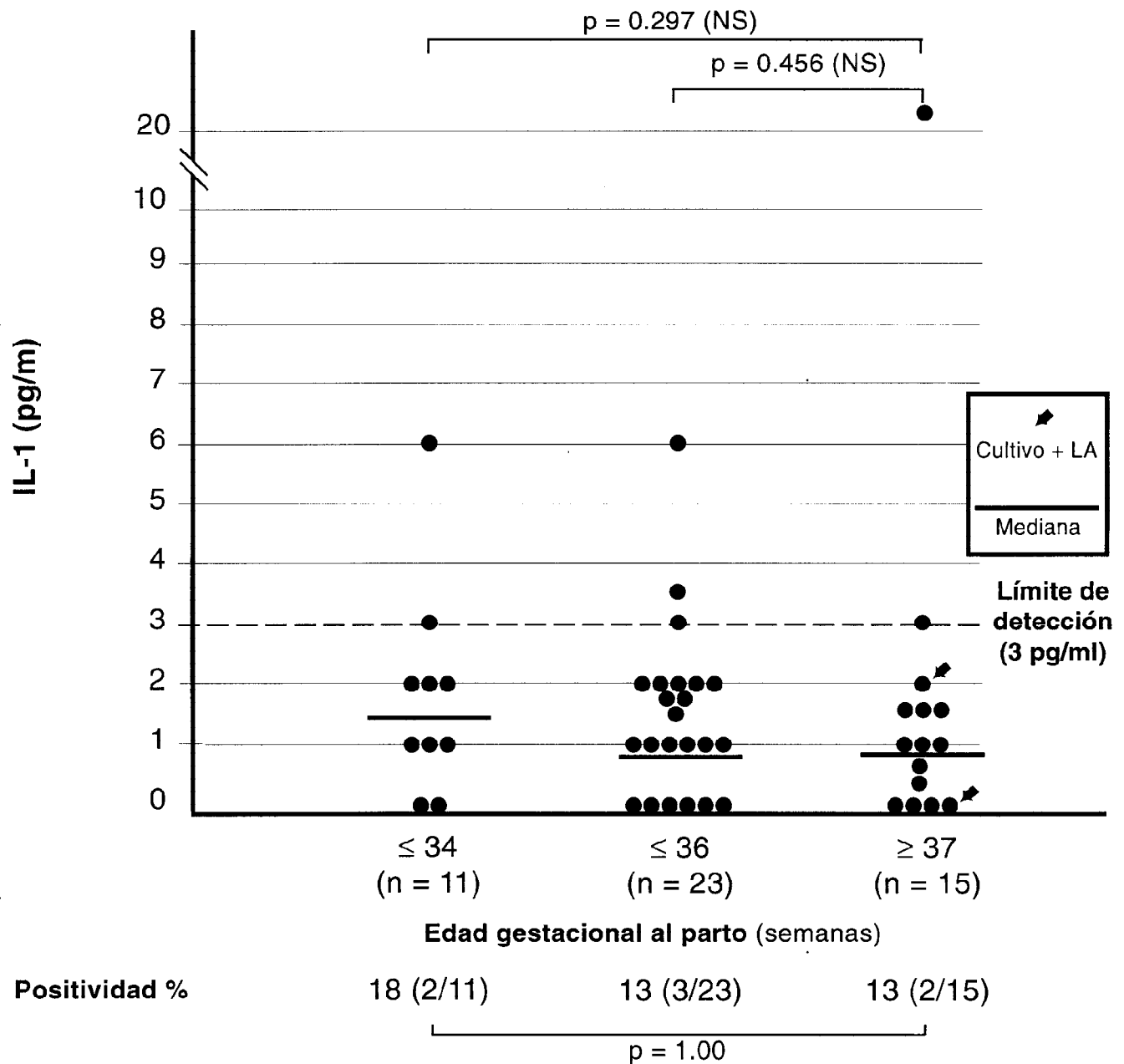
del límite de detección (22 pg/ml).

### V.3. Factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ).

El líquido amniótico de mujeres que consultaron con APP y sin RPM contenían en su gran mayoría (rango 70-80%) niveles detectables de TNF; sin embargo, al estratificarlos por EG, no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.338$ ; Tabla 2 y Figura 4).

En presencia de infección del LA los niveles de TNF estuvieron en el límite de detección (10 pg/ml).

**Figura 2.** Actividad de IL-1 en líquido amniótico de embarazadas con APP sin RPM (n: 38; Sardá 1993-1995).



#### V.4. Glucosa

Contrariamente a lo observado en la población general <sup>(12)</sup> se encontró una relación *directamente proporcional* entre la concentración de glucosa en en LA y la EG al parto ( $r= 0.038$ ;  $p= 0.75$ ); así mientras que a las 34 semanas de gestación la concentración (Mediana) de glucosa fue de 34 mg/dl, después de las 36 semanas ésta ascendió a 40 mg/dl ( $p= 0.351$ ; *Tabla 2*).

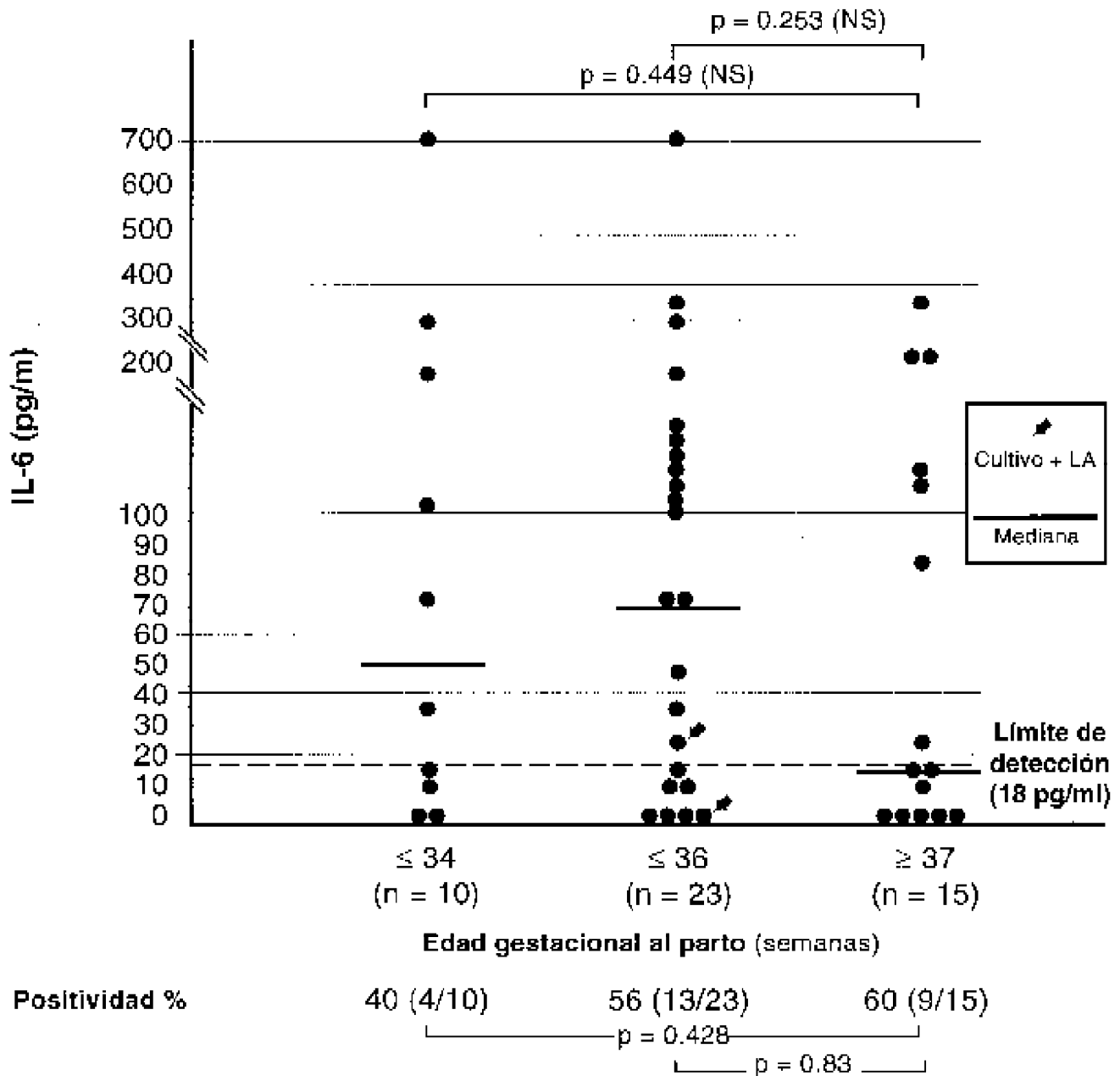
#### V.5. Relación entre citoquinas y glucosa en líquido amniótico con cultivo

#### endocervical, cultivo del líquido amniótico y lesiones placentarias

Fue llamativo el hallazgo de que los dos gérmenes aislados en el líquido amniótico (*Ureoplasma* y *Chlamydia*) fueran los más frecuentemente hallados en los cultivos endocervicales y, especialmente, en el caso de *vaginosis bacteriana*.

En presencia de *cultivo positivo endocervical* se observó un discreto aumento de *IL-1* y *TNF*, aunque estadísticamente no significativos (datos no presentados). En el caso de *invasión microbiana del LA* el

**Figura 3.** Actividad de IL-6 en líquido amniótico de embarazadas con APP sin RPM (n: 38; Sardá 1993-1995).



escaso incremento de las tres citoquinas se correspondería con la baja recuperación de gérmenes.

Sin embargo la *IL-1* y la *IL-6* estaban fuertemente aumentadas (entre 2 veces y 5 veces respectivamente) en caso de infección intrauterina *extra-amniótica* –estando en el límite de la significación estadística para la primera–, probablemente debido al escaso tamaño muestral; esto hablaría a favor de la *teoría de la infección ascendente* y de un gradiente en la liberación al LA de interleukinas.

La *glucosa* en LA estuvo discretamente disminuida en el caso de lesiones inflamatorias placentarias, aunque sin significación estadística.

**IL-1 y la IL-6  
estaban  
fuertemente  
aumentadas (entre  
2 veces y 5 veces  
respectivamente)  
en caso de  
infección  
intrauterina  
extraamniótica.**

La *IL-6* en LA fue el mejor predictor de un período latente < 7 días (punto de corte > 100 pg/ml por curva ROC; sensibilidad 75%, valor predictivo negativo 95%, LR+ 1.96, área debajo de la curva 0.66 + 0.08, p= 0.058).

## VI.2. Predicción del parto antes de las 37 semanas de gestación

La *glucosa* en LA fue el mejor predictor del parto prematuro (punto de corte > 37 mg/dl por curva ROC; área bajo la curva 0.61 + 0.09, p= 0.226),

con una especificidad del 68%, valor predictivo positivo del 75% y LR+ = 1.62 .

## VI. Valor predictivo de las citoquinas y glucosa en LA

### VI.1. Predicción del período latente (< 7 días)

Utilizando los puntos de corte seleccionados por las curva ROC a continuación se calcularon los distintos *índices diagnósticos* y de *eficiencia pronóstica* (LR +) que se pueden apreciar en la *Tabla 3*.

## VII. Incidencia de complicaciones maternas y neonatales

En los 44 embarazos que finalizaron su gesta se observaron las siguientes complicaciones (n [%]):

- Corioamnionitis clínica: 0.
- Ruptura Prematura de las membranas: 12 (27%)
- Fracaso de la Uteroinhibición (parto antes de los 7 días):1 (2.2%).

**Tabla 3.** Índices diagnósticos de diferentes tests en líquido amniótico para la predicción del parto dentro de los 7 días o antes de las 36 semanas de gestación en embarazadas con APP y membranas intactas (en %) (Sardá, 1993-1995).

Test (punto de corte)	Período latente - 7 Días					Parto prematuro (- 36 sem.)				
	S	E	VP+	VP-	IR+	S	E	VP+	VP-	IR+
<i>IL - 1</i> (≥ 1 pg/ml)	75	32,4	11,5	91,7	1,11	74	40	65,4	50	1,23
<i>IL - 6</i> (≥ 100 pg/ml) (≥ 48 pg/ml)	75	61,8	18,7	95,5	1,96	61	60	70	50	1,52
<i>TNF</i> (- 18 pg/ml) (- 24 pg/ml)	50	58,8	12,5	91	1,21	56,5	60	68,4	47,4	1,41
<i>Glucosa</i> (≥ 40 mg/dl) (≥ 37 mg/dl)	50	63,6	14,3	91,3	1,37	50	69,2	75	43	1,62

S : sensibilidad.

E : especificidad.

VP + : valor pronóstico positivo.

VP - : valor pronóstico negativo.

LR+ : likelihood ratio positivo.

- d) Endometritis post-parto: 0.
- e) Parto prematuro: 31 (70.4%).
- f) Infección neonatal confirmada: 1 (2.2%); RN de 28 semanas de EG cuyo hemocultivo desarrolló *St. viridans*.
- g) Infección neonatal sospechada: 5 (11.3%).
- h) Enfermedad Membrana Hialina: 1 (2.27%).

## Discusión

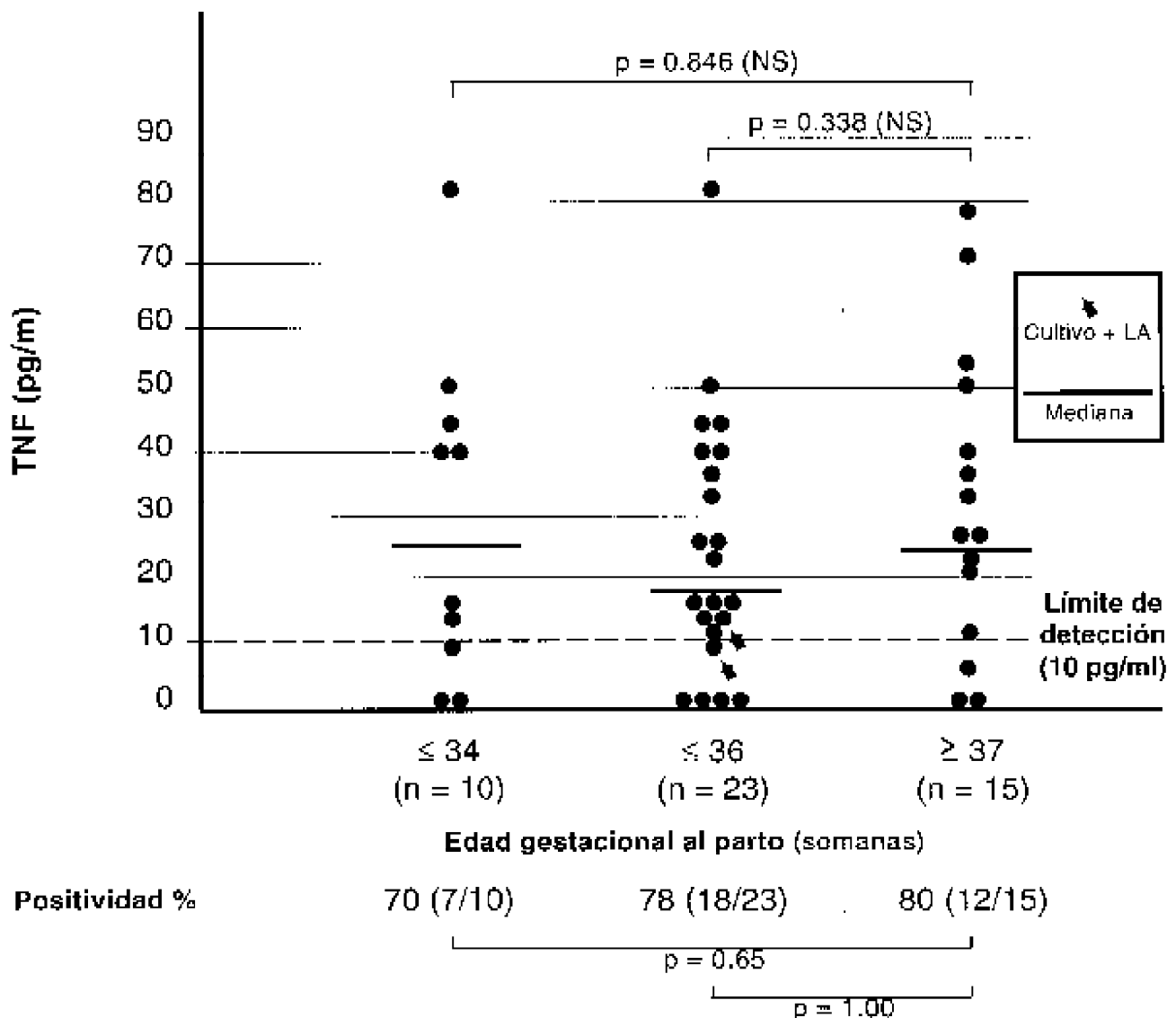
A pesar de no haberse alcanzado un tamaño muestral adecuado pensamos que la muestra es representativa ya que se evitó al máximo el sesgo de selección y las técnicas bioquímicas y microbiológicas

reprodujeron escrupulosamente los estándares de la literatura.

Nuestros resultados demuestran que las embarazadas con amenaza del parto prematuro (APP) y membranas íntegras, y en presencia de invasión microbiana del líquido amniótico, tienen *mayor riesgo* (1,6 veces más) de terminar en *parto prematuro*.

En relación a la posibilidad de haber cometido *sesgos de selección* en la muestra incluída, los resultados muestran (*Tabla 1*) que no hubo diferencias estadísticas ni en las variables *demográficas* ni en las *obstétricas* al ingreso al estudio para aquellas pacientes cuya gesta finalizó en PP o de término. Esto es trascendente ya que en otros estudios publicados <sup>(13)</sup> se ha resaltado que el *imbalance aleatorio* en la distri-

**Figura 4.** Actividad de TNF en líquido amniótico de embarazadas con APP sin RPM (n: 38; Sardá 1993-1995).



bución de las *variables predictor*as al ingreso al estudio podría alterar los resultados finales.

La incidencia de *cultivos positivos* en embarazadas con APP y membranas íntegras fue netamente diferente entre el endocervix (66%) y el LA (5%;  $p < 0,01$ ). Esto sustentaría la tesis de Blanc <sup>(14)</sup> de que el ascenso a través del canal de parto es la vía más común de los gérmenes para ingresar a la cavidad amniótica con posterior infección del feto e infección congénita del RN.

Además, en las placentas y sus anexos estudiados el 68% presentó signos histológicos de inflamación, siendo *cuatro* veces más frecuente en presencia de PP que en el embarazo de término.

En consecuencia, nuestros hallazgos confirmarían lo propuesto por Romero <sup>(7)</sup> sobre la existencia de cuatro estadios de la *infección ascendente* <sup>(15)</sup> ya que el 66% de la muestra presentó cultivos positivos del endocervix, 68% lesiones histológicas en la placenta y solamente 5% invasión microbiana del LA.

Sin embargo, cabe consignar que el *período latente* entre la extracción de las muestras y el parto ascendió a 24 días para el PP y 54 días para el parto de término, por lo que no se puede inferir con total seguridad una *relación temporal* entre los dos eventos dado que podrían haber ocurrido cambios en las condiciones clínicas de las embarazadas (por ejemplo: RPM, nueva colonización endocervical, etc.).

¿Cuál es la explicación para el hallazgo en el presente estudio de una incidencia del 5,2% de cultivos positivos en el LA (8% asociado al PP) en comparación al 12,2% (IC 95% 10,3-14,1) según lo documentado en previos estudios <sup>(16)</sup>?

La disparidad entre las diferentes series es probablemente atribuible a la combinación de varios factores, que incluyen:

- a) Dificultades en alcanzar el *tamaño muestral* esperado, con consiguiente pérdida de potencia.
- b) Diferencias *socioeconómicas* y *clínicas* de las embarazadas. De las variables predictoras utilizadas en otros estudios y asociadas al PP, la *raza afro-americana* demostró tener peor pronóstico, así como las *metrorragias* <sup>(17)</sup>, ambas no incluidas en el presente modelo.
- c) La *distribución de la edad gestacional* al ingreso. Varios estudios <sup>(17,18)</sup> han hallado mayor recuperación de gérmenes en LA y placenta a menor EG, especialmente por debajo de las 33 semanas, debido probablemente a que la actividad *bacte-*

**Nuestros hallazgos confirmarían lo propuesto por Romero <sup>(7)</sup> sobre la existencia de cuatro estadios de la infección ascendente <sup>(15)</sup> ya que el 66% de la muestra presentó cultivos positivos del endocervix, 68% lesiones histológicas en la placenta y solamente 5% invasión microbiana del LA.**

*riostática* del LA contra gérmenes anaerobios progresa con el embarazo. En nuestra serie esta población alcanzó al 51.2%, atribuible en parte a las Normas de Atención del Hospital Sardá o a un sobrediagnóstico de la amenaza del parto prematuro. Consecuentemente el beneficio potencial de la *amniocentesis* para el diagnóstico de infección del LA podría haberse diluido al incluir una gran proporción de embarazos en los cuales la infección *no* es una condición patológica asociada al parto prematuro.

d) La *definición de trabajo de parto prematuro* que incluye la EG, las características del cuello (longitud, dilatación) y la contractilidad uterina, y el uso de *úteroinhibidores*. La ausencia de un *test diagnóstico* preciso y confiable para el PP es un serio problema que afectó tanto a nuestro estudio como a los otros.

- e) Políticas institucionales para realizar la *amniocentesis*. En muchos centros existe temor de que el uso de la amniocentesis en la APP podría aumentar el *riesgo de RPM* asociada al procedimiento. En el presente estudio no se observó ningún caso de RPM después de la amniocentesis, por lo que no existiría riesgo aumentado de RPM en embarazadas con APP con indicaciones de este procedimiento.
- f) *Técnicas microbiológicas*. Un hallazgo importante del presente estudio es que uno de los patógenos aislados en el LA (*Mycoplasma hominis*) es el más frecuentemente reportado en los estudios de infección del LA <sup>(19)</sup> y la placenta <sup>(20)</sup>. *Mycoplasma* y *Ureaplasma* producen fosfolipasa y proteasa con riesgo de RPM; la colonización vaginal se estima entre el 21 y 53% para el primero y 40-80% para el último y el embarazo no aumentaría estas cifras (Dr. Pablo Sánchez-Texas, EE.UU., comunicación personal). Esta observación tiene importancia clínica debido a: 1) los estudios microbiológicos de la cavidad amniótica que no incluyan cultivos para las diversas especies de *Mycoplasma* pueden subestimar la real *incidencia* de infección intraamniótica; 2) el *tratamiento* de la infección del LA debería adicionar agentes antibacterianos activos contra este organismo; 3) muchos de los casos sospechados pero no confirmados de *sepsis neonatal* pueden ser causados por *Mycoplasmas*. En nuestro estudio la incidencia de sepsis sospechada ascendió al 11,3% (5/39).
- g) *Tamaño del inóculo*. Se necesitarían grandes tama-

ños (reflejado en el conteo de colonias en LA > 105 ufc/ml) para arrojar cultivos positivos. Muchos autores reportan como "invasión microbiana" del LA a la presencia de una coloración de Gram positiva y/o conteo de glóbulos blancos (GB) > 30/campo, aunque tengan cultivos negativos.

En nuestro estudio no se observaron gérmenes por coloración de Gram directa o previa centrifugación del LA, aunque cabe consignar que esta técnica no es apta en el caso de la presencia de *Mycoplasma sp* o *Ureoplasma*. De interés es que 7 de las 39 muestras estudiadas (18%) presentaron un conteo de GB entre 1-5 por campo. El hallazgo de una elevada incidencia de lesiones inflamatorias en la *placenta* (68%) en esta serie

es compatible con dos estudios anteriores en el H. Sardá<sup>(6,9)</sup> y sustentaría la tesis de que un cultivo negativo (por recuento bajo de colonias o un conteo bajo de GB en LA) no excluye la posibilidad de infección asociada al PP sin ruptura de las membranas, especialmente ante la presencia concomitante de alguna de las siguientes *condiciones*<sup>(21)</sup>: fiebre de origen desconocido, dilatación cervical avanzada, ausencia de respuesta a tocolisis, presencia de dinámica uterina sin modificaciones cervicales, sospecha clínica de corioamnionitis, coexistencia de foco infeccioso sistémico y presencia de vaginosis bacteriana.

- h) *Colonización cervico-vaginal*. La mayoría de los microorganismos aislados en LA y placenta también se recuperan en la vagina, especialmente en los casos de vaginosis bacteriana<sup>(20)</sup>. Nuestros hallazgos confirman estas observaciones, aunque con diferentes cifras, subrayando las discrepancias que aún subsisten para definir la "flora vaginal normal".<sup>(22)</sup>
- j) Finalmente el PP idiopático puede ser considerado un *síndrome* caracterizado por la presencia de contractilidad uterina aumentada y dilatación cervical antes de las 37 semanas, y causado por múltiples procesos patológicos<sup>(4)</sup>. Evidencias clínicas, anatomopatológicas, microbiológicas, experimentales y bioquímicas han permitido identificar hasta hoy las siguientes causas:
- infección intraamniótica.
  - isquemia útero-placentaria.
  - malformaciones fetales.
  - sobredistensión uterina.
  - factores inmunológicos.
  - stress.

**El 5% de las embarazadas con amenaza del parto prematuro y membranas intactas presentan cultivo positivo del líquido amniótico. Además la glucosa (de bajo costo para su determinación) e IL-6 en el LA demostraron ser útiles para predecir el período latente y el parto prematuro.**

Este estudio demuestra que los niveles elevados de *IL-6* y *glucosa* en el LA estuvieron fuertemente asociados al parto antes de las 36 semanas de EG y dentro de los 7 días de la amniocentesis, aún en ausencia de aparente invasión bacteriana del LA o corioamnionitis histológica, confirmando otros estudios<sup>(19,23)</sup>. Sin embargo la *capacidad operativa*, aplicando el teorema de Bayes<sup>(24)</sup>, fue de relativo rendimiento ya que el *índice de eficiencia pronóstica positiva (LR+)* alcanzó como máximo 1,52, considerando que no está influenciado por la elevada prevalencia del PP (60%) de esta población (APP).

De importancia *clínica* es que la glucosa en LA es un método fácil, rápido y de bajo costo para la práctica hospitalaria y puede ser de beneficio para las mujeres que consultan

con amenaza del parto prematuro con membranas intactas, especialmente en bajas edades gestacionales.

De interés es que *TNF* fue la citoquina inflamatoria con mayor porcentaje de detección en LA (70-80%), confirmando otros hallazgos<sup>(25)</sup> sobre su rol en el comienzo del parto asociado a la infección.

Se ha encontrado que la determinación de las concentraciones de *IL-6* en LA es de *valor diagnóstico y pronóstico* en mujeres con APP sin RPM y en pacientes con RPM. Una concentración elevada de *IL-6* es más sensible que otros test rápidos en la detección de la *invasión microbiana del LA*<sup>(26,21)</sup>; su mejor *capacidad operativa* para el caso individual reside en el elevado VP negativo, sólo o en combinación con otras pruebas.

Nuestros hallazgos sugieren que la *activación del sistema inmunológico* mediado por células y la liberación de citoquinas son inducidos por bacterias que, partiendo del endocervix, atraviesan el corioamnios y provocan inflamación de las membranas (y/o su ruptura) o proliferación en el LA. El *estadio* de la infección que resulta en la inducción de la respuesta inmunológica es el *determinante primario del PP* asociado a la infección, mas que la presencia per se de las bacterias.

La rápida determinación de los niveles de *IL-6* y *glucosa* en el LA de mujeres con APP puede ser de *valor clínico* para identificar aquellas embarazadas con mayor riesgo de estar infectadas, beneficiarse de los antagonistas de las interleukinas o del tratamiento antibiótico, o por los menos, de evitar terapéuticas innecesarias y anticipar complicaciones en el RN.

## Conclusiones

Los datos presentados en este estudio, el primero de nuestro conocimiento en explorar esta problemática en nuestro país, demuestran una asociación infrecuente entre la amenaza del parto prematuro con membranas intactas y el aislamiento de gérmenes en el LA. Sin embargo, la incidencia de cultivos positivos endocervicales, niveles elevados de IL-6 y cambios inflamatorios placentarios sugieren que la *infección* juega un rol importante en el parto prematuro.

Si se considera que, a pesar del mínimo riesgo que esta técnica conlleva en manos experimentadas, la *amniocentesis* es el único medio hoy disponible para seleccionar aquellas pacientes que más se beneficiarían de la terapia tocolítica, para verificar la madurez pulmonar, para evitar la exposición masiva de embarazadas a drogas no inocuas y, además, para la detección de la infección, entonces parece razonable favorecer el empleo de este procedimiento. Por lo tanto, nosotros concluimos de que en una población definida, aproximadamente el 5% de las embarazadas con amenaza del parto prematuro y membranas intactas presentan cultivo positivo del líquido amniótico. Además la *glucosa (de bajo costo para su determinación)* e *IL-6* en el LA demostraron ser útiles para predecir el periodo latente y el parto prematuro.

Desafortunadamente no hallamos que la coloración de Gram y el conteo de glóbulos blancos sean un indicador sensible de la infección intrauterina, por lo que no podemos sugerir una conducta activa basados en los resultados de estas dos técnicas.

## Agradecimientos

A los Dres. Miguel Larguía y Ricardo Illia por su colaboración y apoyo a la realización del presente estudio y al Dr. Ulises Questa por su asesoramiento estadístico. A la infinidad de embarazadas que diariamente consultan al Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá", fuente de nuestro aprendizaje.

## Bibliografía

1. Grandi C, Illia R, García H y col. Diagnóstico de situación perinatal 1988. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1992; XI (1): 4-36.
2. Grandi C, Larguía AM. Mortalidad Neonatal. En A.M.Larguía y col: Neonatología. Ed. Ergón. Buenos Aires, 1982: 122-146.
3. Sarasqueta de P, Basso G. Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987. Arch Arg Pediatr 1988; 86: 327-333.
4. Romero R, Sepúlveda W, Baumann P et al. The Preterm Labor Syndrome: biochemical, cytologic, inmunologic, pathologic, microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 288 (Abstract).
5. Mazzitelli N, de Sarasqueta P, Serjman M et al. Frecuencia de la corioamnionitis y el edema vellositario en las placentas de los prematuros de muy bajo peso. Arch Arg Pediatr 1991; 89: 214-218.
6. Grandi C, Fuksman R, García H y col. Parto prematuro: su relación con la infección ovular y ruptura prematura de las membranas: correlación anatomoclínica en 98 pacientes de la Maternidad Sardá. IX Jornadas anuales de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires, 1990.
7. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553.
8. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. Obst Gynecol 1983; 62: 137.
9. Fuksman R, Grandi C, Higa S y col. Mortalidad Fetal: estudio epidemiológico en 375 autopsias de una Maternidad Pública. III Congreso Argentino de Perinatología, 1990.
10. Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 709.
11. Richardson DK, Schwartz JS, Weinbaum PJ et al. Diagnostic test in Obstetrics: A method for improved evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 152: 613-618.
12. Grandi C, Perego MC, Briozzo G. Concentración de glucosa en líquido amniótico. Obstet y Ginec Lat Americ 1994; 52: 357-363.
13. Romero R, Muñoz H, Gomez R et al. Does infection cause premature labor and delivery? Seminars in Reproductive Endocrinology 1994; 12: 235.
14. Blanc WA. Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. In Naeye R, Kissane J & Kaufman N: Perinatal Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 67.
15. Grandi C. El rol de la infección en la etiología del parto prematuro. I. Revisión bibliográfica. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1996; XV: 78-86.
16. Grandi C. Significación clínica de la infección intraamniótica en mujeres con amenaza del parto prematuro y membranas intactas: un metanálisis. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 322-325.
17. Weible D, Randall H. Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes. J Reprod Med 1985; 30: 777.
18. Romero R, Sirtori M, Oyarzum E et al. Infection and labor V. Prevalence, microbiology and



- clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am j Obst Gynecol* 1988; 161: 817.
19. Romero R, Sibai B, Caritis S, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-774.
  20. Hillier SL, Martius J, Krohn M et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972-978.
  21. Andrews W, Hauth J, Goldenberg R, et al. Amniotic fluid interleukin-6: Correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 606-612.
  22. Carey J, Yaffe S, Catz C. The vaginal infections and prematurity study: An overview. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 809-820.
  23. Hillier L, Witkin S, Krohn M et al. The relationship of amniotic fluid cytoquines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941-948.
  24. Hirsch R & Riegelman R. *Statistical operations. Analysis of health research data.* Cambridge, MA:Blackwell Science, Inc, 1996.
  25. Gomez R, Ghezzi F, Romero R et al. Premature labor and intraamniotic infection. Clinical aspects and role of the Cytokines in Diagnosis and Pathophysiology. *Clinics in Perinatology* 1995; 22: 281-342.
  26. Romero R, Yoon B, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 812.