

## Relación de las citoquinas proinflamatorias con la corioamnionitis subclínica y el parto pretérmino

### Pro-inflammatory cytokines related to the subclinical chorioamnionitis and the preterm labor

Dra. Lelyem Marcell Rodríguez, Dra. Victoria Esther González Ramírez

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El parto pretérmino es uno de los principales problemas de la obstetricia contemporánea pues representa una complicación obstétrica frecuente del embarazo y constituye una importante causa de muerte perinatal y de secuela a largo plazo del sobreviviente. Se plantea que es multicausal, aunque las evidencias sostienen que la infección uterina es su causa más frecuente. Niveles elevados de interleuquinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral alfa han sido detectados en el líquido amniótico de gestantes con infección uterina y dinámica uterina de origen idiopático, lo que nos incitó a revisar la relación existente entre las citoquinas proinflamatorias y la corioamnionitis subclínica causante de parto pretérmino y analizar si estas pueden ser utilizadas con carácter diagnóstico en estas entidades. Para ello se llevó a cabo una revisión bibliográfica en bases de datos como Pubmed, Scielo, Lilacs e Hinari. Según la bibliografía consultada, las citoquinas proinflamatorias son las responsables del desencadenamiento tanto del parto a término como el pretérmino, considerablemente más aumentadas en este último por estar casi siempre asociado a infección subclínica, la interleuquina 6 en líquido amniótico es el mejor marcador de infección intra-amniótica, que tienen el parto pretérmino y la rotura prematura de membrana. Concluimos que la determinación de las citoquinas proinflamatorias en líquido amniótico y suero materno pudiera resultar de utilidad en el diagnóstico precoz de la corioamnionitis histológica y en la prevención del parto pretérmino.

**Palabras clave:** citoquinas proinflamatorias, corioamnionitis subclínica, parto pretérmino.

## ABSTRACT

The preterm labor is one of the main problems of the current obstetrics since it represents a frequent obstetric complication of pregnancy and it is a leading cause of perinatal death and also of long term sequelae in the survivor. It is proposed that it is multicausal; although evidences support that the uterine infection is the more frequent one. High levels of interleukins 1, 6, 8 and the tumor necrosis factor alpha have been detected in the amniotic fluid of pregnant with uterine infection and idiopathic uterine dynamics, the authors made a review of the relation between pro-inflammatory cytokines and the cause of preterm delivery subclinical chorioamnionitis and also, to analyze if these may be used with a diagnostic character in these entities. Thus a bibliographic review was conducted in databases like Pubmed, Scielo, Lilacs and Hinari. According to the consulted bibliography, the pro-inflammatory cytokines are responsible for the triggering of the term labor and the preterm labor as well considerably more increased in this last one due to being almost always in association with a subclinic infection, the interleukin 6 in amniotic fluid is the better marker of intra-amniotic infection related to the preterm labor and the premature rupture of membranes. We concluded that the determination of pro-inflammatory cytokines in amniotic fluid and mother serum could be useful in the early diagnosis of the histological chorioamnionitis and in the prevention of preterm labor.

**Key words:** pro-inflammatory cytokines, subclinic chorioamnionitis, preterm labor.

---

## INTRODUCCIÓN

El trabajo de parto es el proceso fisiológico a través del cual el feto es expulsado del útero hacia el mundo extrauterino, proceso controlado por el feto según las evidencias.<sup>1</sup>

El parto pretérmino (PP), entendido, como aquel que se produce a partir de las 20 sem de gestación y antes de las 37 con un peso al nacer del neonato inferior a 2 500 g, constituye uno de los principales problemas de la obstetricia contemporánea pues representa una complicación obstétrica frecuente del embarazo, además de ser la principal causa de muerte perinatal y de secuela a corto y largo plazo del sobreviviente.<sup>2,3</sup>

### *Situación actual del parto pretérmino*

Aunque la investigación sobre el tema ha sido exhaustiva aún no se ha logrado disminuir el nacimiento de niños antes del término.

En Europa las tasas se han elevado y de la década del 70 a nuestros días casi se han duplicado hasta alcanzar indicadores entre 7 y 8 %, en algunos centros incluso mayor, como el Hospital Universitario de Canarias (9,8 %) y en la Comunidad de Valencia (9 %).<sup>4</sup>

En países de nuestra América hace algunos años se registraban tasas de 9,3 % en Buenos Aires y 8,7 % en Uruguay. En Canadá nacían de forma prematura el 7 % de los recién nacidos.<sup>4</sup>

En el año 2006 en EUA la tasa de partos pretérminos alcanzó el 12,8 % de los nacidos vivos, representando un aumento del 20 % en comparación con 1990. En países de altos ingresos las tendencias fueron similares a las presentadas en este.<sup>5</sup>

En el año 2005 se registraron 12,9 millones de partos prematuros, lo que representa el 9,6 % de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11 millones de ellos (el 85 %) se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0,5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0,9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11,9 % y 10,6 % de todos los nacimientos, respectivamente) y las más bajas en Europa (6,2 %).<sup>6</sup>

Es difícil estimar la magnitud y distribución del problema pero se estima que actualmente 13 millones de niños nacen prematuros cada año en el mundo, de los cuales 1,3 millones son potencialmente reversibles.<sup>3</sup>

La situación es aún más grave en infantes con prematuridad extrema (menos de 32 sem de embarazo) o recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1 500 g). Este grupo de niños según diferentes publicaciones, comprenden alrededor del 1 % al 2 % de los nacidos vivos. En EUA son el 1,93 % de los nacimientos y en Europa se describen tasas tan bajas como 0,04 % en Luxemburgo y altas de 1,22 % en Reino Unido y España. El proyecto MOSAIC, que incluye 10 países europeos, informa una incidencia promedio de 0,9 % con un rango de 0,76 a 1,3 %. Mientras que el Servicio de Salud de Chile en su informe técnico del año 2008, da una incidencia del 0,99 %, de recién nacidos menores de 32 sem.<sup>7</sup>

De este grupo de niños, una 5ta. parte no sobrevive el primer año de vida y hasta el 60 % de los sobrevivientes tiene discapacidades neurológicas (problemas de lenguaje y aprendizaje, trastorno por déficit de atención, dificultades socio emocionales, deterioro sensorial, visual y auditivo, retraso mental y parálisis cerebral).<sup>8</sup>

En Cuba antes del año 2000, el nacimiento pretérmino representaba del 8 al 9 % de los partos y estaba asociado al 75 % de la mortalidad perinatal.<sup>2</sup>

A pesar de un ligero aumento de la incidencia de la prematuridad en nuestro país, hasta el año 2005 esta se mantenía por debajo del 3,0 % de los nacidos vivos, como resultado de las acciones preventivas encaminadas a disminuir este indicador.<sup>4</sup>

Como se puede apreciar en la tabla 1, del año 2005 al 2010 y comparado con los años anteriores, hubo un incremento en el número de nacimientos de niños pretérmino que representaron entre el 4 y el 4,8 % del total de nacimientos y de ellos alrededor del 60 % tuvieron un peso por debajo de los 2500 g, lo cual ratifica a estos niños como de riesgo no solo por la inmadurez de sus sistemas sino también por su bajo peso.

**Tabla 1.** Nacidos vivos pretérmino por años del 2005-2010 en Cuba

Año	Total nacidos vivos	Total nacimientos pretérminos	%	Niños pretérminos con menos 2 500 g	%
2005	120 630	5267	4,7	3385	64,3
2006	111 261	4551	4,1	3048	67,0
2007	112 411	4870	4,3	3094	63,5
2008	122 454	5209	4,3	3159	60,6
2009	129 995	5900	4,5	3704	62,8
2010 *	112940	5661	4,8	3626	64,1

\*Datos transitorios  
g (gramos)

Fuente: Departamento Nacional de Bioestadística. MINSAP.

En la tabla 2 se muestra la relación por peso de niños nacidos con muy bajo peso (por debajo de los 1 500 g) en nuestro país y se pensaría que ha experimentado un ligero incremento, sin embargo, dichos niños representaron del 0,39 al 0,45 % del total de nacidos vivos, lo cual es mucho menos del porcentaje reportado en la literatura.

**Tabla 2.** Nacidos vivos institucionales según peso al nacer por año en Cuba

Año	< 500 g	%	500 - 999 g	%	1 000 -1 499 g	%	Total	%
2005	0	0	60	0,05	422	0,35	482	0,40
2006	0	0	40	0,04	440	0,4	480	0,44
2007	1	0	51	0,05	457	0,41	508	0,46
2008	0	0	58	0,05	457	0,37	515	0,42
2009	1	0	51	0,04	460	0,35	512	0,39

< (menor que)  
g (gramos)

Fuente: Departamento Nacional de Bioestadística. MINSAP

De ellos el número de fallecidos sí estuvo cerca de la 5ta. parte, concordando con la bibliografía, tal como se puede analizar en la tabla 3.

**Tabla 3.** Fallecidos según peso al nacer por año en Cuba

Año	< 500 g	%	500 - 999 g	%	1 000 -1 499 g	%	Total	%
2005	0	0	30	9,2	56	17,18	86	26,38
2006	0	0	18	5,42	74	22,29	92	27,71
2007	1	0,34	12	4,05	70	23,65	83	28,04
2008	0	0	23	6,53	81	23,01	104	29,54
2009	0	0	22	7,33	66	22	88	29,33

< (menor que)  
g (gramos)

Fuente: Departamento Nacional de Bioestadística, MINSAP.

El anuario estadístico del año 2009 emitido por el MINSAP coloca a los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal en el 11no. lugar dentro de las principales causas de muerte en menores de 1 año con una tasa de 0,1 por cada 1 000 nacidos vivos. Pero otras afecciones frecuentemente relacionadas con el parto pretérmino se encuentran dentro de los primeros 10 lugares entre ellos la membrana hialina, la hemorragia no traumática y las septicemias.<sup>9</sup>

En la sociedad contemporánea, la prematuridad debería ser una de las prioridades de salud de los gobiernos, dada la elevada prevalencia en algunos países y las graves consecuencias individuales, familiares, sociales, asistenciales y económicas que ella acarrea.<sup>7,8</sup>

#### *El parto pretérmino*

Tanto el parto pretérmino (PP) como el parto a término son un mismo proceso, excepto por la edad gestacional. Comparten una vía terminal común definida como el conjunto de eventos anatómicos, bioquímicos, endocrinológicos y clínicos que ocurren en el feto y la madre. La diferencia más importante es que el parto a término es el resultado de la activación fisiológica de los componentes de la vía terminal común, en cambio el parto pretérmino es la consecuencia de una enfermedad que activa uno o más de los componentes de esta vía.<sup>3</sup>

Se han realizado diversos estudios para determinar la causa del parto prematuro, pues de los factores etiológicos dependerá la disminución de la incidencia de este. Dichos factores pueden ser constantes o variables, dependientes o independientes, repetitivos o no recurrentes, prevenibles o inevitables, agudos o crónicos, simples o múltiples. No obstante, se acepta que puede encontrarse un factor causal solo entre 40 y 50 % de este tipo de parto.<sup>10</sup>

Algunos autores afirman que el parto pretérmino es probablemente el resultado de varios factores combinados<sup>10</sup> por lo que es concebido hoy por hoy como un síndrome, es decir, una condición causada por múltiples patologías, cuya expresión última y común denominador son las contracciones uterinas y dilatación cervical iniciadas antes de las 37 sem de gestación<sup>1,11</sup> y refleja la pérdida de los mecanismos que mantienen el útero en fase de reposo.<sup>1</sup>

Es precisamente sobre las causas modificables sobre las que se deben continuar realizando acciones de salud.<sup>4</sup>

Aproximadamente el 75 % de los PP son espontáneos, el otro porcentaje es debido a parto indicado por complicaciones médicas, maternas o fetales.<sup>3</sup>

Existen 4 causas claramente reconocidas del trabajo del parto pretérmino (TPP), entre ellas: infección sistémica e intrauterina, estrés materno o fetal, hemorragia coriódécidual y sobre distensión uterina.<sup>3</sup>

La infección materna sistémica (pielonefritis, fiebre tifoidea, neumonía, malaria) y recientemente la infección dental han sido asociadas a parto pretérmino pero en la actualidad constituyen una causa poco frecuente, la evidencia demuestra que la principal causa de parto pretérmino es la infección uterina.<sup>3</sup>

En pacientes con infección, los niveles de los productos de la lipo y ciclo-oxigenasa están elevados, al igual que las citoquinas (Interleuquina 1 beta, Interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa), en el líquido amniótico, y los mismos parecen ser componentes importantes en la cascada de trabajo de parto.<sup>1</sup>

Se realizaron búsquedas en Pubmed, Scielo, Lilacs e Hinari para determinar la relación existente entre las citoquinas proinflamatorias y la corioamniotitis subclínica y si estas podrían ser utilizadas en el diagnóstico temprano del parto pretérmino, lo cual permitiría la toma de acciones que podrían disminuir la mortalidad perinatal e infantil, logrando mejorar la calidad de vida de la población infantil futura.

## DESARROLLO

La fisiopatología del parto pretérmino no se conoce con exactitud, pero cada vez, se le da más importancia a la infección amniótica como uno de sus desencadenantes.<sup>1,12</sup>

Las infecciones ascendentes del aparato genital contribuyen a aumentar hasta un 50 % el parto pretérmino, en particular el que se produce antes de las 30 sem de gestación.<sup>13</sup>

La infección uterina (IU) se define como la presencia de microorganismos patógenos demostrado con cultivo microbiológico en la cavidad amniótica o en el espacio corio amniótico, ya que ambos son normalmente estériles.<sup>3</sup>

Las vías demostradas para la invasión microbiana de la cavidad amniótica son la ascendente: desde la vagina y el cuello uterino,<sup>1</sup> la hematógena transplacentaria por infección sistémica, la retrógrada desde la cavidad peritoneal (apendicitis, abscesos) y la introducción accidental por procedimientos invasores (amniocentesis, muestreo percutáneo de sangre fetal, biopsia de vellosidad corial, colocación de shunt), siendo de todas ellas, la ruta ascendente la vía más frecuente de infección uterina.<sup>3</sup>

Algunos autores proponen 4 etapas progresivas de la infección uterina ascendente: en la primera etapa hay un sobre crecimiento de microorganismos patógenos o facultativos en la vagina y cuello uterino, por ejemplo vaginosis bacteriana (VB). En la segunda etapa los microorganismos ascienden a la cavidad uterina localizándose en la decidua y generando una reacción inflamatoria local (deciduitis) y posterior extensión al corion. En la tercera etapa la infección alcanza el amnios (amnionitis) y la cavidad

amniótica. En la última etapa las bacterias acceden de la cavidad amniótica al feto por diferentes puertas de entrada.<sup>3</sup>

Otros mencionan la siguiente clasificación anatomopatológica de la corioamnionitis: (estadio I: subcorionitis) la cual ocurre al ingresar el microorganismo y los neutrófilos maternos de la sangre que baña el espacio intervelloso, estos últimos son atraídos para fijarse inicialmente en la lámina basal de la placa coriónica. A continuación migran hacia el interior de la placa (estadio II: corionitis) y por último alcanzan la membrana basal del amnios (estadio III: corioamnionitis). Normalmente no deben pasar a través de esta membrana basal hacia el líquido amniótico ya que no poseen una enzima que rompa el colágeno tipo V, constituyente importante de dicha membrana.<sup>14</sup>

La mayoría de los estudios efectuados de infección uterina son de la cavidad, en muestras de líquido amniótico obtenido por amniocentesis transabdominal<sup>3</sup> en las cuales se determinan interleuquina 6, glucosa, recuento de leucocitos, tinción de Gram y cultivo.<sup>1,15</sup>

Con esta técnica se ha demostrado en gestantes a las que se les han realizado cultivos, que la invasión microbiana de la cavidad amniótica está presente en el 10 al 15 %<sup>3,16</sup> y algunos autores dicen que en el 20 %<sup>17</sup> de las pacientes con PP y membranas íntegras, llegando hasta el 25 % cuando se desencadena el trabajo de parto<sup>5</sup> y en el 30 al 50 % de las pacientes con PP y rotura prematura de las membranas.<sup>3,16</sup>

Esta condición puede existir en ausencia de síntomas o signos de infección, ratificado porque solo el 12,5 % de las pacientes con PP y membranas intactas, con cultivo positivo de líquido amniótico, tienen corioamnionitis clínica o sea el síndrome clínico de infección intrauterina caracterizado por fiebre mayor a 37,8°, sin otro foco aparente, asociado a amniorrea purulenta, contracciones uterinas, dolor uterino, taquicardia materna o fetal y leucocitosis.<sup>3,15,18</sup> Desde el punto de vista de los complementarios cursa con leucocitosis > 15,000/mL y proteína C reactiva > 30 mg/dl.<sup>19</sup>

El resto de las pacientes cae dentro de la llamada corioamnionitis subclínica o histológica,<sup>15</sup> otros autores refieren que el 80 % de todas las corioamnionitis son subclínicas.<sup>20,21</sup>

El hecho de que la mayoría de las infecciones intrauterinas durante el embarazo no se expresen como corioamnionitis clínica, explica la latencia en reconocer su relación con PP.<sup>3</sup>

Se define como corioamnionitis histológica (CAH) al conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas ovulares que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto. Se caracteriza por el hallazgo de leucocitos polimorfos nucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial. Se reconoce como respuesta fetal histológica, al hallazgo de migración de polimorfos nuclear en las paredes de los vasos fetales de la placa corial y del cordón umbilical en dirección al amnios.<sup>18,19</sup>

La incidencia de corioamnionitis histológica subclínica es mucho más común en embarazos pretérminos: 40 % entre 24 y 28 sem, 30 % entre 28 y 32 sem, 20 % entre 30 y 36 sem, y 10 % en embarazos mayores de 37 sem.<sup>19,20</sup>

En la actualidad, existe abundante evidencia biomédica, clínica y epidemiológica que permite establecer una relación causa-efecto entre la corioamnionitis clínica<sup>19</sup> y

subclínica<sup>19,21</sup> y el desencadenamiento del parto prematuro, ya no se discute la existencia de especificidad, consistencia y temporalidad de asociación entre esta infección con el parto pre término y/o la ruptura prematura de membranas.<sup>20</sup>

La corioamnionitis se asocia a morbilidad y mortalidad materna y fetal, ejemplo de ello es que el riesgo de desarrollar daños neurológicos (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral) en recién nacidos pretérminos con corioamnionitis clínica es entre 2 y 3 veces superior que en ausencia de esta infección. Se estima que en el 50 % de los casos con corioamnionitis se desarrolla un Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) y existe relación directa entre CAH y resultados neonatales adversos tales como: sepsis clínica temprana, bronco displasia pulmonar, enfermedad crónica pulmonar y enterocolitis necrotizante.<sup>16, 21-23.</sup>

Los recién nacidos con menos de 1 500 g, con antecedentes de corioamnionitis tienen mayor necesidad de reanimación neonatal y de ventilación asistida, además de presentar las complicaciones antes mencionadas.<sup>18, 21,23</sup>

Ha sido comprobado que los microorganismos no son los únicos responsables de los efectos de la enfermedad infecciosa, como antaño se pensaba, sino que muchos de estos efectos son mediados por productos endógenos del hospedero y uno de ellos es el desencadenamiento del PP en presencia de infección, como resultado de la interacción de los productos bacterianos y el sistema monocito-macrófago del anfitrión a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias.<sup>3</sup>

#### *Interleuquinas, corioamnionitis y parto pretérmino*

Las citoquinas, también denominadas Interleuquinas (IL), son mediadores solubles, que permiten las interacciones entre las células del sistema inmune. Son péptidos y glucoproteínas de señalización intercelular que actúan de forma autocrina o paracrina, con un tiempo de vida media corta,<sup>24</sup> aunque algunas tienen acción sistémica y se pueden asociar a eventos del embarazo.<sup>3</sup>

Las interleuquinas son proteínas que pueden ser producidas por casi cualquier célula pero básicamente las producen las células del sistema inmune.

Pueden agruparse en proinflamatorias tales como la IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), inmunomoduladoras como el Interferón gamma (INF $\gamma$ ), las quimioquinas como la IL-8 y existen además las inhibidoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ). Se ha constatado que estas proteínas están elevadas en el líquido amniótico de gestantes con dinámica uterina de origen idiopático, sugiriendo así la existencia de una infección subclínica.<sup>25-27</sup>

Cuando las bacterias son degradadas por el macrófago u otras células presentadoras de antígeno, se liberan lipopolisacáridos (LPS), componente de su membrana externa cuya porción lípidica (lípidio A) es capaz de generar la liberación de citoquinas, en el caso de los gran positivos, se ha postulado un mecanismo similar dado por fragmentos de peptidoglicano y ácido teitoico de la cápsula bacteriana.<sup>3</sup>

Estas citoquinas son: interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ), factor activador de plaquetas (FAP). Ellas estimulan directa e indirectamente la producción de prostaglandinas, leucotrienos y oxitocina en las membranas fetales y en la decidua, e inhiben el descenso plasmático de prostaglandinas, mejoran la producción de colagenasas intersticiales, lo que junto a la interleuquina 8 conlleva al descenso de la matriz extracelular de las membranas fetales y el cérvix, también



promueven la muerte de células amnióticas, activan la cascada del complemento, el cual dirige el ataque de los fagocitos y la cascada de la coagulación, todo esto lleva a daño endotelial y contracciones miométriales los que pueden promover el parto pretérmino.<sup>1,3,14</sup>

Incluso la inflamación sin infección puede causar parto pretérmino, esto es sustentado porque la infusión intraamniótica de interleuquina 1 Beta a primates provoca contracciones uterinas.<sup>28-30</sup> Existen evidencias que los embarazos sin signos de infección en el 3er. trimestre y los partos sin infección muestran niveles elevados de interleuquina 1 y 8 en amnios, corio-decidual y miometrio lo cual también sustenta que las citoquinas están presentes en el parto aún en ausencia de infección.<sup>31</sup>

Las siguientes propiedades han sido descritas para las interleuquinas relacionadas con el parto pretérmino:

IL-1: su bioactividad y concentraciones están elevadas en la amenaza de PP e infecciones intraamnióticas así como con la rotura prematura de membranas<sup>7</sup> y su administración en animales de experimentación (ratones y primates) induce parto pretérmino.<sup>3,28,31</sup>

La interleuquina 1 elevada en fluidos con infección es a predominio de interleuquina 1 Beta más que a interleuquina 1 alfa y normalmente es indetectable en el líquido amniótico durante el 2do. trimestre de la gestación pero se encuentra presente durante el 3er. trimestre.<sup>17</sup>

IL-6: su bioactividad y concentraciones están elevadas en PP, infección uterina (IU), rotura prematura de membranas y el inicio del trabajo de parto en líquido amniótico y en el plasma fetal.<sup>3</sup> Es detectable en líquido amniótico durante los dos últimos trimestres de la gestación, pero sus niveles son bajos en embarazadas que no están en trabajo de parto, medios en aquellas que sí lo están y elevados en aquellas mujeres con infección intraamniótica.<sup>17</sup>

En algunos hospitales a nivel mundial ya tienen instaurado como aplicación clínica su determinación en líquido amniótico ya que parece ser el mejor marcador de infección intraamniótica que tienen PP y RPM.<sup>3,17,20,21</sup>

Diversos estudios afirman que los niveles de interleuquina 6 elevados en plasma materno pueden considerarse como marcadores capaces de detectar precozmente el cuadro clínico de la APP.<sup>7,28,32</sup> y servir como pronóstico, tanto con membranas intactas como en pacientes con RPM.<sup>31</sup>

Su valor pronóstico fue sustentado en que las pacientes con una elevada concentración de IL-6 en líquido amniótico tuvieron un menor intervalo entre la amniocentesis y el parto (período "latente").<sup>31</sup>

Su determinación identifica fetos en alto riesgo de morbilidad neonatal,<sup>3</sup> ya que ha sido identificado como un marcador de sepsis neonatal precoz<sup>26</sup> y concentraciones elevadas en la sangre del cordón umbilical, son consideradas mediador de daño y marcador de riesgo de la leucomalacia en los prematuros.<sup>3</sup>

También se ha estudiado su determinación cérvico-vaginal por inmunováloration, y algunos autores plantean que su sensibilidad es baja<sup>13</sup> y otros sugieren que es más sensible la determinación cervical que la cervicovaginal, ya que la inflamación cervical es más pronunciada que la cervicovaginal por la proximidad.<sup>17,25,33</sup>

IL-8: también se produce en amnios y corion en respuesta al LPS bacteriano y su concentración está elevada en los partos a término y en los prematuros con infección.<sup>3,29</sup> Es una quimioquina con actividad de quimiotaxis y activación de neutrófilos y linfocitos T.<sup>17</sup> La IL-8 no estimula la producción de prostaglandinas por los tejidos intrauterinos, pero potencia los efectos proinflamatorios de las otras citoquinas.<sup>3</sup> Sus niveles elevados en suero materno han sido asociados a parto pretérmino<sup>28</sup> y algunos autores la dan como una forma precisa de determinación de corioamnionitis.<sup>17</sup>

FNT  $\alpha$ : también es producido por la decidua humana en respuesta a productos bacterianos; su nivel en el líquido amniótico es mayor en pacientes con amenaza de PP e infección intraamniótica que en pacientes con PP sin infección, estimula la producción de prostaglandinas por el amnios, decidua y corion y además tiene un efecto sinérgico con IL-1,<sup>3</sup> sus niveles elevados en suero materno también han sido asociados a parto pretérmino<sup>28</sup> y ha sido detectada en una concentración mayor en líquido amniótico de mujeres con infección y trabajo de parto prematuro.<sup>31</sup>

Este no es detectable en líquido amniótico durante el 2do., ni el 3er. trimestre de la gestación en ausencia de infección.<sup>17</sup>

También se han identificado quimiocinas como las proteínas inflamatorias 1 alfa y beta (MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ ), producidas por macrófagos, linfocitos T y B, cuyas concentraciones amnióticas son más altas en pacientes con IU. Estas inducen quimiotaxis, activan subpoblaciones de leucocitos y aumentan la producción de otras citoquinas. Probablemente tienen un rol en el mecanismo de reclutamiento de leucocitos en la cavidad amniótica.<sup>3, 34,35</sup>

En la bibliografía revisada se plantea que las citoquinas proinflamatorias en suero se encuentran significativamente más elevadas en las gestantes con amenaza de parto pretérmino comparadas con las gestantes con partos a término.<sup>36</sup>

Otros estudios plantean que los niveles de interleuquina 6 elevados en plasma materno pueden considerarse como marcadores capaces de detectar precozmente el cuadro clínico del PP.<sup>34-38</sup>

Diversas investigaciones afirman que la medición de IL-8 en suero materno (sus niveles elevados en suero materno han sido asociados a parto pretérmino)<sup>37</sup> y de IL-6 en secreción cervical puede ser una combinación acertada para diagnosticar corioamnionitis.<sup>29</sup>

Mientras algunos autores le confieren un gran peso a la determinación de IL-6 en secreción cervicovaginal<sup>18,39</sup> otros abogan por la IL-8 determinada en el mismo fluido como prueba fidedigna no invasiva de diagnóstico precoz de corioamnionitis subclínica y parto pretérmino.<sup>29,40</sup>

Se han llevado a cabo estudios que plantean que la correlación entre niveles bajos de interleuquina 18 y altos de interleuquina 12 en suero materno constituyen un factor de riesgo para el parto pretérmino antes de las 34 sem de gestación, aunque sus autores sugieren la necesidad de profundizar en ello.<sup>30</sup>

Muchas investigaciones se han llevado a cabo y cada autor sugiere una citoquina o combinación de citoquinas para diagnosticar CAH y PP.

Los predictores del parto pretérmino pueden ser clasificados en primarios y secundarios. Dentro de los primeros se encuentran: el diagnóstico de fibronectina

fetal en secreción cervicovaginal y el acortamiento del cuello uterino diagnosticado por ultrasonido transvaginal.<sup>41</sup>

Entre los secundarios podemos citar y que confirman el rol de la infección intrauterina en la patogénesis del parto pretérmino: la vaginosis bacteriana y los niveles elevados de interleuquina 6, 8, ferritina y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento fosforilado parecido a la insulina, y FNT alfa en secreción cervicovaginal, estos últimos aún no son utilizados de forma rutinaria.<sup>41</sup>

También han sido estudiados el valor predictivo de la asociación entre las citoquinas y los marcadores primarios de parto pretérmino entre ellos tenemos estudios tales como que el largo cervical, FNT $\alpha$  sérico y sIL-6R cervicovaginal ha resultado una asociación predictora útil en mujeres con partos pretérminos recurrentes,<sup>28</sup> así como la combinación del largo cervical con IFN $\gamma$ , interleuquina-6, y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) cervicales, ha sido capaz de diagnosticar el parto pretérmino en un periodo de 7 días.<sup>42</sup>

Se ha abordado también la susceptibilidad genética a tener partos pretérminos y se han hallado que determinadas variantes de los genes que codifican las citoquinas proinflamatorias pueden influir en el riesgo de PP y dentro de ellas se citan haplotipos del FNT alfa y la linfotoxina alfa, siendo esto válido para mujeres afroamericanas y blancas.<sup>43</sup>

De forma general múltiples marcadores inflamatorios en suero (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, FNT $\alpha$ , TGF $\beta$ , sFNT-R1, GM-CSF, MMP-9, MCP-1, TREM-1<sup>28,38</sup> y G-CSF<sup>44</sup> y en secreción cervicovaginal (IL-18, sFNT-R1, IL-1 $\beta$ , IL-8 y sIL-6)<sup>28,29,36</sup> han sido individualmente asociados con el parto pretérmino y con el parto pretérmino recurrente. Lo que nos induce a pensar que la sensibilidad de un solo marcador para predecir PP es solo moderada.<sup>45</sup>

Se han llevado a cabo investigaciones con diferentes combinaciones de marcadores con resultados limitados, en estos momentos el uso de predictores secundarios (determinación de citoquinas proinflamatorias) del PP están siendo usados preferentemente para diseñar nuevos estudios de intervención dirigidos a poblaciones específicas de alto riesgo.<sup>45</sup>

La mayoría de los estudios que han evaluado a las citoquinas proinflamatorias como marcadores de la infección subclínica intrauterina han estado enfocados en la determinación de las mismas en compartimentos fetales y en muestras tomadas durante el proceso de parto pretérmino, que aunque han ayudado al entendimiento del mecanismo no han permitido la identificación de mujeres en riesgo de tener un parto pretérmino pertenecientes a la población obstétrica general.<sup>29</sup>

Deberían ser conducidos estudios que detectaran las interleuquinas en suero materno o en secreción cervical ya que las extracciones de sangre son rutinarias durante el proceso de gestación<sup>29</sup> así como los exámenes ginecológicos.

## CONCLUSIONES

La corioamnionitis subclínica es más frecuente que la clínica y la determinación de citoquinas proinflamatorias, principalmente de interleuquina 6, en líquido amniótico y suero materno, pudieran ser utilizadas en el diagnóstico precoz de dicha entidad y por lo tanto para la prevención del parto pretérmino. Las interleuquinas se encuentran

presentes tanto en el desencadenamiento del parto pretérmino como en el a término, esto deja abierta la posibilidad de la utilización de los interleuquinas no solo como elementos de diagnóstico temprano, sino pronósticos e incluso como posibles blancos terapéuticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Norwitz E, Robinson J, Challis J. Control del trabajo de parto. *N Engl J Med.* 1999; 341:660-66.
2. Rosell Juarte E, Casado Callado A, Monzón Torres L. Importancia cuantificada de los síntomas sutiles de amenaza de parto pretérmino. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2000;16(3):265-9.
3. Hasbun HJ, Hasbun NA. Infección y parto prematuro: Enlace epidemiológico y bioquímico. *Rev Chil Infect.* 2000;17(1):7-17.
4. Morilla Guzmán A, Tamayo Pérez VI, Carro Puig E, Fernández Braojos LS. Enfermedad de la membrana hialina en Cuba. *Rev Cubana Pediatr.* 2007;79(2).
5. Muglia L, Katz M. El enigma del parto pretérmino espontáneo. *N Engl J Med.* 2010;362:529-35.
6. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-8.
7. Hübner GME, Nazer HJ, Juárez de León G. Estrategias para Mejorar la Sobrevida del Prematuro Extremo. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80(6):551-9.
8. Villanueva Egan LA, Contreras Gutiérrez AK, Pichardo Cuevas M, Rosales Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(9):542-8.
9. Ministerio de Salud Pública. Dirección nacional de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2009. Cuadro 45. Principales causas de muerte en menores de 1 año por componentes. (Según lista cubana abreviada 28 de mortalidad infantil). La Habana: MINSAP; 2009. p. 63.
10. Oliva J. Alteraciones del término de la gestación y del crecimiento fetal. Cap. 22. En: Ricardo Rigol O. *Obstetricia y Ginecología.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 210.
11. Torres García IC. Factores epidemiológicos asociados al parto pretérmino. (TTR). Barquisimeto: Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado"; 2004.
12. González Bosquet E. Diagnóstico precoz de la corioamnionitis en gestantes con amenaza de parto prematuro. (TTR). Barcelona: Universidad autónoma de Barcelona; 1997.
13. Lockwood Ch J. Predicción del parto pretérmino. Una tarea difícil. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2002;21(3):137-9.

14. Ortiz JU, Rebolledo MA, Alvarado R. Correlación entre corioamnionitis histológica y clínica en pacientes con ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas. Disponible en: <http://www.encolombia.com/obstetricia50399correlacion.htm>
15. López D'Amato F, Andina E, Latorra C, Almada R, Frailuna A, Illia R et al. Recomendaciones para el manejo de la rotura prematura de membranas. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2006;25(4):172-7.
16. Rincón Ricote MI, Magdaleno Dans F, Sancha NM, Omeñaca TF, González González A. Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Rev chil obstet ginecol. 2010;0(3):172-8.
- 17- Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. Review. J Reprod Immunol. 2000;47:185-96.
18. Morales CM, Cancela MJ, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1 000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. Rev chil pediater. 2008;79(1):98-104.
19. Espitia De La Hoz FJ. Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2008;59(3):231-3.
20. Wu HC, Shen CM. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. Pediatr Neonatol. 2009;50(5):217-21.
21. López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. An Esp Pediatr. 2002;56:493-6.
22. Ovalle SA, Martínez TMA, Fuentes GA, Kakarieka WE, Aspillaga MC, Saavedra MR, et al. Resultado neonatal adverso en la rotura prematura de membranas de pretérmino según el modo del parto. Rev Chil Obstet Ginecol. 2007;72(3):144-53.
23. González-Luis G, Jordán García I, Rodríguez-Miguélez J, Botet Mussons F, Figueras Aloy J. Patología neonatal en los menores de 1.500 gramos con relación al antecedente de corioamnionitis. An Esp Pediatr. 2002;56(6):551-5.
24. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Citoquinas. Capt 10. En: Parslow Tristram G, Stite Daniel P. Inmunología Básica y Clínica, 10ma. ed. México DF: Editorial El Manual Moderno. S.A; 2002. p.167.
25. Álvarez de la Rosa Rodríguez M. Implicación de las Interleuquinas maternas en el parto pretérmino idiopático. (TTR de Obstetricia y Ginecología). Madrid: Universidad autónoma de Madrid; 1997.
26. Silveira Rita de C, Procyanoy Renato S. Niveles plasmáticos de interleuquina-1 e interleuquina-6 en recién nacidos con fiebre. Arch Argent Pediatr. 2001;99(3):233-8.
27. Cuartas Calle AM. Predicción de trabajo de parto pretérmino espontáneo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2002;53(4):1-16.
28. Vogel I, Goepfert AR, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Curry AH, et al. Early second-trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm birth. J Reprod Immunol. 2007;75:133-40.

29. Yoneda S, Sakai M, Sasaki Y, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Interleukin-8 and glucose in amniotic fluid, fetal fibronectin in vaginal secretions and preterm labor index based on clinical variables are optimal predictive markers for preterm delivery in patients with intact membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007 Feb;33(1):38-44.
30. Ekelund CK, Vogel I, Skogstrand K, Thorsen P, Hougaard DM, Langhoff-Roos J, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 in maternal serum and spontaneous preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2008;77:179-85.
31. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. Review article. *J Reprod Immunol.* 2008;79:50-7.
32. Dr. Grandi C. El rol de la infección en la etiología del parto prematuro. Revisión de la literatura. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 1996;15(2):78-86.
33. Woodworth A, Moore J, G'Sell C, Verdoes A, Snyder JA, Morris L, et al. Diagnostic accuracy of cervicovaginal interleukin-6 and interleukin-6: albumin ratio as markers of preterm delivery. *Clin Chem.* 2007;53(8):1534-40.
34. Warner Gargano J, Holzmana C, Senagore P, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard D M, et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2008;79:100-10.
35. Keeler SM, Kiefer DG, Rust OA, Vintzileos A, Atlas RO, Bornstein E, et al. Comprehensive amniotic fluid cytokine profile evaluation in women with a short cervix: which cytokine(s) correlates best with outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):276.e1-6.
36. Massaro G, Scaravilli G, Simeone S, Capuano S, Pastore E, Forte A, et al. Interleukin-6 and *Mycoplasma hominis* as markers of preterm birth and related brain damage: our experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Nov;22(11):1063-7.
37. Torbé A, Czajka R, Kordek A, Rzepka R, Kwiatkowski S, Rudnicki J. Maternal serum proinflammatory cytokines in preterm labor with intact membranes: neonatal outcome and histological associations. *Eur Cytokine Netw.* 2007;18(2):102-7.
38. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94(1):5-11.
39. Espejel Núñez A, Godines Enríquez M, Buendía Díaz G, Guzmán González E, Beltrán Montoya J, Vadillo Ortega F. Interleukin-6 levels changes in cervicovaginal exudates in labor evolution. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(1):3-8.
40. Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, Samuelsson E, Sävman K, Doverhag C, et al. Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(12):885-93.
41. Leitich H. Controversies in diagnosis of preterm labour. *BJOG.* 2005;112 Suppl 1:61-3.
42. Holst RM, Hagberg H, Wennerholm UB, Skogstrand K, Thorsen P, Jacobsson B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):268-77.

43. Engel SA, Olshan AF, Savitz DA, Thorp J, Erichsen HC, Chanock SJ. Risk of small-for-gestational age is associated with common anti-inflammatory cytokine polymorphisms. *Epidemiology*. 2005;16(4):478-86.

44. Whitcomb BW, Schisterman EF. Maternal serum granulocyte colony-stimulating factor levels and spontaneous preterm birth. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(1):73-8.

45. Leitich H. Secondary predictors of preterm labour. *BJOG*. 2005;112 Suppl1:48-50.

Recibido: 15 de julio de 2011.

Aprobado: 30 de julio de 2011.

*Lelyem Marcell Rodríguez*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Calle 146, esquina avenida 31, Cubanacán, Playa .La Habana, Cuba. Correo electrónico: [amlerod@infomed.sld.cu](mailto:amlerod@infomed.sld.cu); [victoria.gonzalez@infomed.sld.cu](mailto:victoria.gonzalez@infomed.sld.cu)