

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA



**Universidad
Zaragoza**

**AMNIOCENTESIS PREVIA AL CERCLAJE
INDICADO POR EXPLORACIÓN:
CAPACIDAD PREDICTIVA Y RESULTADOS
PERINATALES**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Tutor:

Carlos de Bonrostro Torralba

Autora:

Ana Salinas Badía

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
A) PARTO PRETÉRMINO	8
a. EPIDEMIOLOGÍA	8
b. INCOMPETENCIA CERVICAL	8
i. Fisiopatología	8
ii. Epidemiología	9
iii. Diagnóstico	10
iv. Tratamiento	10
B) CERCLAJE CERVICAL	11
a. Tipos de cerclaje según indicación	11
i. Cerclaje cervical indicado por historia obstétrica	11
ii. Cerclaje cervical indicado por ecografía	12
iii. Cerclaje cervical indicado por exploración física	13
b. Técnica	14
i. Cerclaje de McDonald	14
ii. Cerclaje de Shirodkar	15
iii. Cerclaje abdominal	15
C) INFECCIÓN/INFLAMACIÓN INTRAAMNIÓTICA	16
a. Introducción	16
b. Terminología	17
c. Patogénesis	18
i. Vías de invasión microbiana de la cavidad amniótica	19
ii. Respuesta inflamatoria a la invasión microbiana de	

la cavidad amniótica	20
iii. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS)	21
d. Diagnóstico	23
i. Técnica de la amniocentesis	23
ii. Valor de las citoquinas en el líquido amniótico	26
D) PROTOCOLO CERCLAJE CERVICAL DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET	27
a. Resultados de la amniocentesis alterados	30
b. Manejo en caso de cerclaje	31
i. Tocólisis	31
ii. Maduración pulmonar fetal	31
iii. Ingreso y seguimiento	31
iv. Retirada de cerclaje	31
c. Algoritmo resumen	32
2. <u>JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</u>	33
3. <u>HIPÓTESIS</u>	34
4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	35
A) PARTICIPANTES	35
B) DISEÑO DEL ESTUDIO	35
C) ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
D) ASPECTOS ÉTICOS	38
E) OBJETIVOS	39

5. RESULTADOS	40
A) SELECCIÓN DE PACIENTES Y ANÁLISIS DESCRIPTIVO	40
B) ANÁLISIS COMPARATIVOS	45
a. Estudio comparativo entre gestantes a las que se realiza una amniocentesis versus gestantes a las que no se realiza amniocentesis	45
b. Estudio comparativo entre gestantes con amniocentesis positiva <i>versus</i> negativa	50
c. Análisis de resultados de edad gestacional según los parámetros estudiados en líquido amniótico	59
i. Leucocitos en líquido amniótico	59
ii. IL-6 en líquido amniótico	61
iii. Glucosa en líquido amniótico	62
6. DISCUSIÓN	64
A) VALORACION DE LOS RESULTADOS Y CONTEXTUALIZACIÓN	64
B) FORTALEZAS	68
C) LIMITACIONES	68
D) IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA	69
E) IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	70
7. CONCLUSIONES	71
8. BIBLIOGRAFÍA	72
9. ANEXOS	81

RESUMEN

Objetivo: Investigar si existen diferencias en la edad gestacional al parto entre gestantes con incompetencia cervical y amniocentesis previa a cerclaje cervical comparando con gestantes sin amniocentesis. Además, evaluar si existen diferencias en el pronóstico de la gestación con los diferentes parámetros obtenidos en la amniocentesis.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en gestantes diagnosticadas de incompetencia cervical. Se llevan a cabo tres análisis: en el primero se comparan gestantes con incompetencia cervical y amniocentesis al diagnóstico vs una cohorte histórica de pacientes sin amniocentesis previa al cerclaje. En el segundo análisis se comparan las gestantes con amniocentesis positiva vs negativa. En el tercer análisis se analiza la asociación de los distintos parámetros bioquímicos evaluados en líquido amniótico (leucocitos, niveles de IL-6 y concentración de glucosa) con el tiempo transcurrido desde amniocentesis hasta el parto, la edad gestacional al parto y la presencia de corioamnionitis histológica en el estudio placentario.

Resultados: Un total de 54 pacientes con incompetencia cervical se incluyen en el estudio, en 32 de las cuales se realiza una amniocentesis. Para el primer análisis se comparan 32 gestantes con amniocentesis vs 22 pacientes sin amniocentesis, donde el intervalo desde ingreso-parto es de 54,5 días vs 33 días, respectivamente, ($p=0,90$). En el segundo análisis se comparan 11 pacientes con amniocentesis positiva vs 21 pacientes con amniocentesis negativa, donde el intervalo ingreso-parto es de 11 días vs 99 días respectivamente ($p=0,003$), un porcentaje de parto < semana 28 de 90,9% vs 28,5% ($p=0,001$) y una mortalidad neonatal de 72,7% vs 19,0% ($p=0,01$). La IL-6 > 7,9 ng/mL tiene mayor incidencia de corioamnionitis histológica [OR=15 (1,03-218,3)]. En el tercer análisis se observan diferencias significativas en la alteración de la IL-6 para parto por debajo de la semana 24 [$p=0,003$; OR(IC95%)=15,8(2,05-12,06)], por debajo de la semana 28 ($p=0,004$; OR(IC95%)=17,5(1,75-174,41)] y parto por debajo de la semana 32 ($p=0,009$).

Conclusión: La realización de una amniocentesis al diagnóstico de incompetencia cervical puede ayudar a definir de forma más precisa el pronóstico de las pacientes con incompetencia cervical, siendo la IL-6 el mejor indicador de resultados perinatales.

ABSTRACT

Objective: To investigate if there are differences in the gestational age between pregnant women diagnosed of cervical insufficiency with amniocentesis before a cervical cerclage comparing to those pregnant women without amniocentesis. Moreover, to evaluate if there are differences in the pregnancy prognosis with the different parameters obtained in the amniocentesis.

Methods: Retrospective cohort study in pregnant with cervical insufficiency. Three different analysis are carried out: in the first one, pregnant with cervical insufficiency and amniocentesis are compared to an historical cohort of pregnant without an amniocentesis prior to cerclage. In the second analysis, pregnant with a positive amniocentesis are compared to those with negative amniocentesis. In the third analysis, to analyze the association of the different biochemical parameters evaluated in amniotic fluid (leukocytes, IL-6 levels and glucose concentration) with the time elapsed from amniocentesis to delivery, gestational age at delivery and the presence of histological chorioamnionitis in the placental study.

Results: a total of 54 patients with cervical insufficiency are included in the study, of which 32 have an amniocentesis performed prior to the cerclage. In the first analysis, 32 pregnant with amniocentesis are compared to 22 pregnant without an amniocentesis, where the interval entry-delivery is 54,5 days vs 33 days, respectively ($p=0,90$). In the second analysis, 11 pregnant with positive amniocentesis are compared to 21 with a negative amniocentesis, where the Interval entry-delivery is 11 days vs 99 days respectively with $p=0,003$, a percentage of delivery < 28 weeks of 90,9% vs 28,5% ($p=0,001$) and neonatal mortality of 72,7% vs 19,0% ($p=0,01$). A pathological result of IL-6 has more risk of histological corioamnionitis [OR=15, 1,03-218,3]. In the third analysis, there are significant differences in the evolution of IL-6 for delivery below week 24 [$p=0,003$; OR(IC95%)=15,8(2,05-12,06)], below week 28 ($p=0,004$; OR(IC95%)=17,5(1,75-174,41)) and delivery below week 32 ($p=0,009$).

Conclusion: Amniocentesis prior to cerclage could help to define with more accuracy the prognosis of pregnant women with cervical insufficiency, being the IL-6 the best indicator of perinatal results.

ABREVIATURAS

AFU: Altura de Fondo Uterino

FIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Masa Corporal

IV: Intravenoso

LA: Líquido amniótico

OCE: Orificio Cervical Externo

PCR: Proteína C Reactiva

RPM: Ruptura Prematura de Membranas

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatorio Sistémico

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

VO: Vía Oral

1. INTRODUCCIÓN

A) PARTO PRETÉRMINO

a. EPIDEMIOLOGÍA

El parto pretérmino continúa siendo la principal causa de mortalidad perinatal, con las implicaciones emocionales y económicas que supone¹. A pesar de los avances en los servicios sanitarios, la frecuencia de parto pretérmino no se ha reducido, posiblemente debido a causas maternas más complejas: aumento de la edad materna, aumento de las técnicas de reproducción asistida, mayor tasa de gestaciones gemelares y estrés laboral, ...².

La etiología de la prematuridad es a menudo multifactorial. Una de las principales causas conocidas de parto pretérmino es la incompetencia cervical.

b. INCOMPETENCIA CERVICAL

i. Fisiopatología

En situación de normalidad, el cérvix a lo largo de la gestación sufre una serie de modificaciones que le permiten cumplir con la misión de mantener la cavidad intrauterina incomunicada con la vagina. Tanto las variaciones hormonales sistémicas como locales producen en la estructura cervical una serie de cambios.

En el útero no gestante, la proporción de células musculares lisas es progresivamente descendente desde el punto de vista del cérvix (28% en el cuerpo, 15% en el istmo y 8% en el cérvix)³. Durante el embarazo estos parámetros varían sobre todo en el cuerpo, mientras que en el cérvix apenas varían. También existe una proporción decreciente de células musculares desde el orificio cervical interno hasta el externo. Junto a ellas existen también fibras elásticas y colágeno, siendo este último el que más importancia tiene desde el punto de vista cuantitativo. Estos tres componentes (colágeno, fibras elásticas y fibras musculares) constituyen los elementos formes del cérvix. Junto a ellos

existe la sustancia de relleno, consistente en glucosaminoglucanos, que se incorporan dentro de los complejos proteoglucanos y que son los responsables de la mayor o menor incorporación de agua en los tejidos. Todos estos elementos son de capital importancia en la maduración cervical³.

Al principio de la gestación aparecen cambios en la composición de ambos grupos de sustancias, cuyo resultado final es el reblandecimiento del cérvix. Este hecho es seguramente secundario a un aumento de la concentración de glucosaminoglucanos, aumentando la masa de relleno y por ende el espacio entre las fibras colágenas, resultado con ello una debilidad de las uniones entre las mismas, pudiéndose desplazar con más libertad, motivo de la disminución de la consistencia⁴.

Morfológicamente, los cambios en el cérvix durante el embarazo son muy llamativos. El cuello cambia de color por su mayor vascularización, se reblandece y, cerca del parto, borra su forma cilíndrica y se transforma en un aro dilatado por la presión de las membranas amnióticas o de la presentación fetal.

Durante el parto tienen lugar alteraciones en el tejido conectivo, principalmente las prostaglandinas y las citoquinas proinflamatorias. La prostaglandina E₂ provoca alteraciones en la secreción de colágeno y glicosaminoglucanos tales como el sulfato de condroitina por los fibroblastos. Esto desestabiliza las fibras de colágeno y el tejido conectivo se vuelve más blando y elástico⁵.

Es posible que las alteraciones en la calidad de las fibras de colágeno sean la consecuencia de la debilidad del cuello uterino y sea una causa de parto pretérmino⁶. Sin embargo, la mayoría de los casos, la debilidad cervical se debe a otras situaciones que se comentarán más adelante.

ii. Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la incompetencia cervical, ocurre en aproximadamente 0,46% de las gestaciones, pero supone el 10-25% de todas las pérdidas gestacionales de segundo trimestre ⁷.

iii. Diagnóstico

La incompetencia cervical no tiene unos criterios diagnósticos claros. Se sospecha clínicamente ante el hallazgo de una dilatación cervical en ausencia de dinámica uterina. No obstante, ciertos autores establecen el diagnóstico de incompetencia cervical en una gestante por debajo de la semana 26 de gestación, ante la presencia de dilatación cervical asintomática de 2 o más centímetros con membranas visibles a través del orificio cervical externo ⁷. Algunas pacientes explican clínica de presión pélvica o aumento de la leucorrea o sangrado escaso.

En la mayoría de las ocasiones la incompetencia cervical se presenta sin historia previa o signos clínicos sugestivos. Sin embargo, existen una serie de factores que aumentan el riesgo de presentar una incompetencia cervical son⁸:

- Antecedente de incompetencia cervical en gestación previa.
- Infección intra-amniótica subclínica. Hasta un 50% de las pacientes con clínica compatible con incompetencia cervical enmascaran un cuadro de infección intra-amniótica sin otros signos clínicos de infección (como leucocitosis o fiebre).
- Defectos del tejido conectivo: debido a una cirugía cervical (conización, traquelectomía, dilataciones cervicales repetidas, lesiones o desgarros cervicales) o a defectos congénitos del tejido conectivo.
- Hipoplasia cervical congénita tras exposición a dietilestilbestrol.

iv. Tratamiento

El tratamiento estándar de la incompetencia cervical es la realización de un cerclaje de emergencia⁹. La mejor evidencia científica que avala esta intervención viene de un ensayo clínico que incluyó gestantes con incompetencia cervical que fueron tratadas con reposo en cama y antibioterapia y se asignó de forma aleatoria la asociación o no de un cerclaje de emergencia e indometacina¹⁰. Los pacientes que recibieron un cerclaje de emergencia, indometacina y antibioterapia tuvieron una menor tasa de parto pretérmino (< 34 semanas) que aquellos con reposo en cama y antibioterapia (53.8% vs 100%, p = 0,02).

B) CERCLAJE CERVICAL

El cerclaje cervical es un procedimiento quirúrgico bien conocido llevado a cabo durante el embarazo. Se trata de la colocación de una sutura alrededor del cérvix uterino, con el objetivo de dar soporte mecánico al cérvix, rectificando o compensando la falta de resistencia del tejido a la apertura, manteniéndose el orificio cervical interno cerrado, o bien reparado el defecto anatómico y reduciendo por tanto el riesgo de parto pretérmino ¹¹. Por otro lado, el cerclaje realiza el mantenimiento de la longitud cervical manteniendo con ello el tapón mucoso endocervical para evitar el ascenso de agentes infecciosos. ¹²

a. TIPOS DE CERCLAJE SEGÚN INDICACIÓN

Desde hace unos años la mayoría de guías clínicas [The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2014¹³, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015¹⁴, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) 2011]¹⁵ recomiendan una terminología basada en la indicación del cerclaje:

- 1) Cerclaje cervical indicado por historia obstétrica, también denominado cerclaje profiláctico.
- 2) Cerclaje cervical indicado por ecografía, también denominado cerclaje terapéutico.
- 3) Cerclaje indicado por exploración física, también denominado cerclaje de emergencia.

i. Cerclaje cervical indicado por historia obstétrica

El cerclaje cervical indicado por historia obstétrica es un cerclaje electivo que se realiza en pacientes asintomáticas entre la semana 13 y 16 de gestación (tras el cribado de aneuploidías o una vez pasada la semana 12), una vez pasado el período de máximo riesgo de aborto espontáneo.

Este tipo de cerclaje está indicado en ⁹:

- Gestantes con historia de dos o más pérdidas fetales en el segundo o inicios de tercer trimestre sugestivas de incompetencia cervical
- Historia de una pérdida fetal en el segundo o inicio del tercer trimestre después de una conización cervical
- Gestantes a las que se realizó un cerclaje indicado por ecografía (terapéutico o secundario) en la gestación anterior y que, a pesar de ello, presentó un parto pretérmino.

El cerclaje cervical profiláctico no está indicado, si no asocian otros factores de riesgo, en gestaciones múltiples, cérvix corto (≤ 15 mm) sin historia de parto pretérmino anterior ni gestantes con historia de una pérdida fetal aunque sea sugestiva de incompetencia cervical, incluso si se realizó un cerclaje indicado por exploración física (terciario o de emergencia). La única excepción es si la pérdida se produjo en una paciente con antecedente de conización cervical.

Se trata de un procedimiento con buenos resultados cuando se aplica en las situaciones anteriormente citadas. En la revisión Cochrane de 2017 sobre la utilidad del cerclaje para la prevención del parto prematuro en embarazos de feto único, con un tamaño muestral de 2415 pacientes, el cerclaje indicado por historia clínica redujo significativamente el parto pretérmino antes de la semana 28, 34 y 37 (RR 0,77, IC95% (0,66-0,89) en este grupo de gestantes ¹⁶.

ii. Cerclaje cervical indicado por ecografía

El cerclaje cervical indicado por ecografía se trata de un cerclaje indicado en pacientes asintomáticas ante el hallazgo de un acortamiento cervical (longitud cervical < 25 mm) ^{17,18} en la ecografía entre la semana 14 y 24 de gestación (especialmente en la ecografía morfológica establecida en la semana 20). Debe realizarse antes de la semana 26 de gestación. La indicación para su realización se basa en la coexistencia con otros factores de riesgo para parto pretérmino.

Sin embargo, una revisión de la Cochrane del año 2012 que incluía 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con un tamaño muestral total de 507 pacientes, concluyó que el cerclaje cervical no tenía beneficio cuando se comparaba con el manejo expectante en gestantes con cervicometría menor de 25 mm sin otro factor de riesgo asociado ¹⁹.

iii. Cerclaje cervical indicado por exploración física

El cerclaje indicado por exploración física se indica ante la presencia de dilatación cervical asociado o no a exposición de las membranas amnióticas visibles a través del orificio cervical externo (OCE) o en vagina. Las pacientes no refieren dinámica uterina pero puede referir sensación de presión pélvica, aumento de leucorrea o metrorragia escasa. Se realiza antes de la semana 28 de gestación. Es importante ofrecer este tipo de procedimiento a las mujeres que vayan a obtener el mayor beneficio posible, por ello existen contraindicaciones para su realización²⁰:

- a. Sospecha de corioamnionitis
- b. Dinámica uterina regular
- c. Rotura prematura de membranas
- d. Sangrado activo abundante (placentario)
- e. Muerte fetal
- f. Malformación severa incompatible con la vida

La realización de éste tipo de cerclaje, puede prolongar la gestación una media de 34 días (IC 18-50) comparado con aquellos en los que se decide un manejo expectante²¹.

El cerclaje cervical indicado por exploración física en paciente con incompetencia cervical ha mejorado los resultados neonatales, con tasas de supervivencia neonatal de aproximadamente 71% lo que explica la gran aplicación que tiene dicha técnica en la práctica clínica. A pesar de la importancia de este procedimiento, la disponibilidad de predictores de éxito en mujeres que se someten a un cerclaje de emergencia sigue siendo limitada ²².

En general, no está indicado la realización de un cerclaje cervical en gestaciones múltiples, ya que parece aumentar los partos pretérminos y la mortalidad perinatal ²³. Una excepción a esto es el cerclaje cervical en gestaciones gemelares donde existe el antecedente de una conización cervical ²⁴.

b. TÉCNICA

Existen dos técnicas principales de cerclaje y muchas variaciones de las mismas, las cuales están igualmente aceptadas al no haberse observado hasta el momento diferencias en resultados perinatales y complicaciones quirúrgicas con ninguna de ellas. Por tanto, la elección de una técnica u otra será a elección del cirujano²⁵.

Las pacientes se colocan en posición de Trendelenburg, en la cual la cabeza de la paciente se encuentra más baja que la posición de litotomía dorsal para facilitar la retracción de las membranas prolapsadas y así poder exponer una mayor superficie del cérvix para la intervención.

i. Cerclaje de McDonald (o McDonald-Palmer)

Esta técnica de cerclaje es la más utilizada por su fácil ejecución sobre todo en el cerclaje de emergencia donde la técnica se ve dificultada.

Para el cerclaje de McDonald primero se debe realizar un lavado abundante de la vagina con clorhexidina. El sondaje vesical previo no es obligatorio²⁵. A continuación, se realiza un pinzamiento de los labios anterior y posterior con pinzas de Foester para permitir la tracción del cérvix e identificar la unión vésico-cervical sin realizar apertura de la mucosa. Inmediatamente bajo dicha unión se introduce la aguja y se van realizando 4-5 pases de aguja, siempre evitando los vasos paracervicales a las 3h y a las 9h ²⁶. A nivel posterior, el hilo debe pasar distal a la inserción de los ligamentos útero-sacros. El nudo de cerclaje deber dejarse anterior o posterior, según preferencias, pero siempre dejando constancia en el protocolo quirúrgico de su localización para facilitar posteriormente su extracción de forma ambulatoria.

La sutura utilizada en esta técnica es trenzada no reabsorbible.

ii. Cerclaje de Shirodkar

La técnica del cerclaje de Shirodkar es muy similar a la de McDonald, pero las suturas pasan a través del cuello uterino, de esta forma, no están expuestas. Se trata de una sutura más difícil técnicamente y más cruenta para la paciente por lo que es menos común.

Se sujetan ambos labios del cérvix con pinzas de Foester. Se identifica el reflejo vesicocervical moviendo el cérvix cefálica y caudalmente, para visualizar la transición del cuello uterino ecto liso a la mucosa rugosa que recubre la vejiga. Con un bisturí, se secciona la mucosa que recubre el labio anterior del cuello uterino en el reflejo vesicocervical. Se coloca una pinza de Allis anteriormente para elevar el colgajo vesical recién creado. Las pinzas de anillo se utilizan para aplicar tracción ascendente moderada en el cuello uterino, lo que permite la visualización de la parte posterior. Se realiza el mismo procedimiento en el labio posterior cervical. Posteriormente, se aplica la sutura lateralmente a la derecha (a las 9 horarias), uniendo las zonas de disección mucosa anterior y posterior^{27,28}.

iii. Cerclaje abdominal

Las dos anteriores técnicas son las principales, pero también existe el cerclaje abdominal que se realiza únicamente cuando la indicación es por historia obstétrica. Se puede realizar por vía laparotómica o laparoscópica. La inserción en este tipo de cerclaje es en la unión cérvico-ístmica²⁹.

Suele hacerse de forma pregestacional, aunque también puede realizarse entre las 13 y 16 semanas. Existe poca evidencia científica sobre este tipo de cerclajes, pero las dos indicaciones más claras son en gestantes tras realización de una traquelectomía³⁰ y en gestantes que han presentado varias pérdidas gestacionales con fallo de las opciones

terapéuticas aplicadas en las gestaciones anteriores. En este caso, la vía de parto será la cesárea y el cerclaje podrá mantenerse in situ de cara a nueva gestación.

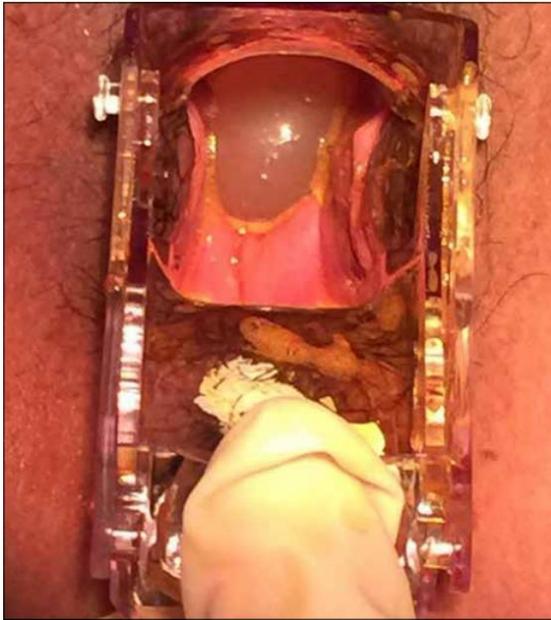


Imagen 1. Exploración con especuloscopia con prolapso de membrana a través del orificio cervical en la vagina. (25)



Imagen 2. Imagen directa del cérvix inmediatamente tras realizar un cerclaje con la técnica de McDonald. (25)

C) INFECCIÓN/INFLAMACIÓN INTRAAMNIÓTICA

a. INTRODUCCIÓN

En la última década del siglo pasado, se comenzó a acumular evidencia científica³¹ que sugería una mayor tasa de invasión microbiana de las membranas amnióticas en mujeres que presentaban una incompetencia cervical en el segundo trimestre. Los autores de estas y otras publicaciones³² vieron una correlación entre la infección intrauterina y un mal pronóstico tras el cerclaje de emergencia.

La corioamnionitis o infección intraamniótica es una enfermedad que se caracteriza por una inflamación aguda de las membranas y la cara fetal de la placenta. Se debe

generalmente a una infección bacteriana polimicrobiana y se asocia con efectos potencialmente graves tanto en la madre como en el feto, así como un incremento del riesgo a largo plazo de parálisis cerebral y otras discapacidades del desarrollo neurológico en el neonato³³.

Además, la posibilidad de encontrar que una infección³⁴ o una inflamación³⁵ intraamniótica sea la causa de una incompetencia cervical es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional en el momento del inicio del cuadro clínico.

b. TERMINOLOGÍA

Clásicamente, la infección del corion, del amnios o de ambos, se definía como “corioamnionitis”. Aunque este término permanece en uso, el término “infección intraamniótica” también es utilizado para hacer referencia a aquella infección que involucra al líquido amniótico, feto, cordón umbilical o a la placenta además de las membranas fetales³⁶.

Desde que los obstetras utilizan el término “corioamnionitis” para referirse a un síndrome clínico definido por la combinación de fiebre, taquicardia materna o fetal, irritabilidad uterina o líquido amniótico maloliente, a menudo asociado con “corioamnionitis aguda” en el examen microscópico de la placenta, la palabra “histológica” se ha introducido para especificar las diferencias entre el síndrome clínico, la corioamnionitis clínica y el diagnóstico patológico de la corioamnionitis aguda.

En el año 2015, un grupo de expertos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD)³⁷ recomendó utilizar el término “triple I” para abordar la heterogeneidad de estos trastornos. El término “triple I” (Infección y/o Inflamación Intraamniótica) hace referencia a la infección o inflamación intrauterina o ambas y se define con unos criterios diagnósticos estrictos. Sin embargo, esta terminología no se ha adaptado de forma general pero sus criterios diagnósticos sí que son utilizados.

c. PATOGÉNESIS

La corioamnionitis aguda es el diagnóstico más frecuente en los informes patológicos de la placenta y generalmente se considera que representa la presencia de infección intraamniótica³⁸⁻⁴⁰. Aunque la corioamnionitis aguda puede ocurrir en el contexto de una inflamación intraamniótica estéril, es decir, en ausencia de microorganismos demostrables, ésta también puede inducir “señales de alarma” liberadas en condiciones de estrés o daño celular o muerte⁴¹⁻⁴³. Lo que significa, por lo tanto, es que la corioamnionitis aguda indica inflamación intraamniótica y no necesariamente infección intraamniótica.

El rasgo morfológico característico de la corioamnionitis aguda es el infiltrado difuso de neutrófilos en las membranas corioamnióticas. Específicamente, cuando el proceso inflamatorio afecta al corion y al amnio, se define como corioamnionitis aguda³⁶. Si el proceso inflamatorio afecta al cordón umbilical (vena y arterias umbilicales y la gelatina de Wharton) se denomina funisitis aguda, la similitud histológica del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS)⁴⁴.

Para comprender la patogenia de éste proceso, se debe recordar que la placenta es la fusión de las membranas fetales con la mucosa uterina (decidua) para el intercambio fisiológico⁴⁵. La decidua es de origen materno y las membranas corioamnióticas y las vellosidades coriónicas son de origen fetal. Por ello, para precisar el origen del proceso inflamatorio (materno o fetal) se puede hallar dependiendo si los neutrófilos que infiltran son de origen materno o fetal.

Los neutrófilos no se encuentran de normal en las membranas corioamnióticas y en las corioamnionitis agudas migran desde la decidua a las membranas^{46,47}. Por otro lado, los neutrófilos maternos circulan entre los espacios intervillosos y cuando se produce un gradiente quimiotáctico, los neutrófilos migran hacia la cavidad amniótica afectando al disco placentario cuya inflamación es una respuesta inflamatoria materna. Es por ello que los neutrófilos en la corioamnionitis aguda son de origen materno.

Por el contrario, la inflamación del cordón umbilical y los vasos coriónicos de la placenta son de origen fetal⁴⁸. La pared de la vena umbilical es más propensa a la respuesta inflamatoria (flebitis) que las arterias umbilicales (arteritis)⁴⁹. Esto explica por qué la

vena umbilical es el primer vaso que muestra cambios inflamatorios y la presencia de arteritis implica una respuesta inflamatoria fetal más avanzada ⁵⁰. De hecho, las concentraciones de interleukina-6 (IL-6) en el plasma del cordón umbilical y la frecuencia de complicaciones neonatales son mayores en los casos con arteritis umbilical que en aquellos con flebitis. La severidad de la funisitis se correlaciona con las concentraciones de IL-6 en plasma fetal (un indicador por tanto de la gravedad de la respuesta inflamatoria fetal sistémica) y en el líquido amniótico, reflejando éste último la intensidad de la respuesta inflamatoria intraamniótica⁵¹.

i. Vías de invasión microbiana de la cavidad amniótica

En condiciones normales, la cavidad amniótica está estéril de microorganismos ⁴⁷. Se han propuesto cuatro vías a través de las cuales los microorganismos pueden alcanzar la cavidad amniótica^{52,53}:

1. Ascenso desde el tracto genital inferior
2. Vía hematógena
3. Introducción accidental al realizar una amniocentesis, fetoscopia o cualquier procedimiento invasivo
4. Ascenso retrógrado desde la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio

La invasión microbiana ascendente desde el tracto genital inferior parece ser la vía más frecuente de infección intraamniótica⁵⁴. Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas tienen microorganismo en el tracto genital inferior, la mayoría no tienen una infección intraamniótica. El tapón mucoso representa una barrera tanto anatómica como funcional para el ascenso de la infección durante el embarazo^{55,56}.

No es necesario que se produzca una ruptura prematura de membranas para que las bacterias alcancen la cavidad amniótica, de hecho, las bacterias pueden atravesar las membranas íntegras⁵⁷.

Los microorganismos más frecuentemente hallados en la cavidad amniótica se presentan en la **Tabla 1**. La invasión polimicrobiana de la cavidad amniótica representa aproximadamente el 30% de los casos ^{60,61}.

Tabla 1. Microorganismos habituales en pacientes con cultivo positivo de líquido amniótico ^{58,59}.

Microorganismo	Frecuencia [^]
Ureaplasma Urealyticum	47-68
Mycoplasma hominis	15-31
Streptococcus grupo B (agalactiae)	10-15
Gardnerella vaginalis	10-24
Peptostreptococcus	8-10
Haemophilus influenzae	8
Enterococcus sp	8
Fusobacterium sp	2-6
Bacteroides fragilis	3-5
Candida albicans	2

[^]Datos expresados como %

ii. Respuesta inflamatoria a la invasión microbiana de la cavidad amniótica

La invasión microbiana de la cavidad amniótica induce una potente respuesta inflamatoria local y esto conlleva un aumento de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias como la interleukina-1 (IL-1) ^{62,63}, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) ⁶⁴, interleukina-6 (IL-6) ⁶⁵, interleukina-8 (CXCL8) ⁶⁶ y CXCL6 ⁶⁷, así como una respuesta celular. El amnios y el corion-decidua responden a los productos bacterianos aumentando la expresión de IL-1 β ⁶⁸ y TNF- α ⁶⁹. Las células del amnios además sintetizan IL-8 ⁷⁰.

La relación temporal entre la infección o la introducción de un estímulo inflamatorio (IL-1, IL-6, TNF- α) en la cavidad amniótica y la producción de citoquinas y prostaglandinas ha sido estudiado exhaustivamente ⁷¹ así como sus concentraciones para determinar si tienen un valor diagnóstico y pronóstico en casos sospechosos de inflamación o infección intraamniótica. La liberación de prostaglandinas estimula la contracción uterina y el parto pretérmino. Por otro lado, la liberación de citoquinas proinflamatorias aumenta la activación de metaloproteinasa-8 de la matriz (MMP-8) que aumenta la debilidad de las membranas fetales, con la consiguiente ruptura prematura de membranas y el parto pretérmino. Hasta ahora, las concentraciones de MMP-8⁷² e IL-6⁷³ en el líquido amniótico, parecen ser los mejores predictores de resultados tanto del embarazo como de complicaciones neonatales en pacientes con parto pretérmino y membranas íntegras. Concentraciones aumentadas de IL-6 y MMP-8 en el líquido amniótico en pacientes con riesgo de parto pretérmino es un factor de riesgo para lesiones cerebrales de la sustancia blanca en el neonato con el desarrollo secundario de parálisis cerebral.

iii. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS)

La invasión microbiana de la cavidad amniótica puede producir una invasión fetal. La puerta de entrada para las bacterias en el feto incluye el tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, piel y oído. Además, dependiendo de la edad gestacional, los microorganismos pueden alcanzar la conjuntiva.

Una vez que los microorganismos alcanzan la mucosa fetal, son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones los cuales pueden inducir la desactivación de factores de transcripción y provocar una respuesta inflamatoria localizada (y posteriormente sistémica)⁷⁴. Por ejemplo, los fetos expuestos a bacterias pueden desarrollar una dermatitis severa o neumonitis. Posteriormente, los microorganismos que alcanzan la circulación fetal pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica.

La frecuencia con la que los microorganismos invaden el feto es difícil de averiguar, sin embargo, los estudios que se han llevado a cabo amniocentesis y cordocentesis en

pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino indican que el 30% de las pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica tienen hemocultivos positivos en el feto (bacteriemia)⁷⁵.

Se ha definido el FIRS como una elevación de la concentración en plasma fetal de IL-6 asociado a resultados neonatales adversos⁷⁶⁻⁷⁸. La IL-6 es el mejor indicador de reactante de fase aguda y su determinación es sencilla.

Por otro lado, el FIRS puede ocurrir en casos de inflamación estéril, es decir, sin invasión microbiana demostrable de la cavidad amniótica⁴¹.

Se conoce la existencia de una relación entre la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino previo al parto y el desarrollo de complicaciones neonatales como sepsis neonatal, síndrome de distrés respiratorio y encefalopatía hipóxico-isquémica⁷⁹. Sin embargo, lo más preocupante por su pronóstico y secuelas a largo plazo es el hallazgo de alteraciones en la sustancia blanca cerebral, específicamente la leucomalacia periventricular en los recién nacidos pretérmino, que se caracteriza por presentar zonas de necrosis en la proximidad de los ventrículos cerebrales que puede producir hasta en el 60-80% de los niños que la presentan, parálisis cerebral con un déficit severo motor y muchas veces alteraciones cognitivas.

En conclusión, el síndrome de respuesta inflamatoria fetal es una entidad que se relaciona con la presencia de inflamación intrauterina, que suele asociarse a infección intraamniótica, si bien puede ser por otras causas. En la actualidad no existe ninguna prueba no invasiva que permita hacer el diagnóstico con certeza.

El síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (SIRS) de los adultos se definió originalmente con criterios clínicos como fiebre, taquicardia, frecuencia respiratoria y valores de leucocitos⁸⁰. Sin embargo, esta definición no se puede utilizar en el feto porque los signos vitales (a excepción de la frecuencia cardíaca) no se pueden determinar de forma prenatal o intraparto⁸¹.

d. DIAGNÓSTICO

Como se ha explicado anteriormente, la infección y/o inflamación intraamniótica se asocia con un mal pronóstico tras el cerclaje de emergencia y su diagnóstico prenatal es especialmente importante porque puede aumentar el riesgo de complicaciones a largo plazo en recién nacidos pretérmino que sobreviven.

Dado que se ha reportado una prevalencia superior al 50% de infección/inflamación intraamniótica subclínica en los casos de incompetencia cervical ⁸², la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda la realización de una amniocentesis previa al cerclaje ya que permitiría identificar aquellas gestantes que se beneficiarán de la técnica^{83,84}.

i. Técnica de la amniocentesis

La amniocentesis es un procedimiento invasivo que consiste en la aspiración de líquido amniótico a través de la punción transabdominal del amnios bajo control ecográfico⁸⁵. Aunque técnicamente es posible realizar una amniocentesis desde las primeras semanas de gestación, en algunos estudios aleatorizados se ha demostrado que, en comparación con el periodo clásico de 15-16 semanas, la amniocentesis que se realizan (especialmente, antes de la semana 12) se asocia a una incidencia superior de fallo de cultivo, de rotura de membranas (más del doble) y de pie equinvaro (pie zambo) ⁸⁶. Basándose en los datos disponibles, no se debe realizar una amniocentesis antes de las 15 semanas y preferiblemente a partir de la semana 16 (sobre todo si las membranas corioamnióticas no se encuentran coaptadas).

Las indicaciones de la amniocentesis se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Principales indicaciones de la técnica de la amniocentesis⁸⁶.

Indicaciones diagnósticas	<ul style="list-style-type: none">- Estudios genéticos prenatales (cariotipo, Array CGH). Indicación más frecuente.- Estudio de enfermedades monogénicas con diagnóstico molecular o bioquímico.- Sospecha de infección fetal (detección de DNA por PCR en líquido amniótico): Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Varicela, Rubeola, Herpes Virus, Parvovirus B 19 y Enterovirus- Sospecha de corioamnionitis- Estudio de muerte fetal intrauterina
Indicaciones terapéuticas	<ul style="list-style-type: none">- Polihidramnios sintomático o síndrome de transfusión feto-fetal. Para reducir el exceso de líquido amniótico.- Prolapso de membranas en segundo trimestre. Para reducir el volumen y la presión de líquido para facilitar un cerclaje de emergencia.

En general, la amniocentesis es una técnica sencilla en la que la anestesia local no es necesaria pero donde existen también dificultades como imposibilidad para aspirar líquido porque la aguja se encuentra obstruida por una partícula o también por hallarse en una edad gestacional muy precoz donde el amnios es muy laxo y no se puede perforar.

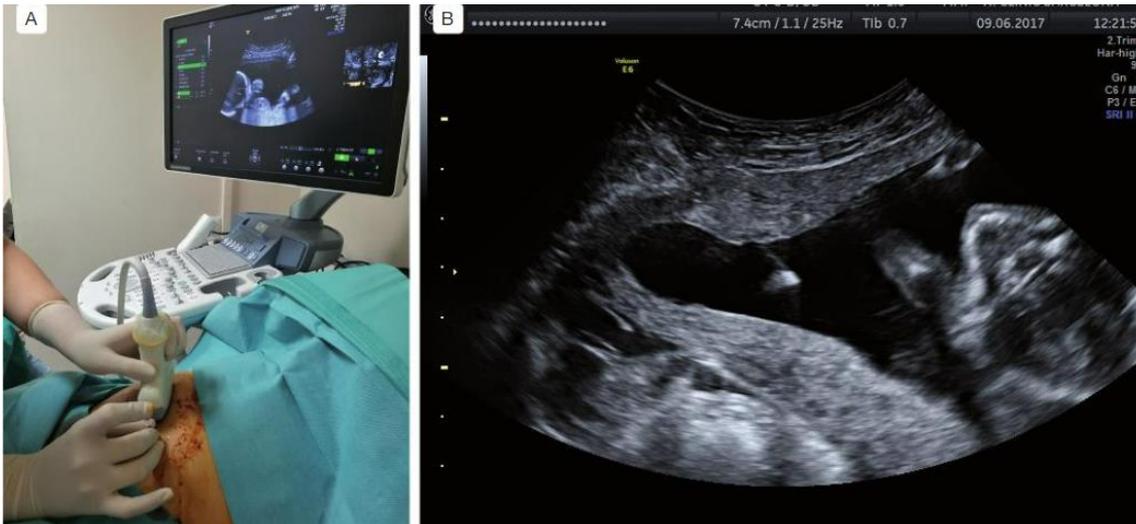


Imagen 3. Amniocentesis. (A) Tras realizar asepsia del campo, se localiza el punto de acceso en función de la localización de la placenta y el pool (acumulación) de líquido amniótico. (B) Aguja en el interior de la cavidad uterina, en una proyección longitudinal en todo su trayecto. (86)

Tras la obtención de líquido amniótico, se debe:

1. Confirmar la vitalidad fetal y ausencia de sangrado en la zona de entrada de la aguja en la cavidad uterina
2. Administración de gammaglobulina anti-RhD (300 μ g) en pacientes RhD negativo y Coombs indirecto negativo durante las primeras 72 horas
3. Tras la técnica: reposo relativo 24 horas y acudir a urgencias en caso de sangrado abundante, pérdida de líquido amniótico, dolor abdominal intenso o fiebre ≥ 38 °C.

Existen además una serie de contraindicaciones relativas para su realización como son el sangrado genital reciente o gran hematoma intracavitario, membranas corioamnióticas separadas, isoimmunización, fiebre y/o infección materna activa, mujeres seropositivas para VHB, VHC o VIH, evaluando el riesgo-beneficio o alteración de la coagulación materna o tratamiento anticoagulante⁸⁶.

Por otro lado, al tratarse de una técnica invasiva, no está exenta de complicaciones. La complicación más importante es la rotura de membranas (0.3%). Aunque la mayor parte de los casos se trata de pérdidas escasas que se resuelven espontáneamente con reposo, en casos más excepcionales desembocan en un oligohidramnios con mal resultado perinatal por el riesgo de infección o por hipoplasia pulmonar grave. La revisión de la mayoría de los estudios controlados parece atribuir un riesgo añadido de pérdida fetal después de una amniocentesis de alrededor de 1% ⁸⁷.

ii. Valor de las citoquinas en el líquido amniótico

Varios estudios han demostrado que niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y restos de hemoglobina (por la hemorragia decidual) en el líquido amniótico, se asocian con malos resultados para el cerclaje de emergencia en la incompetencia cervical ⁸⁸. Sin embargo, la utilidad clínica de estos biomarcadores permanece limitada en cuanto a su manejo pronóstico y guías de tratamiento porque su sensibilidad y especificidad no se han determinado. A lo largo de los años, la tendencia de los estudios publicados era la determinación de citoquinas, sobre todo, IL-6 para estudiar su valor pronóstico en la incompetencia cervical.

En 1993, Romero et al. ⁸⁹ observaron que independientemente del resultado del cultivo de líquido amniótico, una concentración elevada de IL-6 en el líquido amniótico identificaba un grupo de pacientes con riesgo de parto prematuro inminente. Compararon los valores de las pruebas realizadas en el líquido amniótico y concluyeron que las concentraciones de IL-6 eran mejor indicador de invasión microbiana que los cultivos Gram, niveles de glucosa o de leucocitos.

Sin embargo, los análisis de IL-6 no se realizaban en muchos laboratorios clínicos y cuando estaban disponibles, solían tardar más tiempo en completarse. Los resultados de las concentraciones de IL-6 generalmente no estaban disponibles a tiempo para la toma de decisiones clínicas para realizar un cerclaje, por ello determinar las concentraciones de leucocitos y glucosa eran pruebas con resultados más rápidos.

Actualmente, la posibilidad de determinación de IL-6 ha cambiado notablemente y se encuentra con una mayor disponibilidad para estudio en los laboratorios.

Más adelante, en 2004, Lee et al ⁹⁰ estudiaron la IL-6 en el líquido amniótico y demostraron que ésta estaba aumentada de forma significativa en aquellas mujeres con incompetencia cervical. También observaron una relación inversa significativa entre el intervalo de latencia desde el cerclaje hasta el parto y los niveles de IL-6 en líquido amniótico.

Se sabe que la producción de IL-6 en el líquido amniótico es inducida por la invasión bacteriana y es la mayor citoquina proinflamatoria que se produce en respuesta a la infección. Además, los últimos estudios han encontrado que los niveles de otras interleucinas además de IL-6 como interleucina-1 (IL-1) e interleucina-8 (IL-8) ⁹¹ en el líquido amniótico pueden predecir el éxito del cerclaje de emergencia ⁹².

Además del valor pronóstico de la gestación que puede aportar los niveles de IL-6 elevados, la realización de una amniocentesis y el conocimiento de esos valores antes de un cerclaje de emergencia puede prevenir de manera significativa la morbilidad materna relacionada con la infección, como se demuestra en el estudio llevado a cabo por Charles and Edwards ³⁴.

D) PROTOCOLO DE CERCLAJE CERVICAL INDICADO POR EXPLORACIÓN FÍSICA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET

En el Hospital Universitario Miguel Servet, el cerclaje está indicado en pacientes con cérvix dilatado y membranas íntegras pero visibles a través de orificio cervical externo o expuestas en vagina con una edad gestacional entre 14+0 y 26+0 semanas. Por encima de la semana 24+0, el cerclaje deberá valorarse de forma individualizada debido a la mayor frecuencia de dinámica uterina en este grupo⁹³.

El objetivo del cerclaje es retrasar el parto aumentando así la supervivencia y reduciendo la morbilidad neonatal.

Ante el diagnóstico de cérvix dilatado y membranas íntegras pero visibles a través de OCE, se debe descartar la presencia de dinámica uterina y/o corioamnionitis clínica, para lo que se realizará:

- Anamnesis dirigida (búsqueda de síntomas de dinámica uterina, fiebre, febrícula, dolor, sensación de pérdida de líquido amniótico, ...)
- Toma de constantes vitales: TA, FC, saturación de O₂ y temperatura.
- Exploración física: AFU, tono uterino, especuloscopia
- Ecografía TV para valoración del cérvix y elementos asociados (presencia de embudización, sludge)
- Ecografía abdominal para valorar la vitalidad fetal y la cantidad de líquido amniótico
- Cultivos endocervical y vagino-rectal
- En caso de sospecha de ruptura prematura de membranas sin evidencia clara de salida de líquido amniótico en la especuloscopia, se realizará un test bioquímico para diagnóstico de rotura de membranas (Amnisure® disponible actualmente en el Hospital) para su confirmación

Además, se solicitará:

- Preoperatorio, hemograma, hemostasia y PCR
- Serologías: VIH, VHB, VHC (sólo si no se dispone de ellas previamente)
- Grupo sanguíneo y Rh (sólo si no se dispone de él previamente) y determinación de Coombs indirecto en caso de gestante Rh negativo ya conocida o con Rh desconocido
- Sedimento urinario y urocultivo si procede

Se informará a la gestante del diagnóstico y manejo, indicándose el ingreso en planta de Medicina Materno-Fetal.

En cuanto a la realización de la amniocentesis, su objetivo es intentar descartar una infección intraamniótica subclínica. Tras el ingreso en planta, se evaluará la situación y se considerará la realización de una amniocentesis. Se informará a la paciente del procedimiento y se entregarán los consentimientos informados pertinentes (para amniocentesis genética y amniocentesis no genética). En caso de prolapso de bolsa

amniótica en vagina, la evacuación de líquido amniótico en la amniocentesis reducirá su tensión favoreciendo el cerclaje posterior. En caso de gestaciones gemelares, la amniocentesis se realizará de la bolsa amniótica más expuesta en la cavidad vaginal

La amniocentesis debe realizarse lo más precozmente posible, antes del comienzo de antibioterapia y es realizada por personal con experiencia. Para ello, se utiliza una aguja de 20-22 G (longitud 9-15 cm) y se aspiran unos 20-25 mL de líquido amniótico, desechando los primeros 2 mL para minimizar el riesgo de contaminación. Se remitirá un tubo con 5 ml de líquido amniótico a Microbiología (para tinción de Gram y cultivo de líquido amniótico), un segundo tubo con 5 ml de líquido amniótico al servicio de Bioquímica (para determinación de IL-6, glucosa y recuento de leucocitos) y un tercer tubo con 15 ml aproximadamente a Genética (para estudio genético fetal).

Una vez realizado el procedimiento, se contacta con el Laboratorio de Microbiología y de Bioquímica para obtener de forma urgente los resultados de tinción de Gram y determinación de IL-6, glucosa y leucocitos de la amniocentesis para valorar la indicación de cerclaje. Se considerará infección intraamniótica cuando los valores de glucosa en el líquido amniótico sean igual o menor a 14 mg/dL, los niveles leucocitos sean superiores a 30 células por campo/mm³ o de IL-6 por encima de 7,9 ng/mL. Un cultivo positivo para Gram también será considerado una evidencia de infección intraamniótica⁸⁵.

En la amniocentesis se valorarán los parámetros incluidos en la tabla 3.

Tabla 3. Parámetros a evaluar en el líquido amniótico incluyendo valores de normalidad

94 .

LABORATORIO	PARÁMETRO	NORMALIDAD
BIOQUÍMICA	Glucosa	≥ 14 mg/dl
	Leucocitos	< 30 /mm ³
	IL-6	< 7,9 ng/ml
MICROBIOLOGÍA	Gram	Ausencia de gérmenes
	Cultivo	Ausencia de gérmenes

La actitud a seguir se decidirá según el resultado de la tinción de Gram y la bioquímica:

- Tinción de Gram positiva: en este caso, el cerclaje estará contraindicado y se optará por una conducta expectante hasta obtener el resultado del cultivo. Hasta entonces, se iniciará tratamiento antibiótico con Ampicilina 2g/6h iv + Gentamicina 240 mg/24h iv + Azitromicina 1 g vo monodosis. Además, se administrará indometacina. Ante la presencia de corioamnionitis clínica, se deberá finalizar la gestación de forma activa.
- Tinción de Gram negativa: se actuará en función del resultado de la bioquímica de líquido amniótico:
 - Si al menos 2 parámetros son normales, se realizará cerclaje.
 - Si 2 o 3 parámetros se encuentran alterados, se recomendará manejo expectante hasta obtener el resultado del cultivo instaurando tratamiento con Ampicilina 2g/6h iv + Gentamicina 240 mg/24h iv + Azitromicina 1 g vo monodosis. En función de los parámetros clínicos y/o resultado del cultivo, el Servicio de Medicina Materno-Fetal valorará la conveniencia del cerclaje. Ante la presencia de corioamnionitis clínica, se deberá finalizar la gestación de forma activa.

a. Resultados de la amniocentesis alterados

Se denomina amniocentesis patológica o positiva cuando la tinción de Gram es positiva o 2 o más de los parámetros bioquímicos se encuentran alterados. En caso de alteración de los resultados de la amniocentesis, ésta se podrá repetir cuando hayan pasado al menos 48 horas de tratamiento antibiótico y la analítica materna sea normal, a criterio del facultativo.

Se denomina amniocentesis negativa o no patológica cuando la tinción de Gram es negativa o sólo se encuentra alterado un valor de la bioquímica del líquido amniótico

No se recomienda administrar profilaxis antibiótica antes de la realización de un cerclaje indicado por exploración física y amniocentesis negativa.

b. Manejo en caso de cerclaje

Se le entrega a la gestante el consentimiento informado de cerclaje cervical que debe aceptar y firmar.

i) Tocólisis

En caso de cerclaje, previo a éste, se administra a la paciente 100 mg de indometacina vía rectal como tocolítico de elección. Tras el cerclaje, se administra las primeras 48 horas indometacina 100 mg vía rectal cada 12 horas, pudiendo prolongarse el tratamiento con indometacina 25 mg cada 6 horas vía oral. Si son necesarios otros tocolíticos, podrán utilizarse descartando previamente la corioamnionitis clínica y subclínica.

Además, deberá permanecer en reposo absoluto y en posición de Trendelenburg durante las primeras 24 horas tras el procedimiento, pasando a reposo relativo. La técnica de cerclaje de elección es la de Mc Donald.

ii) Maduración pulmonar fetal

En cuanto a la maduración pulmonar fetal, se administrará maduración corticoidea con betametasona en todos los cerclajes realizados a partir de la semana 24+0 y en todos los realizados previamente, que alcancen esta edad gestacional y se aprecie un riesgo de prematuridad elevado.

iii) Ingreso y seguimiento

Si la paciente presenta buena evolución, se le dará el alta a domicilio a las 2 semanas de la realización del cerclaje, evaluando el estado del cerclaje mediante especuloscopia y/o exploración clínica digital, con controles posteriores en la consulta de Medicina Materno-Fetal²⁰. La periodicidad de los controles será cada 2 semanas hasta la semana 28 y a partir de entonces, se realizará con la periodicidad habitual.

iv) Retirada de cerclaje

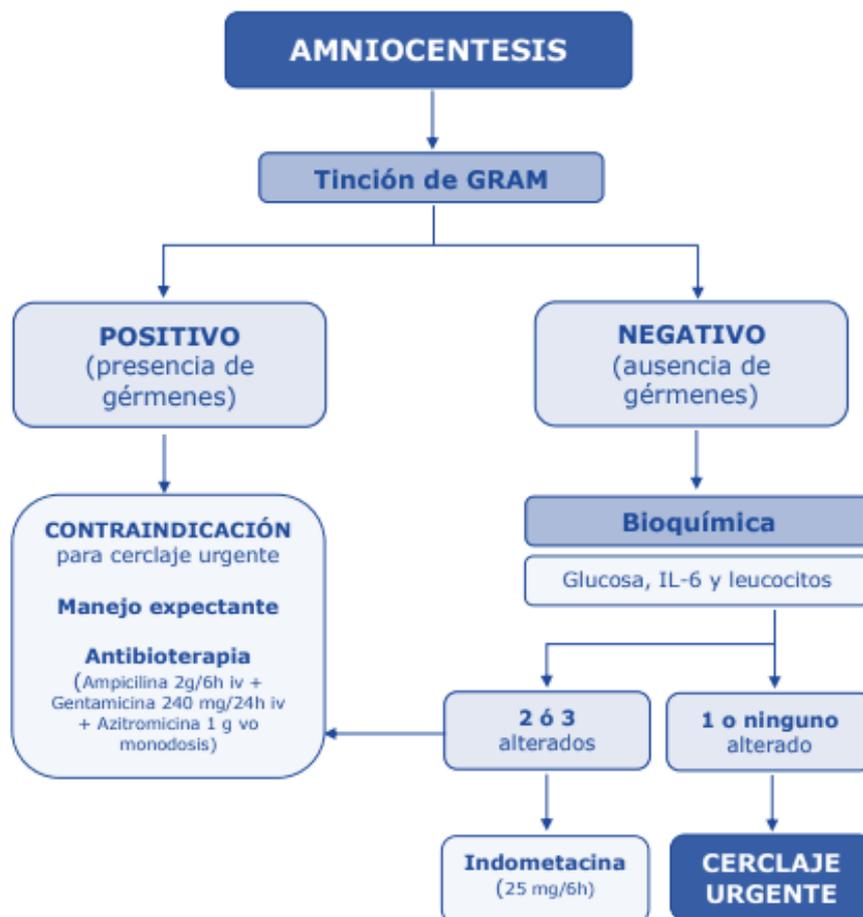
El cerclaje se retirará de forma electiva a las 37 semanas de gestación en la consulta de Medicina Materno-Fetal si no existen complicaciones antenatales. En los

casos en los que la retirada en consulta no sea posible técnicamente y de forma excepcional, podrá plantearse su retirada en quirófano de forma programada.

La aparición de fiebre (sugestiva de corioamnionitis clínica), contracciones uterinas persistentes o ruptura prematura de membranas son indicaciones para la retirada del cerclaje. El cerclaje se retirará de forma electiva a las 37 semanas de gestación en las consultas de Medicina Materno-Fetal si no existen complicaciones antenatales. En los casos en los que la retirada en consulta no sea posible técnicamente y de forma excepcional, podrá plantearse su retirada en quirófano de forma programada.

El diagnóstico de corioamnionitis se confirmará tras el parto si en el estudio de la placenta se observan leucocitos polimorfonucleares que se extienden a través de las membranas fetales o cordón umbilical.

c. Algoritmo resumen del protocolo



2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La incompetencia cervical puede ocasionar una elevada incidencia de mortalidad o de morbilidad perinatal ya que puede desencadenar un parto pretérmino. Además, muchas veces la etiología de la incompetencia cervical se debe a factores infecciosos e inflamatorios por lo que su diagnóstico tiene una gran importancia. La realización de una amniocentesis y la valoración de sus resultados puede ayudarnos a tener mayor conocimiento de la evolución más probable y poder realizar el manejo más favorable para un resultado materno-fetal óptimo.

Anteriormente, ante el diagnóstico de incompetencia cervical en una gestante, se procedía a realizar un cerclaje indicado por exploración física sin realizar una amniocentesis previa. Tras las recomendaciones por las sociedades científicas, ha cambiado el manejo que se realiza actualmente ante este diagnóstico. Previa a la realización del cerclaje se realiza una amniocentesis para poder descartar, dependiendo de los resultados obtenidos, una infección intraamniótica. Además, en el año 2020 se creó un protocolo de cerclaje indicado por exploración física en nuestro hospital, lo que ha facilitado el manejo de las gestantes en esta situación.

Con este estudio, se pretende investigar si la realización de una amniocentesis previa al cerclaje indicado por exploración física aporta información necesaria para realizar mejor manejo de la gestante gracias a poder individualizar el tratamiento dependiendo de los resultados obtenidos. Para ello se va a comparar gestantes con incompetencia cervical que se les realiza una amniocentesis en primer lugar con una cohorte histórica de pacientes a las que no se les realizaba una amniocentesis previa al cerclaje cervical. Además, para poder interpretar el valor de los resultados obtenidos en la amniocentesis, se van a comparar aquellos casos con amniocentesis positiva y con amniocentesis negativa.

3. HIPÓTESIS

- Hipótesis nula: No existen diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional del recién nacido de pacientes con incompetencia cervical en las que se realiza una amniocentesis al diagnóstico y ésta sale positiva comparado con resultado negativo.
- Hipótesis alternativa: Existen diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional del recién nacido de pacientes con incompetencia cervical en las que se realiza una amniocentesis al diagnóstico y ésta sale positiva comparado con resultado negativo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

A) PARTICIPANTES

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo realizado entre Enero de 2018 y Junio de 2022 en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España). Se incluyeron en el estudio mujeres con gestaciones únicas en las que se diagnosticó una incompetencia cervical entre la semana 15 y 26 de gestación.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) feto vivo; (2) indicación de cerclaje cervical por exploración física; (3) membranas amnióticas íntegras; y (4) ausencia de dinámica uterina. Los criterios de exclusión fueron: (1) gestaciones múltiples; (2) óbito; (3) cerclaje indicado por historia obstétrica o por ecografía; (4) ruptura prematura de membranas; (5) presencia de contracciones uterinas; o (6) corioamnionitis clínica (fiebre y dinámica uterina). En total, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 54 mujeres fueron reclutadas en el estudio. Incompetencia cervical se definió como una dilatación del orificio cervical interno de al menos 1 cm con un 50% de borramiento, con las membranas visibles por el orificio cervical externo en la especuloscopia.

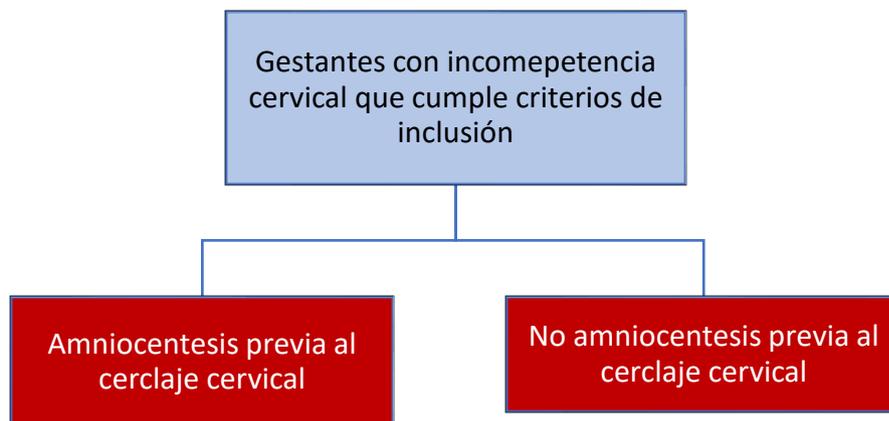
B) DISEÑO DEL ESTUDIO

En el estudio se incluyen gestantes con diagnóstico de incompetencia cervical. Se estudiarán dos grupos de pacientes: gestantes a las que se les realiza una amniocentesis y gestantes a las que no se les realiza una amniocentesis y se realiza un cerclaje cervical. El grupo de gestantes a las que se les realiza amniocentesis se subdividirá en un grupo en el que la tinción Gram es positiva o dos o más de los valores de la bioquímica del líquido amniótico se encuentran alterados (amniocentesis positiva) y por tanto no se realizará un cerclaje cervical y el otro subgrupo en el que la tinción de Gram es negativa o solo hay un valor alterado de la bioquímica del líquido amniótico (amniocentesis negativa) y por lo tanto, se realiza un cerclaje cervical.

Se llevarán a cabo tres tipos de análisis distintos:

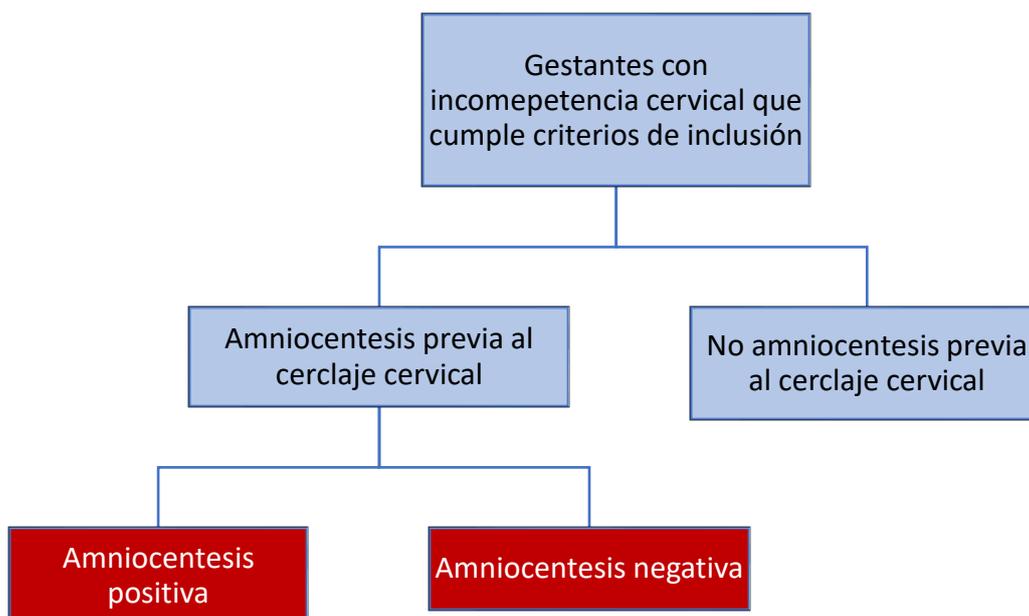
- Primer análisis: Gestantes diagnosticadas de incompetencia cervical a las que se les realiza una amniocentesis *versus* gestantes diagnosticadas de incompetencia cervical a las que no se les realiza una amniocentesis.
- Segundo análisis: Gestantes diagnosticadas de incompetencia cervical a las que se les realiza una amniocentesis y ésta es positiva *versus* gestantes diagnosticadas de incompetencia cervical a las que se les realiza una amniocentesis y ésta es negativa.
- Tercer análisis: Analizar la asociación de los distintos parámetros evaluados en líquido amniótico (tinción de Gram, presencia de leucocitos, niveles de IL-6, concentración de glucosa) con el tiempo transcurrido desde amniocentesis hasta el parto, la edad gestacional al parto y la presencia de corioamnionitis histológica en el estudio placentario.

Figura 2. Población de estudio del primer análisis.



**En rojo, grupos en los que se establece la comparación en primer análisis*

Figura 3. Población a estudio del segundo análisis.



**En rojo, grupos en los que se establece la comparación en primer análisis*

Cada uno de los análisis, comparó los grupos atendiendo a la edad materna, IMC, paridad, antecedentes gineco-obstétricos (legrados, histeroscopias, conización, abortos, pérdida fetal de segundo trimestre, cerclaje en gestación anterior o parto pretérmino), exploración al ingreso, analítica sanguínea y edad gestacional al ingreso (en días). Se obtuvieron también los valores de la amniocentesis (tinción Gram, cultivo, leucocitos, glucosa e interleukina-6).

En cuanto a los datos del parto se recogió la vía de parto, edad gestacional al parto (en días) y parto pretérmino o a término. Las placentas que habían sido remitidas a Anatomía Patológica y Microbiología, se analizó si existía diagnóstico de corioamnionitis. En cuanto al análisis de los resultados fetales, se investigó la mortalidad perinatal (en los primeros 28 días de vida), el peso al nacimiento, puntuación Apgar al 1' y a los 5', desarrollo de clínica infecciosa neonatal o necesidad de ingreso en UCIN.

C) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la normalidad de todas las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas fueron expresadas mediante media y desviación estándar (variables de distribución normal) o con la mediana y rango intercuartílico (variables de distribución no normal). Las variables cualitativas dicotómicas fueron expresadas mediante la frecuencia absoluta y porcentaje.

Se utilizó para variables categóricas el test de Chi-cuadrado (en las muestras paramétricas) o test exacto de Fisher (en las muestras no paramétricas) y la T de Student o U Mann-Whitney para variables cuantitativas normales o no normales respectivamente. Se consideró estadísticamente significativa una p inferior a 0,05.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS para Windows versión 25.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA).

D) ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). Se obtuvieron los consentimientos informados pertinentes (para amniocentesis genética, amniocentesis no genética y cerclaje) en el momento en el que se llevaron a cabo los procedimientos realizados.

Además, el estudio fue aprobado por el responsable de Unidad de Documentación y Archivo y el director del Hospital Miguel Servet para el acceso a las historias y documentación clínica.

Por otro lado, no se ha producido ningún conflicto de interés con la realización de este estudio.

E) OBJETIVOS

El objetivo primario de este estudio es estudiar las diferencias en la edad gestacional al parto en pacientes con incompetencia cervical con amniocentesis positiva comparado con aquellas con amniocentesis negativa

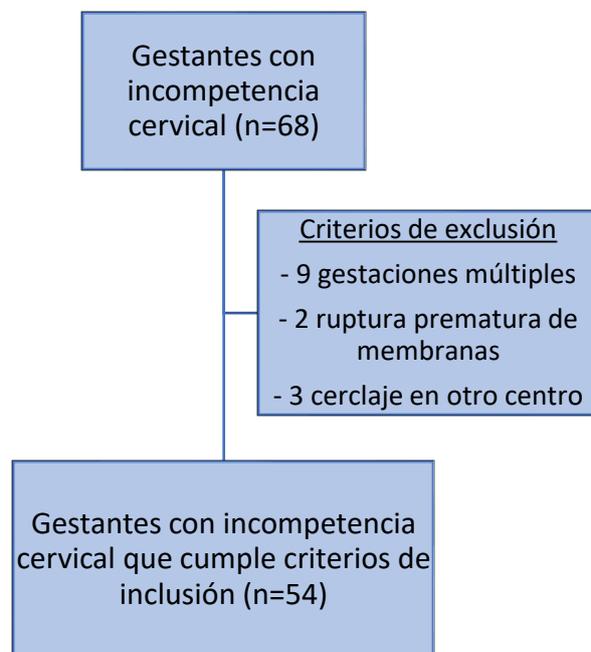
Como objetivos secundarios analizar el papel y la significancia de los diferentes marcadores estudiados en la amniocentesis (leucocitosis, glucosa, tinción Gram, IL-6), así como estudiar si existen factores de riesgo maternos que interfieran en el pronóstico del cerclaje, además de analizar los resultados neonatales como peso al nacimiento, necesidad de ingreso en UCI, diagnóstico de infección.

5. RESULTADOS

A) SELECCIÓN DE PACIENTES Y ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Un total de 68 gestaciones con incompetencia cervical fueron asistidas en nuestro centro entre enero de 2018 y junio de 2022. Tras aplicar los criterios de selección, un total de 54 gestaciones fueron incluidas en el estudio (Figura 4).

Figura 4. Población de estudio tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión



En la tabla 4 se muestran las características demográficas y obstétricas básicas de la cohorte a estudio.

Tabla 4. Características demográficas y obstétricas básicas de las pacientes incluidas en el estudio.

Variables a estudio	N = 54
Gestación σ	2(2)
- Primigesta*	14(25,9%)
Partos previos *	24 (44,4%)
Abortos previos *	30 (55,5%)
Edad materna ϕ	32,83 \pm 6,09
IMC (> 25 kg/m ²) Λ	28/51 (54,9%)
Antecedente de cerclaje en gestación anterior*	3(5,6%)
Antecedente de conización*	2(3,7%)
Antecedente de histeroscopia*	3 (5,6%)
Antecedente de legrado*	13 (24,1%)
Antecedente de parto pretérmino*	1 (1,9%)
Antecedente de pérdida fetal en segundo trimestre*	8 (14,8%)

IMC: Índice de Masa Corporal; IL-6: interleukina-6; PCR: proteína C reactiva;

RPM: ruptura prematura de membranas

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Tabla 5. Datos relativos al proceso actual precerclaje/amniocentesis.

Variables a estudio	N = 54
Edad gestacional (en días) al ingreso ϕ	146,09 \pm 15,47
Dilatación cervical al ingreso σ	2(1)
Bolsa prolapsada en vagina*	26 (48,1%)
PCR en sangre > 2 mg/dL al ingreso *	7(13,0%)
Leucocitos en sangre > 15000 /mm ³ al ingreso *	4(7,4%)
Realización de amniocentesis *	32 (59,2%)
Amniocentesis positiva Λ	11/32 (34,3%)
Cerclaje realizado*	46 (85,1%)
Causa no cerclaje*	
- Amniocentesis patológica	6/9 (66,6%)
- Dinámica uterina	3/9 (33,3%)
Leucocitos > 30 por campo/mm ³ en líquido amniótico Λ	24/32 (75,0%)
IL-6 > 7,9 ng/mL en líquido amniótico Λ	7/32 (21,8%)
Glucosa < 14 mg/dl en líquido amniótico Λ	2/32 (6,2%)
Cultivo gram en líquido amniótico Λ	4/32 (12,5%)
- Candida Albicans*	3 (75,0%)
- Propionibacterium acnes*	1 (25,0%)
Cultivo endocervical y/o vaginal positivos*	19 (35,1%)

IMC: Índice de Masa Corporal; IL-6: interleukina-6; PCR: proteína C reactiva;

RPM: ruptura prematura de membranas

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Tabla 6. Datos relativos al desenlace

Variables a estudio	N = 54
Corioamnionitis en placenta*	19(35,1%)
Cultivo positivo en placenta*	15/29 (51,7%)
Realización segunda amniocentesis*	2 (3,7%)
Tipo parto*	
- Eutócico	45(83,3%)
- Vaginal instrumental	2(3,8%)
- Cesárea	7(14,9%)
Edad gestacional (días) en el parto ϕ	203,37 \pm 49,62
Edad gestacional (semanas) al parto*	
- < 28 semanas	26 (48,1%)
- 28 - 32 semanas	5 (9,3%)
- 32 - 37 semanas	14 (25,9%)
- > 37 semanas	9 (16,7%)
Ruptura prematura de membranas (tras cerclaje) *	27/46 (58,6%)
Latencia (días) desde cerclaje hasta RPM ϕ	48,70 \pm 43,65
Latencia (días) desde RPM hasta parto σ	2(10,5)
Intervalo (días) desde ingreso hasta parto σ	34(89,25)
Peso al nacimiento ϕ	1584 \pm 1130,93
Apgar 1' ϕ	6(9)
Apgar 5' ϕ	9(10)
Mortalidad neonatal (28 días) *	20 (37,0%)
Infección neonatal*	11 (20,4%)

IMC: Índice de Masa Corporal; IL-6: interleukina-6; PCR: proteína C reactiva; RPM: ruptura prematura de membranas

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Como se puede observar, la edad media de nuestra cohorte era de 32,8 años. La mayoría de las gestantes eran secundigestas (29,6%) y no habían tenido ningún parto previo (56,4%). 8 de las 54 gestantes (14,8%) tenían como antecedente una pérdida fetal en segundo trimestre.

La edad gestacional media, expresado en días, en el momento del ingreso y diagnóstico de incompetencia cervical, fue de 146 días lo que equivale a la semana 20 y 6 días de gestación.

El microorganismo hallado con mayor frecuencia en los cultivos endocervicales y/o vaginales tomados en la exploración al diagnóstico es la *Candida albicans*.

De la cohorte global, se le practicó amniocentesis al 59,2% de las gestantes y ésta resultó patológica en el 34,3% de ellas. El valor que salió alterado en la mayoría de ellas (75%) fue la concentración de leucocitos en el líquido amniótico. En dos gestantes se realizó una segunda amniocentesis tras haber obtenido una primera amniocentesis patológica. Se realizó un cerclaje cervical al 85,1% de las gestantes de la cohorte. En las gestantes con cerclaje cervical en las que se produjo una ruptura prematura de membranas, la latencia media en días desde el cerclaje hasta la ruptura fue de 48,7 días y desde la ruptura prematura hasta el parto de 2 días.

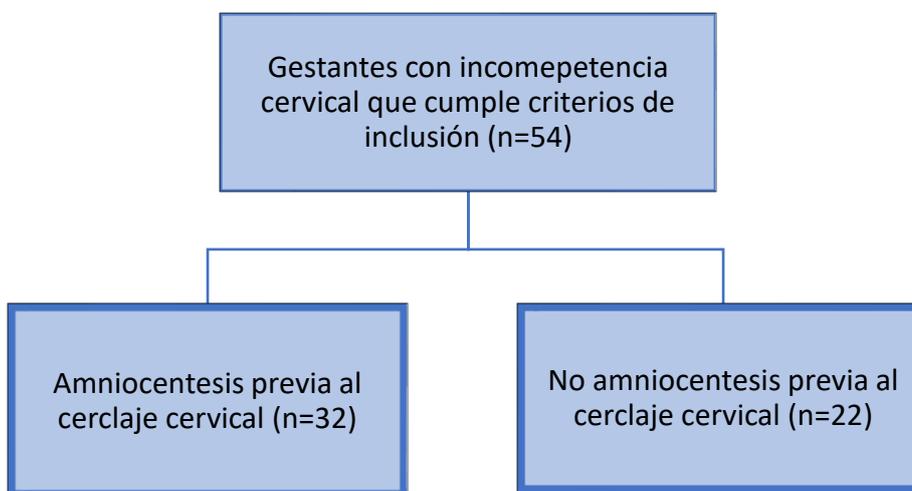
La edad media gestacional, en días, en el momento del parto fue de 203,3, habiendo sido el intervalo medio, en días, desde el ingreso hasta el parto de 34 días. Un 48,1% de los partos fue por debajo de la semana 28 y en total, el 83,6% de los partos fueron pretérmino.

En total 11 de los 54 recién nacidos (20,4%) desarrollaron clínica infecciosa al nacimiento: peritonitis por perforación intestinal (2), sepsis (2), neumonía bilateral (1), enterocolitis necrotizante (3), infección por CMV adquirido al mes de vida y sospecha de infección por marcadores analíticos alterados sin hallar foco de origen.

B) ANÁLISIS COMPARATIVOS

- a) Estudio comparativo entre gestantes a las que se realiza una amniocentesis *versus* gestantes a las que no se realiza amniocentesis

Figura 5. Población de estudio del primer análisis.



En las tablas 7, 8 y 9 se comparan las características de ambos grupos de pacientes.

Tabla 7. Características demográficas y obstétricas en función de la realización de amniocentesis o no realización de amniocentesis.

VARIABLES	AMNIOCENTESIS (n=32)	NO AMNIOCENTESIS (n=22)	p	ODDS RATIO con IC95%
Partos previos σ	0(1)	0(1)	0,49	
Abortos previos σ	0(1,75)	1(2)	0,23	
Edad materna ϕ	32,56 \pm 5,99	33,22 \pm 6,34	0,69	
IMC > 25 kg/m ² Λ	17/30(56,6%)	11(50,0%)	0,89	
Antecedente de cerclaje en gestación anterior*	1(3,1%)	2(9,1%)	0,34	0,32[0,02-3,79]
Antecedente de conización*	1(3,1%)	1(4,5%)	0,78	0,67[0,04-11,44]
Antecedente de histeroscopia*	1(3,1%)	2(9,1%)	0,34	0,32[0,02-3,79]
Antecedente de legrado*	5(15,6%)	8(36,4%)	0,08	0,32 [0,08-1,17]
Antecedente de parto pretérmino*	0(0,0%)	1(4,5%)	0,22	0,39 [0,28-0,55]
Antecedente de pérdida fetal en segundo trimestre*	3(9,3%)	5(22,7%)	0,17	0,35 [0,07-1,6]

IMC: Índice de Masa Corporal

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

Tabla 8. Datos comparativos relativos al proceso actual precerclaje/amniocentesis entre el grupo con amniocentesis frente al grupo sin amniocentesis.

VARIABLES	AMNIOCENTESIS (n=32)	NO AMNIOCENTESIS (n=22)	p	ODDS RATIO con IC95%
Edad gestacional (en días) al ingreso ϕ	143,09±14,67	150,45±15,89	0,08	
Dilatación cervical al ingreso σ	2(1)	2(1)	0,03	
Bolsa prolapsada en vagina*	13(40,6%)	13(59,1%)	0,18	0,47 [0,15-1,42]
PCR en sangre > 2 mg/dL al ingreso*	5(15,62%)	2(9,09%)	0,61	1,56[0,26-9,10]
Leucocitos en sangre al ingreso ϕ	12003±2939	9948±1507	0,02	
Leucocitos en sangre > 15000/mm ³ al ingreso*	4(12,5%)	0(0,0%)	0,09	0,57[0,44-0,73]
Cerclaje previo*	3(9,3%)	2(9,1%)	0,97	1,03 [0,15-6,76]
Cerclaje realizado*	24(75,0%)	22(100,0%)	0,01	1,91 [1,45-2,52]
Causa no cerclaje				
- Amniocentesis patológica Λ	6/8(75,0%)	-		
- Dinámica uterina Λ	2/8 (25,0%)	-		
Cultivo endocervical y/o vaginal positivos*	14(43,7%)	5(22,7%)	<0,001	
Realización segunda amniocentesis*	2(6,2%)	0	0,24	

PCR: proteína C reactiva

φ Datos expresados como media ± desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

Tabla 9. Datos comparativos relativos al desenlace entre el grupo de amniocentesis frente al grupo sin amniocentesis.

VARIABLES	AMNIOCENTESIS (n=32)	NO AMNIOCENTESIS (n=22)	p	ODDS RATIO con IC95%
Ruptura prematura de membranas (tras cerclaje) *	16(50,0%)	11(50,0%)	1,00	1,00 [0,33-2,96]
Latencia (en días) desde cerclaje hasta RPMφ	63,18±43,86	31±38,47	0,06	
Latencia (días) desde RPM hasta parto σ	2(9)	2(20,5)	0,64	
Intervalo (días) desde ingreso hasta parto σ	54,5(95,25)	33(62)	0,90	
Edad gestacional (días) en el partoφ	203,19±48,82	203,64±51,92	0,97	
Edad gestacional (semanas) al parto				
- < 28 semanas *	16(50,0%)	10(45,5%)	0,74	1, 20[0,40-3,56]
- 28 - 32 semanas *	1(3,1%)	4(18,2%)	0,06	0,14 [0,01-1,40]
- 32 - 37 semanas *	10(31,2%)	4(18,2%)	0,28	2,04 [0,54-7,62]
- > 37 semanas *	5(15,6%)	4(18,2%)	0,80	0,83 [0,19-3,53]
Tipo de parto				

- Eutócico*	28(87,5%)	17(77,3%)	0,32	2,05 [0,48-8,74]
- Vaginal instrumental*	1(3,12%)	1(4,5%)	0,78	0,67[0,04-11,44]
- Cesárea*	3(9,3%)	4(18,2%)	0,34	0,46[0,09-2,32]
Peso al nacimiento (gramos) ϕ	1667,48 \pm 1117,82	1474,05 \pm 1164,8	0,55	
Apgar 1' σ	7(9)	6(9)	0,94	
Apgar 5' σ	8(10)	9,5(10)	0,57	
Mortalidad neonatal (28 días) *	12(37,5%)	8(36,4%)	0,96	0,97[0,31-3,03]
Ingreso en UCIN*	10(31,2%)	8(36,4%)	0,69	0,79 [0,25-2,50]
Infección neonatal*	5(15,6%)	6(27,3%)	0,57	
Corioamnionitis en placenta*	10(31,2%)	9(40,9%)	0,36	0,47 [0,09-2,41]
Cultivo positivo en placenta*	8/10(80,0%)	3/12(25,0%)	0,06	4,80[0,84-27,20]

RPM: ruptura prematura de membranas; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

Como se puede observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables demográficas y obstétricas estudiadas, salvo en el antecedente de legrado. Ambos grupos eran similares en cuanto a la edad materna, paridad, IMC, prolapso de bolsa en vagina al ingreso, tasa de parto pretérmino, infección neonatal o mortalidad neonatal.

En la analítica sanguínea realizada al ingreso, se observó que la leucocitosis fue mayor en el grupo que se realizó posteriormente amniocentesis y ésta diferencia fue estadísticamente significativa, así como en la dilatación cervical al ingreso.

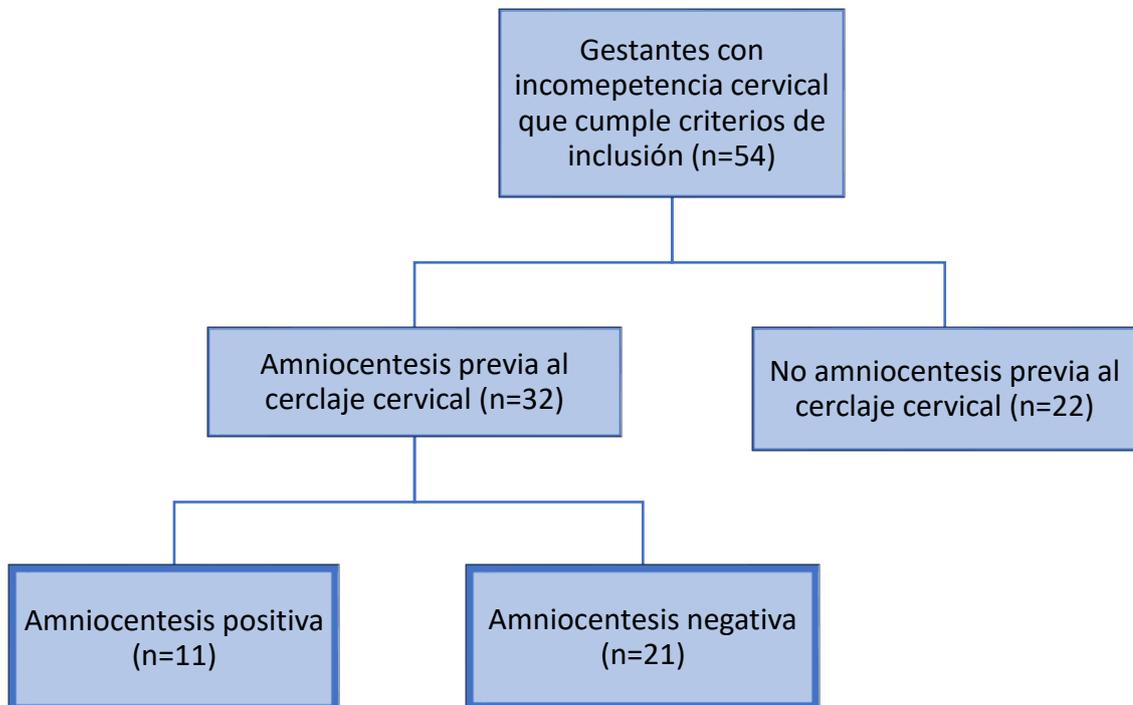
En cuanto a la realización de cerclaje, se realizó en el 100% de las pacientes sin amniocentesis y en el 75% de las pacientes del grupo de amniocentesis, siendo la mayoría (75%) por resultados patológicos de ésta.

El intervalo desde el ingreso hasta el parto en el grupo de amniocentesis fue de 54,5 días vs 33 días en el grupo de no amniocentesis, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. El porcentaje de parto pretérmino fue de 84,3% en las gestantes con amniocentesis frente a un 81,8% en las gestantes sin amniocentesis. Cuando el parto fue por cesárea, la principal indicación fue presentación podálica y parto en curso.

No hubo diferencias significativas en los resultados neonatales entre ambos grupos.

b) Estudio comparativo entre gestantes con amniocentesis positiva versus negativa

Figura 6. Población a estudio del segundo análisis.



En las tablas 10, 11 y 12 se comparan las características de ambos grupos de pacientes.

Tabla 10. Características demográficas y obstétricas en función de los resultados de la amniocentesis.

VARIABLES A ESTUDIO	AMNIOCENTESIS POSITIVA (N=11)	AMNIOCENTESIS NEGATIVA (N=21)	p	OR, IC95%
Partos previos σ	0(2)	0(1)	0,44	
Abortos previos σ	1(2)	0(1,5)	0,30	
Edad materna ϕ	30,86 \pm 4,92	33,45 \pm 6,42	0,25	
IMC > 25 kg/m ² *	5(45,4%)	12(57,1%)	0,36	
Antecedente de cerclaje en gestación anterior*	1(9,0%)	0	0,37	1,1 [0,91-1,32]
Antecedente de conización*	1(9,0%)	0	0,37	1,1 [0,91-1,32]
Antecedente de histeroscopia*	0	1(4,7%)	0,57	0,95 [0,86-1,04]
Antecedente de legrado*	4(36,3%)	1(4,7%)	0,01	11,42 [1,08-120,3]
Antecedente de parto pretérmino*	0	0	0,49	
Antecedente de pérdida fetal en segundo de trimestre*	1(9,0%)	2(9,5%)	0,43	0,95 [0,07-11,80]

IMC: Índice de Masa Corporal

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n variable (porcentaje)

Tabla 11. Datos comparativos relativos al proceso actual precerclaje/amniocentesis entre el grupo con amniocentesis positiva frente al grupo con amniocentesis negativa.

VARIABLES A ESTUDIO	AMNIOCENTESIS POSITIVA (N=11)	AMNIOCENTESIS NEGATIVA (N=21)	p	OR, IC95%
Edad gestacional (días) al ingreso ϕ	138,64 \pm 12,76	145,43 \pm 15,34	0,21	
Dilatación cervical al ingreso σ	2(1)	2(1)	0,03	
Bolsa prolapsada en vagina*	9(81,8%)	4(19,0%)	<0,001	19,12 [2,91-125,31]
PCR en sangre al ingreso > 2 mg/dL *	2(18,1%)	3(14,2%)	0,41	
Leucocitos en sangre al ingreso ϕ	13270,0 \pm 3946,0	11400,0 \pm 2184,0	0,03	
Leucocitosis al ingreso (> 15000)*	3(27,2%)	1(4,7%)	0,05	
Leucocitos en líquido amniótico (> 30) *	8(72,7%)	16(76,1%)	<0,001	
IL-6 alterada en líquido amniótico (> 7,9 ng/mL) *	8(72,7%)	0	<0,001	
Glucosa alterada en líquido amniótico (< 14 mg/dl) *	2(18,1%)	0	<0,001	
Cultivo gram en líquido amniótico*	4(36,3%)	0	<0,001	
- Candida Albicans*	3(75,0%)			
- Propionibacterium acnes*	1(25,0%)			

Cultivo endocervical y/o vaginal alterados*	7(63,6%)	7(33,3%)	0,14	3,50 [0,76-16,11]
Cerclaje realizado*	3(27,2%)	21(100%)	<0,001	8,00[2,77-23,05]
Causa no cerclaje*				
- Amniocentesis patológica Λ	6/8(75,0%)	-		
- Dinámica uterina Λ	2/8(25,0%)	-		
Realización segunda amniocentesis*	2(18,1%)	0	0,04	1,22 [0,92-1,61]

PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleukina-6

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n (porcentaje)

Tabla 12. Datos comparativos relativos al desenlace entre el grupo de amniocentesis positiva frente al grupo con amniocentesis negativa.

VARIABLES A ESTUDIO	AMNIOCENTESIS POSITIVA (N=11)	AMNIOCENTESIS NEGATIVA (N=21)	p	OR, IC95%
Ruptura prematura de membranas (tras cerclaje) *	5(45,4%)	11(52,3%)	1,00	0,75[0,17-3,27]
Latencia (en días) desde cerclaje hasta RPM ϕ	21,0 \pm 15,56	72,56 \pm 42,79	0,13	
Latencia (días) desde RPM hasta parto σ	11	2(7)	0,90	
Intervalo (días) desde ingreso hasta parto σ	11(18)	99(92)	0,003	
Edad gestacional (días) en el parto ϕ	161,36 \pm 28,86	225,10 \pm 42,56	<0,001	
Edad gestacional (semanas) en el parto				
- < 28 semanas *	10(90,9%)	6(28,5%)	0,001	25,0[2,60-240,33]
- 28 - 32 semanas *	0	1(4,7%)	1,00	0,64 [0,49-0,83]
- 32 - 37 semanas *	1(9,0%)	9(42,8%)	0,106	0,13[0,14-1,24]
- > 37 semanas*	0	5(23,8%)	0,13	0,593[0,43-0,81]
Tipo de parto				
- Eutócico*	9(81,8%)	19(90,4%)	0,59	0,474 [0,057-3,294]
- Vaginal instrumental*	0	1(4,7%)	1,00	0,645[0,497-0,838]
- Cesárea*	2(18,1%)	1(4,7%)	0,26	4,44[0,355-55,57]
Peso al nacimiento (gramos) ϕ	690,78 \pm 643,28	2107 \pm 1005,96	0,001	

Apgar 1'φ	0(2)	9(4,5)	0,002	
Apgar 5'φ	0(6)	10(2,5)	0,002	
Mortalidad neonatal (28 días) *	8(72,7%)	4(19,0%)	0,01	11,33 [2,03-63,08]
Infección neonatal*	4(36,3%)	1(4,7%)	0,05	
Ingreso en UCIN*	3(27,2%)	7(33,3%)	0,78	0,75 [0,15-3,74]
Corioamnionitis en placenta Λ	9(81,1%)	1(4,7%)	0,004	54,0[2,80-1040,04]
Cultivo positivo en placenta Λ	8(72,7%)	4(19,0%)	0,003	

RPM: ruptura prematura de membranas; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

φ Datos expresados como media ± desviación estándar

* Datos expresados como n (porcentaje)

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Λ Datos expresados como n/n variable (porcentaje)

Como se puede observar, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad materna, antecedente de cerclaje, conización, histeroscopia, pérdida gestacional previa en segundo trimestre o de parto pretérmino, salvo el antecedente de legrado que fue mayor en el grupo con amniocentesis positiva.

En la analítica sanguínea al ingreso la tasa de leucocitos > 15000 /mm³ fue mayor en el grupo de amniocentesis positiva que en el grupo de amniocentesis negativa. Además, el hallazgo de la bolsa prolapsada en vagina al diagnóstico fue mayor en el grupo de amniocentesis positiva [81,8% vs 19%, p<0,001; OR, IC95%= 19,12 (2,91-125,31)] para amniocentesis patológica

En cuanto a los valores del líquido amniótico, los leucocitos se encontraban alterados en el 72,7% de las gestantes con amniocentesis positiva, siendo del 100% teniendo en cuenta los datos disponibles y en el 76,1% de las pacientes con amniocentesis negativa. Por otro lado, la IL-6 estaba alterada en el grupo con amniocentesis positiva (72,7% vs 0%), pero siendo del 100% con los datos de IL-6 disponibles de las amniocentesis.

Se puede observar que el intervalo desde el ingreso hasta el parto fue mayor en el grupo con amniocentesis negativa que en el grupo con amniocentesis positiva (99 días *versus* 11 días, $p=0,003$). Respecto al objetivo primario, existen diferencias entre ambos grupos respecto a la edad gestacional en el parto (23^{+3} semanas vs 32^{+1} semanas, $p<0,001$) así como en el peso al nacimiento (690 gramos vs 2107 gramos, $p=0,001$).

En cuanto a los resultados perinatales, la tasa de parto pretérmino en el grupo con amniocentesis fue del 100% y en el grupo con amniocentesis negativa fue del 76,1%. Cabe destacar que la tasa de parto pretérmino por debajo de la semana 28 fue de 90,9% en el grupo de amniocentesis positiva y de 28,5% en el grupo con amniocentesis negativa, con una $p=0,001$.

Además, podemos observar que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$) en cuanto a la mortalidad neonatal (72,7% *versus* 19%), multiplicando el riesgo de muerte en los primeros 28 días de vida por 11 en caso de amniocentesis positiva. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación Apgar al primer minuto (0 *versus* 9) y a los 5 minutos (0 *versus* 10) en ambos grupos.

El diagnóstico histológico de corioamnionitis en la placenta fue significativamente mayor en el grupo de amniocentesis positiva que en el de amniocentesis negativa (81,1% vs 4,7%, $p=0,004$; OR (IC95%)=54(2,80-1040,04)] teniendo en cuenta que en el grupo de amniocentesis negativa se remitió un escaso número de placentas a Anatomía Patológica, debido a que el parto se produjo en una mayor edad gestacional.

El análisis por separado de los resultados según cada uno de los parámetros en líquido amniótico se detalla en las tablas 13, 14 y 15.

Tabla 13. Análisis de edad gestacional al parto e intervalo desde ingreso hasta parto en función del valor de leucocitos en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	LEUCOCITOS >30/mm ³ EN LA (n=24)	LEUCOCITOS <30/mm ³ EN LA (n=5)	p
Edad gestacional (días) en el parto ϕ	204,21±51,44	226,20±29,45	0,005
Intervalo (en días) desde ingreso hasta parto σ	49(90)	99(6)	0,34

LA: líquido amniótico. En negrita, $p < 0,05$.

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Tabla 14. Análisis de edad gestacional al parto e intervalo desde ingreso hasta parto en función del valor de IL-6 en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	IL-6 >7,9 ng/mL en LA (n=7)	IL-6 <7,9 ng/mL en LA (n=22)	p
Edad gestacional (días) en el parto ϕ	166,71±34,46	221,14±45,50	0,007
Intervalo (en días) desde ingreso hasta parto σ	16(42)	98,5(98)	0,04

IL-6: interleukina-6; LA: líquido amniótico. En negrita, $p < 0,05$.

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Tabla 15. Análisis de edad gestacional al parto e intervalo desde ingreso hasta parto en función del valor de glucosa en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	GLUCOSA < 14 mg/dL en LA (n=2)	GLUCOSA > 14 mg/dL en LA (n=27)	p
Edad gestacional (días) en el parto ϕ	149,50±9,19	212,33±47,59	0,01
Intervalo (en días) desde ingreso hasta parto σ	6,5(3)	97(96)	0,06

LA: líquido amniótico. En negrita, $p < 0,05$.

ϕ Datos expresados como media \pm desviación estándar

σ Expresado como mediana (rango intercuartílico)

Como podemos observar, existen diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional en el parto cuando los valores de leucocitos, IL-6 y glucosa se encuentran alterados en líquido amniótico respecto a los que se encuentran en rango de normalidad, siendo la $p=0,007$ cuando se estudia la IL-6.

Tabla 16. Relación entre parámetros de líquido amniótico y corioamnionitis histológica en placentas analizadas.

VARIABLES A ESTUDIO	CORIOAMNIONITIS (n=10)	NO CORIOAMNIONITIS (n=7)	p	OR, IC95%
Leucocitos > 30 /mm ³ en LA	6/8 (75,0%)	6/7(85,7%)	1,00	1,00 (0,05-19,96)
IL-6 > 7,9 ng/mL en LA	10 (100,0%)	0	0,005	15 (1,03-218,30)
Glucosa < 14 mg/dL en LA	2/4 (50,0%)	1/7(14,2%)	0,60	2,00 (0,14-28,41)

IL-6: interleukina-6; LA: líquido amniótico. En negrita, $p < 0,05$.

Datos expresados como porcentaje (%)

c) Análisis de resultados de edad gestacional al parto en función de los parámetros estudiados en líquido amniótico

i. Diferencias en la edad gestacional al parto en función del valor de leucocitos en líquido amniótico

Se realiza un análisis desglosando la semana gestacional al parto, estableciendo 5 puntos de corte claves para la morbi-mortalidad neonatal. Los datos se muestran en la tabla 17, 19 y 21.

Tabla 17. Diferencias de la edad gestacional al parto según resultados de leucocitos en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	LEUCOCITOS > 30/MM ³		p	OR, IC95%
	SI (n=24)	NO (n=5)		
Parto < semana 24	7 (29,1%)	0	0,29	1,41(1,09-1,82)
Parto < semana 28	12(50%)	1(3%)	0,34	4(0,38-41,11)
Parto < semana 32	13(54,1%)	1(3%)	0,33	4,72(0,45-48,77)
Parto < semana 37	19(79,1%)	5(100%)	0,55	1,26(1,02-1,55)

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo

Datos expresados como n acumulada (%)

Según cada una de las categorías, los análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el estudio de leucocitos en líquido amniótico se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de leucocitos >30/mm³ en líquido amniótico.

	S	E	VPP	VPN
PARTO < SEMANA 24	100	20,8	29,1	100
PARTO < SEMANA 28	92,3	25	50	80
PARTO < SEMANA 32	92,8	6	54	80
PARTO < SEMANA 37	79,1	26,6	54,1	80

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo

Datos expresados en %

No se observan diferencias estadísticamente significativas cuando los leucocitos en líquido amniótico se hallan en niveles > 30/mm³ para ninguna de las semanas gestacionales estudiadas. Existe un riesgo multiplicado por 1,4 de parto de parto por debajo de la semana 24 cuando los leucocitos están en nivel patológico [OR(IC95%)=1,41(1,09-1,82)].

Por otro lado, la sensibilidad y el valor predictivo negativo de los leucocitos alterados en el líquido amniótico para predecir parto pretérmino es alta para todos los puntos de corte. Sin embargo, tiene una baja especificidad y valor predictivo positivo.

ii. **Diferencias en la semana gestacional al parto en función del valor de la IL-6 en líquido amniótico.**

Tabla 19. Diferencias de la edad gestacional al parto según resultados de IL-6 en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	IL-6 > 7,9 ng/mL		p	OR, IC95%
	SI (n=8)	NO (n=21)		
Parto < semana 24	5 (62,5%)	2 (9%)	0,003	15,83 (2,05-122,06)
Parto < semana 28	7 (87,5%)	6 (28,5%)	0,004	17,5(1,75-174,41)
Parto < semana 32	7 (87,5%)	7 (33,3%)	0,009	14,0 (1,42-137,32)
Parto < semana 37	8 (100%)	16 (76,1%)	0,28	0,76(0,60-0,96)

IL-6: interleukina-6. En negrita, $p < 0,05$.

Datos expresados como n acumulada (%)

Según cada una de las categorías, los análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el estudio de IL-6 en líquido amniótico se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la IL-6 >7,9 ng/ml en líquido amniótico.

	S	E	VPP	VPN
PARTO < SEMANA 24	71,4	86,3	62,5	90,4
PARTO < SEMANA 28	53,8	93,7	87,5	71,4
PARTO < SEMANA 32	50	93,3	87,5	66,6
PARTO < SEMANA 37	38	100	100	23,8

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo

Datos expresados en %

Como podemos observar, existen diferencias significativas en la alteración de la IL-6 para parto por debajo de la semana 24 [$p=0,003$; $OR(IC95\%)=15,8(2,05-12,06)$], por debajo de la semana 28 ($p=0,004$; $OR(IC95\%)=17,5(1,75-174,41)$) y parto por debajo de la semana 32 ($p=0,009$). Además, de los 5 partos que tuvieron lugar por encima de la semana 37, ninguno de ellos tenía el nivel de IL-6 $> 7,9$ ng/ml [$p=0,28$ con $OR(IC95\%)=0,76$].

Por otro lado, la sensibilidad de la IL-6 es baja para todos los puntos de corte y desciende a medida que avanza la edad gestacional. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo negativo son altos, especialmente para parto por debajo de la semana 24 y semana 28.

iii. Diferencias en la semana gestacional al parto en función del valor de la glucosa en líquido amniótico.

Tabla 21. Diferencias de la edad gestacional al parto según resultados de la glucosa en líquido amniótico.

VARIABLES A ESTUDIO	GLUCOSA < 14 MG/DL		p
	SI (n=2)	NO (n=27)	
Parto < semana 24	2(100%)	5(18,5%)	0,03
Parto < semana 28	2 (100%)	11 (84%)	0,27
Parto < semana 32	2 (100%)	12 (44,4%)	0,17
Parto < semana 37	2 (100%)	27 (100%)	0,88

Datos expresados como n acumulada (%). En negrita, $p<0,05$.

Según cada una de las categorías, los análisis de S, E, VPP y VPN para el estudio de glucosa en líquido amniótico se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la glucosa < 14 mg/dl en líquido amniótico.

	S	E	VPP	VPN
PARTO < SEMANA 24	28,5	100	100	81,4
PARTO < SEMANA 28	15,3	100	100	59,2
PARTO < SEMANA 32	14,2	100	100	55,5
PARTO < SEMANA 37	9	100	100	18,5
PARTO ≥ SEMANA 37	0	91,6	0	81,4

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo

Datos expresados en %

Como podemos observar, no existen diferencias estadísticamente significativas cuando la glucosa en líquido amniótico es patológica entre cada uno de los puntos de corte salvo para parto < semana 24 (100% vs 18,5%; p=0,03). Por otro lado, la glucosa tiene muy baja sensibilidad para todos los puntos de corte, sin embargo, tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo, siendo éste del 100%.

6. DISCUSIÓN

A) Valoración de los resultados y contextualización.

La infección o inflamación intraamniótica subclínica se considera la principal causa de morbilidad y mortalidad materna o fetal en los cerclajes indicados por exploración⁸³. Entre los resultados obtenidos en este estudio, se realizó una amniocentesis en el 59% de la muestra, hallándose ésta positiva en el 34,3% y, por tanto, pudiendo diagnosticar una infección o inflamación intraamniótica, evitando realizar de esta forma un cerclaje con las implicaciones infecciosas que podría conllevar en esa situación.

Es por ello por lo que en este estudio se ha demostrado que la amniocentesis previa a la realización de un cerclaje indicado por exploración es útil en identificar a las gestantes con corioamnionitis subclínica. En esta línea, las mujeres con amniocentesis negativa se beneficiaron del cerclaje cervical, objetivándose en un mayor intervalo desde el diagnóstico hasta el parto (11 días con amniocentesis positiva vs 99 días con amniocentesis negativa).

Con respecto a los marcadores analíticos al ingreso, en la analítica sanguínea realizada, se observó que la leucocitosis fue mayor en el grupo con amniocentesis positiva y ésta diferencia fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, no hubo diferencias en la PCR por lo que ésta parece tener menor asociación con amniocentesis positiva que la leucocitosis al ingreso. Este hallazgo podría explicarse con la definición de Triple I, en donde el valor de la PCR no está incluido para establecer su diagnóstico, mientras que el valor de leucocitos en la analítica sanguínea $> 15.000/\text{mm}^3$ se encuentra entre sus criterios diagnósticos⁹⁵.

En la misma línea, cuando se compara el grupo de amniocentesis *versus* no amniocentesis, también se observan diferencias en la leucocitosis al ingreso y esto podría explicarse por un infradiagnóstico de infección intraamniótica en la cohorte histórica donde no se realizaba amniocentesis.

Otros datos para tener en cuenta al ingreso son los cultivos vaginales. Algunos estudios han visto que la infección por *Candida* se relacionan con una mayor tasa de corioamnionitis. En este estudio, en los cultivos vaginales y endocervicales, la especie hallada con mayor frecuencia es *Candida albicans*, así como en el cultivo de líquido amniótico⁹⁴.

Además, la existencia de las membranas amnióticas prolapsadas en vagina multiplica por 19 el riesgo de tener una amniocentesis positiva. Este resultado va en la misma línea que lo que observaron *Robertson et al*⁹⁶, donde el diagnóstico de las membranas amnióticas prolapsadas, especialmente entre la semana 22 y 25 de gestación, implica un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. El diagnóstico entre la semana 26 y 28 supone una morbimortalidad neonatal mucho menor, tanto es así que en la mitad de las gestantes del primer grupo tuvo lugar el parto a los 4 días del diagnóstico y en el segundo grupo alcanzo la semana 34 de gestación.

Acerca de los resultados del parto, el intervalo desde el ingreso hasta el parto en el grupo de amniocentesis fue de 54,5 días vs 33 días en el grupo de no amniocentesis, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. Ésta diferencia puede deberse a que en el grupo de no amniocentesis hubiese un grupo de pacientes con infección subclínica en las que se realizaba cerclaje directamente al diagnóstico. Cabe destacar la diferencia de esta variable cuando se realiza una amniocentesis, como se ha descrito anteriormente (11 días con amniocentesis positiva vs 99 días con amniocentesis negativa).

Además, cuando se estudia el resultado de la edad gestacional al parto, la tasa de prematuridad es del 84% en el grupo de amniocentesis vs 81% en el grupo de no amniocentesis. Ésta variable cobra una mayor importancia cuando se compara el resultado de la amniocentesis, siendo la tasa de prematuridad del 100% cuando la amniocentesis es positiva frente al 76% con amniocentesis negativa. Con relación a los

diferentes puntos de corte de la edad gestacional, el riesgo de parto pretérmino por debajo de la semana 28 se multiplica por 25 en el grupo con amniocentesis positiva. Esta edad gestacional tiene un gran valor ya que la tasa de complicaciones neonatales en los prematuros extremos (por debajo de la semana 28) es muy alta. Concretamente, los prematuros nacidos entre la semana 25 y 26, tienen una tasa de supervivencia del 65%, alcanzando tasas superiores al 85% en semana 29⁹⁷.

Por otro lado, en el grupo de amniocentesis positiva, no hubo ningún parto a término, sin embargo, en el grupo con amniocentesis negativa, 5 pacientes tuvieron un parto a término.

De la misma forma, la diferencia existente en la edad entre grupo con amniocentesis positiva *versus* negativa, se demuestra en el peso al nacimiento (690 gramos *versus* 2107 gramos).

El resultado de una amniocentesis positiva supone un mayor riesgo de infección neonatal, además de un incremento de la mortalidad neonatal en los primeros 28 días de vida de 11 veces que si el resultado es amniocentesis negativa.

En cuanto a los datos de los parámetros bioquímicos en el líquido amniótico de las amniocentesis realizadas, existen diferencias significativas en la edad gestacional al parto para los tres parámetros cuando se encuentran por encima del límite considerado de normalidad. Así, existe una diferencia media de días en el intervalo desde el ingreso hasta el parto si los parámetros no son patológicos de 22 días para los leucocitos, de 55 días para la IL-6 y de 63 días para la glucosa.

Cuando se analizan los tres parámetros, se observa que los leucocitos elevados en líquido amniótico son un marcador muy sensible (para parto por debajo de la semana 24, semana 28 y semana 32 sensibilidad del 92-100%) pero con bajas tasas de especificidad (20%,25% y 6%, respectivamente) y de valor predictivo positivo. La glucosa ha demostrado ser un parámetro poco sensible para predecir parto pretérmino pero se

ha visto que tiene una alta especificidad y (100% para todos los puntos de corte) y valor predictivo positivo (100% para todos los punto de corte). Sin embargo, no se alcanza la significación estadística en ambos parámetros por lo que no tendría un valor claro.

Sin embargo, la IL-6 aporta resultados más robustos. La elevación $> 7,9$ ng/ml de la IL-6 en el líquido amniótico multiplica el riesgo de parto por debajo de la semana 24 y semana 28 por 15 y 17, respectivamente. Además, el resultado de IL-6 $< 7,9$ ng/ml en la amniocentesis, se considera un factor protector para parto pretérmino. Respecto a la sensibilidad de la IL-6, ésta es baja y además disminuye para predecir parto a mayor edad gestacional. Sin embargo, tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo para parto pretérmino. Esto implica que es un parámetro que puede aportar más información como valor único que el resto de los parámetros en líquido amniótico.

En la misma línea que los resultados aportados en el estudio de Romero⁸⁹, el valor alterado de IL-6 en la amniocentesis predice un mal pronóstico de la gestación por su implicación casi directa con la corioamnionitis. En este estudio, todos los casos de niveles de IL-6 $> 7,9$ ng/ml resultaron con diagnóstico de corioamnionitis en el estudio anatomopatológico de la placenta, suponiendo un riesgo multiplicado por 15 de tener corioamnionitis histológica cuando el nivel de IL-6 en el líquido amniótico es $> 7,9$ ng/mL.

Además del valor pronóstico de la gestación que puede aportar los niveles de IL-6 elevados, la realización de una amniocentesis y el conocimiento de esos valores antes de un cerclaje de emergencia puede prevenir de manera significativa la morbilidad materna relacionada con la infección, como se demuestra en el estudio llevado a cabo por Charles and Edwards³⁴ en el que realizaron una amniocentesis en nueve mujeres en las que se produjo una sepsis tras el cerclaje y vieron que todos los cultivos eran positivos. Las nueve mujeres se pusieron de parto a pesar de la antibioterapia y ninguna tuvo un recién nacido vivo. Sin embargo, en nuestro estudio, no se encontró ningún caso de morbilidad materna tras la realización del cerclaje.

Estos mismos autores establecieron que la ruptura prematura de membranas tras el cerclaje aumenta la tasa de corioamnionitis y posteriormente de parto. En este estudio,

cuando se produce una ruptura prematura de membranas, el tiempo medio desde que se produce hasta el parto es de 2 días.

Cuando el parto se produjo en semanas gestacionales más tardías, las placentas no fueron remitidas a Anatomía Patológica, por lo que no pudieron estudiarse en todos los casos. Analizando las placentas que se remitieron a Anatomía Patológica para estudio de corioamnionitis, podemos observar cómo existe una clara diferencia en el grupo de IL-6 patológica, suponiendo un riesgo de corioamnionitis histológica multiplicado por 15.

B) Fortalezas

Para esta investigación, se ha realizado una amplia revisión de la literatura científica con el fin de establecer una serie de parámetros clínicos útiles en la predicción de parto pretérmino y detectar las lagunas y controversias existentes en la evidencia científica en el manejo de la incompetencia cervical.

Debido al diseño retrospectivo y tratando de minimizar los sesgos inherentes a este hecho, se definieron unos criterios de selección homogéneos para garantizar la validez interna de la muestra que se sometería posteriormente a análisis estadístico.

Por otra parte, para minimizar el riesgo de sesgo de información, se realizó una minuciosa revisión de las historias clínicas (tanto en formato electrónico como en papel) con el fin de poder recabar la información más completa de los parámetros subsidiarios de análisis.

Además, al disponer de un protocolo estandarizado de actuación, la muestra utilizada es homogénea.

Por otro lado, las aportaciones del estudio al resto de la literatura publicada, así como la información obtenida tiene implicación para la aplicación en la práctica clínica.

C) Limitaciones del estudio

Son los riesgos inherentes de un estudio retrospectivo de posibles sesgos como sesgo de información y sesgo de selección, pero para lo que se ha llevado una adecuada selección de los pacientes. Un ejemplo de sesgo de información es que no se dispone del diagnóstico final de corioamnionitis en todos los casos, ya que la placenta no fue enviada a Anatomía Patológica, especialmente en los partos a término.

Otra limitación es que el tamaño muestral es limitado por la baja incidencia del diagnóstico.

D) Implicaciones para la investigación futura

En este estudio se refuerza la indicación de realizar una amniocentesis ante el diagnóstico de incompetencia cervical pero son necesarios más estudios para hallar los marcadores más sensibles y específicos en la amniocentesis que aporten información pronóstica y poder decidir el mejor manejo de la gestación.

Los resultados obtenidos apoyan lo publicado en la literatura actual, pero son necesarios más estudios, principalmente con un mayor tamaño muestral, para reforzar las indicaciones.

Por otro lado, sería necesario encontrar nuevos marcadores de infección en el líquido amniótico o, incluso, marcadores que pudieran obtenerse de forma no invasiva para la predicción de resultados perinatales y parto pretérmino en las mujeres con incompetencia cervical.

Además, en los casos de pacientes con amniocentesis positiva, sería necesario realizar estudios que avalen los tratamientos de rescate.

Sin embargo, es importante destacar la tasa de parto prematuro a pesar de una amniocentesis negativa lo que implica que se podría estudiar incluso indicadores de

riesgo de incompetencia cervical antes de que se produzcan los cambios cervicales que puedes, *per se*, empeorar el pronóstico.

E) Implicaciones para la práctica clínica

Los datos aportados van en línea con la bibliografía actual en cuanto al manejo de la incompetencia cervical.

Se ha querido demostrar que es necesario encontrar el marcador analítico más adecuado para prever la efectividad del cerclaje cervical cuando se realiza una amniocentesis previa.

Además, se refuerza la indicación de realizar la amniocentesis al diagnóstico de una incompetencia cervical ya que es necesario un manejo específico en las pacientes de este tipo por su elevado riesgo de prematuridad. En la misma línea, se destaca la importancia de los parámetros a estudiar en el líquido amniótico, aunque cada uno de ellos tiene características diferenciales respecto a la predicción de los eventos adversos.

7. CONCLUSIONES

La incompetencia cervical es una causa importante de parto pretérmino y morbimortalidad materna y neonatal.

La amniocentesis previa a la realización de un cerclaje indicado por exploración física identifica gestantes de mal pronóstico y riesgo de corioamnionitis histológica y parto por debajo de la semana 24. La información obtenida a través del estudio del líquido amniótico puede ayudar a decidir el manejo más adecuado para cada paciente, y poder así, individualizar el tratamiento. La IL-6 parece comportarse como el mejor predictor en líquido amniótico del desenlace perinatal en las mujeres con incompetencia cervical.

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ Vidaeff AC, Ramin SM. Management strategies for the prevention of preterm birth. Part I: Update on progesterone supplementation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):480-484.

² Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit*. 2019 Jun 6;25:4202-4206.

³ Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA, Fisher J. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:805-11.

⁴ Palmer R. Physiology of the uterine isthmus and its part in sterility and habitual abortion. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1950;45:218.

⁵ Johnstone F D, Boid I E, McCarthy T G, Mc Clure-Brown J C. The diameter of the uterine isthmus during the menstrual cycle, pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:558.

⁶ Dijkstra K, Funai ELF, O`Neill L: Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(3): 346-50.

⁷ Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):1–9.

⁸ Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(2):237-240.

⁹ Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP; Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 907–10. 3.

¹⁰ Oh KJ, Romero R, Park JY, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:140.e1-18.

¹¹ Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD008991. Published 2017 Jun 6.

¹² Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311–7.

¹³ ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014 Feb;123(2 Pt 1):372-9.

¹⁴ National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE Guideline 25. London: NICE; 2015.

¹⁵ Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Jun;100(6):516-23.

¹⁶ Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD008991

¹⁷ Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul;106(1):181-9.

¹⁸ Berghella V. et al. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound obstet Gynecol*. 2010 Apr;35(4):468-73

¹⁹ Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD008991. Published 2012 Apr 18.

- ²⁰ Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G, Owen J. Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperativemanagement strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Sep;209(3):181-92.
- ²¹ Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):125-135.
- ²² Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit.* 2019;25:4202-4206.
- ²³ Larma JD, Iams JD. Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:324–35.
- ²⁴ Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K, et al. Emergency cerclage versus expectant management for prolepsis fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:381–6
- ²⁵ Odibo AO, et al. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol.* 2007 Jan;24;(1):55-60
- ²⁶ McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346–50.
- ²⁷ Vn S. A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955;52:299–300.
- ²⁸ Wood SL, Owen J. Cerclage: Shirodkar, McDonald, and Modifications. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):302-310.
- ²⁹ Gesson-Paute A, et al. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence in high risk women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007
- ³⁰ Joiley JA, et al. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol.* Oct;24(9):531-9.

- ³¹ Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: A review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:555–8.
- ³² MacDougall J, Siddle N. Emergency cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1234–8
- ³³ Park CW, Moon KC, Park JS, et al. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta* 2009; 30:56.
- ³⁴ Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1065–71
- ³⁵ Gómez R, Romero R, Nien JK, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2005;192(3):678-89.
- ³⁶ Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:435-48.
- ³⁷ Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426-436.
- ³⁸ Blanc WA. Amniotic infection syndrome; pathogenesis, morphology, and significance in circumnatal mortality. *Clin Obstet Gynecol* 1959;2:705-34.
- ³⁹ Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta: clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979;2:127-37.
- ⁴⁰ Blanc WA. Pathology of the placenta and cord in ascending and in haematogenous infection. *Ciba Found Symp* 1979;77:17-38.
- ⁴¹ Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and

intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014;71:330-58.

⁴² Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014;72:458-74.

⁴³ Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, et al. Sterile and microbial-associated intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;Sept 29:1-16.

⁴⁴ Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18-25.

⁴⁵ Mossman HW. Classics revisited: comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Placenta* 1991;12:1-5.

⁴⁶ Mcnamara MF, Wallis T, Qureshi F, Jacques SM, Gonik B. Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5:273-9.

⁴⁷ Steel JH, O'Donoghue K, Kennea NL, Sullivan MH, Edwards AD. Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridisation. *Placenta* 2005;26:672-7.

⁴⁸ Lee SD, Kim MR, Hwang PG, Shim SS, Yoon BH, Kim CJ. Chorionic plate vessels as an origin of amniotic fluid neutrophils. *Pathol Int* 2004;54:516-22.

⁴⁹ Sampson JE, Theve RP, Blatman RN, et al. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:77-81.

⁵⁰ Kim CJ, Yoon BH, Kim M, Park JO, Cho SY, Chi JG. Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord. *Pathol Int* 2001;51:861-5.

- ⁵¹ Kim CJ, Yoon BH, Romero R, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:496-500.
- ⁵² Harris JW, Brown H. Bacterial content of the uterus at cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1927;13:133.
- ⁵³ Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345:760-5.
- ⁵⁴ Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:553-84
- ⁵⁵ Hein M, Helmig RB, Schonheyder HC, T, Uldbjerg N. An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:586-92.
- ⁵⁶ Hein M, Valore EV, Helmig RB, Uldbjerg N, Ganz T. Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:137-44.
- ⁵⁷ Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:915-28.
- ⁵⁸ Romero R, Sirtori M, Oyarzun 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 Obstet Gynecol* 1989;161:817-24
- ⁵⁹ Yoon BH, Chang JW, Romero R. Isolation of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1998;92:77-82.
- ⁶⁰ Digiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One* 2008;3:e3056.
- ⁶¹ Digiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in

women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:38-57.

⁶² Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor: III, interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1117-23.

⁶³ Romero R, Mazor M, Brandt F, et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:117-23.

⁶⁴ Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.

⁶⁵ Romero R, Sepulveda W, Kenney JS, Archer LE, Allison AC, Sehgal PB. Interleukin 6 determination in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Ciba Found Symp* 1992;167:205-23.

⁶⁶ Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:125.e1-15

⁶⁷ Mittal P, Romero R, Kusanovic JP, et al. CXCL6 (granulocyte chemotactic protein-2): a novel chemokine involved in the innate immune response of the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol* 2008;60:246-57.

⁶⁸ Fidel PL Jr, Romero R, Ramirez M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) production by human amnion, chorion, and decidua. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:1-7.

⁶⁹ Romero R, Mazor M, Manogue K, Oyarzun E, Cerami A. Human decidua: a source of cachectin-tumor necrosis factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:123-7.

⁷⁰ Vince G, Shorter S, Starkey P, et al. Localization of tumour necrosis factor production in cells at the materno/fetal interface in human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1992;88: 174-80.

- ⁷¹ Grigsby PL, Novy MJ, Adams Waldorf KM, Sadowsky DW, Gravett MG. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci* 2010;17:85-94
- ⁷² Sadowsky DW, Adams KM, Gravett MG, Witkin SS, Novy MJ. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1578-89.
- ⁷³ Moon JB, Kim JC, Yoon BH, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and the development of cerebral palsy. *J Perinat Med* 2002;30:301-6.
- ⁷⁴ Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1:135-45.
- ⁷⁵ Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:21-47
- ⁷⁶ Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:773-9.
- ⁷⁷ Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1178-82.
- ⁷⁸ Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Mor G, Kim CJ. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology* 2006;49:506-14.
- ⁷⁹ Shalak LF, Lupton AR, Jafri HS, Ramilo O, Perlman JM. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002;110:673-80.
- ⁸⁰ Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

⁸¹ American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

⁸² El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000;95:1056-64

⁸³ Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Oct;167(4 Pt 1):1086-91.

⁸⁴ Diago Almela VJ, Martínez-Varea A, Perales-Puchalt A, Alonso-Díaz R, Perales A. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1563-8.

⁸⁵ Mays JK, Figueroa R, Shah J, Khakoo H, Kaminsky S, Tejani N. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. *Obstet Gynecol* 2000;95:652-5.

⁸⁶ ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:256-268

⁸⁷ Seed JW. Diagnostic mid trimestre amniocentesis: how safe?. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2):607-15.

⁸⁸ Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:633e1-8.

⁸⁹ Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, Ramirez 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;169:805–816.

⁹⁰ Lee KY, Jun HA, Kim HB, Kang SW. Interleukin-6, but not relaxin, predicts outcome of rescue cerclage in women with cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:784–789

⁹¹ Subeen Hong, Kyo Hoon Park, Young Eun Lee, Sue Shin, Hyeon Ji Kim, Yu Mi Kim; Antibody microarray analysis of the amniotic fluid proteome for predicting the outcome of rescue cerclage in patients with cervical insufficiency. *Biosci Rep* 30 July 2021; 41 (7)

⁹² Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(2):165-169.

⁹³ Cerclaje indicado por exploración física. Procotolo Clínico. Hospital Universitario Miguel Servet. Octubre 2020.

⁹⁴ Whyte RK, Hussain Z, deSa D. Antenatal infection with *Candida* species. *Arch Dis Child* 1982;57:528 –35

⁹⁵ Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH, Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018 Jun;59(3):231-237

⁹⁶ Robertson JE, Lisonkova S, Lee T, De Silva DA, von Dadelszen P, Synnes AR, et al. Fetal, Infant and Maternal Outcomes among Women with Prolapsed Membranes Admitted before 29 Weeks Gestation. *PLoS One*.

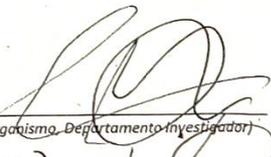
⁹⁷ Jain VG, Willis KA, Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res*. 2022;91(2):289-296.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Acta de aprobación CEICA Aragón

 <p>GOBIERNO DE ARAGON Departamento de Sanidad</p>	<p>Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos C.I. PI22/360 27 de julio de 2022</p>
<p>Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p>	
<p>CERTIFICA</p>	
<p>1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/07/2022, Acta Nº 14/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:</p>	
<p>Título: AMNIOCENTESIS PREVIA AL CERCLAJE INDICADO POR EXPLORACIÓN: CAPACIDAD PREDICTIVA Y RESULTADOS PERINATALES.</p>	
<p>Alumna: Ana Salinas Badia Tutor: CARLOS MARIA DE BONROSTRO TORRALBA</p>	
<p>Versión protocolo: VERSIÓN 2. 19/07/2022</p>	
<p>2º. Considera que</p> <ul style="list-style-type: none">- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para la utilización de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.	
<p>3º. Por lo que este CEIC emite DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.</p>	
<p>Lo que firmo en Zaragoza GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B DNI 03857456B Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B Fecha: 2022.07.29 11:23:26 +02'00' María González Hincos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p>	

ANEXO 2. Aprobación solicitud de revisión de historias clínicas Hospital Miguel Servet.

	F-9_Z2(E)M_DC Revisión A Página 1 de 1
UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA Y ARCHIVO Documentación Clínica y Archivo SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	
SOLICITUD DE ACCESO A HISTORIAS Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON FINES DE INVESTIGACIÓN	
D./Dña. <u>ANA SALINAS BADIA</u>	NIF.: <u>76974873Z</u>
Necesita acceder a información contenida en Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet - (soporte electrónico y/o papel)-, para llevar a cabo el proyecto de investigación sobre	
<u>AMNIOCENTESIS PREVIA AL CERCLAJE INDICADO POR EXPLORACION : CAPACIDAD PREDICTIVA Y RESULTADOS PERINATALES</u> (Título del trabajo)	
Con el objetivo de <u>TRABAJO FIN DE MASTER</u>	
(Tesis doctoral, artículo, trabajo fin de grado, etc.)	
La realización de este trabajo se realiza bajo la dirección de los siguientes profesionales:	
D./Dña. <u>CARLOS MARIA DE BOURGOTRO TORRALBA</u>	(Nombres de director/es de Tesis, Tutor de Residentes, profesionales que van a autorizar)
Y la autorización de <u>CEICA</u>	
(CEICA, Comisión de Investigación del Centro, etc.)	
COMPROMISO DEL SOLICITANTE:	
El solicitante declara que los datos aportados en esta solicitud son correctos y se compromete al uso adecuado de la información que recabe de la documentación revisada, de conformidad con lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.	
La falta de la debida custodia o secreto de identificación personal de acceso, el uso de la información para cualquier otro fin que no sea el expresado o el quebranto de la confidencialidad de la información recogida, dará lugar a la exigencia de responsabilidades administrativas/civiles/penales que correspondan según infracción/falta/delito cometido conforme al marco normativo vigente.	
Zaragoza, a <u>7</u> de <u>VI</u> de <u>2022</u>	
Fdo.:  <i>Solicitante</i>	Fdo.:  <i>(Centro, Organismo, Departamento Investigador)</i>
Autorizado; Zaragoza, a <u>7</u> de <u>VI</u> de <u>2022</u>	
VºBº.:  Director del Hospital Universitario Miguel Servet	Fdo.: <u>Fco JAVIER LAZARLO MARTINEZ</u> Responsable Unidad Documentación Clínica y Archivo
Email: sdocumentacionclinica-hms@salud.aragon.es Teléfono: 976 76 55 50. Fax: 976 76 55 51	

