



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Asociación entre la corioamnionitis histopatológica con el  
desarrollo de corioamnionitis clínica y resultado  
perinatal adverso**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN  
CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA**

**ANDREA ALICIA OLGUÍN ORTEGA**

**TUTOR**

**DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA Y RECONOCIMIENTOS**

Gracias a mis maestros, a mi familia, a mis amigos y compañeros. Gracias en especial al Dr. Ricardo Figueroa por ser mi maestro y tenerme toda la paciencia del mundo.

A veces nuestra propia luz se apaga y es reencendida por la chispa de otra persona. Cada uno de nosotros debemos estar agradecidos con aquellos que han encendido esa llama interna.

**Albert Schweitzer**

## **Índice**

Resumen	4
Abstract	6
Síntesis del proyecto	8
Antecedentes Bibliográficos	10
Justificación	16
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación	17
Hipótesis de trabajo	17
Objetivos	18
Metodología	19
Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión	19
Variables en estudio	20
Cálculo de muestra	24
Descripción general del estudio	25
Análisis estadístico	26
Resultados	27
Discusión	49
Conclusiones	57
Referencias bibliográficas	58
Anexos	61

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre los diferentes grado de severidad de la corioamnionitis histopatológica (CAH) con la presencia de manifestaciones de corioamnionitis clínica (CAC) y complicaciones perinatales.

**Método:** Cohorte retrospectiva, comparativo, de casos consecutivos con diagnóstico de CAH de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología entre Enero del 2007 y Diciembre del 2011. Se integraron 3 grupos de CAH: leve (n=175), moderada (n=79) y severa (n=57)

**Resultados:** Se analizaron 311 pacientes con CAH y 314 neonatos. La edad gestacional promedio al nacimiento fue de  $32.31 \pm 5.22$  semanas. De los 314 recién nacidos hijos de mujeres complicadas con CAH, 213 (67.8%) fueron pretérmino. Hubo 155 casos de ruptura prematura de membranas (RPM). Del total de pacientes estudiadas, 120 (38.6%) tuvieron por lo menos un síntoma o signo de CAC. Las manifestaciones más comunes de CAC fueron: actividad uterina (34.4%), leucocitosis (31.3%) y fiebre (13.2%). Se identificó una asociación estadística entre la severidad de la CAH con la presencia de CAC, presencia de parto pretérmino, partos inmaduros, RPM, RPM prolongada, amenaza de parto pretérmino, peso fetal menor a 1500 g, sepsis neonatal y óbito.

Entre las pacientes con CAC se encontró un riesgo cercano a 2.4 veces de presentar amenaza de parto pretérmino (RR 2.4 con IC 95% 1.9-3.1) y de 1.8 veces de complicarse con RPM (RR 1.85 con IC 95% 1.4-2.3); mientras que el riesgo de tener un RN con peso < 1,500 g fue cercano a 2 veces (RR 1.9 con IC 95% 1.4-2.45), el riesgo del nacimiento de un niño pretérmino fue poco menor a 1.5 veces (RR 1.43 con IC 95% 1.2-1.6), y el riesgo que este

presentase una sepsis neonatal temprana fue mayor a 3 veces (RR 3.11 con IC 95% 2-4.8).

**Conclusiones:** Casi en un tercio de las pacientes con CAH presentaron manifestaciones clínicas. En las pacientes con CAC se observó un mayor número de eventos perinatales adversos. Se observó que a mayor severidad histopatológica hubo un mayor riesgo de presentar alguna complicación perinatal.

**Palabras clave:** corioamnionitis, sepsis neonatal temprana, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, óbito.

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate the association between different grades of severity of histologic chorioamnionitis (HCA) with the presence of clinical manifestations of chorioamnionitis (CCA) and perinatal complications.

**Method:** Cohort, retrospective study of consecutive patients diagnosed with histologic CA treated at the National Institute of Perinatology between January 2007 and December 2011. There were three groups of HCA: mild (n=175), moderate (n=79) and severe (n=57)

**Results:** 311 patients with HCA and 314 neonates were analyzed. The average gestational age at birth was  $32.31 \pm 5.22$  weeks. Of the 314 newborns of women with HCA, 213 (67.8%) were preterm. There were 155 cases of premature rupture of membranes (PROM). One hundred and twenty (38.6%) patients had at least one symptom or sign of CCA. The most common manifestations of CCA were: uterine activity (34.4%), leukocytosis (31.3%) and fever (13.2%). A statistical association between the severity of HCA and the presence of CCA, preterm labor, immature births, PROM, prolonged PROM, preterm labor, fetal weight below 1500 g, neonatal sepsis and stillbirth was identified.

Among patients with CCA there was a 2.4 times risk of presenting preterm labor (RR 2.4 95% CI 1.9-3.1) and 1.8 times risk of PROM (RR 1.85 95% CI 1.4-2.3); while the risk of having an infant with weight <1.500 g was close to 2 times (RR 1.9 95% CI 1.4-2.45), the risk of a preterm birth was slightly less than 1.5 times (RR 1.43 with 95% CI 1.2-1.6) and the neonatal risk of early neonatal sepsis was more than 3 times (RR 3.11 95% CI 2-4.8).

Conclusions: Almost one third of patients with HCA presented clinical manifestations. Patients with CCA had a greater number of adverse perinatal events and with more severe histologic chorioamnionitis there was a greater risk of a perinatal complication.

Keywords: chorioamnionitis, early onset neonatal sepsis, preterm labor, premature rupture of membranes, stillbirth.



## Síntesis del proyecto

El objetivo del estudio fue describir las características demográficas de las pacientes con corioamnionitis, señalando la frecuencia de manifestaciones clínicas y complicaciones perinatales, así como evaluar si existió una asociación entre los diferentes grados de severidad de la corioamnionitis histopatológica (CAH) con la presencia de manifestaciones de corioamnionitis clínica (CAC) y complicaciones perinatales.

Este fue un estudio de cohortes retrospectivas, comparativo y analítico. Las pacientes incluidas fueron mujeres en quienes se estableció el diagnóstico de corioamnionitis histopatológica y que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología entre Enero del 2007 y Diciembre del 2011.

En total se incluyeron 311 pacientes, de las cuales hubo tres mujeres con embarazos gemelares, por lo que se obtuvieron 314 neonatos. El promedio de edad de las pacientes estudiadas fue  $28.6 \pm 7.2$ . En 230 (73%) casos la resolución del embarazo fue por vía abdominal. El promedio de la edad gestacional al nacimiento fue de  $32.3 \pm 5.2$  semanas.

Se diagnosticaron 175 (56%) casos de CAH leve, 79 (25%) de CAH moderada y 57 (19%) de CAH severa. Hubo un total de 213 (67.8%) recién nacidos (RN) pretérmino. Una ruptura prematura de membranas (RPM) se observó en 155 (49.8%) pacientes, de las cuales 79 fueron prolongadas (>18 horas). Solo 119 (38.4%) pacientes presentaba algún síntoma clínico de la infección, las manifestaciones más comunes en estos casos fueron irritabilidad o actividad uterina (47.3%), leucocitosis (31.3%) y fiebre (13.2%). El germen más común aislado en hemocultivo o urocultivo tomado a la madre fue *Escherichia coli*.

De los 314 RN evaluados, 71 (22.6%) desarrollaron sepsis neonatal; hubo 45 (14.3%) óbitos y 11 (3.5%) muertes neonatales tempranas. La edad gestacional al nacimiento entre los RN vivos (n=269) hijos de madres con CAC fue de  $32.9 \pm 3.6$  semanas, estadísticamente menor en comparación con los hijos de mujeres con corioamnionitis subclínica. Las complicaciones puerperales se observaron en el 10.6% de las pacientes siendo la más común la endometritis. Al comparar las pacientes con CAC contra subclínica, el primer grupo presentó estadísticamente un mayor número de casos de amenaza de parto pretérmino, RPM, partos pretérmino, peso fetal menor a 1500g y sepsis neonatal.

Al comparar los resultados perinatales y neonatales de acuerdo a la severidad histopatológica de la corioamnionitis encontramos que hubo una asociación significativa entre la CAH severa con el desarrollo de corioamnionitis clínica, parto pretérmino, parto inmaduro, RPM, peso fetal menor a 1500 g, sepsis neonatal temprana y óbito.

Conclusiones: Dos terceras partes de las pacientes con CAH tuvieron un RN pretérmino y casi la mitad tuvieron RPM. La mayor parte de los RN pretérmino fueron prematuros de menores de 34 semanas de gestación. Una CAC solo se encontró en un poco más de la tercera parte de las pacientes, la manifestación clínica más frecuente fue actividad uterina. Aproximadamente una sexta parte de los RN hijos de mujeres con CAH presentaron muerte fetal.

A mayor severidad histopatológica de CA existe un mayor riesgo de presentar una complicación perinatal El mayor número de efectos perinatales adversos se observó en pacientes con CAC.

## **Antecedentes**

La corioamnionitis (CA) es una complicación del embarazo que implica la infección de las membranas, líquido amniótico, placenta y/o decidua. (1)

Basado en la presencia o ausencia de signos clínicos se puede clasificar en corioamnionitis clínica, infección subclínica y/o corioamnionitis histológica (que puede ser no infecciosa). Puede ir acompañada o no de ruptura de membranas. La corioamnionitis clínica se asocia con una mayor morbilidad materna y neonatal, especialmente en recién nacidos (RN) pretérmino. (2)

Los factores de riesgo más frecuentemente descritos son la ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prolongado (>8 hrs), tactos vaginales frecuentes (>4), líquido amniótico meconial o purulento, estados de inmunosupresión, vaginosis bacteriana, infecciones de transmisión sexual, colonización vaginal con ureaplasma, cerclaje, dispositivo intrauterino en el embarazo, bajo nivel socioeconómico o desnutrición y técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento (amniocentesis, fetoscopías, cordocentesis). (3)

En un meta análisis donde se incluyeron estudios que reportaban medidas de efecto sobre el riesgo de infección neonatal, el OR para la infección neonatal confirmada por laboratorio en RN que tenían una madres con infección confirmada por laboratorio fue de 6,6 (IC 95% 3.9 a 11.2). Los RN de madres con colonización tuvieron un OR de 9.4 (IC 95% 3.1–28.5) con mayor probabilidad de infección confirmada por laboratorio que en los RN de madres no colonizadas. Los RN de madres con factores de riesgo para infección (definida como la RPM, RPM prematuro y RPM prolongada) tenían un OR de 2,3 (IC 95% 1,0-5,4) comparado con los RN de madres sin factores de riesgo.

La infección neonatal en la primera semana de vida se asocia con la infección materna y la colonización. (4)

La RPM entre las semanas 24 y 31 de gestación deben ser atendidos con manejo expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales, hasta las 33 semanas de gestación. La profilaxis utilizando antibióticos para prolongar la latencia y un solo curso de corticosteroides prenatales pueden ayudar a reducir los riesgos de infección y morbilidad gestacional neonatal dependiente de la edad. (5)

La corioamnionitis es una infección específica del embarazo difícil de diagnosticar. Está fuertemente asociada con la ruptura espontánea de las membranas y dilatación cervical. Se produce antes del parto y por lo tanto expone a la madre y al feto a complicaciones graves, particularmente si se retrasa el diagnóstico. Los síntomas o signos suelen ser inespecíficos, las pruebas de laboratorio son sensibles pero no específicas y el muestreo microbiológico es técnicamente inviable. (6)

La frecuencia de funisitis y corioamnionitis histológica fue examinada en una serie de casos consecutivos de embarazos a término únicos, que dieron a luz después de la aparición espontánea del trabajo de parto. La frecuencia de funisitis y corioamnionitis histológica era de 6,7% (88/1316) y 23,6% (310/1316). El análisis de regresión logística múltiple indicó que a mayor duración de trabajo, mayor es el riesgo de funisitis, y que la nuliparidad y mayor duración del trabajo de parto aumentó significativamente las probabilidades de corioamnionitis histológica ( $p < 0,05$ ). (7)

La Sección Perinatal de la Sociedad de Patología Pediátrica emprendió una iniciativa para revisar, definir y validar los criterios diagnósticos para un número

de diferentes patrones de reacción inflamatoria placentaria. En su informe clasifican los resultados histológicos en placentas con infección del líquido amniótico. Ellos clasifican la corioamnionitis histopatológica de acuerdo a los hallazgos en:

- a) Etapa 1 (leve). Subcorionitis aguda / corionitis aguda: Se encuentran neutrófilos y fibrina subcoriónica o en la interfaz entre deciduas y corion
- b) Etapa 2 (moderado). Corioamnionitis aguda: Se encuentran neutrófilos en el plano del tejido conectivo entre corion y amnios
- c) Etapa 3 (grave). Corioamnionitis necrotizante: Necrosis avanzada del corion, descamación y necrosis del amnios, engrosamiento de la membrana basal del amnios, cariorrexis neutrofílica e hipereosinofilia.

(8)

El diagnóstico de corioamnionitis histopatológica se ha asociado con infección y se ha establecido previamente la relación de éstas, sin embargo recientemente se ha comprobado que aún con métodos sofisticados para detectar infección, siempre ha habido una serie de casos en las que el cultivo no la ha demostrado. El porcentaje de CA histológica que se ha clasificado como no infecciosa varía de un 30 a un 50%. (2)(9) En la presencia de corioamnionitis se tiene que evaluar el riesgo del neonato de tener una infección localizada o sistémica. Los signos y síntomas maternos no siempre sirven para identificar a los neonatos en riesgo para infección.(10,11) Las infecciones neonatales tempranas pueden ocurrir cuando la madre tiene una colonización anormal del tracto urogenital, una infección silente del líquido amniótico o una corioamnionitis sintomática. (12)

La corioamnionitis histológica a término también puede relacionarse con un resultado no infeccioso y un proceso inflamatorio. Si se asocia con un proceso inflamatorio se encuentran niveles séricos elevados de interleucina-8 e interleucina-6, así como un mayor recuento de leucocitos a la admisión.(2)

La corioamnionitis infecciosa es más probable en productos pretérmino con ruptura prolongada de membranas. El diagnóstico de corioamnionitis clínica se debe considerar si hay una historia de salida de líquido purulento o teñido de meconio, si hay actividad uterina o si hay taquicardia fetal o materna. (13,14)

En los Estados Unidos 1-4% de los nacimientos se complican por corioamnionitis, pero puede complicar 40-70% de los nacimientos pretérmino con ruptura de membranas o parto espontáneo. (15)

Los signos y síntomas de la corioamnionitis clínica incluyen

- Fiebre (intraparto mayor a 37.8°C)
- Taquicardia materna significativa (mayor a 100 latidos por minuto)
- Taquicardia fetal (mayor de 160 latidos por minuto)
- Líquido amniótico purulento o leucorrea fétida
- Sensibilidad uterina
- Leucocitosis >15mil

Cuando por lo menos dos de los criterios anteriores están presentes el riesgo de infección neonatal está aumentado. De estos criterios el más frecuente es la fiebre materna, pero ninguno de ellos por si solo tiene un buen valor predictivo.

(3,13) Cuando los signos clínicos característicos están presentes, la condición se conoce como infección intraamniótica clínica. Existe una sobreposición entre la CA clínica e histopatológica, siendo esta última un diagnóstico común al examinar la placenta. (7)

La patogénesis de la CA se debe al paso de organismos infecciosos al corioamnión y/o el cordón umbilical por vía ascendente del tracto urogenital, vía hematológica o transplacentaria, vía iatrogena al realizar un procedimiento invasivo. Las toxinas bacterianas cruzan a la circulación fetal, generando una respuesta inflamatoria al unirse a receptores de membrana específicos como el CD14 caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias e inhibitorias como el factor nuclear kappa B, factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 6. Las citoquinas producen una respuesta inflamatoria que pueden causar un efecto tóxico directo sobre las neuronas, oligodendrocitos y astrogliosis con liberación de óxido nítrico, disfunción mitocondrial y activación microglial logrando producir daño neurológico. (16-18)

Si clínicamente se sospecha de corioamnionitis infecciosa un antibiótico de amplio espectro reduce las complicaciones maternas y fetales.(13) La decisión de interrumpir el embarazo depende de la clínica de la mujer, su condición, su respuesta a los antibióticos, la edad gestacional y sus antecedentes obstétricos. (3)

El efecto de la corioamnionitis histológica en la morbilidad neonatal y la mortalidad es más importante que el efecto del bajo peso al nacer y menor edad gestacional. La corioamnionitis no sólo provoca partos prematuros, pero también se asocia con complicaciones neonatales y aumento de la mortalidad, sin embargo los hallazgos clínicos y marcadores infecciosos en la madre o el bebé no predicen el diagnóstico de corioamnionitis histológica. (19)

En un estudio los RN de madres con corioamnionitis histológica tuvieron tasas significativamente más altas de resultado neonatal adverso (74% vs 51%; p, 0,005) que aquellos sin corioamnionitis histológica. Esta relación siguió siendo

significativa después del ajuste para edad gestacional, a la RPM, la edad gestacional al momento del parto, y la exposición a los corticosteroides prenatales. La presencia de corioamnionitis histológica aguda se asocia con el resultado neonatal adverso en los RN prematuros tardíos, nacidos de madres con RPM pretérmino. (20)

En el estudio de Cuna (21), el 11% de los RN a término con CA tuvieron sepsis neonatal temprana. La CA se asoció con un mayor riesgo de aparición de sepsis neonatal temprana (OR 2.6, IC 95% 1.06 a 04.02,  $p < 0,001$ ) entre los RN a término ingresados en la UCIN por sospecha de sepsis. El análisis de regresión logística múltiple indicó que la suma de CA histopatológica no aumenta el poder de diagnóstico de un modelo que combina la proteína C-reactiva (PCR) y relación total de neutrófilos inmaduros en la determinación de la sepsis neonatal temprana. El examen rutinario de la placenta puede no contribuir al diagnóstico precoz de la sepsis neonatal temprana en RN de término.

En RN pretérmino se han reportado peores desenlaces perinatales. En un estudio con un total de 124 embarazos únicos con RPM y edad gestacional  $< 35$  SDG, se analizaron estos resultados. Diecisiete pacientes (13,7%) tenían una edad gestacional inferior a 24 semanas. La mayoría de los pacientes tuvieron trabajo de parto espontáneo en la semana 30 de embarazo, y la tasa de parto vaginal fue 88,2%. La corioamnionitis fue la complicación materna más frecuente (34,7%). La sepsis neonatal se observó en 12% de los pacientes y la tasa de mortalidad perinatal fue de 21,5% para el grupo más allá de la semana 24 de gestación y 76,5% para el grupo con menos de 24 semanas de edad



gestacional. Se observó una tasa de mortalidad materna baja sin embargo hubo altas tasas de complicaciones y muerte perinatal. (22)

### **Justificación**

Existe un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal asociado al diagnóstico de CA histopatológica. Además de provocar partos pretérmino, la CA puede causar secuelas como endometritis postparto, choque séptico, coagulación intravascular diseminada y falla renal aguda. Los fetos se pueden descompensar rápidamente durante el parto y desarrollar infecciones, sepsis fulminante y secuelas permanentes. Es por esto que es importante conocer el papel de la corioamnionitis histopatológica y su relación con las manifestaciones clínicas y patología fetal en nuestro medio.

### **Planteamiento del problema**

La mayoría de los reportes han estudiado únicamente la corioamnionitis clínica, generalmente diagnosticada por fiebre en el parto y no correlacionan los datos clínicos con la evaluación histológica y la evolución clínica del recién nacido. Este estudio plantea la evaluación retrospectiva de la evolución clínica tanto de la madre como del recién nacido de aquellas placentas con diagnóstico histopatológico de corioamnionitis.

### **Pregunta de investigación**

En pacientes con corioamnionitis histológica (CAH) comprobada, ¿la severidad de la CA se asocia con una frecuencia mayor de manifestaciones clínicas maternas?

En pacientes con corioamnionitis histológica (CAH) comprobada, ¿la severidad de la CA se asocia con un número mayor de complicaciones perinatales?

### **Hipótesis de trabajo**

- 1) La frecuencia de manifestaciones clínicas maternas se asocia con una mayor severidad de CAH.
- 2) El número de complicaciones perinatales se asocia con una mayor severidad de CAH.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Evaluar la asociación entre los diferentes grados de severidad de la corioamnionitis histopatológica (CAH) con la presencia de manifestaciones de corioamnionitis clínica (CAC) y complicaciones perinatales.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características demográficas de las pacientes con corioamnionitis histológica.
2. Evaluar la frecuencia de manifestaciones clínicas en las pacientes con CAH de acuerdo al grado de severidad
3. Comparar la frecuencia de complicaciones perinatales entre mujeres con CAH contra CAC.

## **Metodología**

### **Diseño del estudio**

1. Tipo de investigación: clínica
2. Tipo de diseño: cohorte retrospectiva comparativa
3. Características del estudio
  - a. Por la recolección de los datos: retrolectivo
  - b. Por el análisis de datos: analítico.

**Universo:** Pacientes con diagnóstico de CA histopatológica.

**Unidades de observación:** Pacientes atendidas por el Departamento de Obstetricia del INPer con diagnóstico de CA histopatológica.

**Método de muestreo:** No aleatorio de casos consecutivos

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de corioamnionitis
- Resolución obstétrica en el INPer

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con SIDA
- Pacientes con enfermedades crónicas debilitantes
- Óbitos por malformaciones fetales incompatibles con la vida.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto

## **Variables en estudio**

### Corioamnionitis histopatológica

Definición conceptual: Resultado histopatológico de la placenta compatible con cambios relacionados a corioamnionitis (CA).

Definición operacional: Resultado del estudio histopatológico de la placenta por el servicio de patología siendo la CA leve descrita como subcorionitis aguda o corionitis aguda, la CA moderada como corioamnionitis aguda y la CA severa como CA necrotizante.

Tipo de variable Cualitativa

Escala de medición: Nominal ordinal

Variable independiente.

### Patología materna crónica

Definición conceptual: Enfermedades crónicas que padece la madre concomitantes al embarazo, pero que no están relacionadas a éste.

Definición operacional: Patologías crónicas descritas previas al embarazo en la historia clínica de la paciente.

Tipo de variable Cualitativa

Escala de medición: Nominal

### Patología obstétrica

Definición conceptual: Enfermedades que padece la madre relacionadas al embarazo, que no padecía previamente la paciente

Definición operacional: Patologías relacionadas al embarazo descritas en la historia clínica de la paciente

Tipo de variable Cualitativa

Escala de medición: Nominal

### Amenaza de parto pretérmino

Definición conceptual: Actividad uterina regular que se acompaña de cambios cervicales entre la semana 20 y 36.6 de embarazo

Definición operacional: Actividad uterina regular registrada por monitoreo tococardiográfico que se acompaña de cambios cervicales entre la semana 20 y 36.6 de embarazo

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable dependiente

### Taquicardia materna

Definición conceptual: Presencia de frecuencia cardiaca basal materna mayor a 100 latidos por minutos

Definición operacional: Registro en la exploración física de la presencia de frecuencia cardiaca basal materna mayor a 100 latidos por minutos

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable dependiente

### Taquicardia fetal

Definición conceptual: Presencia de frecuencia cardiaca basal fetal mayor a 160 latidos por minutos

Definición operacional: Registro en el registro tococardiográfico de la presencia de frecuencia cardíaca fetal basal mayor a 160 latidos por minutos Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable dependiente

### Ruptura Prematura de Membranas (RPM)

Definición conceptual: pérdida de la continuidad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico, comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y con la vagina.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de ruptura prematura de membranas comprobada por clínica o ultrasonido

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable confusora

### Ruptura Prematura de Membranas Prolongada

Definición conceptual: pérdida de la continuidad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico, comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y con la vagina con una duración mayor o igual a 18 horas.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, comprobada por clínica o ultrasonido.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

### Recién nacido pretérmino

Definición conceptual: Producto que nace antes de completar 37 semanas de gestación y después de la semana 20 de gestación.

Definición operacional: Recién nacido que a la exploración física de Capurro o Ballard demuestra una edad gestacional menor a 37 semanas

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable dependiente

### Sepsis neonatal temprana

Definición conceptual: Recién nacido con una infección, por lo general bacteriana, que ocurre en las primeras 72 horas de vida.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico del recién nacido del diagnóstico de sepsis neonatal temprana

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Variable dependiente

### Complicaciones puerperales infecciosas

Definición conceptual: Complicaciones postparto caracterizado por una inflamación séptica, localizada o generalizada, que se produce como



consecuencia de las modificaciones y heridas que el embarazo y parto causan sobre el aparato genital.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de complicaciones infecciosas postparto secundarias a las heridas y modificaciones que provocan el embarazo y parto como fiebre puerperal, endometritis, infección de herida quirúrgica y sepsis.

Tipo de variable Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Variable dependiente

#### **Tamaño de la muestra:**

Se utilizó una fórmula para calcular el tamaño muestral mínimo necesario para detectar una diferencia de proporciones, basado en la proporción de expuestos a una corioamnionitis leve y corioamnionitis severa con la siguiente fórmula.

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2$$

$Z_{\alpha / 2}$  es el valor crítico de la distribución normal en  $\alpha / 2$  (para un nivel de confianza del 90 %,  $\alpha$  es 0,05 y el valor crítico es 1,96 ) ,  $Z_{\beta}$  es el valor crítico de la distribución normal en  $\beta$ , para una potencia de 90 % ,  $\beta$  es 0,1 y el valor crítico es 1,282 ) y  $P_1$  de 0.23 y  $P_2$  de 0.52 son las proporciones de muestra esperados de los dos grupos. Obteniendo un tamaño muestral de 44 pacientes para cada grupo, por lo que se decidió incluir todas las pacientes obtenidas en el periodo de estudio(23).

## **Descripción general de estudio**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 311 pacientes consecutivas con el diagnóstico histopatológico de CA, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de Enero 2007 a Diciembre del 2011. Se encontraron 404 casos con el diagnóstico de CAH, de los cuales se excluyeron 93 por no contar con un expediente clínico completo. Las placentas fueron examinadas por un patólogo perinatal. La severidad de la CA histopatológica se determinó de acuerdo a la Sección Perinatal de la Sociedad de Patología Pediátrica que clasifica todas las lesiones placentarias de CA en leve, moderada y severa (8). Se realizó una base de datos del software SPSS versión 16.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL) donde se capturaron los datos. Se revisaron y obtuvieron los datos del expediente clínico y se vaciaron a la hoja de captura de datos, aquellas que no contaban con la información completa fueron eliminadas. Se registró desde la primera consulta prenatal los antecedentes de importancia de la madre y su evolución obstétrica, así como la forma y vía de resolución del embarazo. Se utilizaron los partogramas para determinar el número de horas en trabajo de parto y vía resolución del embarazo, así como complicaciones en ésta. Se utilizaron los registros de los RN durante las primeras 72 horas después del nacimiento incluyendo la puntuación de Apgar al nacimiento, peso, semanas de gestación por clínica y evolución clínica.

### **Análisis estadístico**

Las variables demográficas y clínicas se analizaron con estadística descriptiva. Para el análisis de variables continuas se utilizó t de student. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Para probar la asociación entre la patología placentaria y la evolución perinatal se utilizó la prueba de chi cuadrada de Pearson para variables dicotómicas y/o la prueba exacta de Fisher. Para el análisis epidemiológico se calculó el riesgo relativo con intervalo de confianza del 95%. Para el control de variables potencialmente confusoras se utilizó una regresión logística binaria.

## Resultados

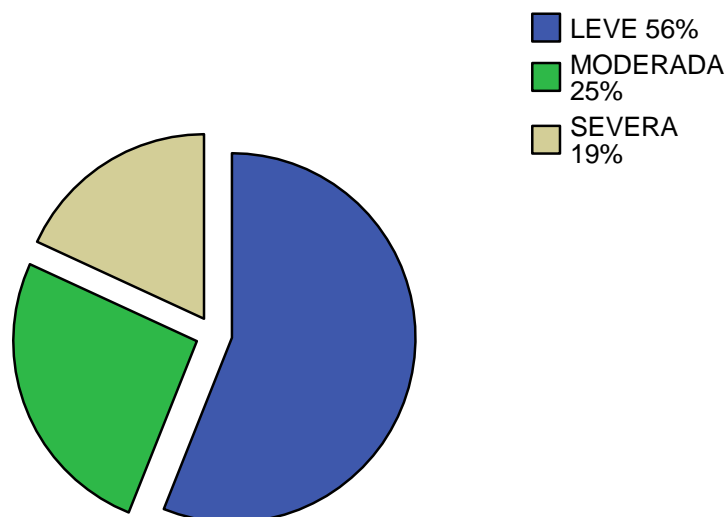
En total se analizaron 311 casos de pacientes con corroboración histopatológica de CA, de las cuales hubo tres embarazos gemelares, por lo que se obtuvieron los datos de 314 neonatos.

El promedio de edad de las pacientes estudiadas fue  $28.6 \pm 7.2$  años, con un intervalo de 14 a 47. La mediana de gestas fue de 2 con intervalo de 1 a 9. De las pacientes incluidas 113 (36.3%) cursaban su primera gestación. La resolución del embarazo consistió en 84 casos por vía vaginal (27%) y 227 casos por vía abdominal (73%). La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue  $32.36 \pm 5.28$  semanas y al nacimiento de  $32.31 \pm 5.22$  semanas.

De las 311 pacientes, se presentaron 175 (56%) casos de corioamnionitis histopatológica leve, 79 (25%) de corioamnionitis moderada y 57 (19%) de corioamnionitis severa (Figura 1).

Figura 1

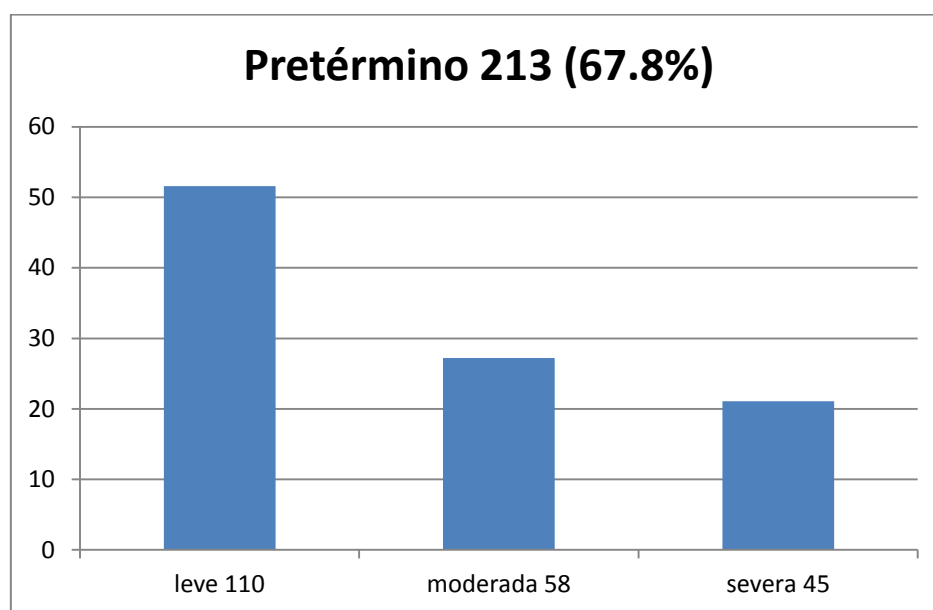
Severidad la corioamnionitis histopatológica



De los 314 recién nacidos, 213 (67.8%) fueron pretérmino, de estos niños en 110 (51.6%) casos sus madres presentaron corioamnionitis leve, 58 (27.2%) corioamnionitis moderada y 45 (21.1%) corioamnionitis severa (Figura 2).

Figura 2

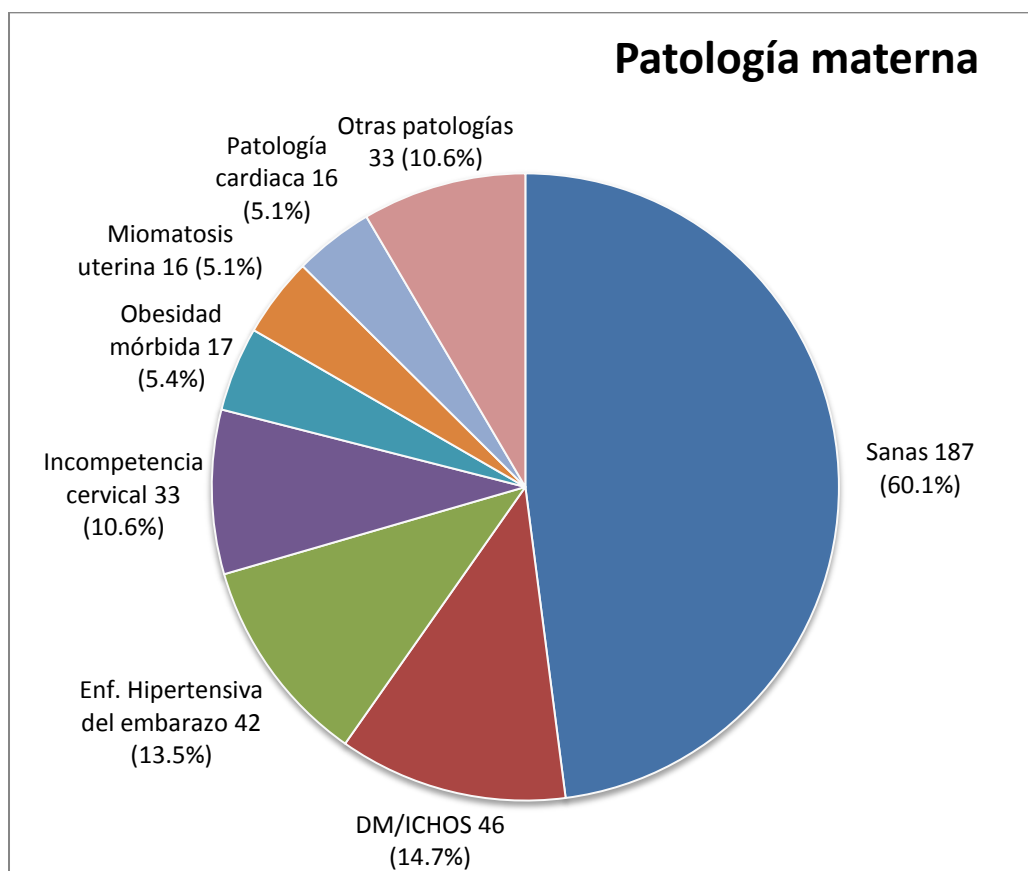
RN pretérmino de acuerdo a la severidad histopatológica de la corioamnionitis



En relación a las madres, 187 (60.1%) no contaban con antecedentes de importancia, 46 (14.7%) tenían diabetes mellitus o intolerancia a los carbohidratos, 42 (13.5%) contaron con el antecedente de enfermedad hipertensiva del embarazo, 33 (10.6%) tenían incompetencia cervical, 17 (5.4%) cursaban con el antecedente de obesidad mórbida, 16 (5.1%) presentaban miomatosis uterina, 16 (5.1%) cursaban con una enfermedad cardíaca, 10 (3.2%) tenía enfermedad autoinmune, 6 (1.9%) malformaciones müllerianas, 5 (1.6%) enfermedad renal y 3 (1%) tenían cáncer. Cuarenta y tres (13.8%) pacientes tenían más de una patología concomitante (Figura 3).

Figura 3

Pacientes sanas y pacientes con comorbilidades



De las 311 pacientes, 70 (22.5%) presentaban algún tipo de infección aguda al momento del diagnóstico de corioamnionitis, que consistieron en 51 (16.3%) con infección de vías urinarias bajas, 12 (3.8%) con cervicovaginitis, 3 (1%) con infección de vías urinarias altas, 2 (0.64%) con faringoamigdalitis y 2 (0.64%) con gastroenteritis.

Ciento cincuenta y cinco pacientes tuvieron ruptura prematura de membranas (RPM), de las cuales 71 (45.8%) desarrollaron de CA leve, 41 (26.5%) CA moderada y 43 (27.7%) CA severa (Figura 4). Solo 33 (10.6%) de las embarazadas que cursaron con RPM recibieron manejo conservador.

Se analizaron las variables demográficas y antecedentes personales patológicos para ver las características basales y comparar los grupos de acuerdo a la severidad (Tabla I). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, excepto por la variable RPM ( $p < 0.001$ ).

Tabla I

Características demográficas de los grupos de acuerdo a la severidad de la CAH

n=314	CAH Leve	CAH Moderada	CAH Severa	p
Edad	28.3 ± 7.3	29.1 ± 6.6	28.6 ± 7.9	.7*
Gesta	2.3 ± 1.5	2.4 ± 1.5	2.7 ± 1.7	.29*
Diabetes Mellitus o ICHOS	27	14	5	.32**
Infección aguda al ingreso	37	20	21	.06***
Síndrome Hipertensivo del Embarazo	29	9	4	.15**
Diagnóstico de ingreso de corioamnionitis	8	6	6	.25***
Miomatosis uterina	10	4	2	.8**
Malformaciones fetales	26	6	7	.27***
Incompetencia cervical	17	8	8	.64***
Enfermedad cardíaca	11	4	1	.4**
Obesidad	6	7	4	.18**
Enfermedad autoinmune	6	3	1	.77**
Malformación Mülleriana	3	0	3	.08**
Asma	3	0	0	.3**

Enfermedad renal	4	1	0	.47**
RPM	71	41	43	.001***

\* t de student

\*\*Exacta de Fisher

\*\*\* Chi cuadrada de Pearson

De las 213 pacientes con partos pretérmino, 121 (56.8%) tuvieron RPM y 33 (10.6%) contaban con el antecedente de incompetencia cervical. Setenta y nueve (25.4%) pacientes tuvieron una RPM prolongada (>18 horas), de estas últimas 30 (38%) desarrollaron de CA leve, 27 (34.2%) CA moderada y 22 (27.8%) CA severa (Figura 5).

Figura 4

Proporción de las pacientes con corioamnionitis histopatológica que cursaron con ruptura prematura de membranas (RPM)

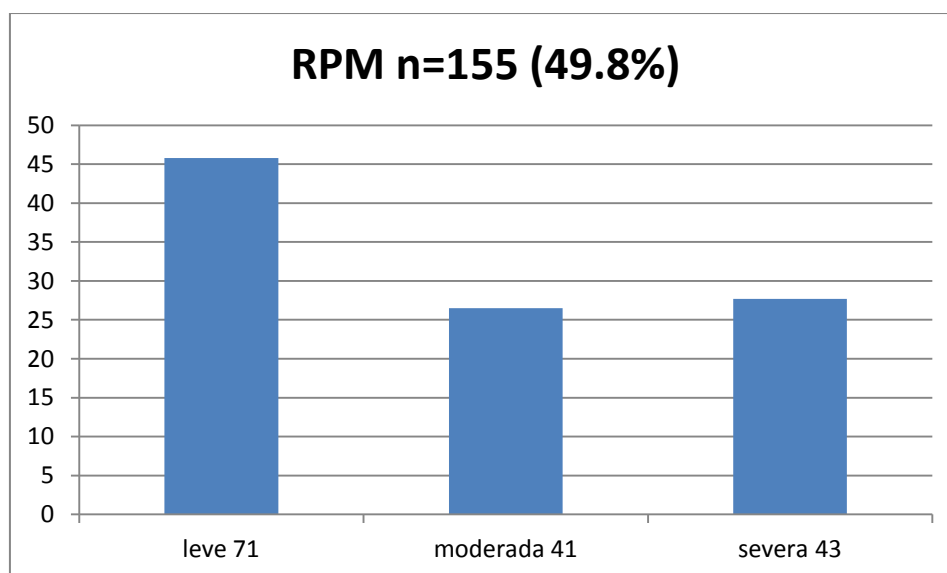
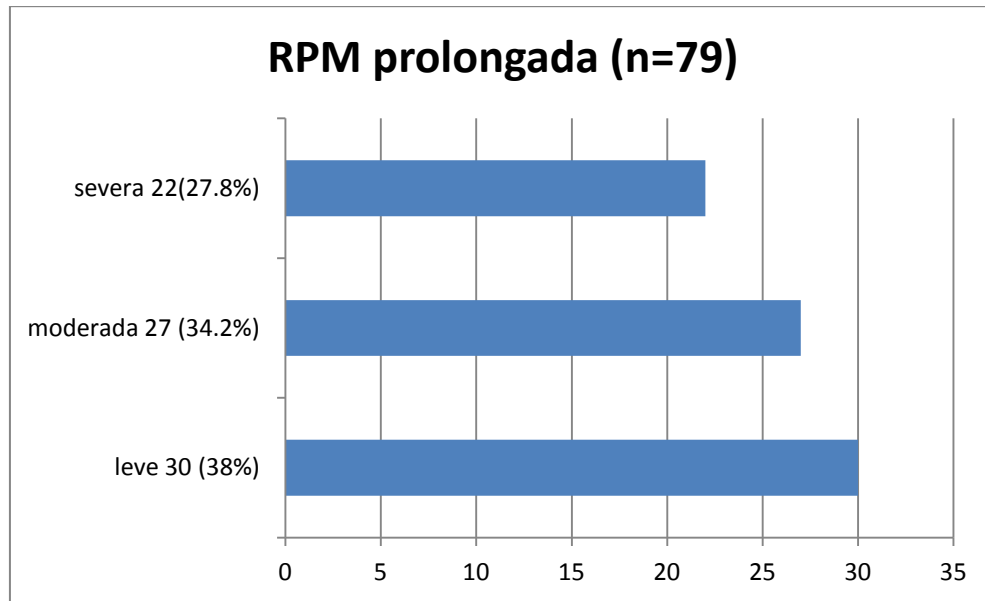




Figura 5

Severidad de la corioamnionitis histopatológica de las pacientes que cursaron con RPM prolongada



### Cuadro clínico

Las manifestaciones más comunes de CA fueron irritabilidad o actividad uterina (34.4%), leucocitosis (31.3%) y fiebre (13.2%). En la Tabla II se pueden ver el total de los síntomas y su frecuencia.

Tabla II

Signos y síntomas más comunes de corioamnionitis

Signos y síntomas	n= 311	%
Actividad uterina	107	34.4
Leucocitos >15000mm <sup>3</sup>	97	31.1
Fiebre	41	13.1
Líquido amniótico fétido	37	11.8
Taquicardia materna	21	6.7
Taquicardia fetal	15	4.8

Solo 38 (12.2%) embarazadas cumplieron estrictamente con los criterios de Gibbs. A su ingreso, 120 de las pacientes cursaron con por lo menos un síntoma o signo de corioamnionitis (38.6%), y 191 pacientes (61.4%) cursaron con corioamnionitis subclínica.

Veintidós pacientes tuvieron al menos un hemocultivo positivo, sin embargo solo se les tomó el cultivo a 46 pacientes. Los gérmenes más frecuentemente aislados se muestran en la Tabla III.

Tabla III

Microorganismos aislados por hemocultivo en pacientes con corioamnionitis histopatológica

Germen	(n) 22	(%)
<i>Escherichia coli</i>	14	63.6
<i>Enterococcus</i> sp.	5	22.7
<i>Streptococcus</i> sp.	2	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4.5

Al momento del diagnóstico de la corioamnionitis histológica, 51 pacientes cursaban con un cuadro clínico compatible con infección de vías urinarias, sin embargo sólo 43 (84.3%) de estas pacientes tuvieron un urocultivo positivo y a las 51 pacientes se les tomó el estudio. El germen más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* el que se aisló en 27 (62%) pacientes. El total de aislamientos de urocultivo se muestra en la Tabla IV.

Tabla IV

Microorganismos aislados por urocultivo en pacientes con corioamnionitis histopatológica

Germen	n= 43	(%)
<i>Escherichia coli</i>	27	62
<i>Enterococcus sp.</i>	6	13.9
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3	6.9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	4.65
<i>Proteus mirabillis</i>	2	4.65
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1	2.32
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2.32

### Recién nacidos

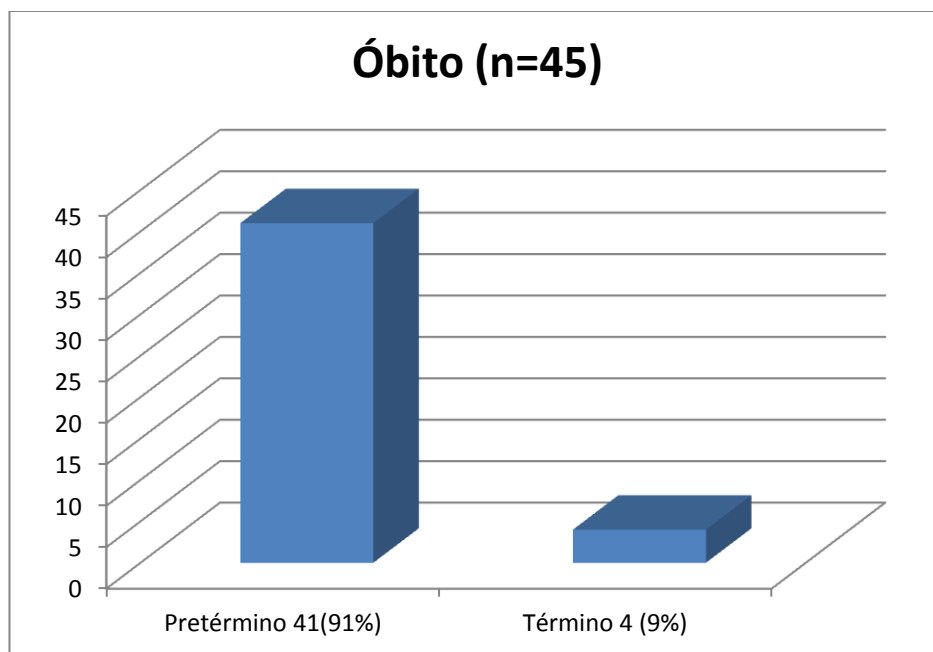
De las 311 mujeres con corioamnionitis histopatológica, se obtuvieron 314 recién nacidos, de los cuales 45 (14.3%) fueron óbitos (Figura 6) y 11 (3.5%) presentaron muerte neonatal temprana por prematuridad o sepsis neonatal.

De las pacientes cuyo resultado perinatal fue un óbito, la vía de resolución fue en su mayoría vaginal (80%), en estos casos la edad gestacional promedio fue de  $26.9 \pm 5.4$  semanas.

Setenta y un (22.6%) neonatos cursaron con sepsis neonatal, 23 (32.3%) eran hijos de mujeres con CA leve, 23 (32.3%) de madre con CA moderada y 25 (35.2%) de madre con CA severa. El 100% de los RN con sepsis neonatal temprana presentaron síntomas.

Figura 6

Frecuencia de productos pretérmino y de término en los óbitos



El peso promedio al nacimiento de los niños hijos de madres con corioamnionitis histológica fue de  $1815 \pm 877$  gramos. El promedio de edad al nacimiento de estos niños fue de  $33.1 \pm 5.3$  semanas; 134 (42.6%) neonatos tuvieron al nacimiento un peso menor a 1500 g, de ellos el 96% fue pretérmino.

Se presentaron 23 partos inmaduros, de los cuales nueve (2.8%) eran hijos de madres con corioamnionitis leve, 5 (1.5%) corioamnionitis moderada y 9 (2.8%) corioamnionitis severa.

Treinta y nueve (12.4%) recién nacidos tenían alguna malformación compatible con la vida, de las cuales la más frecuente fue gastrosquisis. Tres neonatos tuvieron cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos, uno a *E. coli* y dos a *S. epidermidis*.

Con relación a los hemocultivos 28 (8.9%) recién nacidos tuvieron un estudio positivo que correspondió al 39.4% de los recién nacidos con sepsis neonatal temprana. Los gérmenes más frecuentemente aislados se muestran en la Tabla IV.

Tabla IV

Gérmenes aislados por hemocultivo en recién nacidos

Germen aislado por hemocultivo	n=28	(%)
<i>Escherichia coli</i>	7	25
<i>Enterococcus</i> sp.	4	14.2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	7.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	7.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	21.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	21.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3.5

De los 12 recién nacidos con urocultivo positivo se encontraron 11 con hemocultivos positivos a los mismos gérmenes aislados en éste que correspondieron a 6 aislamientos de *Escherichia coli*, 3 de *Enterococo* sp., un aislamiento de *Streptococcus agalactiae* y otro aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (Tabla V).

Tabla V

Gérmenes aislados por urocultivo en RN

Germen aislado por urocultivo	n=12	(%)
<i>Escherichia coli</i>	6	50
<i>Enterococcus</i> sp.	3	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	8.3

<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	8.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	8.3

Al evaluar al grupo que cursó con sepsis neonatal, encontramos que estos niños en una mayor proporción nacieron pretérmino y sus madres presentaron RPM. El parto pretérmino presentó un RR de 1.3 (IC 95% 1.16-1.54) para el desarrollo de sepsis neonatal, mientras que la RPM presentó un RR de 1.47 (IC 95% 1.18-1.83) para esa patología neonatal.

Los niños que desarrollaron sepsis neonatal, con mayor frecuencia al nacimiento tuvieron un peso fetal <1500 g, por lo que nacer con un peso menor a 1,500 g representó un RR de 1.6 (IC 95% 1.3-2.1) para la infección neonatal. De igual manera se encontró una mayor proporción de casos de corioamnionitis clínica materna y amenazas de parto pretérmino entre los niños infectados; la primera entidad presentó un RR de 2.15 (IC 95% 1.66-2.79) para la infección neonatal, mientras que para la complicación neonatal la segunda entidad tuvo un RR de 1.36 (IC 95% 1.07-1.7). Por otra parte, la mayor asociación de la sepsis neonatal fue con el desarrollo de infección de herida quirúrgica, asociación representada por un RR de 20.5 (IC 95% 2.5-167) (Tabla VII).

Al estudiar el grupo de óbito y compararlo contra el grupo de recién nacidos vivos, encontramos que los casos de óbito ocurrieron en un mayor frecuencia en partos inmaduros, encontrándose una fuerte asociación entre estas dos variables con un RR de 21.5 (IC 95% 8.4-55). Los casos de óbito también se asociaron con fetos con un peso menor a 1500 g al nacer, con un RR de 2.03 (IC 95% 1.6-2.5) (Tabla VIII).

Tabla VI  
Factores asociados a sepsis neonatal

	<b>Sepsis neonatal (n=71)</b>	<b>Sin sepsis neonatal (n=243)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
Pretérmino	60 (84.5%)	153 (63%)	<0.001*	1.3 (1.16-1.54)
RPM	47 (66.2%)	109 (44.9%)	0.002*	1.47 (1.18-1.83)
Corioamnionitis clínica	46	73	<0.001*	2.15 (1.66-2.79)
APP	42 (59.2%)	105 (46.8%)	0.08*	1.36 (1.07-1.7)
Peso fetal <1500	44 (62%)	90 (67.2%)	<0.001*	1.6 (1.3-2.1)
Infección herida quirúrgica	6 (8.4%)	1 (0.4%)	<0.001**	20.5 (2.5-167)
Fiebre puerperal	5 (7%)	6 (2.4%)	0.03**	2.8 (.89-9.07)
Endometritis	3 (4.2%)	11(4.5%)	0.45**	.93 (.26-3.2)

\*Chi cuadrada  
\*\*exacta de Fisher

Tabla VIII  
Comparación de resultados clínicos en RN vivos y óbitos

	<b>Óbito (n=45)</b>	<b>RN vivo (n=269)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Pretérmino	22 (48.8%)	23 (8.5%)	0.001*	5.7 (3.4-9.3)
Inmaduro	18 (40%)	5 (1.8%)	<0.001**	21.5(8.4-55)
RPM	22 (48.8%)	134 (49.8%)	0.45*	.98 (.7-1.3)

Malformaciones fetales	8 (17.7%)	31 (11.5%)	0.11*	1.5 (.75-3.1)
Peso fetal <1500	34 (75.5%)	100 (37.1%)	<0.001*	2.03 (1.6-2.5)
Infección herida quirúrgica	0 (0%)	7 (2.6%)	0.38**	.74 (0.09-5.8)
Fiebre puerperal	1 (2.2%)	10 (3.7%)	0.45**	.53 (.07-4)
Endometritis	1 (2.2%)	13 (4.8%)	0.21**	.45(.06-3.4)

\*Chi cuadrada de Pearson

\*\*Exacta de Fisher

Al comparar el grupo de RN pretérmino contra los RN de término se encontró que en el grupo de pretérminos se tuvo un mayor número de casos de corioamnionitis clínica con un RR de 2.3 (1.5-3.6), RPM con un RR de 1.7 (1.2-2.2), RPM prolongada con un RR 2.4 (1.4-4.2), recién nacidos con peso al nacimiento menor a 1500g con un RR de 12.2 (5.1-28), sepsis neonatal con un RR de 2.5 (1.4-4.7) y óbitos con un RR de 4.8 (1.7-13.2) (Tabla IX).

Tabla VIII  
Comparación de resultados clínicos en RN pretérmino

	<b>RN pretérmino (n=213)</b>	<b>RN término (n=101)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Corioamnionitis clínica	101 (47.4%)	20 (19.8%)	<0.001*	2.3 (1.5-3.6),
RPM	122 (67.8%)	34 (33.7%)	<0.001*	1.7 (1.2-2.2)
RPM prolongada	67 (31.5%)	13 (12.9%)	<0.001*	2.4 (1.4-4.2)



APP	114 (53.5%)	33 (32.7%)	<0.001*	1.6 (0.2-2.2),
Peso fetal <1500	129 (42.7%)	5 (5%)	<0.001**	12.2 (5.1-28)
Sepsis neonatal	60 (28.2%)	11 (10.9%)	<0.001*	2.5 (1.4-4.7)
Óbito	41 (19.2%)	4 (4%)	<0.001**	4.8 (1.7-13.2)
Muerte neonatal temprana	11 (5.2%)	0 (0%)	0.04**	5.6 (0.75-43)
Infección herida quirúrgica	7 (3.2%)	0 (0%)	0.15**	3.8 (0.4-30)
Fiebre puerperal	6 (2.8%)	5 (4.9%)	0.16**	0.56 (0.17-1.8)
Endometritis	8 (3.7%)	6 (5.9%)	0.19*	0.63 (0.2-1.7)

\*Chi cuadrada

\*\*exacta de Fisher

### **Complicaciones puerperales**

Treinta y tres (10.6%) de las pacientes estudiadas presentaron alguna complicación puerperal. Siete (2.3%) desarrollaron infección de la herida quirúrgica, 14 (4.5%) cursaron con endometritis, 11 (3.5%) desarrollaron fiebre puerperal y una (0.3%) se complicó con sepsis que ameritó internamiento en la unidad de cuidados intensivos e histerectomía obstétrica.

### **Comparación de resultados perinatales en CA clínica contra subclínica**

Las pacientes con corioamnionitis clínica definida por los síntomas de los criterios de Gibbs presentaron con mayor frecuencia amenaza de parto pretérmino (RR 2.4 con IC 95% 1.92-3.1), ruptura prematura de membranas (RR 1.85 con IC 95% 1.4-2.3) y parto pretérmino (RR 1.43 con IC 95% 1.24-1.6). No obstante, no se identificó que la corioamnionitis clínica fuese una

condición de riesgo para el desarrollo de infecciones puerperales como infección de la herida quirúrgica, endometritis o fiebre puerperal. (Tabla X).

Sobre la evolución de los recién nacidos hubo más niños pretérmino en el grupo de CA clínica, así como con un peso fetal menor a 1500g con un RR de 1.9 (IC 95% 1.4-5.2) e igualmente se encontraron más casos de sepsis neonatal con un RR de 3.1 (IC 95% 2-4.8) (Tabla X).

En relación a los resultados neonatales de las pacientes que cursaron con corioamnionitis clínica, encontramos que la edad gestacional de sus hijos fue menor en comparación con las mujeres que cursaron el cuadro infeccioso de manera subclínica ( $32.9 \pm 3.6$  SDG vs  $35 \pm 4.2$  SDG) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Con respecto al Apgar al minuto y los cinco minutos identificamos una diferencia estadística entre los dos grupos descritos aunque desde el punto de vista clínico no hubo un franco deterioro entre los niños hijos de madres con corioamnionitis clínica. Finalmente, los hijos de mujeres con corioamnionitis clínica al nacimiento presentaron un peso significativamente menor al del grupo contraste, en promedio el peso del primer grupo fue de  $1673 \pm 757$ g contra  $2104 \pm 837$ g de los RN del segundo grupo ( $p < .001$ ) (Tabla XI).

Tabla X

Comparación de resultados perinatales entre pacientes con corioamnionitis clínica VS corioamnionitis subclínica

	<b>Corioamnionitis clínica (n=120)</b>	<b>Corioamnionitis subclínica (n=191)</b>	<b>p*</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Pretérmino	101 (83.5%)	112 (58%)	<0.001	1.43 (1.24-1.6)

Inmaduro	11 (9.1%)	12 (6.2%)	0.34	1.45 (.66-3.2)
RPM	84 (69.4%)	72 (37.3%)	<0.001	1.8 (1.4-2.3)
APP	89 (73.6%)	58 (30.1%)	<0.001	2.4 (1.9-3.1)
Peso fetal <1500	73 (60.3%)	61 (31.6%)	<0.001	1.9 (1.4-2.45)
Sepsis neonatal	47 (38.8%)	24 (12.4%)	<0.001	3.1 (2-4.8)
Óbito	20 (16.5%)	25 (13%)	0.31	0.82 (0.5-1.1)
Muerte neonatal temprana	5 (4.1%)	6 (3.1%)	0.22**	1.3 (0.4-4.2)
Infección herida quirúrgica	3 (2.4%)	3 (1.5%)	0.28**	1.5 (.32-7.7)
Fiebre puerperal	6 (4.9%)	5 (2.5%)	0.13**	1.9 (.5-6.1)
Endometritis	8 (6.6%)	6 (3.1%)	0.07	2.1 (0.75-5.9)

Tabla XI

Comparación de resultados neonatales entre pacientes con corioamnionitis clínica vs. corioamnionitis subclínica

	<b>Corioamnionitis clínica n=100</b>	<b>Corioamnionitis subclínica n=169</b>	<b>p*</b>
SDG al nacimiento	32.9 ± 3.6	35 ± 4.2	<0.001
Apgar 1 min	6.23 ± 1.9	6.88 ± 1.78	0.006
Apgar 5 min	8.11 ± 1.58	8.46 ± 1.09	0.03
Peso neonatal	1673 ± 757	2104 ± 837	<0.001

\* t de student

Se realizó un análisis ajustando para la variable RPM en pacientes con corioamnionitis clínica y subclínica, en el que se encontraron RR mayores tanto para los resultados maternos como fetales (Tabla XI), teniendo la amenaza de parto pretérmino casi el doble del riesgo con un RR de 6.1, al igual que el resultado de peso fetal <1500g con un RR de 2.7.

Tabla XII

Comparación de resultados perinatales entre pacientes con corioamnionitis clínica vs corioamnionitis subclínica ajustando para RPM

	<b>Corioamnionitis clínica (n=120)</b>	<b>Corioamnionitis subclínica (n=191)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Pretérmino	101 (83.5%)	112 (58%)	<0.001	2.9 (1.6-5.2)
Inmaduro	11 (9.1%)	12 (6.2%)	<.001	1.4 (.58-3.4)
APP	89 (73.6%)	58 (30.1%)	<0.001	6.1 (3.6-10.4)
Peso fetal <1500	73 (60.3%)	61 (31.6%)	<0.001	2.7 (1.6-4.5)
Sepsis neonatal	47 (38.8%)	24 (12.4%)	<0.001	3.9 (2.1-7.08)
Óbito	20 (16.5%)	25 (13%)	0.29	0.82 (0.7-2.8)
Muerte neonatal temprana	5 (4.1%)	6 (3.1%)	0.69	1.2 (0.36-4.6)
Complicaciones infecciosas puerperales	17 (14.1%)	14(7.3%)	0.04	2.1 (1.03-4.6)

## Comparación de resultados perinatales de acuerdo a la severidad de la CAH

Al comparar los resultados perinatales y neonatales de acuerdo a la severidad histopatológica de la corioamnionitis encontramos que hubo una diferencia significativa entre los diferentes grados de la severidad de la CA y la presentación de CA clínica, así como de diferentes desenlaces perinatales adversos como partos pretérmino, partos inmaduros, RPM, RPM prolongada, amenaza de parto pretérmino, peso fetal menor a 1500 g, sepsis neonatal y óbito, siendo todas estas complicaciones más frecuentes entre las pacientes con mayor severidad histológica de la infección (Tabla XIII).

Tabla XIII

Comparación de resultados perinatales en relación a la severidad de CA

	<b>Corioamnionitis leve (n=175)</b>	<b>Corioamnionitis moderada (n=79)</b>	<b>Corioamnionitis severa (n=57)</b>	<b>p*</b>
Corioamnionitis clínica	41 (23.4%)	39 (49%)	30 (52.6%)	<0.001
Pretérmino	109 (62.2%)	57 (72.1%)	45 (78.9%)	0.04
Inmaduro	9 (5.1%)	5 (6.3%)	9 (15.7%)	0.02
RPM	71 (40.5%)	41(51.8%)	43 (75.4%)	<0.001
APP	73 (41.7%)	36 (45.5%)	38 (66.6%)	0.004
Peso fetal <1500	58 (33.1%)	38 (48.1%)	38 (66.6%)	<0.001
Sepsis neonatal	23 (13.1%)	23 (29.1%)	25 (43.8%)	<0.001
Óbito	20 (11.4%)	10 (12.6%)	14 (24.5%)	0.043

Muerte neonatal temprana	6 (3.4%)	4 (5%)	1 (1.7%)	0.5
Complicaciones infecciosas puerperales	10 (5.7%)	13 (16.4%)	10 (17.5%)	0.006

\*Chi cuadrada de Pearson

\*\* Exacta de Fisher

La severidad de la CAH se relacionó de manera proporcional con la presentación de complicaciones perinatales; representando la CA histológica severa un riesgo de 3.6 veces mayor para cursar con manifestaciones clínicas de la infección, de 2.2 veces para el nacimiento de niños con un peso < 1,500 g y de 2.2 veces para el nacimiento de RN inmaduros (Tabla XIV)

Tabla XIV

Riesgo de la corioamnionitis histológica severa para el desarrollo de complicaciones perinatales

	<b>CH* no severa (n=254)</b>	<b>CH* severa (n=57)</b>	<b>p*</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Corioamnionitis clínica	81 (31.9%)	39 (68.4%)	<0.001	4.6 (2.4-8.5)
Pretérmino	166 (65.3%)	45 (78.9%)	0.047	1.98 (1-3.9)
Inmaduro	14 (5.5%)	9 (15.7%)	0.007	3.2 (1.3-7.8)
RPM	112 (44%)	43 (75.4%)	<0.001	3.8 (2.02-7.4)
Leucocitosis	66 (26%)	31 (54.4%)	0.001	3.3 (1.8-6.1)
Peso fetal <1500	96 (37.7%)	38 (66.6%)	<0.001	3.2 (1.7-6.03)
Sepsis neonatal	46 (18.1%)	25 (43.8%)	<0.001	3.5 (1.9-6.4)

Óbito	30 (11.8%)	14 (24.5%)	0.01	2.4 (1.1-4.9)
Muerte neonatal temprana	10 (3.9%)	1 (1.7%)	0.4**	0.5 (0.007-3.2)
Complicaciones infecciosas puerperales	23 (9%)	10 (17.5%)	0.06	1.8 (1-3.2)

\*Chi cuadrada de Pearson

\*\* Exacta de Fisher

Se compararon las variables demográficas y posibles variables confusoras de cada grupo, encontrando una diferencia significativa únicamente en la variable de ruptura prematura de membranas (Tabla I), motivo por el cual se realizó una regresión logística binaria ajustando para esta variable. Se calcularon los riesgos relativos para diversos desenlaces

Tabla XV

Riesgo de la corioamnionitis histológica moderada y severa para el desarrollo de complicaciones perinatales ajustado para RPM

	<b>CAH moderada</b>	<b>p</b>	<b>CAH severa</b>	<b>p</b>
	<b>RR (n=79)</b>		<b>RR (n=57)</b>	
Pretérmino	2.6 (1.3-5)	.004	4.2 (2.1-8.6)	<.001
Inmaduro	1.2 (.4-3.8)	.22	3.4 (1.2-9.7)	.01
Corioamnionitis clínica	3.1 (1.7-5.7)	<.001	5.4 (2.7-10.6)	<.001
Peso fetal <1500g	1.7 (1-3.04)	.04	3.2 (1.6-6.2)	.001
Sepsis neonatal	2.6 (1.3-5)	.004	4.2 (2.1-8.6)	<.001
Óbito	1.1 (0.5-2.6)	.7	2.7 (1.2-6)	.01
Muerte neonatal temprana	1.4 (0.3-5.3)	.5	.456 (.05-4)	.47

Complicaciones infecciosas puerperales	2.8 (1.2-6.7)	.01	3.3 (1.3-8.4)	.01
---	---------------	-----	---------------	-----

En estos resultados se puede ver una mayor asociación de la severidad de la CAH con diversos resultados perinatales adversos, encontrando un mayor riesgo de presentar algunos desenlaces desfavorables con RPH y CAH severa, como el riesgo 3.4 veces mayor de presentar CAC en el grupo de CAH severa, así como un RR de 4.2 de sepsis neonatal, un RR para un producto inmaduro de 3.4 y un RR de 3.2 para un peso fetal <1500 gr.

Se realizó una correlación de la severidad de la CAH con distintos resultados perinatales. Se encontró una significancia estadística y una correlación positiva a mayor severidad de la CAH, sin embargo con correlaciones bajas con una *r* igual o menor 0.4. La mayor correlación se encontró entre la corioamnionitis clínica y criterios de Gibbs positivos a mayor severidad de la corioamnionitis.

Tabla XVI

Correlación de la severidad de corioamnionitis con diversos resultados perinatales

	<b>Severidad CAH (<i>r</i>)</b>	<b>p*</b>
Producto pretérmino	.14	.01
Corioamnionitis clínica	.37	.001
Peso fetal menor 1500g	.25	.001
Sepsis neonatal	.285	.001



Óbito	.11	.04
Fiebre	.3	.001
RPM	.24	.001

\*Correlación de Spearman

## Discusión

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal. La edad gestacional promedio al nacimiento en este grupo de pacientes fue de  $32.31 \pm 5.22$  semanas, con un 67.8% de RN pretérmino a diferencia de la población general donde encontramos tasas de alrededor de 10% pretérmino, igualmente encontramos que la tasa de interrupción vía abdominal del embarazo fue del 73% mucho mayor a la población general, la cual se encuentra cercana al 30%. (24,25) En relación a la edad gestacional al nacimiento entre los RN vivos ( $n=269$ ) se identificó una diferencia estadística entre los hijos de madres con corioamnionitis clínica ( $32.9 \pm 3.6$  SDG) en comparación con las mujeres que cursaron de manera subclínica el cuadro ( $35 \pm 4.2$  SDG).

Observamos que cerca de una quinta parte de las pacientes, al ingresar, además de la corioamnionitis, tenían otra infección aguda, siendo la más común de ella una infección de vías urinarias; por lo que consideramos que este tipo de infección pudiera ser un factor predisponente o facilitador para el desarrollo de la corioamnionitis, sobre todo si tomamos en cuenta que en la mayoría de los pacientes en que se tuvo un aislamiento microbiológico, coincidió el microorganismos identificado en el urocultivo, con la bacteria aislada de hemocultivo. De los casos de infección de vías urinarias, 43 contaban con urocultivo positivo y 22 pacientes tuvieron al menos un hemocultivo positivo, siendo *Escherichia coli* la bacteria más frecuentemente aislada tanto en los urocultivos como en los hemocultivos.

En el estudio no encontramos una correlación entre cervicovaginitis y corioamnionitis histológica, sin embargo, en la literatura está descrito que en aquellas pacientes que cursan con cervicovaginitis durante el tercer trimestre, se deben de tratar de manera previa a encontrar un cuadro clínico sugestivo de CA. En los casos de fiebre materna  $\geq 38^{\circ} \text{C}$ , se debe tomar un hemocultivo ya que una de cada diez mujeres con corioamnionitis puede tener bacteriemia por lo general debido a estreptococo del grupo B (SGB) y *Escherichia coli*.(26)

En varios estudios se ha demostrado que los RN de madres con colonización tuvieron 9,4 veces ((IC del 95%: 3,1 a 28,5 ) mayor probabilidad de infección que los RN de madres no colonizadas y que los RN de madres con factores de riesgo para infección (definida como la RPM y RPM prolongada ) tuvieron 2.3 (IC 95 % 1,0-5,4 ) veces mayor probabilidad de infección que los RN de madres sin factores de riesgo infeccioso. (4)

Solo 38 pacientes (12.2%) cumplieron estrictamente con los criterios de Gibbs, sin embargo 120 pacientes cursaron con por lo menos un síntoma o signo de corioamnionitis. Los biomarcadores inflamatorios y los recuentos de células blancas utilizados para el diagnóstico precoz de la infección se alteran fisiológicamente por el embarazo (27), lo que hace difícil sustentar la sospecha clínica.

La corioamnionitis puede ser definida clínicamente, histológica o microbiológicamente, pero el clínico debe ser consciente de que una mujer con una presentación sugestiva de infección, que demuestra signos de respuesta inflamatoria sistémica, puede cursar con corioamnionitis aunque no se demuestre microbiológicamente. (13) Por otra parte, como lo mostró nuestro estudio, hay un número significativo de mujeres que presentan datos

histológicos de corioamnionitis histológica y que evolucionan de manera subclínica; muy probablemente por encontrarse en una fase temprana del proceso infeccioso.

Ochenta pacientes presentaron RPM prolongada, y de estas 33 pacientes contaban con el antecedente de incompetencia cervical, que es un factor de riesgo previamente descrito en la literatura para presentarla. (28)

Hubo 45 óbitos (14.3%) y 11 (3.5%) muertes neonatales tempranas por prematuridad o sepsis neonatal. La proporción de óbitos en este estudio fue muy elevada probablemente debido a que todas las pacientes tuvieron el diagnóstico histopatológico de corioamnionitis. En un estudio de RPM antes de la semana 35 de gestación, la corioamnionitis fue la complicación materna más frecuente (34,7%). La sepsis neonatal se observó en 12% de los pacientes, y la tasa de mortalidad perinatal fue de 21,5% para el grupo de más de 24 semanas de gestación y 76,5% para el grupo con menos de 24 semanas de edad gestacional. (22)

Hubo un total de 71 (22.6%) RN sobrevivientes de sepsis neonatal, de los cuales 23 correspondieron al grupo de infección leve, 23 al de CA histológica moderada y 25 al de CA histológica severa. El 100% de los RN con sepsis neonatal presentaron síntomas. Solo 28 RN (8.9%) tuvieron hemocultivos positivos, los que correspondieron al 39.4% de los RN con sepsis neonatal. El germen más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* al igual que en las madres; lo que permite afirmar que la infección materna fue la causante de la infección neonatal. En la literatura se ha reportado que los gérmenes más frecuentemente encontrados en recién nacidos con sepsis neonatal antecedente de ruptura prolongada de membranas son bacterias gram negativo

en el 71% siendo las más comunes *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* *Haemophilus influenza* (14) y en un estudio en la India rural se encontró que el 60% de los gérmenes encontrados en sepsis neonatal eran gram positivos, siendo el más común *Staphylococcus aureus*. (28)

Al comparar las pacientes con corioamnionitis clínica pudimos observar que hubo un impacto significativo sobre la evolución clínica de la madre, encontrando más amenazas de parto pretérmino. Sobre la evolución clínica del recién nacido hubo más neonatos pretérmino en el grupo de corioamnionitis con manifestaciones clínicas comparado con el grupo de pacientes con infección subclínica, y el peso fetal menor a 1500g fue más común en el grupo de corioamnionitis clínica.

El síntoma más frecuente del proceso infeccioso en este grupo de pacientes fue la actividad uterina, sin embargo solo lo presentaron 34.4% de ellas y 191 pacientes cursaron con una evolución subclínica, lo que hizo difícil su diagnóstico.

Solo 33 pacientes tuvieron complicaciones infecciosas puerperales, en aquellas con sospecha clínica el manejo médico por la institución consiste en dar antibióticos profilácticos, lo que mejora indudablemente el pronóstico. Solo se presentó un caso de sepsis materna severa en el puerperio. La tasa de complicaciones infecciosas puerperales fue baja, por lo que en nuestro trabajo la CA histológica no representó un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones puerperales. No obstante es importante aclarar que en el Instituto Nacional de Perinatología es una práctica normada el utilizar antibióticos terapéuticos en todas aquellas pacientes con sospecha de corioamnionitis.

En un estudio de Bauer de casi 45 millones de hospitalizaciones obstétricas entre 1998-2008 se observó que la septicemia complica uno de cada 3.333 partos, la sepsis severa complica uno en 10.823 y la muerte relacionada con la sepsis se produjo en uno de cada 105.384 casos, siendo el cerclaje de urgencia una de las principales razones obstétricas. (29)

En este estudio 213 pacientes (67.8%) tuvieron un recién nacido prematuro. La prematurez es multifactorial, relacionándose con factores maternos tales como tabaquismo, hemorragia pre-parto, antecedente de RPM de pretérmino, bajo nivel socioeconómico, desnutrición materna, gestación múltiple y polihidramnios, así como patología fetal importante.

El cuadro clásico de corioamnionitis clínica sigue siendo una situación que observamos con cierta frecuencia, sin embargo existen una serie de fenómenos que ocurren previamente a este evento, en que está incluida la infección intraamniótica, y cuya consecuencia es la finalización del embarazo sin presentar un cuadro clínico franco de corioamnionitis.

En el análisis bivariado al comparar las pacientes con corioamnionitis clínica contra las mujeres con curso subclínico de la infección, pudimos observar que las manifestaciones clínicas representaron un impacto significativo sobre la evolución clínica, encontrando más amenazas de parto pretérmino, RPM y consecuentemente más partos pretérmino con productos con peso menor a 1500g, entre el grupo de mujeres que presentaron manifestaciones clínicas de la infección. Igualmente encontramos que hubo una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de casos de sepsis neonatal temprana. Cuando comparamos productos pretérmino con los de término encontramos las mismas diferencias significativas en las variables de resultado principales.

Cabe destacar que hubo una diferencia significativa de infección de herida quirúrgica en aquellas madres de hijos con sepsis neonatal temprana, encontrando el antecedente infección en el producto represento un riesgo de 20 veces para desarrollar a complicación infecciosa puerperal.

Si comparamos los resultados clínicos en los grupos de acuerdo a la severidad de la corioamnionitis histopatológica, encontramos un peor desenlace a mayor severidad, con una mayor proporción de productos pretérmino, RPM, peso fetal menor a 1500 g, sepsis neonatal temprana y óbitos. Sin embargo, hasta el momento no hay una manera eficaz de predecir de manera previa a la interrupción del embarazo la severidad histopatológica de la corioamnionitis, lo cual es una gran limitante (26). Cuando ajustamos el análisis con la variable RPM se obtuvieron RR mayores para casi todos los desenlaces, llamando la atención que los desenlaces de producto pretérmino, producto inmaduro, corioamnionitis clínica y peso fetal <1500g caso se duplicaron del grupo de CAH moderada a severa, sin embargo al hacer una correlación de la severidad con los diversos desenlaces clínicos encontramos una o significativa pero con correlaciones bajas. La correlación más alta se encontró entre el desarrollo de corioamnionitis clínica a mayor severidad de la CAH.

Otra limitante importante del estudio fue el diseño, ya que al ser retrospectivo no se tuvo uniformidad en la recolección de los datos incluidos en el protocolo de estudio. Algunas pacientes contaban con marcadores de inflamación e infección con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina, sin embargo no se pudieron analizar por falta de uniformidad. Por otra parte, datos clínico relevantes, como el número de tactos vaginales realizados, no se registró fidedignamente, a pesar de este ser un factor de

riesgo claramente descrito en la literatura para corioamnionitis. No obstante, la fortaleza principal del estudio fue el diagnóstico de corioamnionitis, ya que al contarse con la corroboración histopatológica del proceso infeccioso, hubo una sustentación muy firme de nuestra variable de estudio.

El tener un protocolo de diagnóstico que incluya cultivos de líquido amniótico y marcadores de inflamación sistémicos, podría mejorar la tasa de detección de corioamnionitis subclínica, ya que el estudio histopatológico conlleva un tiempo largo de proceso, por lo que no es factible utilizarlo como herramienta diagnóstica en los casos agudos que acuden para su atención a clínicas y hospitales. Idealmente en aquellas pacientes con sospecha de corioamnionitis se deben hacer cultivos placentarios, hemocultivos, cultivos de líquido amniótico y solicitar marcadores de inflamación agudos, como son la proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad e sedimentación globular

La actividad uterina o RPM se deben considerar como factores de riesgo de importancia para la CA, por lo que también se deben incluir en el protocolo de estudio inicial, tratando de conjuntar el mayor número de evidencias diagnósticas clínicas y de laboratorio para comenzar de manera precoz el manejo antibiótico y valorar la resolución del embarazo.

Se necesitan encontrar marcadores de infección más específicos que nos ayuden a optimizar y apresurar el diagnóstico de CA; ya que el estudio de la placenta podría solo ser confirmatorio en lugar de diagnóstico. En un estudio los niveles séricos de leucocitos diferenciales, la proteína C reactiva (PCR) y la relación neutrófilos a linfocitos se compararon entre las mujeres con y sin respuesta inflamatoria placentaria. Los recuentos medios de neutrófilos, niveles de PCR relación neutrófilo/linfocito, tanto en los pacientes con corioamnionitis



histológica (HCA) y aquellos con HCA con funisitis fueron significativamente más altos que los de las mujeres sin inflamación de la placenta. El ratio neutrófilo/linfocito mostró una mayor exactitud de predicción junto con 71,4% de sensibilidad, 77,9% de especificidad, 80,7% y valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el 67,8% predicción de respuesta inflamatoria placentaria. En un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, las mujeres con PCR alta y una relación neutrófilo/linfocito alto tuvieron un intervalo más corto a la admisión hasta el parto en comparación con las mujeres ya sea con un nivel elevado de PCR o solo una relación neutrófilo/linfocito alto. NLR puede ser un marcador predictivo de respuesta inflamatoria placentaria y podría ser utilizado como un parámetro eficaz para identificar mujeres con riesgo de respuesta inflamatoria placentaria. (30)

## **Conclusiones**

1. Dos terceras partes de las pacientes con CA histológica tuvieron un RN pretérmino y casi la mitad tuvieron ruptura prematura de membranas.
2. La mayor parte de los RN pretérmino fueron prematuros de menos de 34 semanas de gestación.
3. La frecuencia de manifestaciones clínicas solo se encontraron en un poco más de la tercera parte de las pacientes con CA histológica.
4. La manifestación clínica más frecuente fue actividad uterina en casi la mitad de las pacientes con CA clínica.
5. En casi una sexta parte de los recién nacidos con CA se obtuvo el peor desenlace perinatal que es la muerte fetal.
6. El mayor número de efectos perinatales adversos se observó en pacientes con corioamnionitis clínica
7. Si un recién nacido desarrolla sepsis neonatal temprana existe un mayor riesgo de presentar CA clínica, infección de herida quirúrgica y fiebre puerperal
8. A mayor severidad histopatológica de CA existe una mayor frecuencia y un mayor riesgo de presentar una complicación perinatal

## Referencias bibliográficas

1. Apantaku O, Mulik V. Maternal intra-partum fever. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2007 Jan;27(1):12–5.
2. Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC, et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One*. 2012;7(3):e31819.
3. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. Secr Salud México. 2013;
4. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013 Aug;10(8):e1001502.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):1007–19.
6. Clinical Practice Guideline. Bacterial Infections Specific to Pregnancy. *Inst Obstet Gynaecol R Coll Physicians Irel Natl Clin Programme Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;
7. Mi Lee S, Romero R, Lee KA, Jin Yang H, Joon Oh K, Park C-W, et al. The frequency and risk factors of funisitis and histologic chorioamnionitis in pregnant women at term who delivered after the spontaneous onset of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Jan;24(1):37–42.
8. 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 Oct 1;6(5):435–48.
9. Romero R, Salafia CM, Athanassiadis AP, Hanaoka S, Mazor M, Sepulveda W, et al. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May;166(5):1382–8.
10. Wu H-C, Shen C-M, Wu Y-Y, Yuh Y-S, Kua K-E. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol*. 2009 Oct;50(5):217–21.
11. Yoon BH, Romero R, Lim J-H, Shim S-S, Hong J-S, Shim J-Y, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):919–24.
12. Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2001 Feb;97(2):211–9.

13. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):339–54.
14. Alam MM, Saleem AF, Shaikh AS, Munir O, Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Jan;8(1):67–73.
15. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol*. 1993 Dec;36(4):795–808.
16. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2008 Jun;53(3):227–35.
17. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8514–9.
18. Intrauterine Infection and Perinatal Brain Injury (SAC Opinion Paper 3) | Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. [cited 2013 Dec 13]; Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/intrauterine-infection-and-perinatal-brain-injury>
19. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu OA, Cakmak B, et al. Histological Chorioamnionitis: Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013 Aug;54(4):267–74.
20. Lee SM, Park JW, Kim BJ, Park C-W, Park JS, Jun JK, et al. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2013;8(12):e79941.
21. Cuna A, Hakima L, Tseng Y-A, Fornier B, Islam S, Quintos-Alagheband ML, et al. Clinical dilemma of positive histologic chorioamnionitis in term newborn. *Front Pediatr*. 2014;2:27.
22. Patriota AF, Guerra GV de QL, Souza ASR. [Premature rupture of the membranes before the 35th week: perinatal outcomes]. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia*. 2014 Jul;36(7):296–302.
23. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991. 80 p.
24. Hamilton, B.E.; Martin, J.A.; Osterman M.J.K., Curtin S.C. Births: Preliminary Data for 2014. 2015 Jun 17; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/products/nvsr.htm>
25. Kershenbaum A, Langston M, Levine R, Saxton A, Oyana T, Kilbourne B, et al. Exploration of Preterm Birth Rates Using the Public Health Exposome

Database and Computational Analysis Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 28;11(12):12346–66.

26. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Oct;22(5):801–23.
27. Romero-Maldonado S, Ortega-Cruz M Romero-Maldonado, Galván-Contreras M. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol Reprod Hum*2013. 2013 Oct;27:217–21.
28. Thakur S, Thakur K, Sood A, Chaudhary S. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern of neonatal septicaemia in a rural tertiary care hospital in North India. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(1):67.
29. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal Sepsis Mortality and Morbidity During Hospitalization for Delivery: Temporal Trends and Independent Associations for Severe Sepsis. *Anesth Analg*. 2013 Oct;117(4):944–50.
30. Kim M-A, Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births. *PloS One*. 2014;9(10):e107880.

## Anexos

### Hoja de captura de datos

Nombre	Expediente
Resultado patología de placenta	Severidad nominal
Peso placenta (gr)	Edad materna
Control prenatal	Gesta
Para	Aborto
Cesárea	Patología materna crónica
Patología	Cáncer
Neurológica	Renal
Respiratoria	Infecciosa
Autoinmune	Malformación mülleriana
Miomatosis uterina	Obesidad mórbida
Cardiológica	Diabetes Mellitus/intolerancia a carbohidratos
Patología endócrina	Sana
Patología obstétrica	Alteraciones de líquido amniótico
Pretérmino	Inmaduro
Infección aguda	Malformación fetal
Síndrome hipertensivo del embarazo	Corioamnionitis
Incompetencia cervical/colocación de cerclaje	RPM
Horas en trabajo de parto	RPM prolongada
Bloqueo peridural	Inducción TDP
Vía del parto	Edad gestacional al parto
Edad gestacional al diagnóstico	Horas de rpm
Infección de vías urinarias	Aislamiento IVU
Síntomas de corioamnionitis	APP

Actividad uterina	Taquicardia materna
Taquicardia fetal	Líquido amniótico fétido
Fiebre	Síntomas corio clínica
Leucocitosis >15,000	Bandemia
Proteína C Reactiva	Peso fetal
Peso fetal <1500	Sexo
Apgar1	Apgar2
Capurro/Ballard	Sepsis neonatal
Sepsis neonatal temprana	Óbito
Síntomas RN	Hemocultivo RN
Leucocitosis RN	Bandemia RN
PCR RN	Malformaciones fetales
Diagnóstico fetal	Evolución
Aislamiento microbiológico	Observaciones: