



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Isidro Espinosa de los Reyes

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CORIOAMNIOITIS HISTOLÓGICA Y
RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA
DE MEMBRANAS PRETÉRMINO Y MANEJO CONSERVADOR”**

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA. ALEJANDRA AMEZCUA PAREDES

Profesor titular de la especialización en Ginecología y Obstetricia:

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

Director de Tesis

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor Clínico

DR. OSVALDO MIRANDA ARAUJO

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

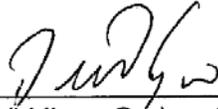
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

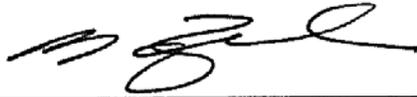
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de Tesis: "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CORIOAMNIOITIS HISTOLÓGICA Y RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO EN MANEJO CONSERVADOR"



Dra. Viridiana Górrbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor titular del curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz
Director de Tesis
Coordinación de endocrinología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Osvaldo Miranda Araujo
Asesor Clínico
Médico adscrito del departamento de Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

ÍNDICE

	PAGINA
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia y factores de riesgo (FR) asociados a corioamnioitis histológica (CAh) en mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMp) en manejo conservador (MC). El objetivo secundario fue conocer la asociación entre CAh y resultados perinatales adversos (RPA).

Material y métodos: Estudio de casos y controles. Grupo 1: diagnóstico de CAh. Grupo 2: sin diagnóstico de CAh. Se incluyeron mujeres con embarazo de 25 a 33.6 semanas, con RPMp en MC en nuestra institución entre 2011 y 2016. Se calculó la prevalencia de CAh y odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) al 95% para FR y su asociación con RPA.

Resultados: Se incluyeron 82 mujeres, grupo 1 (n=30) y grupo 2 (n=52). La prevalencia de CAh y corioamnioitis clínica (CAc) fue: 37% y 28.4%, respectivamente. Se observó menor edad gestacional al ingreso, nacimiento, talla y peso en RN del grupo 1. Los FR asociados a CAh fueron: presencia de cerclaje cervical OR 5.2 (IC 1.1-24.2), manejo previo OR 2.9 (IC 1.1-24.2), leucocitosis OR 3.2 (IC 1.6-6.7), CAc OR 2.2 (IC 1.1-4.5) y bacteriemia OR 3.3 (IC 1.23-8.73). Hubo asociación entre la CAh y sepsis temprana OR 4.78 (IC 1.73-13.2), retinopatía del prematuro OR 3.9 (IC 1.31-11.58), displasia broncopulmonar OR 6.9 (IC 1.97-24.5). No hubo diferencias en otros FR o asociación con otros RPA entre grupos.

Conclusión: La prevalencia de CAh en mujeres mexicanas con RPMp fue del 37%. Los FR asociados fueron: cerclaje cervical, manejo previo, leucocitosis, bacteriemia, CAc. La CAh se asoció con sepsis temprana, retinopatía del prematuro y displasia broncopulmonar.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas, manejo conservador, corioamnioitis histológica, corioamnioitis, sepsis neonatal.

ABSTRACT

Objective: to know the prevalence and risk factors (RF) associated to histologic Chorioamnionitis (hCA) in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) in expectant management (EM), and the association between hCA and adverse perinatal outcomes. (APO)

Study design: Case and control study. Group 1: histological diagnosis of Chorioamnionitis. Group 2: without histological diagnosis of Chorioamnionitis. We included pregnant women with gestational age of 25 to 33.6 weeks, with PPRM at EM in our institution, between 2011 and 2016. We calculated hCA's prevalence, the RF for hCA and the association with APO. We used contingency tables, calculated odds ratio with confidence interval 95%.

Results: 82 patients were included, group 1 (n=30), group 2 (n=52). The prevalence of hCA was 37%, the prevalence of clinic Chorioamnionitis (cCA) was 28.4%. We observed shorter gestational age at diagnosis of PPRM and delivery, and shorter size and weight in newborns within group 1. The RF associated to hCA were: presence of cervical cerclage OR 5.2 (IC 1.1-24.2), previous management OR 2.9 (IC 1.1-24.2), leukocytosis OR 3.2 (IC 1.6-6.7), CAC OR 2.2 (IC 1.1-4.5), band cell's rise (IC 1.23-8.73), we found association between hCA and: early neonatal sepsis OR 4.78 (IC 1.73-13.2), retinopathy of prematurity RR 3.9 (IC 1.31- 11.58), bronchopulmonary dysplasia OR 6.9 (IC 1.97-24.5).

Conclusion: the hCA prevalence in Mexican women with PPRM was 37%. The RF associated were: cervical cerclage, previous management, leukocytosis, band cell's rise,

cCA. hCA was associated with early neonatal sepsis, retinopathy of prematurity and bronchopulmonary dysplasia.

Key Words: Premature rupture of membranes, expectant management, histologic chorioamnionitis, chorioamnionitis, neonatal sepsis.

INTRODUCCIÓN

La ruptura espontánea de membrana antes de iniciar el trabajo de parto se define como ruptura prematura de membranas (RPM). Cuando ocurre antes de la semana 37 de gestación, se conoce como RPM pretérmino (RPMp), la cual se presenta aproximadamente en el 2-3% de todos los embarazos y se asocia con el 30-40% de los nacimientos pretérmino.¹ Se considera actualmente como la principal causa de prematuridad y morbilidad neonatal.²

Cuando la RPMp se presenta en embarazos pretérminos tempranos: de 24 a 33.6 semanas de gestación (SDG), el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, recomienda manejo conservador (MC)³ ya que se han descrito tratamientos adjuntos con los cuales puede incrementarse la latencia y disminuir la morbilidad perinatal⁴. El MC incluye: administración de antibióticos, esquema de madurez pulmonar, y neuroprotección con sulfato de magnesio en el contexto de vigilancia clínica en hospitalización e interrupción del embarazo en casos de presentar datos de infección intramniótica, estado fetal no alentador, desencadenamiento espontáneo de trabajo de parto, o de forma electiva al alcanzar las 34 semanas de gestación. Se consideran contraindicaciones para el MC: registro cardiotocográfico no alentador, datos clínicos de coarrioamnionitis (CA) o desprendimiento prematuro de placenta durante la valoración inicial al realizar el diagnóstico de RPMP, casos en los que se recomienda la interrupción del embarazo expedita.³

La RPMp prolongada permite un mayor periodo de tiempo para la invasión ascendente de microorganismos al tracto genital, predisponiendo al desarrollo de CA y al inicio intrauterino de sepsis neonatal.⁵

La CA se define como la inflamación aguda de las membranas amnióticas y el corion de la placenta, generalmente es el resultado de invasión microbiana en mujeres con RPMp, también puede ser ocasionada por infecciones del tracto genital o infección sistémica materna. Los microorganismos más frecuentemente encontrados en la cavidad amniótica son *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacteria* y polimicrobiana hasta en 30% de los casos⁶

Se ha reportado presencia de CA clínica (CAc) en el 15-25% de los embarazos complicados por RPMp, considerándose la infección subclínica aún más común.⁷ La incidencia de CA histológica (CAh) ocurre en 33-71% de los nacimientos pretérmino con RPMp.⁸ Para el diagnóstico clínico de CA se requiere la presencia de fiebre: temperatura mayor a 38 grados centígrados en dos ocasiones, o mayor a 38.3 grados centígrados en una ocasión, junto con la presencia de al menos dos de los siguientes signos: taquicardia materna con frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto, taquicardia fetal con frecuencia cardíaca mayor a 160 latidos por minuto, hipersensibilidad a la palpación uterina, descarga vaginal fétida. Ante la sospecha, el diagnóstico puede apoyarse con marcadores de laboratorio, como la presencia de leucocitosis materna con elevación mayor a 15000/mm,³ y bacteriemia mayor al 9%. La presencia de estos signos de forma individual presenta sensibilidad variable y muy baja especificidad para diagnóstico de CAc. La CA subclínica no presenta estos signos previamente mencionados, pero puede manifestarse como trabajo de parto pretérmino, o incluso como RPMp.⁹ El diagnóstico de CAh se realiza a través del examen microscópico de la placenta posterior al nacimiento. Las lesiones por inflamación aguda de la placenta se caracterizan por la presencia de infiltración de neutrófilos en cualquiera de sus estructuras.⁶

Se ha encontrado asociación con incremento de riesgo para desarrollar CAc en el contexto del MC de la RPMp con: el uso de tócolíticos³, niveles altos de proteína C reactiva al ingreso;⁸ así como asociación con incremento de riesgo para desarrollar CAh con: edad gestacional temprana al momento de la ruptura de membranas, presencia de oligohidramnios al momento de ingreso a hospitalización (ILA < 5 cm), PCR elevada previo al nacimiento.⁸

La información respecto a la asociación del tiempo de latencia entre la ruptura de membranas y el momento del nacimiento con el riesgo de desarrollar CAh es controversial, con algunos estudios reportando asociación, y en otros ausencia de asociación.⁷

Se ha reportado que no existe correlación entre infección por estreptococo y disminución de latencia o desarrollo de CA en pacientes con RPMp quienes recibieron tratamiento con penicilina.¹⁰

La CAh se conoce como factor de riesgo independiente para morbilidad neonatal.¹¹ Se ha encontrado asociación entre ésta y riesgo para desarrollo de: displasia broncopulmonar, alteración en la respuesta al factor surfactante en neonatos con síndrome de distrés respiratorio,¹² leucomalacia periventricular, parálisis cerebral, muerte neonatal y sepsis neonatal temprana.¹²

Actualmente no existen biomarcadores determinados que asesoren de forma objetiva el nivel de riesgo para desarrollo de sepsis temprana con lo que pueda orientarse la toma de decisiones para Manejo de la RPMp.¹³

El presente estudio tiene como objetivo conocer la prevalencia y factores de riesgos asociados a CAh en mujeres con RPMp en manejo conservador; así como la asociación entre CAh y resultados perinatales adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes

Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de RPMp entre las semanas 25-33.6 de gestación de embarazos únicos y gemelares, atendidas en un hospital de tercer nivel de atención, durante el periodo 2011-2016.

Los criterios de inclusión fueron: embarazo único o gemelar doble de 25-33.6 semanas de gestación, con diagnóstico confirmado de RPMp con cristalografía positiva, ingreso a hospitalización para MC y resolución en nuestra institución, expediente clínico completo (materno y neonatal)

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de malformaciones fetales mayores, presencia de contraindicación para MC al ingreso a la institución, como: datos clínicos o analíticos sugestivos de CA, registro cardiotocográfico no alentador, desprendimiento prematuro de placenta prematura y/o presencia de trabajo de parto avanzado al momento de ingreso.

Se eliminaron a las mujeres cuyos expedientes de neonatos no fueron localizados en el archivo, así como, las que no contaban con reporte histopatológico.

Las mujeres incluidas ingresaron a hospitalización a través del servicio de urgencias de nuestra institución al confirmar el diagnóstico con prueba de cristalografía positiva. Se tomaron cultivos cervicovaginal y urocultivo. Recibieron MC en nuestra institución, el cual consistió en: hospitalización, administración de antibiótico de amplio espectro (cefalotina 1 g IV cada 6 horas por 48 horas, seguido de cefalexina 500 mg VO cada 6 horas hasta el momento de la interrupción, o Ampicilina 1g IV Cada 6 horas, por 48 horas, junto con

eritromicina 500 mg VO cada 8 horas hasta el momento de la interrupción), aplicación de esquema de madurez pulmonar con esteroides, vigilancia de datos clínicos y analíticos sugestivos de C Ac (BH y PCR seriadas cada 48 horas), documentación de madurez pulmonar a través de pool vaginal, neuroprotección fetal con sulfato de Magnesio en fetos menores de 32 semanas e interrupción del embarazo en caso de presentar alguna complicación asociada a la RPMp, sospecha clínica de CA, o electiva a las 34 semanas de gestación y/o al documentar madurez pulmonar.

Los datos se recolectaron a través de los expedientes en archivo clínico y los registros del servicio de patología (reporte histopatológico de la placenta) e infectología (resultados de cultivos).

Variables de estudio

Variable independiente: Corioamnionitis histológica, se define como la presencia de infiltración difusa de neutrófilos en cualquiera de sus estructuras (disco placentario, membranas corioamnióticas y cordón umbilical). Específicamente, cuando el proceso inflamatorio afecta el corion y el amnios se denomina CA, cuando afecta al árbol veloso representa villitis aguda y cuando involucra al cordón umbilical se define como funisitis aguda.⁶ Para fines de estudio, se consideraron dentro del grupo de CAh a las pacientes con los siguientes reportes de patología: Subcorionitis o corioamnionitis leve, moderada o severa y/o funisitis.

Se integraron 2 grupos: Grupo 1: mujeres con embarazo de 25 a 33.6 semanas de gestación, con diagnóstico de RPMp en MC y sus respectivos neonatos, con diagnóstico histopatológico de CA (Casos). Grupo 2: mujeres con embarazo de 25 a 33.6 semanas

de gestación, con diagnóstico de R PMp en MC y sus respectivos neonatos, sin diagnóstico histopatológico de CA (Controles).

Variables de desenlace

Como objetivo primario se calculó la prevalencia de CAh en mujeres con PRMp y MC, y posteriormente se analizaron resultados perinatales comparando el grupo con y sin CAh en relación a los siguientes desenlaces perinatales: 1) muerte neonatal, 2) morbilidad respiratoria: síndrome de estrés respiratorio, neumonía congénita, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, 3) morbilidad infecciosa: sepsis temprana: (en las primeras 72 horas de vida), sepsis tardía (de las 72 horas de vida en adelante), 4) troficidad al nacimiento: categorizado como hipotrófico, hipotrófico o normal, 5) hemorragia intraventricular: grados I al IV según la clasificación de Papile, 6) leucomalacia periventricular, 7) retinopatía del prematuro 8) enterocolitis necrotizante. Estos diagnósticos se establecieron en el servicio de neonatología de acuerdo a las normas institucionales y se registraron según lo documentado en los expedientes.

Se analizaron los siguientes factores de riesgo: 1) presencia de cerclaje cervical colocado en el embarazo actual, 2) antecedente de parto pre término, 3) antecedente de amenaza de parto pretérmino durante el embarazo actual, documentado en control prenatal 4) diabetes mellitus o gestacional: grupo heterogéneo de padecimientos que tienen en común la alteración en el metabolismo energético. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, y diabetes gestacional, diagnosticada con curva de tolerancia oral a la glucosa con carga oral de 75g-2h, con 2 o más valores alterados; en ayuno ≥ 95 mg/dL, 1-h ≥ 180 mg/dL y 2h ≥ 155 mg/dL,¹⁴ 5) preeclampsia: Alteración multisistémica caracterizada por la aparición de hipertensión (tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg y

proteinuria (> 300 mg/dL en 24 horas) o disfunción de órgano blanco durante la última mitad del embarazo,¹⁵ 6) líquido amniótico al ingreso clasificándose según índice de líquido amniótico: normal 8-20 cm, oligohidramnios >2, <8 cm, anhidramnios \leq 2 cm 7) hospitalización previa para manejo de R PMP en embarazo actual, 8) antibiótico administrado por vía endovenosa: penicilina, ampicilina, clindamicina, o cefalotina, 9) antibiótico administrado por vía oral: eritromicina, ampicilina, cefalexina, ninguno, 10) presencia de leucocitosis en cualquier momento del manejo conservador (> 15 000 leucocitos) documentado en el expediente, 11) resultado de urocultivo: Negativo, *E. coli*, *Streptococo del grupo B*, documentado en los registros del servicio de infectología, 12) resultado de cultivo cervicovaginal: *Cándida*, *Gardnerella*, *Trichomona*, *Streptococo del grupo B*, documentado en los registros del servicio de infectología, 13) elevación de PCR > 20 mg/L en cualquier momento del MC, 14) neutrofilia al ingreso: grupo 1: < 50%, grupo 2: 50 a 79%, grupo 3: \geq 80%, 15) cifra leucocitaria al ingreso: grupo 1 < 10,000, grupo 2: 10,000 a 12,999 grupo 3: 13,000 a 15,000 glóbulos blancos, 16) cifra leucocitaria previo al nacimiento: grupo 1 \geq 16,000, grupo 2: 12,000 a 15,999, grupo 3: < 12,000 glóbulos blancos, 17) bandas totales al ingreso: grupo 1 < 600, grupo 2 \geq 600, bandas totales, grupo 3 ausente, 18) bandas totales previo al nacimiento. Grupo 1: >900, grupo 2: 100 a 899 bandas totales grupo 3: ausente, 19) presencia de taquicardia materna, con frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto, 20) presencia de taquicardia fetal, con frecuencia cardíaca fetal basal mayor a 160 latidos por minuto, durante 10 minutos o más documentada en registro cardiotocográfico, 21) presencia de leucorrea fétida, 22) presencia de hipersensibilidad uterina, 23) presencia de fiebre materna mayor o igual a 38 grados centígrados, 24) diagnóstico clínico de CA, documentada en el expediente como sospecha o diagnóstico, considerándose indicación para interrupción de l

embarazo, 25) presencia de actividad uterina en hospitalización corroborada por registro cardiotocográfico, con presencia de al menos una contracción cada 10 minutos, 26) dilatación cervical en hospitalización: corroborada por tacto vaginal. Todas las variables se obtuvieron de los registros documentados en el expediente.

Adicionalmente se describieron las siguientes variables en relación al desenlace perinatal para caracterizar a los grupos de estudio: 1) necesidad de cateterismo: umbilical o percutáneo, 2) indicación de transfusión sanguínea, 3) Uso de esteroides, 4) indicación de fototerapia, 5) administración de factor surfactante, 6) intubación orotraqueal,

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó para encontrar una prevalencia de CAh del 30% en mujeres con PRMp y MC, con un nivel de confianza del 95% y una precisión o posibilidad de error del 10%, se requieren 81 mujeres.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar ambos grupos, utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje de para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se realizó prueba de Chi cuadrada para diferencias de proporciones y T de Student para diferencias de medias. Se calculó Odds Ratio (OR) utilizando tablas de 2 x 2, con intervalo de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 82 pacientes con diagnóstico de RPMp entre las semanas 25-33.6 de gestación durante el periodo 2011- 2016. Grupo 1 (n=30) y grupo 2 (n=52).

La prevalencia de CAc fue de 28.4%, la prevalencia de CAh fue de 37%. De las mujeres con diagnóstico de CAc, se corroboró presencia de CAh en el 43% de los casos.

En la tabla 1 se observan las características clínicas de las mujeres con RPMp al ingreso a MC comparado ambos grupos. Se observa que la edad gestacional al ingreso fue significativamente menor en el grupo de CAh. No hubo diferencias significativas en edad materna, número de gestaciones, escolaridad y nivel socioeconómico.

Característica	Grupo 1 Con CAh N= 30	Grupo 2 Sin CAh N = 52	P
Edad	30.8 ± 7.7	28.1 ± 7.4	0.12
Gestas	3.0 ± 1.5	2.4 ± 1.3	0.06
Escolaridad en años	14.1 ± 3.2	13.0 ± 3.3	0.15
Nivel socioeconómico	2.3 ± 0.8	2.2 ± 0.78	0.57
SDG	28.6 ± 2.5	30.6 ± 2.1	0.001

Tabla 1. Características clínicas de mujeres con RPMp al ingreso a MC.

En la tabla 2 se observan las características clínicas de las mujeres y neonatos con RPMp a la resolución del embarazo. Se observa, que la SDG al nacimiento, talla y peso del RN fueron significativamente menores en recién nacidos con CAh. Se observa un incremento significativo en estancia hospitalaria total y posquirúrgica materna en mujeres con CAh. Se observa también cifra mayor de leucocitos previos al nacimiento en el grupo de CAh,

No hubo diferencias en días de estancia materna en UCIA, estancia total y en UCIN para el RN.

Característica	Grupo 1 Con CAh N= 30	Grupo 2 Sin CAh N = 52	p
SDG al nacimiento	30.0 ± 2.5	31.4 ± 1.9	0.01
Talla del RN (cm)	39.2 ± 3.7	41.3 ± 3.23	0.01
Peso del RN (gramos)	1322 ± 380.6	1590 ± 415.2	0.01
Días de latencia	6.26 ± 5.2	4.8 ± 4.6	0.19
Días de estancia en UCIA (materna)	1.3 ± 5.05	0.4 ± 1.4	0.23
Días estancia postquirúrgica en hospitalización (materna)	5.4 ± 6.3	2.9 ± 1.5	0.01
Días de estancia total (materna)	10.5 ± 7.6	7.6 ± 4.8	0.04
Estancia intrahospitalaria total del recién nacido	40.6 ± 28.3	30.8 ± 29.9	0.15
Estancia en UCIN del recién nacido	9.6 ± 17	7.7 ± 18.2	0.63

Tabla 2. Características clínicas de mujeres con RPMp y MC a la resolución del embarazo.

En la tabla 3 se observan los factores de riesgo clínicos asociados a CAh. Encontramos incremento significativo en el riesgo para CAh en mujeres con: cerclaje cervical OR 5.2 (IC 1.1-24.2), antecedente de hospitalización previa durante el manejo de RPMp, OR 2.97 (IC 1.3-6.7), diagnóstico clínico de CA, OR 2.2 (IC 1.1-4.5). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables analizadas. Los antibióticos que se utilizaron con más frecuencia por vía intravenosa fueron ampicilina: en el 56.7% y 50% del grupo de CAh y el grupo control respectivamente, y cefalotina en el 30% y 36%. Por vía oral se administraron con mayor frecuencia eritromicina en el

45.5 y 50% del grupo de CAh y el grupo control respectivamente, y cefalexina en el 22.7% y el 25%. No se encontraron diferencias significativas en el resultado de CAh y el tipo de antimicrobiano utilizado.

Factor de riesgo	Grupo 1 CAh N 30 (37%)	Grupo 2 Sin CAh N 52 (63%)	OR (IC 95%)	P
Cerclaje cervical	6 (20)	2 (3.8)	5.2 (1.1-24.2)	0.02
Taquicardia fetal	3 (10)	5 (9.6)	1.04 (0.27 - 4)	0.95
Taquicardia materna	6 (20)	5 (9.6)	2.08 (0.69 - 6.2)	0.18
Líquido fétido	3 (10)	0 (0)	11.5 (0.56 – 239.1)	0.16
Hipersensibilidad uterina	6 (20)	7 (13.5)	1.4 (0.55 - 4)	0.43
Fiebre materna	3 (10)	1 (1.9)	5.2 (0.57- 47.8)	0.1
Diagnóstico de CAc	13 (43.3)	10 (19.2)	2.2 (1.1 -4.5)	0.02
Antecedente de parto pretérmino	4 (13.3)	5 (9.6)	1.39 (0.4 - .4.8)	0.6
Antecedente de amenaza de parto pretérmino	2 (6.7)	0 (0)	7.4 (0.32-170)	0.43
Hospitalización previa durante manejo de RPM	12 (40)	7 (13.5)	2.97 (1.3 - 6-7)	0.006
Actividad uterina	17 (56.7)	32 (61.5)	0.82 (0.32-2)	0.97

Tabla 3: Factores de riesgo clínicos para CAh.

En la tabla 4, se observan los factores de riesgo bioquímicos asociados a CAh, observamos mayor riesgo de presentar CAh en mujeres con: leucocitosis (> 15 000) en cualquier momento del MC de RPMp, OR 3.2 (IC 1.6 -6.7), bandas totales previas al nacimiento entre 100 y 900, OR 3.3 (IC 1.23-8.73). La ausencia de bandemia previo al nacimiento, fue significativamente mayor en mujeres sin CAh, OR 0.31 (IC0.12-0.79),

identificándose como factor protector de CAh. No se encontró asociación estadísticamente significativa en el resto de los factores de riesgo analizados.

Factor de riesgo	Subgrupo	Grupo 1 CAh N 30 (37%)	Grupo 2 Sin CAh N 52 (63%)	OR (IC 95%)	P
Leucocitosis	>15,000	15 (50)	8 (15.4)	3.2 (1.6 - 6.7)	0.001
PCR	>20 mg/L	9 (30)	13 (25)	1.2 (0.58 - 2.45)	0.62
Resultado de urocultivo	E coli	1 (3.3)	2 (3.8)	0.86 (0.07-0.9)	0.62
	Streptococo del grupo B	0 (0)	1 (1.9)	0.85 (0.03-26.1)	0.45
Resultado cultivo cérvico vaginal	Candida	1 (3.3)	3 (5.9)	0.56 (0.06-5.7)	0.97
	Gardnerella	2 (6.7)	3 (5.9)	1.7 (0.18-7.4)	0.75
	Trichomona	1 (3.3)	3 (5.9)	0.56 (0.06-5.7)	0.97
	Streptococo del grupo B	2 (6.7)	0 (0)	7.2 (0.3-164)	0.45
Leucocitos al ingreso	< 10,000	17 (56.7)	27 (51.9)	1.2 (0.49-2.9)	0.85
	10, 000 -12, 999	10 (33.3)	16 (30.8)	1-1 (0.43-2.9)	0.99
	13,000 – 15,000	3 (10)	9 (17.3)	0.53 (0.13-2.1)	0.56
Leucocitos previos al nacimiento	>16,000	10 (33.3)	7 (13.5)	3.2 (1.07-9.6)	0.064
	12,000 a 15,999	10 (33.3)	11 (21.2)	1.8 (0.68-5.1)	0.34
	< 12 000	10 (33.3)	34 (65.4)	0.26 (0.1 – 0.68)	0.01
Bandas totales al ingreso	< 600	2 (6.7)	7 (13.5)	0.46 (0.09-2.4)	0.56
	>600	0 (0)	1 (1.9)	0.85 (0.03-26.1)	0.44
	Ausente	28 (93.3)	44 (84.6)	2.5 (0.5-12.8)	0.42
Bandas totales previo al nacimiento	>900	2 (6.7)	3 (5.8)	1.16 (0.18-7.4)	0.75
	100-899	15 (50)	12 (23.1)	3.33 (1.272-8.736)	0.02
	Ausente	13 (43.3)	37 (71.2)	0.31 (0.12-0.79)	0.02

Tabla 4: factores de riesgo clínicos asociados a CAh.

En la tabla 5 observamos la relación de la CAh con los desenlaces perinatales. Se registró mortalidad neonatal en el 10% de los casos de CAh, en comparación con 1.9% en el grupo control. Observando una tendencia a mayor mortalidad neonatal en el grupo de CAh, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.27)

Se observó incremento en el riesgo para desarrollar: sepsis neonatal temprana, con OR 4.78 (IC 1.73-13.2) retinopatía del prematuro, con RR 3.9 (IC1.31- 11.58), displasia broncopulmonar OR 4.28 (1.45-12.6) en neonatos con diagnóstico histopatológico de CA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de

Factor	Subgrupo	Grupo 1 CAh N 30 (37%)	Grupo 2 Sin CAh N 52 (63%)	OR (IC 95%)	P
Transfusión sanguínea	---	16 (53.3)	20 (38.5)	1.39 (0.86 - 2.2)	0.19
Administración de esteroides	---	5 (16.7)	4 (7.7)	2.17 (0.63 -7.4)	0.21
Fototerapia	---	27 (90)	41 (78.8)	1.14 (0.95-1.4)	0.2
Administración de factor surfactante	---	12 (40)	12 (23.1)	1.73 (0.85- 3.3)	0.1
Intubación orotraqueal	---	11 (36.7)	9 (17.3)	2.12 (0.99- 4.5)	0.49
Retinopatía del prematuro	---	9(30)	4 (7.7)	3.9 (1.31-11.58)	0.008
Enterocolitis necrozante	---	2 (6.7)	5 (9.6)	0.69 (0.14 - 3.3)	0.64
Muerte neonatal	< 24 horas	1 (3.3)	0 (0)	3.6 (0.12 – 110.2)	0.92
	Total	3 (10)	1 (1.9)	5.67 (0.52 – 57.1)	0.27
Morbilidad respiratoria	Síndrome de distrés respiratorio	20 (66.6)	33 (63.4)	1.15 (0.45-2.9)	0.96
	Neumonía	6 (20)	4 (7.6)	3 (0.77 – 11.6)	0.19
	Displasia broncopulmonar	11 (36.6)	8 (15.3)	6.9 (1.97-24.5)	0.003
	Persistencia del conducto arterioso	5 (16.6)	7 (13.4)	1.28 (0.37-4.5)	0.94
Sepsis neonatal	Temprana	15 (50)	9(17.4)	4.78 (1.73-13.2)	0.004
	Tardía	2 (6.7)	10 (19.2)	0.34 (0.07-1.7)	0.3
Troficidad al nacimiento	Hipotrófico	12 (40)	7 (13.5)	4.28 (1.45-12.6)	0.01
Hemorragia interventricular	Grado 1	2 (6.7)	1 (1.9)	3.64 (0.32-41.9)	0.62
	Grado 2	1 (3.3)	1 (1.9)	1.7 (0.1-29.1)	0.73
	Grado 3	1 (3.3)	1 (1.9)	1.7 (0.1-29.1)	0.73
	Grado 4	2 (6.7)	0 (0)	7.4 (0.32-170.4)	0.43
	Total	6 (20)	3 (5.7)	4.08 (0.94-17.7)	0.1

leucomalacia ni en el resto de los desenlaces perinatales estudiados.

Tabla 5: Relación de CA histológica con desenlaces perinatales adversos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de CAh del 37%, la cual coincide con la reportada en la literatura⁸

Se ha descrito que existe una fuerte relación inversamente proporcional entre la edad gestacional al nacimiento y la probabilidad de una etiología infecciosa,¹⁶ con incidencia de infección mayor en edades gestacionales más tempranas³ lo cual coincide con los hallazgos de nuestro estudio, y a que encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la media de la edad gestacional al ingreso (2 semanas) y en el momento de la resolución del embarazo (1.4 semanas), del grupo de CAh en comparación con el grupo control. Observamos también una media del peso y talla del recién nacido menor en el grupo de CAh en relación al grupo control, la cual podría explicarse por la diferencia descrita en la media de edad gestacional a la resolución del embarazo.

En un estudio retrospectivo, realizado por Xie y colaboradores,⁸ se incluyeron 375 mujeres con RPMp. Reportaron asociación de CAh con la edad gestacional al momento de la ruptura, índice de líquido amniótico menor a 5 cm, duración de latencia y niveles séricos de PCR previo al nacimiento. Coincidimos con el hallazgo de mayor incidencia de CAh a menor edad gestacional, sin embargo, en relación a la latencia, y los niveles de PCR no observamos asociación. En relación al líquido amniótico, se observó una tendencia a mayor presencia de anhidramnios en el grupo de CAh histológica, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.09$), lo cual podría explicarse por el tamaño de la muestra de nuestro estudio.

Encontramos también asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cerclaje cervical y el riesgo de desarrollar corioamnioitis histológica. Esta asociación

podría explicarse por el hecho de que se ha documentado infección intramniótica en el parto pretérmino, como el acortamiento cervical asintomático y la RPMp.⁶

Observamos también incremento en el riesgo de CA histológica en las pacientes referidas de otras instituciones donde se inició previamente manejo conservador activo de RPMp, si bien, este factor de riesgo no ha sido descrito en la literatura, podría deberse al enmascaramiento de signos y síntomas asociados a CAc por la administración de antimicrobianos, esteroides e incluso tocolíticos, previo a la valoración inicial de la paciente y a la falta de información respecto a dicho tratamiento en el sistema de referencia.

En un estudio prospectivo multicéntrico, realizado por Le Ray y colaboradores, se analizaron 128 mujeres con RPMp entre las semanas 24 y 34 reportando que el diagnóstico clínico de CA, basado en los criterios clásicos, tiene una sensibilidad del 0.57 y especificidad de 0.81¹⁷. Al analizar las manifestaciones clínicas de CAc de forma independiente, no encontramos relación estadísticamente significativa con la presencia de éstas y el desarrollo de CAh, sin embargo, si se encontró asociación del diagnóstico de CAc establecido por la presencia de uno o más de estos signos junto con alteraciones analíticas descritas con el desarrollo de CAh.

Le Ray y colaboradores reportan también que la elevación de PCR y células blancas no se consideran como predictores válidos de CAh.¹⁷ En nuestro estudio, la presencia de leucocitosis (>15 000 leucocitos en cualquier momento del manejo conservador) se asoció con incremento de riesgo para desarrollo de CAh, sin embargo, no se encontró asociación con ésta y la elevación de leucocitos de 12 000 a 16 000 previo al nacimiento. Se observó la presencia de factor protector en pacientes con cifra leucocitaria menor a

12 000 previo al nacimiento. Se observó también asociación entre presencia de bacteremia previa al nacimiento y CAh. En relación a la elevación de PCR, en nuestro estudio no se encontró asociación entre ésta y el desarrollo de CAh, lo cual coincide con el reporte de dos metaanálisis, que concluyen que no existe suficiente evidencia para considerar la PCR como test diagnóstico temprano para CA en el contexto de RPMp.^{18, 19}

Encontramos mayor media de tiempo de estancia intrahospitalaria total, postquirúrgica e incluso de estancia en el servicio de terapia intensiva maternos. Se ha descrito que la infección intramniótica puede asociarse a complicaciones maternas serias como sepsis, trabajo de parto prolongado, infección de herida, indicación de histerectomía, síndrome de distrés respiratorio del adulto, admisión a U CIA y en algunos casos, mortalidad materna.¹⁶

La exposición prenatal a infección y/o inflamación puede desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, el cual se define como una condición caracterizada por activación sistémica de la respuesta inmune fetal acompañado de involucro multiorgánico. Se presenta en el 50% de los fetos con RPMp, se asocia con CAh y con mayor riesgo para morbilidad neonatal: síndrome de distrés respiratorio, sepsis neonatal, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia y enterocolitis necrozante. Así como con mayor riesgo de mortalidad neonatal, tras ajustar por edad gestacional y desarrollo de secuelas a largo plazo, como parálisis cerebral o displasia broncopulmonar.²⁰

En nuestro estudio encontramos asociación de CAh con sepsis neonatal temprana. Se ha descrito un incremento de 2-10 veces en la incidencia de sepsis temprana tras la exposición a CAc. En neonatos muy prematuros, esta asociación parece ser mayor.¹¹

No encontramos diferencias significativas en relación a CAh y la presencia de síndrome de distrés respiratorio. Se observó mayor riesgo para desarrollar displasia broncopulmonar. En un estudio prospectivo de 301 neonatos, Been y colaboradores reportaron que los recién nacidos pretérmino con exposición a CAh, requirieron oxígeno suplementario y mayor tiempo para extubación posterior a la administración del factor surfactante en comparación con los no expuestos.¹²

Se ha descrito también asociación con mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico, manifestado con displasia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral y enfermedad difusa de la materia blanca. En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativa entre la presencia de estos desenlaces y el diagnóstico histológico de CA. Observamos una tendencia a mayor frecuencia de hemorragia intraventricular, y mayor gravedad de ésta en los neonatos expuestos, pero la diferencia no fue significativa ($p > 0.1$). El uso rutinario de esteroides antenatales durante el MC puede ser una explicación plausible por lo que la asociación entre CAh y esta complicación de la prematurez es menos evidente.¹¹

En un metanálisis, Jasper y colaboradores, reportan que no se encontró asociación entre CAh y desarrollo de enterocolitis, hallazgo que coincide con nuestro estudio, sin embargo, al analizar únicamente los fetos neonatos con CAh con datos de involucro fetal, se encontró una relación significativa entre ésta y el desarrollo de enterocolitis necrozante.²¹

Observamos un incremento en el riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro en neonatos con hallazgos histológicos de CA, sin embargo, este hallazgo podría deberse también a la tendencia a la prematurez en este grupo de pacientes.

La determinación del momento óptimo para la interrupción del embarazo en pacientes con RPMp en MC continúa siendo una decisión obstétrica difícil, que requiere balancear los potenciales beneficios de prolongar la gestación contra el riesgo de infección intrauterina. Consideramos que la decisión de la interrupción del embarazo en pacientes en MC debe ser de forma individualizada, considerando la edad gestacional, la presencia de cerclaje cervical y el manejo previamente administrado.

Como fortalezas del estudio todas las mujeres tenían estudio histopatológico, como debilidades identificamos el tamaño de muestra, y el diseño de estudio retrospectivo.

CONCLUSIONES

La CAh tiene una prevalencia del 37% en mujeres mexicanas con RPMp en MC en institución de tercer nivel de atención. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la CAh son: presencia de cerclaje cervical, intervención médica previo a su ingreso a institución, diagnóstico clínico de CA, elevación de cifra leucocitaria $> 15\,000$, bandas totales entre 100 y 900. La CAh se observa con mayor frecuencia en embarazos de menor edad gestacional, con una media para el peso y la talla del recién nacido menor en comparación al grupo sin CAh. La necesidad de determinar de forma oportuna la presencia de CAh radica en que la presencia de ésta se asocia al síndrome de respuesta inflamatoria fetal, el cual presenta afección neonatal multisistémica, incrementando el riesgo de desenlaces perinatales adversos, principalmente sepsis neonatal temprana y displasia broncopulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goya M , Bernabeu A , García N , Plata J , Gonzalez F , Merced C , et al .
Premature rupture of membranes before 34 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;26:290-3.
2. Yu H , Wang X , Gao H , You Y , Xing A . Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends.* 2015;9:35-41.
3. Ehsanipoor R. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e39-51.
4. Packard R E, Mackeen A D. Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 2015;39:495-500
5. Ofman G, Vasco N, Cantey JB. Risk of Early-Onset Sepsis following Preterm, Prolonged Rupture of Membranes with or without Chorioamnionitis. *Am J Perinatol.* 2016;33:339-42.
6. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S29-52.
7. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C .
Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:743.e1-6.
8. Xie A, Zhang W, Chen M, Wang Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of

- membranes complicated by histologic chorioamnionitis. *Med Sci Monit.* 2015;21:390-5.
9. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37:339-54.
 10. Ganor-Paz Y, Kailer D, Shechter-Maor G, Regev R, Fejgin MD, Biron-Shental T. Obstetric and neonatal outcomes after preterm premature rupture of membranes among women carrying group B streptococcus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129:13-6
 11. Bersani I, Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis--the good or the evil for neonatal outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 1
 12. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr.* 2010;156:10-15
 13. Apuzzio J J, Williams S F. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;128:205-6
 14. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia. *Marketing y publicidad de México;*2003:65-78.
 15. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27:239.
 16. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal

- Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127:426-36
17. Le Ray I, Mace G, Sediki M, Lirussi F, Riethmuller D, Lentz N, et al. Changes in maternal blood inflammatory markers as a predictor of chorioamnionitis: a prospective multicenter study. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73:79-90
18. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG.* 2007;114:796-801.
19. Van de Laar R, Van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:124-9.
20. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:9-20.
21. Been J V, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162:236-42.e2.
22. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, Schild RL, Markfeld-Erol F, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:96.