



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**“CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE
CORIOAMNIOITIS EN EL INSITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA”**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. CARLOS ALEJANDO ZENDEJAS ANDRADE

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

DR. VICTOR HUGO RAMIREZ SANTES

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLOGICO



CIUDAD DE MEXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

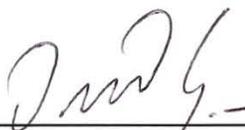
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título: Correlación clínico patológica en el diagnóstico de corioamnioitis en el Instituto Nacional de Perinatología



Dra. Viridiana Gorbea 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. Víctor Hugo Ramírez Santes

Director de Tesis y Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

- I. Título
- II. Resumen
- III. Introducción
- IV. Objetivo
- V. Material y métodos
- VI. Resultados
- VII. Discusión
- VIII. Conclusiones
- IX. Agradecimientos
- X. Referencias bibliográficas

I. TITULO

**CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE CORIOAMNIOITIS EN EL
INSITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

II. Resumen

Objetivo: Determinar la correlación clínico patológica en el diagnóstico de corioamnioitis en el Instituto Nacional de Perinatología.

Material y métodos: Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica de enero del 2016 a enero del 2017 en el Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México. Se recolectó la información de reportes de patología de placentas con diagnósticos de corioamnioitis histológica en embarazos entre 26 a 35.6 semanas de gestación.

Resultados: Se encontraron 85 diagnósticos de corioamnioitis por histología, de los cuales 75 cumplían con criterios de inclusión. De los 75 casos 45 presentaron ruptura prematura de membranas pretérmino (60%), presentándose 26 casos en mujeres sanas (57.7%), 31 presentaron modificaciones cervicales (trabajo de parto fase latente o activa pretérmino) a su ingreso por el servicio de urgencias (41.33%), 19 casos en mujeres sanas (61.29%).

Conclusión: Los principales factores de riesgo en la presencia de corioamnioitis en embarazos entre las semanas 26 a 35.6 es el trabajo de parto pretérmino con o sin ruptura prematura de membranas pretérmino. El diagnóstico de corioamnioitis clínica en embarazos pretérmino no es tarea sencilla para el obstetra debido a la baja precisión de los criterios de Gibbs en esta población, por lo que son necesarias otras técnicas diagnósticas como puede ser la determinación de niveles de IL-6, MMP-8 en líquido amniótico a través de amniocentesis transabdominal o datos de respuesta inflamatoria fetal en el neonato.

Palabras clave: Corioamnioitis clínica, corioamnioitis subclínica, corioamnioitis histológica

III. Introducción

El parto pretérmino es una de las principales causas de morbilidad neonatal a nivel nacional como internacional, siendo la corioamnionitis un factor de importancia en este tema, ya que su incidencia es mayor en este grupo poblacional.

A nivel mundial se diagnostica de manera clínica en embarazos pretérmino en un 0.9 a 10.5%, en México se reporta una incidencia del 0.6%. los principales factores de riesgo son la ruptura prematura de membranas pretérmino, trabajo de parto pretérmino, infecciones vaginales, incompetencia cervical e incluso se hace mención a una infección estéril, en aquellos casos en los cuales no es posible identificar un factor causante.

Sus principales complicaciones maternas pueden ser la endometritis, infección de herida quirúrgica, sepsis materna, histerectomía. En el caso de las complicaciones neonatales estas pueden ser a corto y largo plazo, siendo una de ellas la parálisis cerebral infantil, de aquí parte el hecho de poder realizar un diagnóstico de manera oportuna y adecuada.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio, los cuales pueden variar dependiendo de la edad gestacional y las condiciones maternas y fetales al momento de su ingreso por un servicio de urgencias.

El Instituto Nacional de Perinatología, al tratarse de un centro de tercer nivel y de referencia a nivel nacional, cuenta con la infraestructura y la capacidad para dar seguimiento a este tipo de casos, motivo por el cual, se decide el estudio de esta patología, con la finalidad de ayudar a identificar y poder realizar un diagnóstico de manera oportuna, el cual pudiera verse reflejado en el desenlace materno fetal a nivel nacional.

IV. Marco Teórico

Antecedentes históricos

El término corioamnionitis ha existido desde hace varias décadas, en el sentido estricto, el término implica que una mujer embarazada tiene un trastorno inflamatorio o infeccioso en el corion, el amnios o ambos. Este diagnóstico implica que la madre y el feto pudieran estar en riesgo incrementado para desarrollar consecuencias infecciosas serias. Como resultado de la naturaleza imprecisa de los elementos que la definen y la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, no existe unanimidad en el abordaje diagnóstico para el manejo obstétrico y neonatal.¹

Al menos la mitad de los casos que presentan parto pretérmino, ya sea con membranas intactas o ruptura prematura de las mismas, está asociada a una infección intrauterina. Los riesgos neurológicos son mayores en caso de prematuridad antes de las 32 semanas debido a que el cerebro fetal es inmaduro y la materia blanca es vulnerable. En modelos animales se han inducido infecciones por patógenos de forma experimental y por citocinas proinflamatorias, se ha observado que originan daño de la materia blanca y desmielinización secundaria a un trastorno en el desarrollo en la línea oligodendroglial. No obstante, los datos clínicos en el impacto del cerebro fetal al proceso inflamatorio son heterogéneo, tomando en cuenta especialmente la asociación entre corioamnionitis histológica y daño neurológico en los neonatos (leucomalacia periventricular, hemorragia interventricular severa) y en niños (parálisis cerebral, daño intelectual).²

De manera histórica los primeros artículos publicados sobre corioamnionitis se remontan al año de 1962 en donde Rusell y Anderson revisaron 131 casos consecutivos en el hospital del Condado de Los Ángeles, y reportaron 5 muertes maternas, todas a causa de sepsis.³

Posteriormente Gibbs en el año de 1977 describió los criterios para el diagnóstico de la infección intraamniótica y en el año de 1980 describió el manejo de la corioamnionitis aguda tomando en cuenta 21,876 nacimientos, de los cuales 171

(0.78%) fueron diagnosticados con corioamnioitis aguda, dentro de sus resultados reportó 13 casos de muerte materna (7.6%), 5 casos de sepsis neonatal (2.9%), 34 con calificación de apgar a los 5 minutos menor a 7 puntos (19.9%) y una estancia hospitalaria mayor a 5 días en 78 casos (45.8%). De los 171 casos reportaron los siguientes hallazgos; ruptura prematura de membranas en un 98.2%, leucocitosis periférica 86.1%, fiebre materna 85.3%, taquicardia fetal 36.8%, taquicardia materna 32.9%, liquido amniótico fétido 21.6%. dentro del manejo antibiótico se iniciaba tratamiento con penicilina G 20-30 millones por día mas kanamicina 1000 mg por día, si la paciente no se encontraba en trabajo de parto se iniciaba la inducción del mismo o se realizaba cesárea si existía indicación. Debemos tener en cuenta que el diagnóstico de corioamnioitis en esta serie fue basado en datos clínicos, ya que los estudios por laboratorio no demostraban ser específicos o con una sensibilidad adecuada.³

Epidemiología e incidencia

La incidencia reportada en Estados Unidos varia de manera amplia entre publicaciones. Esta variación en la incidencia es debida a diferentes factores, incluyendo diferencias en la averiguación (los estudios prospectivos reportan incidencias más altas que los estudios retrospectivos), diferencias en la prevalencia de factores de riesgo en la población estudiada, uso de diferentes criterios diagnósticos (clínicos contra histología) y cambios en la práctica clínica obstétrica con el paso de los años.

De manera internacional la corioamnioitis clínica es diagnosticada en 0.9-10.5% de los embarazos pretérmino y parece ir en incremento en años recientes. El diagnóstico es importante debido a los riesgos asociados en la morbilidad y mortalidad materna y fetal.⁴

La prevalencia de corioamnioitis esta inversamente relacionada con la edad gestacional, en un estudio de 1500 placentas, la corioamnioitis histológica ocurrió en 94% de los casos en partos entre 21 y 24 semanas y en un 5% después de las

41 semanas. La vasculitis fetal esta también relacionada con la edad gestacional disminuyendo de un 60% a las 23/24 semanas de gestación a 34% a las 31/32 semanas. Esta distribución es similar para corioamnioitis asintomática, en estudios de cohorte está presente en un 20-21% en recién nacidos pretérmino antes de las 27/28 semanas y en un 10% entre las semanas 26 y 25.²

En México García de la Torre y colaboradores reportaron una incidencia de corioamnioitis histológica en una muestra de 598 pacientes de 0.6% (4 pacientes).⁵

Diagnóstico

Como resultado de la naturaleza imprecisa de los elementos que la definen y la heterogeneidad las manifestaciones clínicas, no existe unanimidad en el abordaje diagnóstico para el manejo obstétrico y neonatal.¹

Aunque el término literalmente apunta a una inflamación limitada a las capas del corion y amnios de las membranas fetales, es generalmente usado cuando otros componentes intrauterinos están involucrados, tales como el líquido amniótico o la decidua. Aunado a esta confusión, el término es comúnmente usado para hacer notar una sospecha clínica de infección o inflamación intrauterina incluso antes de que exista alguna evidencia por laboratorio o patología. Los hallazgos a la examinación son generalmente no concluyentes, y están disponibles hasta después de la resolución del embarazo y no siempre están en relación con los hallazgos clínicos. El término corioamnioitis no conlleva de manera consistente a un grado y severidad de una enfermedad materna o fetal, lo cual hace difícil el evaluar las consecuencias de su diagnóstico para la madre o el neonato.¹

El diagnóstico de la corioamnioitis está basado en hallazgos clínicos, el criterio clave es la fiebre materna, la cual es una manifestación sistémica de inflamación, otros criterios son insensibles. Los criterios diagnósticos propuestos por el comité de

expertos del National Institute of Child Health and Human Development Workshop son los siguientes.¹

El diagnóstico presuntivo de corioamnioitis se puede hacer en mujeres con:

- Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ó $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pero $< 39^{\circ}\text{C}$ en dos ocasiones con 30 minutos de diferencia, sin alguna otra causa clara de fiebre, más uno o más de los siguientes:
- Frecuencia cardíaca fetal > 160 lpm durante ≥ 10 minutos, excluyendo aceleraciones, descensos y periodos de variabilidad marcada.
- Conteo de células blancas $> 15,000$ mm^3 en ausencia de corticoesteroides y con desviación hacia la izquierda (bandemia).
- Líquido amniótico de apariencia purulenta a través del orificio cervical visualizado a la especuloscopia.

El National Institute of Child Health and Human Development Workshop quita énfasis en el uso de taquicardia materna (> 100 lpm) e hipersensibilidad uterina para el diagnóstico clínico.¹

Para confirmar el diagnóstico de una infección intraamniótica son necesarios los anteriores más uno o más de los siguientes:¹

- Cultivo de líquido amniótico positivo a una cepa Gram
- Niveles de glucosa bajos en líquido amniótico
- Cultivo de líquido amniótico positivo
- Conteo elevado de células blancas en líquido amniótico en ausencia de sangrado
- Evidencia por histopatología de infección o inflamación o ambos en placenta, membranas fetales o en los vasos del cordón umbilical (funisitis).

Los estudios de laboratorio deberán ser realizados en líquido amniótico obtenido por amniocentesis. El estudio por patología es realizado posterior al nacimiento.¹

Uso de proteína C reactiva (PCR)

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal es la infección intrauterina. Por lo cual, el poder predecir la infección en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino puede lograr un manejo adecuado y oportuno.⁶

Los marcadores sanguíneos de infección e inflamación, tales como la biometría hemática y los niveles de proteína C reactiva se han utilizado para el diagnóstico de corioamnioitis, pero su aplicación es limitada. Algunos estudios sugieren que los niveles de PCR podrían estar elevados durante la infección amniótica, sin embargo, los niveles de cohorte utilizados por estos estudios son variables y es necesario descartar otras probables causas que podrían incrementar sus niveles, por lo que la proteína C reactiva se vuelve la herramienta menos ideal para el diagnóstico de corioamnioitis subclínica. De igual manera, la biometría hemática es poco específica y puede estar alterada por diversos factores.⁷

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que se sintetiza en el hígado durante una infección. Muchos estudios han reportado una correlación entre los niveles séricos maternos de PCR y la presencia de corioamnioitis clínica y/o histológica, sin embargo, estos estudios varían en los niveles de corte de PCR para predecir complicaciones maternas o fetales.⁶

Una revisión sistemática publicada por Van de Laar y colaboradores para determinar la precisión de la proteína C reactiva como predictor de corioamnioitis en pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM), determinó que no era posible apoyar el uso de la PCR como predictor de corioamnioitis o sepsis neonatal posterior a una

RPM, por lo que no recomienda el uso de la PCR como único predictor de corioamnioitis clínica en mujeres con RPM.⁶

Una revisión sistemática realizada por Trochez y colaboradores para determinar la eficacia de la proteína C reactiva como predictor de corioamnioitis en pacientes con ruptura de membranas pretérmino, no encontró evidencia lo suficientemente clara para realizar el diagnóstico de manera temprana de corioamnioitis.⁸

Valor diagnóstico de biomarcadores en líquido amniótico en la corioamnioitis subclínica

La IL-6 es un mediador proinflamatorio producido en la decidua y el corion la cual es la primera que se produce al existir infección intraamniótica, lo que sugiere que esta molécula pudiese ser un indicador sensible para infección amniótica temprana. Romero y colaboradores reportaron una sensibilidad y especificidad de 93.3% y 91.6% en niveles de IL-6 mayor o igual de 11.3 ng/ml. Además, mujeres con cultivos de líquido amniótico negativos, pero niveles elevados de IL-6 fueron diagnosticadas con corioamnioitis durante la examinación por patología posterior a la resolución del embarazo.⁷

A pesar de que existe poca evidencia que sugiera la amniocentesis como útil para mejorar los desenlaces del embarazo en mujeres con parto pretérmino o ruptura prematura de membranas, el análisis del líquido amniótico es una herramienta útil y certera en el diagnóstico de infección o inflamación amniótica. La presencia de neutrófilos es frecuente en el líquido amniótico de mujeres posterior a la ruptura de membranas, así como la leucocitosis y pueden estar asociados a fiebre durante el trabajo de parto, sin embargo, algunas mujeres con leucocitos en el líquido amniótico pueden ser asintomáticas. Por ejemplo, el número de leucocitos en el líquido amniótico no se incrementa en mujeres que presentan corioamnioitis fulminante por infección debida a *Streptococcus agalactiae*.⁷

De manera reciente se han examinado biomarcadores proinflamatorios por su potencial valor diagnóstico en el tema de la corioamnioitis, Buhimschi y colaboradores realizaron un estudio basado en la presencia o ausencia de HNP-1, HNP-2, S100 A12 y S100 A8 en líquido amniótico para calcular un puntaje de determinación de masas (MR por sus siglas en inglés) en 169 mujeres que fueron hospitalizadas por parto pretérmino o ruptura prematura de membranas pretérmino. Mujeres con un puntaje MR de 3 o 4 se consideró como una inflamación severa de líquido amniótico, en cambio mujeres con un puntaje de 0 se consideró como sin inflamación. De manera global, la corioamnioitis subclínica pudo ser diagnosticada de manera certera en 89.7% de las veces cuando se determinaron tres de los cuatro biomarcadores por medio de SELDI-TOF-MS. La certeza se incrementa a 94.9% si cuatro o más eran encontrados en un panel ampliado de 8 biomarcadores.⁷

El uso de SELDI-TOF-MS es una técnica novedosa para el diagnóstico temprano de la corioamnioitis subclínica. Liu y colaboradores realizaron un estudio en 39 pacientes a las que se les realizó amniocentesis guiada por ultrasonido y se valoraron los niveles de biomarcadores inflamatorios (S100 A8, S100 A12, HNP-1, HNP-2) en el mismo utilizando SELDI-TOF-MS. De manera global la presencia de HNP-2 tuvo la mayor certeza (87.2%), con un VPN de 83.3%, S100 A12 tuvo la mayor sensibilidad (90.9%); S100 A8 tuvo la mayor especificidad y VPP (100%). Las pacientes que resultaron positivas a 3 de 4 marcadores se consideró que tenían corioamnioitis subclínica. La certeza diagnóstica fue de 89.7%, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN fueron de 81.8%, 100%, 100% y 81% respectivamente. En pacientes con una prueba positiva para cuatro o más biomarcadores, la certeza diagnóstica para corioamnioitis subclínica fue de 94.9%, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron de 95.5%, 94.1%, 95.5% y 94.1% respectivamente. En conclusión, el uso de SELDI-TOF-MS para la detección de HNP-1, HNP-2, S100 A8 y S100 A12 en líquido amniótico parece tener un valor importante para el diagnóstico de la corioamnioitis subclínica.⁷

Etiología

La corioamnioitis aguda es generalmente debida a una infección bacteriana, generalmente polimicrobiana, causada por organismo aerobios y anaerobios que se originan en el tracto genitourinario, sistema gastrointestinal, cavidad oral o piel. Otras causas pueden ser hongos (generalmente *Candida* spp.), mycoplasma (*U. Urealyticum*). Otros patógenos como chlamydia, virus, protozoarios u otros parásitos como causa de corioamnioitis es discutible.⁹

Factores de riesgo

La infección intraamniótica se ha documentado en pacientes con parto pretérmino con membranas integra, parto pretérmino con ruptura de membranas, incompetencia cervical, cérvix corto sin síntomas, sangrado vaginal idiopático, placenta previa y corioamnioitis clínica en embarazos a término.⁹

Diagnóstico diferencial

La fiebre materna puede ocurrir como resultado de causa intrauterina o extrauterina, las causas infecciosas pueden incluir pielonefritis, infección de vías aéreas superiores o inferiores, o infecciones en otros órganos. Las causas no infecciosas incluyen analgesia epidural durante el trabajo de parto, hipertiroidismo, deshidratación, ambiente con temperatura elevada o uso de prostaglandinas para la inducción del trabajo de parto.¹

Complicaciones maternas

La infección intrauterina puede llevar a consecuencias maternas serias como sepsis, trabajo de parto prolongado, infección de herida, necesidad de realizar histerectomía, endometritis postparto, síndrome de dificultad respiratoria, ingreso a terapia intensiva y en ocasiones muerte materna.¹

Complicaciones neonatales

La parálisis cerebral es la causa más común de discapacidad motora, afectando 2 a 2.5 niños por cada 1000 recién nacidos vivos. Los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas suman el 2% de todos los nacimientos, sin embargo, son el cuarto de todos los casos de parálisis cerebral. La prevalencia de parálisis cerebral es inversamente proporcional a la edad gestacional, con un riesgo 60 veces mayor en niños menores de 28 semanas. De igual manera, el peso bajo está fuertemente asociado con la parálisis cerebral, con un riesgo 70 veces en niños con un peso menor a 1500 gr.¹⁰

Las complicaciones neurológicas, pueden ser a corto o largo plazo.²

Complicaciones neurológicas a corto plazo:

- Hemorragia interventricular
- Leucomalacia periventricular
- Daño de materia blanca

Complicaciones neurológicas a largo plazo:

- Parálisis cerebral

La corioamnioitis y la exposición intrauterina a la infección materna son factores de riesgo para el parto pretermino.¹⁰

Patogenia

La mayoría de los casos con corioamnioitis aguda son causados por organismos presentes en la región cervicovaginal, estos incluyen bacterias presentes en la flora normal, los cuales están incrementados debido a los cambios en el microambiente local (vaginosis bacteriana) y organismos colonizadores de otros sitios (*Candida* spp. y estreptococo del grupo B). La ruta precisa por la cual los organismos entran de la región cervicovaginal a las membranas no está claramente definida, las causas

probables incluyen la inoculación del líquido amniótico, la propagación al amnios por capilaridad posterior a la ruptura de membranas y la invasión a través de los planos del tejido coriodecidual.⁹

Los factores que incrementan el riesgo de difusión de microorganismos a las membranas incluyen la ruptura prematura de membranas, la dilatación cervical, presencia de cuerpos extraños (cerclaje, DIU), cicatriz uterina previa, la presión negativa creada por contracciones uterinas y defectos inmunológicos en el huésped. La edad gestacional también juega un papel importante en la susceptibilidad, la verdadera corioamnioitis aguda no puede ocurrir previo a la fusión del amnios y el corion alrededor de la semana 11 de gestación y es relativamente rara en el periodo previo a que las membranas fetales se fusionen con el segmento uterino inferior y al lado opuesto de la cavidad uterina alrededor de la semana 19.⁹

Las rutas no cervicales de infección incluyen la difusión por continuidad a las estructuras anatómicas abdominales y hematogena de sitios distantes. Por ejemplo, la salpingitis, cistitis, peritonitis, apendicitis e infecciones del tracto gastrointestinal, la vía hematogena puede ser debida a sepsis materna o bacteriemia debida a infecciones dentales. Un camino menos común es la inoculación directa por flora de la piel posterior a una amniocentesis.⁹

Se alude también a que la corioamnioitis aguda puede ser precedida a una infección temprana en el embarazo por una infección del segmento uterino infección de bajo grado que se mantenga subclínica, la cual se define como coriodecuiditis crónica.⁹

Bajo condiciones normales la cavidad amniótica es estéril, se han propuesto cuatro caminos por los cuales los microorganismos pueden alcanzar la cavidad amniótica:¹¹

- 1.- De manera ascendente a través del tracto genital inferior
- 2.- Hematógena

3.- De manera accidental al momento de una amniocentesis, al tomar muestra de cordón umbilical de manera percutánea, fetoscopia o algún otro procedimiento invasivo.

4.- De manera retrógrada a través de las trompas de Falopio.

La vía ascendente parece ser la vía de infección más frecuente, a pesar de que todas las mujeres presentan microorganismos a nivel del tracto genital inferior, la gran mayoría no presentan una infección intraamniótica, ya que el tapón mucoso representa una barrera anatómica y funcional que impide el ascenso de una infección durante el embarazo.¹¹

Se requiere de un estímulo quimiotáctico para que los neutrófilos migren a un tejido, este estímulo es provocado por las quimiocinas (IL-8, también conocida como péptido activador de neutrófilos, y CXCL6, que es una proteína quimiotáctica granulocítica). La inflamación intraamniótica debida a microorganismos o “señales de peligro” puede ser resultado de la producción de las siguientes quimiocinas: IL-8, citocina inhibidora de macrófagos, MCP, MCP-2, MCP-3, MIP-1 α , CXCL6, CXCL10, CXCL13, péptido derivado del epitelio activador de neutrófilos 78, células T y GRO- α . Las quimiocinas elevadas en el líquido amniótico establecen un gradiente quimiotáctico que favorece la migración de neutrófilos. En ausencia de microorganismos, las señales de peligro liberadas por células bajo condiciones de estrés o muerte celular pueden inducir inflamación intraamniótica (“Inflamación estéril”). El diagnóstico de esta condición es de exclusión y requiere de examinación del líquido amniótico tanto por cultivo y técnicas moleculares microbiológicas.¹¹

De manera reciente se ha reportado que la inflamación estéril es más frecuente que la infección intraamniótica (inflamación intraamniótica asociada a microbios) en pacientes con parto pretérmino y membranas íntegras, ruptura prematura de membranas pretérmino y pacientes con cérvix corto asintomáticas. La inflamación intraamniótica estéril se asocia con corioamnioitis aguda en una 40-60% de los casos. La observación de que la corioamnioitis aguda puede estar presente sin una

infección intraamniótica demostrable ha ganado soporte a últimas fechas. Roberts y colaboradores reportaron que solo el 4% de las pacientes con corioamnioitis aguda a término tenían microorganismos en la placenta.¹¹

Respuesta inflamatoria a la invasión microbiana de la cavidad amniótica

La invasión microbiana induce una respuesta inflamatoria acompañada de un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias tales como la IL-1, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL-8 y CXCL6 al igual que una respuesta celular (incremento en la cuenta de neutrófilos).¹¹

Las concentraciones de MMP-8 e IL-6 parecen ser los mejores predictores en los desenlaces obstétricos y de complicaciones neonatales en pacientes con parto pretérmino y membranas íntegras y ruptura prematura de membranas y en aquellas a las que se les realiza amniocentesis con fines de estudio genético. Un incremento en los niveles de IL-6 y MMP-8 en líquido amniótico en pacientes con riesgo de parto pretérmino es factor de riesgo para lesiones de materia blanca en el neonato y posteriormente riesgo incrementado de parálisis cerebral.¹¹

Corioamnioitis aguda

La corioamnioitis aguda es el término para describir la respuesta inflamatoria a una infección aguda de las membranas placentarias ocurriendo generalmente en la segunda mitad del embarazo. Su prevalencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, siendo >50% a las semanas de viabilidad (23-24 semanas) a ≈5% al término (>37 semanas). Su consecuencia más importante es el parto pretérmino. La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, la corioamnioitis aguda se cree es la causa principal de esta. La identificación de neutrófilos en las membranas fetales, llamada corioamnioitis histológica, es el estándar de oro para el diagnóstico.⁹

La corioamnioitis aguda es el diagnóstico más común en la placenta posterior al estudio por patología, generalmente se considera como la presencia infección intraamniótica o infección del líquido amniótico, sin embargo, la corioamnioitis aguda puede ocurrir en situaciones de inflamación estéril intraamniótica, cuando existe ausencia de un microorganismo demostrable y la cual es causada por señales de peligro las cuales son liberadas en condiciones de estrés, lesión o muerte celular. Por lo tanto, la corioamnioitis aguda es evidencia de una inflamación intraamniótica y no necesariamente de una infección intraamniótica.¹¹

La placenta está compuesta de tres estructuras principales: el disco placentario, las membranas corioamnióticas y el cordón umbilical. De manera específica, cuando el proceso inflamatorio afecta al corion o al amnios es definido como corioamnioitis aguda, si afecta a las ramas de las vellosidades es denominada vilitis. Si afecta al cordón umbilical se denomina funisitis.¹¹

La ruptura de membranas no es necesaria para que las bacterias alcancen la cavidad amniótica, existe evidencia experimental que demuestra que las bacterias pueden cruzar membranas intactas. La gran mayoría de estas infecciones son subclínicas, por lo tanto, ocurren en ausencia de una corioamnioitis clínica, por lo cual, estas infecciones no son detectadas a menos que se realice un análisis de líquido amniótico.¹¹

El microorganismo más frecuentemente encontrado en la cavidad amniótica son los mycoplasmas, en particular las especies de *Ureaplasma*, *Gardnerella vaginalis* y diferentes especies de Fusobacterias, los hongos también pueden ser encontrados, por ejemplo, en mujeres que logran el embarazo siendo usuarias de un dispositivo intrauterino tienen mayor riesgo de presentar infección intraamniótica con *Candida albicans*.¹¹

La infección intraamniótica ocurre de manera más frecuente cuando existen bacterias dentro de la cavidad amniótica en comparación cuando existe entre la decidua y el corion. La invasión microbiana en la cavidad amniótica se ha atribuido

a bacterias en forma de plancton o flotando de manera libre. De manera más reciente, hay evidencia de que las bacterias en el líquido amniótico pueden formar biofilms, los cuales son organismos sésiles que se adhieren al substrato o entre ellos, se puede sospechar de la presencia de estos de manera clínica cuando se detecta sludge por medio de un ultrasonido. La presencia de biofilms en el líquido amniótico puede explicar la dificultad que existe para el tratamiento de la infección intraamniótica, ya que las bacterias organizadas en esa estructura son resistentes al tratamiento antibiótico.¹¹

La erradicación de una infección intraamniótica en pacientes con diagnóstico realizado por amniocentesis en pacientes con RPM pretérmino y aquellas con cérvix corto asintomático es posible con la administración de antibiótico intravenoso, esto se cree es posible debido al hecho de que la infección fue detectada de manera oportuna, antes de que se formaran biofilms y que se desencadenara la inflamación intraamniótica. Una vez que ocurre la invasión intraamniótica por microorganismos se desencadena una tormenta de citocinas la cual se manifiesta ocurriendo un trabajo de parto pretérmino y el cual ya es irreversible y en el cual el tratamiento antibiótico ya no será eficaz.¹¹

Corioamnioitis subclínica

La corioamnioitis subclínica se define como un cultivo de líquido amniótico positivo para algún patógeno y/o la examinación por patología de la placenta, membranas fetales y cordón umbilical, con o sin datos clínicos de corioamnioitis, pero sin cumplir con la definición de corioamnioitis.¹¹

Corioamnioitis histológica

Se define como la examinación histología de la placenta presentando infiltración difusa de neutrófilos en distintos sitios placentarios. La infección intraamniótica

generalmente son consideradas la causa de corioamnioitis y funisitis. Sin embargo, una inflamación intraamniótica “estéril” puede ocurrir en ausencia de una colonización por microorganismos evidente.⁷

Clasificación por histología

La clasificación más utilizada es la descrita por Redline en 2003. En esta clasificación el termino “estadio” se refiere al sitio de afección por la infiltración de neutrófilos y el termino “grado” se refiere a la intensidad del proceso inflamatorio agudo en algún sitio.²

Redline y colaboradores clasificaron las lesiones inflamatorias agudas en dos categorías; la respuesta inflamatoria materna y la respuesta inflamatoria fetal.⁹

A. Respuesta de inflamación materna

Estadio 1: subcorionitis/corionitis aguda temprana

Estadio 2: corioamnioitis aguda

Estadio 3: corioamnioitis necrotizante

Alto grado/severa: microabscesos subcoriónicos

Prolongada: corioamnioitis subaguda (crónica)

Diagnóstico diferencial: necrosis laminar, corioamnioitis crónica (no infecciosa)

B. Respuesta inflamatoria fetal

Estadio 1: vasculitis flebitis/coriónica umbilical

Estadio 2: arteritis umbilical

Estadio 3: funisitis periflebitis/coriónica concéntrica

Alto grado/severa: vasculitis coriónica intensa

Prolongada: funisitis subnecrotizante

Diagnóstico diferencial: vasculitis eosinofílica por células T, vilitis de etiología desconocida con vasculopatía obliterativa fetal, pseudo vasculitis umbilical.

C. Patrones específicos

Funisitis periférica: *Candida* spp.

Abscesos agudos intervillositis/intervillosos: *L. Monocytogenes*, otras bacterias.

Intervillositis/perivillosos de fibrina aguda: sepsis materna (generalmente por estreptococos).

Capilaritis vilitis/fetal aguda: sepsis fetal (generalmente bacilos gram negativos).

La inflamación de las membranas corioamnióticas es un factor de riesgo para desenlaces adversos neonatales. El trabajo de parto tiene muchas características en común con procesos inflamatorios, Park y colaboradores compararon la frecuencia de corioamnioitis histológica en mujeres con trabajo de parto espontáneo vs inducción en embarazos a término, encontrando una frecuencia global de corioamnioitis histológica del 20.2% y del 24.3% ($p < 0.005$) en mujeres con trabajo de parto espontáneo, dando soporte a la relación entre un trabajo de parto espontáneo y un proceso inflamatorio, el cual pudiera ser resultado de una señalización patológica debida a una infección en el caso de un trabajo de parto espontáneo pretérmino.¹²

Un estudio que incluyó el estudio por cultivo y por patología de 376 placentas reportó un diagnóstico del 26.9% (101) de corioamnioitis histológica y un cultivo positivo en un 27.7%. En placentas sin diagnóstico por histología de corioamnioitis los cultivos fueron negativos (230/275), sin embargo, en un 16.3% fue identificado algún patógeno. Los resultados por bacteriología e histológicos fueron concordantes en un 70% de las placentas examinadas, con un 61.1% de casos negativos tanto para corioamnioitis histológica y cultivos, solo un 7.4% de las placentas fueron tuvieron diagnóstico de corioamnioitis y cultivo positivo.¹³

Manejo antibiótico

El tratamiento antibiótico intraparto reduce la morbilidad neonatal, por lo tanto, el inicio de un tratamiento a tiempo y eficaz es de suma importancia tanto para el neonato como para la madre.¹⁴

El régimen antibiótico más empleado es la combinación de ampicilina 2 g de manera intravenosa cada 6 horas, mas gentamicina 1.5 mg/kg cada 8 horas. Pueden utilizarse metronidazol o clindamicina para incrementar la cobertura en pacientes que serán sometidas a cesárea. El no agregar un medicamento con cobertura para anaerobios puede resultar en una falla del tratamiento hasta del 25%.¹⁴

El tratamiento generalmente se mantiene hasta que las pacientes estén asintomáticas o afebriles por 24 o 48 horas, sin embargo, este manejo está basado principalmente en la opinión de expertos. En 2003 Edwards y Dull realizaron un estudio controlado aleatorizado que comparaba el tratamiento de 1 dosis posterior al parto vs tratamiento de larga duración (al menos 24 horas sin fiebre), demostrando que no existe una diferencia estadísticamente significativa en resultados adversos (2.9% versus 4.3% respectivamente, P=.749).¹⁴

Duff y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo publicado en 2012, el cual incluyó los años 2005 a 2009 en pacientes con diagnóstico de corioamnioitis, las cuales recibieron un tratamiento antibiótico de corta duración, obteniendo 423 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio. Al realizar el diagnóstico de corioamnioitis (fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ más 1 o más de los siguientes; taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina o líquido amniótico fétido) se inició tratamiento con penicilina y gentamicina hasta la resolución, seguido de una dosis única postparto. En aquellas pacientes que serían sometidas a cesárea se indicó una dosis única de metronidazol (500 mg) hasta antes del pinzamiento del cordón. En pacientes alérgicas a la penicilina se indicó tratamiento con clindamicina 900 mg IV cada 8 horas, mas gentamicina 1.6 mg/kg IV cada 8 horas. De 423 pacientes revisados, 282 tuvieron un parto y 141 cesárea. La tasa de falla al

tratamiento en el grupo de parto fue de 3.4% en el tratamiento de una dosis y de 4.5% en el tratamiento de larga duración, en el grupo de cesárea la tasa de falla de 6.4% y 1.9% de manera respectiva ($P=.375$). este estudio demuestra que el uso de un tratamiento limitado de antibióticos es efectivo para el tratamiento del 94% (IC 95% 92-96) de las pacientes con corioamnioitis, teniendo solo el 1% de tasa de falla en las pacientes que tuvieron un parto en comparación del 15% que fueron por cesárea ($P<.001$). factores de riesgo reportados por este estudio para la falla de tratamiento en las pacientes sometidas a cesárea fueron obesidad, trabajo de parto prolongado, ruptura de membranas o ambas.¹⁴

Una revisión Cochrane del año 2003 evaluó el efecto del uso de antibióticos en pacientes con ruptura de membranas pretérmino antes de las 37 semanas, se evaluaron a mas de 6000 mujeres y sus bebés; reportando una disminución en la corioamnioitis RR 0.57 IC95% (0.37-0.86), disminución en el número de nacimientos dentro de las primeras 48 horas RR 0.71 IC 95% (0.58-0.87), disminución en la infección neonatal RR 0.68 IC 95% (0.53-0.87).¹⁵

Otro estudio tomo en cuenta pacientes con criterios diagnósticos de corioamnioitis (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca fetal mayor a 100 latidos por minuto, taquicardia fetal mayor a 160 latidos por minuto). El tiempo entre el primer episodio de fiebre y el inicio del antibiótico fue correlacionado con los días de estancia hospitalaria. De los 529 casos de fiebre intraparto revisados, 206 (38.9%) incluían la definición de corioamnioitis, 98 pacientes recibieron antibióticos después de una temperatura mayor a 38°C . 58 pacientes (59.6%) recibieron antibióticos dentro de la primera hora de la primera fiebre. Hubo una reducción del 17% en el tiempo de estancia hospitalaria postparto en el grupo que recibió antibiótico dentro de la primera hora, 2.69 días en comparación a 3.24 días respectivamente ($P=.004$).⁷

La administración dentro de la primera hora posterior a la primera fiebre está asociada con una disminución en la estancia hospitalaria en pacientes con corioamnioitis.¹⁶

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS)

Gómez y colaboradores determinaron que un incremento en la concentración de IL-6 mayor a 11 pg/mL en sangre de cordón obtenida por cordocentesis, esto se realizó en 105 pacientes con parto pretérmino y 52 paciente con ruptura prematura de membranas, el resultado se asoció con un incremento en la morbilidad neonatal (síndrome de distres respiratorio, sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante). Reportaron que los niveles elevados de IL-6 en plasma fetal estaban asociados a una morbilidad neonatal severa, OR 4.3; IC 95% 1-18.5.²

A nivel de patología, la funisitis aguda es considerada una respuesta a la contraparte histológica de la respuesta inflamatoria fetal.²

IV. Objetivo

Determinar la correlación clínica patológica en el diagnóstico de la corioamnioitis en el Instituto Nacional de Perinatología.

V. Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica de enero del 2016 a enero del 2017 en el Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México. Se recolectó la información de reportes de patología de placentas con diagnóstico de corioamnioitis histológica en embarazos entre 26 a 35.6 semanas de gestación, con el objetivo de identificar los puntos siguientes:

- Cuantificar el número de casos de corioamnioitis diagnosticados con criterios clínicos
- Cuantificar el número de casos de corioamnioitis diagnosticados por criterios de laboratorio
- Cuantificar el número de muertes maternas asociadas
- Cuantificar el número de muertes del recién nacido
- Cuantificar el número de días de estancia hospitalaria
- Analizar los principales factores de riesgo que se presentaron en la población estudiada
- Correlacionar el número de casos diagnosticados como corioamnioitis que presentaron datos anatomopatológicos del mismo

Análisis estadístico

Se utilizó SPSS para el análisis estadístico de la información.

VI. Resultados

Se incluyeron 85 pacientes con diagnóstico por patología de corioamnioitis histológica.

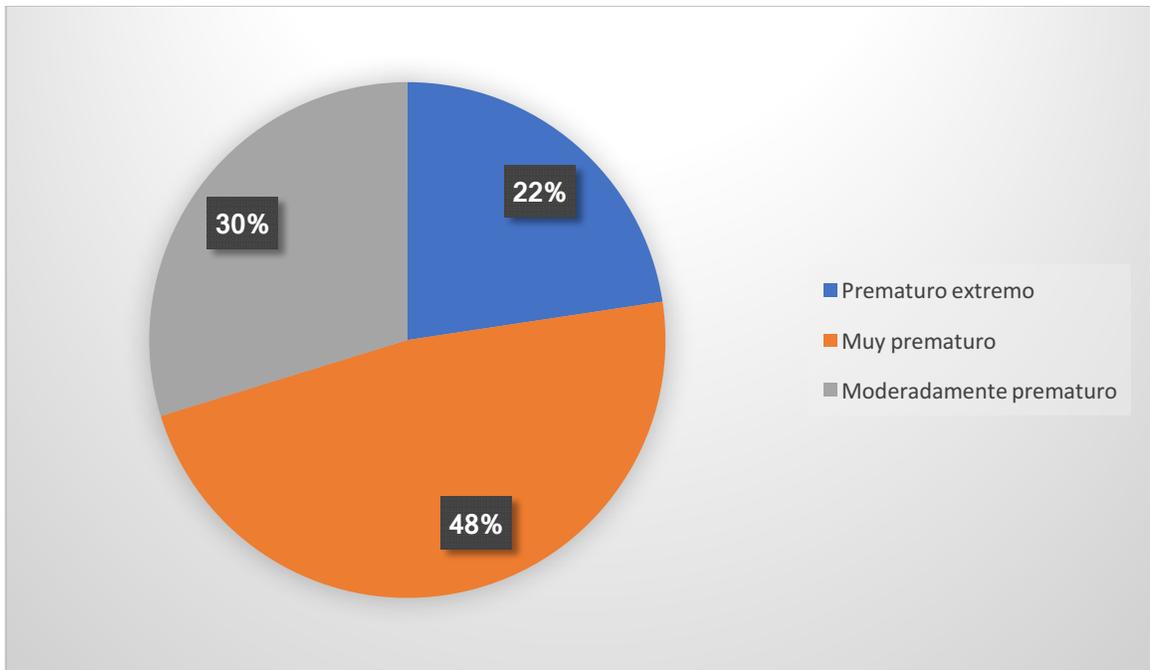
Se agruparon las pacientes de acuerdo a la edad gestacional al momento de la resolución de acuerdo a la clasificación por parte de la Organización Mundial de la Salud.

Prematuro extremo <28 semanas, 19 casos

Muy prematuro de las 28 a <32 semanas, 40 casos

Moderadamente prematuro 32 a <36 semanas, 25 casos

Tabla 1 Grupos de pacientes por prematuridad



De los 85 casos, 10 fueron embarazos gemelares o de alto orden fetal, los cuales representan el 11.76% de los embarazos, otros 3 casos fueron embarazos únicos con productos óbitos (3.5%), se reportaron 11 muertes neonatales de las cuales 9 fueron en embarazos gemelares o de alto orden fetal. Los embarazos gemelares

fueron dejados fuera del análisis estadístico, quedando solo 75 pacientes en total, quedando la distribución de la siguiente manera.

Prematuro extremo <28 semanas, 14 casos

Muy prematuro de las 28 a <32 semanas, 38 casos

Moderadamente prematuro 32 a <36 semanas, 23 casos

De estos 75 casos, se presentaron 5 muertes neonatales y 3 casos de óbitos, 2 muertes neonatales y 1 óbito en el grupo <28 semanas, 3 muertes neonatales y 1 óbito en el grupo de 28 a <32 semanas y ninguna muerte neonatal en el grupo de 32 a <36 semanas.

De los 75 casos, 35 fueron pacientes sin alguna comorbilidad durante el embarazo (46.67%), las 40 pacientes restantes presentaron alguna comorbilidad durante el embarazo (53.33%), siendo una de las principales causas de resolución del embarazo el diagnóstico de preeclampsia en 12 casos (30%).

De los 75 casos 45 presentaron ruptura prematura de membranas pretérmino (60%), presentándose 26 casos en mujeres sanas (57.7%).

De los 75 casos, 31 presentaron modificaciones cervicales (trabajo de parto fase latente o activa pretérmino) a su ingreso por el servicio de urgencias (41.33%), 19 casos en mujeres sanas (61.29%).

La edad media de las pacientes fue de 29.51 ± 8.27 años.

Se presentaron un total de 0 muertes maternas.

Solo 11 pacientes presentaron leucocitosis por arriba de los $15,000\text{mm}^3$ (14.66%).

De los 75 reportes de corioamnioitis por patología, solo 10 casos ingresaron por el servicio de urgencias con el diagnóstico de probable corioamnioitis (10.33%).

La resolución del embarazo fue por parto en 26 casos (34.66%) y cesárea en 49 casos (65.34%).

La media de semanas de gestación fue 30.4 ± 2.5 semanas.

La media de días de hospitalización de las pacientes fue de 5.05 ± 4.80 días.

Tabla 2.- Edad de las pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulativo
Valido	14	1	1.3	1.3	1.3
	15	2	2.7	2.7	4.0
	16	2	2.7	2.7	6.7
	17	1	1.3	1.3	8.0
	18	5	6.7	6.7	14.7
	20	3	4.0	4.0	18.7
	21	3	4.0	4.0	22.7
	22	3	4.0	4.0	26.7
	23	1	1.3	1.3	28.0
	24	2	2.7	2.7	30.7
	25	2	2.7	2.7	33.3
	26	3	4.0	4.0	37.3
	28	5	6.7	6.7	44.0
	29	4	5.3	5.3	49.3
	30	4	5.3	5.3	54.7

31	1	1.3	1.3	56.0
32	2	2.7	2.7	58.7
33	2	2.7	2.7	61.3
34	1	1.3	1.3	62.7
35	4	5.3	5.3	68.0
36	5	6.7	6.7	74.7
37	4	5.3	5.3	80.0
38	3	4.0	4.0	84.0
39	3	4.0	4.0	88.0
40	3	4.0	4.0	92.0
41	1	1.3	1.3	93.3
42	4	5.3	5.3	98.7
43	1	1.3	1.3	100.0
Total	75	100.0	100.0	

Tabla 3.- Semanas de gestacion

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulativo
Valido	26.0	2	2.7	2.7

26.2	1	1.3	1.3	4.0
26.3	1	1.3	1.3	5.3
26.4	1	1.3	1.3	6.7
26.5	2	2.7	2.7	9.3
27.0	4	5.3	5.3	14.7
27.5	1	1.3	1.3	16.0
27.6	2	2.7	2.7	18.7
28.0	3	4.0	4.0	22.7
28.2	2	2.7	2.7	25.3
28.4	1	1.3	1.3	26.7
28.5	1	1.3	1.3	28.0
28.6	1	1.3	1.3	29.3
29.0	1	1.3	1.3	30.7
29.2	1	1.3	1.3	32.0
29.3	2	2.7	2.7	34.7
29.5	1	1.3	1.3	36.0
29.6	1	1.3	1.3	37.3
30.0	4	5.3	5.3	42.7
30.2	1	1.3	1.3	44.0
30.3	1	1.3	1.3	45.3

30.4	1	1.3	1.3	46.7
30.5	2	2.7	2.7	49.3
30.6	3	4.0	4.0	53.3
31.0	2	2.7	2.7	56.0
31.1	3	4.0	4.0	60.0
31.2	2	2.7	2.7	62.7
31.3	1	1.3	1.3	64.0
31.4	1	1.3	1.3	65.3
31.5	1	1.3	1.3	66.7
31.6	2	2.7	2.7	69.3
32.0	5	6.7	6.7	76.0
32.2	1	1.3	1.3	77.3
32.5	1	1.3	1.3	78.7
33.0	4	5.3	5.3	84.0
33.4	1	1.3	1.3	85.3
33.5	1	1.3	1.3	86.7
34.0	4	5.3	5.3	92.0
34.6	1	1.3	1.3	93.3
35.0	4	5.3	5.3	98.7
35.3	1	1.3	1.3	100.0

Total	75	100.0	100.0
-------	----	-------	-------

Tabla 4.- Días de hospitalización

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulativo
Valido	1.00	7	9.3	9.3	9.3
	2.00	18	24.0	24.0	33.3
	3.00	13	17.3	17.3	50.7
	4.00	7	9.3	9.3	60.0
	5.00	10	13.3	13.3	73.3
	6.00	3	4.0	4.0	77.3
	7.00	3	4.0	4.0	81.3
	8.00	2	2.7	2.7	84.0
	9.00	2	2.7	2.7	86.7
	10.00	4	5.3	5.3	92.0
	12.00	1	1.3	1.3	93.3
	13.00	2	2.7	2.7	96.0
	16.00	1	1.3	1.3	97.3
	22.00	1	1.3	1.3	98.7
	30.00	1	1.3	1.3	100.0

Total	75	100.0	100.0
-------	----	-------	-------

Edad gestacional	<28 semanas n = 14	28 a <32 semanas n = 38	32 a <36 semanas n = 23
Edad materna	26.57 ± 7.73	30.68 ± 8.46	29.35 ± 8.12
Causas de nacimiento pretérmino			
Modificaciones cervicales	9	16	6
RPMP	11	23	11
Preeclampsia	1	4	7
Peso fetal (gr)	955.00 ± 220.50	1491.74 ± 615.25	2037.52 ± 381.23
Género masculino fetal	8	21	15
Parto	7	13	6
Cesárea	7	25	17

Tabla 4.- Características demográficas y resultados perinatales

VII. Discusión

La prevalencia de la corioamnioitis en embarazos pretérmino va de un 5 a un 12%, se diagnostica en aproximadamente un 20% de las pacientes con ruptura prematura de membranas y en un 10% de pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas integra.¹⁷

Durante el tiempo comprendido entre enero de 2016 a enero del 2017 se reporta por parte del servicio de estadística y metas institucionales del Instituto Nacional de Perinatología un total de 3,734 nacimientos, de los cuales 85 presentaron diagnóstico de corioamnioitis, lo cual corresponde a un 2.27% de este total, la cual se encuentra dentro de rangos reportados por la literatura internacional.

La gran mayoría de los estudios sobre corioamnioitis clínica se han enfocado en embarazos a término, algunos de ellos enfocados en parto pretérmino con membranas integra, los cuales se sugieren que una fracción de las pacientes con estos diagnósticos no presentan infección intraamniótica o inflamación intraamniótica, en otras palabras parecen tener un diagnóstico falso positivo, la implicación de esto en un embarazo a término son menos severas que en los asociados a la resolución de un embarazo pretermino.¹⁸⁻¹⁹ El principal factor de riesgo observado en este grupo de pacientes con diagnóstico de corioamnioitis en el INPer, fue la ruptura prematura de membranas pretérmino en 45 pacientes, lo que corresponde a un 60% de las mismas, cabe destacar que solo 11 pacientes presentaron leucocitosis por arriba de los 15,000mm³ (14.66%) y fue el criterio por el cual ingresaron por el servicio de urgencias con el diagnóstico de probable corioamnioitis, como mencionan Martinelli y colaboradores, el diagnóstico clínico de corioamnioitis es una indicación para interrumpir el embarazo y exponer a un neonato inmaduro a consecuencias severas como puede ser la sepsis congénita, falla orgánica múltiple y efectos a largo plazo consecuencia de la exposición a la infección.²⁰

Otro dato de gran importancia dentro de este grupo de 75 casos de corioamnioitis es que solo 6 pacientes (8%) presentaron alguno de los criterios de Gibbs, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de los datos clínicos y por laboratorio no han sido examinados en el contexto de cultivos de líquido amniótico e inflamación intraamniótica. Estos criterios diagnósticos en la publicación original se basaron en los resultados obtenidos por estudios microbiológicos de líquido amniótico obtenidos por un catéter de manera transcervical, en gran medida en embarazos a término. El obtener el líquido amniótico de esta manera lo vuelve más susceptible a la contaminación del espécimen con bacterias vaginales/cervicales. Aproximadamente 75% de las muestras de las pacientes sin corioamnioitis clínica tuvieron un cultivo de líquido amniótico con $>10^2$ UFC.²¹ Esta evidencia sugiere que las muestras obtenidas con un catéter de manera transvaginal/transcervical son más propensas a la contaminación por bacterias y, por lo tanto, no pueden ser tomadas de manera precisa para representar el estado infeccioso de la cavidad amniótica.¹⁷

Un estudio reciente sobre la precisión de los criterios de Gibbs en pacientes con corioamnioitis clínica en embarazos termino en los cuales se obtuvo líquido amniótico a través de amniocentesis transabdominal ha indicado que todos los signos clínicos tienen una precisión del 50% para la identificación de una infección intraamniótica. Esta falta de precisión para realizar el diagnóstico en embarazos pretérmino es un punto serio, ya que la intervención que generalmente se realiza es la inducción del trabajo de parto.²²

Otro aspecto importante observado en estas 75 pacientes es que no se realiza de manera rutinaria el cultivo de líquido amniótico o el uso de otras técnicas que se utilizan de manera internacional para complementar y confirmar el diagnóstico de corioamnioitis como son la determinación de niveles de IL-6 y de matriz de metaloproteinasas 8 (MMP-8) e incluso datos de FIRS en el neonato.

VIII. Conclusiones

En nuestro estudio podemos concluir que los 2 principales factores de riesgo para presentar corioamnioitis en embarazos entre las semanas 26 a 35.6 es el trabajo de parto pretérmino con o sin ruptura de membranas pretérmino. El diagnóstico de corioamnioitis clínica en embarazos pretérmino no es tarea sencilla para el obstetra debido a la baja precisión de los criterios de Gibbs en esta población, por lo que son necesarias otras técnicas diagnósticas como puede ser la determinación de niveles de IL-6, MMP-8 en líquido amniótico a través de amniocentesis transabdominal o datos de respuesta inflamatoria fetal en el neonato.

IX. Agradecimientos

XI. Referencias Bibliográficas

- 1.- Rosemary D. Higgins, Md, George Saade, Md, Richard A. Polin, Md, William A. Grobman, Md, Mba, Irina A. Buhimschi, Md, Kristi Watterberg, Md, Robert M. Silver, Md, And Tonse N.K. Raju, Md, For The Chorioamnionitis Workshop Participants* Evaluation And Management Of Women And Newborns With A Maternal Diagnosis Of Chorioamnionitis; *Obstet Gynecol* 2016;127:426–36)
- 2.- Impact Of Clinical And/Or Histological Chorioamnionitis On Neurodevelopmental Outcomes In Preterm Infants: A Literature Review
- 3.- Ronald S Gibbs, Castillo M, Rodgers P, Management Of Acute Chorioamnionitis *Am J Obstet Gynecol*, 136:709. 1980.
- 4.- John C. Smulian, Md, Mph, Susan Shen-Schwarz, Md, Anthony M. Vintzileos, Md, Marian F. Lake, Mph, Rnc, And Cande V. Ananth, Phd, Mph Clinical Chorioamnionitis And Histologic Placental Inflammation Vol. 94, No. 6, December 1999 *Obstetrics & Gynecology*
- 5.- José Ignacio García-De La Torre¹ Antonio Delgado-Rosas² Gerardo González-Cantú Frecuencia De Corioamnionitis Histológica En Pacientes Con Ruptura Prematura De Membranas* *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:791-795.
- 6.- Rafli Van De Laar A, David P. Van Der Hama*, S. Guid Oei B, Christine Willekes A, Carl P. Weiner C, Ben W.J. Mol, Accuracy Of C-Reactive Protein Determination In Predicting Chorioamnionitis And Neonatal Infection In Pregnant Women With Premature Rupture Of Membranes: A Systematic Review *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 147 (2009) 124–129.
- 7.- Yinglin Liu, Yukun Liu, Chuying Du, Rui Zhang, Ziya Feng, Jianping Zhang Diagnostic Value Of Amniotic Fluid Inflammatory Biomarkers For 3 Subclinical Chorioamnionitis *International Journal Of Gynecology And Obstetrics Xxx* (2016).
- 8.- Rd Trochez-Martinez, P Smith, Rf Lamontc; Use Of C-Reactive Protein As A Predictor Of Chorioamnionitis In Preterm Prelabour Rupture Of Membranes: A Systematic Review *Bjog*, 2007.
- 9.- Raymond W. Redline Inflammatory Response In Acute Chorioamnionitis *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 20-25.
- 10.- Allison Shevell, Pia Wintermark, Ruba Benini, Michael Shevell, Maryam Oskoui Chorioamnionitis And Cerebral Palsy: Lessons From A Patient Registry; *European Journal Of Paediatric Neurology* 18 (2014) 301-307.

- 11.- Chong Jai Kim, Md, Phd; Roberto Romero, Md, Dmedsci; Piya Chaemsaithong, Md; Noppadol Chaiyasit, Md; Bo Hyun Yoon, Md, Phd; Yeon Mee Kim, Md Acute Chorioamnionitis And Funisitis: Definition, Pathologic Features, And Clinical Significance American Journal Of Obstetrics & Gynecology October 2015.
- 12.- Park Hs, Romero R, Lee Sm, Et Al. Histologic Chorioamnionitis Is More Common After Spontaneous Labor Than After Induced Labor At Term. Placenta 2010; 31:792
- 13.- Queiros Da Mota V, Prodhom G, Yan P, Et Al. Correlation Between Placental Bacterial Culture Results And Histological Chorioamnionitis: A Prospective Study On 376 Placentas. J Clin Pathol 2013; 66:243.
- 14.- Lauren Page Black, Ba, Lindsay Hinson, Md, And Patrick Duff, Md Limited Course Of Antibiotic Treatment For Chorioamnionitis Vol. 119, No. 6, June 2012
- 15.- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics For Preterm Rupture Of Membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003.
- 16.- Pooja D. Doehrman, Md , Mph Laurie Erickson, Md , Judith Adams, Md , And Melissa Molyneux Does Timely Antibiotic Administration Decrease Hospital Length Of Stay In Chorioamnionitis? Banner Good Samaritan Medical Center, Phoenix, Az Vol. 123, No. 5 (Supplement), May 2014 Obstetrics & Gynecology.
- 17.- Kyung Joon Oh, Md, Phd, Sun Min Kim, Md, Phd, Joon-Seok Hong, Md, Phd, Eli Maymon, Md, Offer Erez, Md, Bogdan Panaitescu, Md, Phd, Nardhy Gomez-Lopez, Phd, Roberto Romero, Md, D.Med.Sci., Bo Hyun Yoon, Md, Phd; Twenty-Five Percent Of Patients With Clinical Chorioamnionitis In Preterm Gestations Have No Evidence Of Either Culture-Proven Intra-Amniotic Infection Or Intra-Amniotic Inflammation; American Journal Of Obstetrics And Gynecology; Volume 216, Issue 6, June 2017, Pages 604.E1-604.E11
- 18.- Romero R, Miranda J, Kusanovic Jp, Et Al. Clinical Chorioamnionitis At Term I: Microbiology Of The Amniotic Cavity Using Cultivation And Molecular Techniques. J Perinat Med 2015;43:19-36.
- 19.- Romero R, Chaemsaithong P, Korzeniewski Sj, Et Al. Clinical Chorioamnionitis At Term Ii: The Intra-Amniotic Inflammatory Response. J Perinat Med 2016; 44:5-22.
- 20.- Martinelli P, Sarno L, Maruotti Gm, Paludetto R. Chorioamnionitis And Prematurity: A Critical Review. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25 Suppl 4:29-31.
- 21.- Gibbs Rs, Blanco Jd, St Clair Pj, Castaneda Ys. Quantitative Bacteriology Of Amniotic Fluid From Women With Clinical Intraamniotic Infection At Term. J Infect Dis 1982;145:1-8.

22.- Lee Sm, Romero R, Park Js, Chaemsaithong P, Jun Jk, Yoon Bh. A Transcervical Amniotic Fluid Collector: A New Medical Device For The Assessment Of Amniotic Fluid In Patients With Ruptured Membranes. J Perinat Med 2015;43:381-9.