



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“FRECUENCIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA ASOCIADA
AL GRADO DE SEVERIDAD HISTOLÓGICA DE LA
CORIOAMNIONITIS EN NEONATOS DE ENERO A DICIEMBRE
DEL 2017”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN:

“INFECTOLOGÍA”

PRESENTA

DRA DARINKA NEYVI LÓPEZ CARBAJAL

DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
INFECTOLOGÍA

DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO
DIRECTOR DE TESIS

DR RICARDO FIGUEROA DAMIAN
ASESOR METODOLÓGICO



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

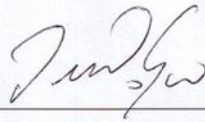
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

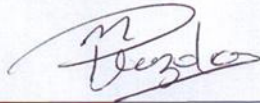
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

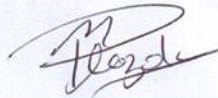
"FRECUENCIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA ASOCIADA AL GRADO DE SEVERIDAD HISTOLÓGICA DE LA CORIOAMNIONITIS EN NEONATOS DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2017"



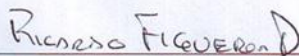
DRA VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO
Profesor Titular Del Curso De Especialización en Infectología Pediátrica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO
Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR RICARDO FIGUEROA DAMIAN
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

A Dios en primer lugar por darme sabiduría y fortaleza para superar los obstáculos que se presentan en nuestro camino y al final poder cumplir mis metas.

A mis padres y hermano por ser un pilar fundamental en mi formación académica, porque con su amor incondicional siempre han contribuido a que logre mis objetivos profesionales.

A mis amigas GSA por siempre estar presente en los momentos difíciles y darme aliento para continuar adelante.

A mis docentes, en especial a la Dra Yolotzin Valdespino y Dra Cecilia Helguera por compartir conmigo sus conocimientos y apoyo durante este proyecto.

A mis tutores por el tiempo y por su guía para la realización de esta investigación.

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes	7
Justificación	19
Planteamiento del problema	20
Hipótesis	21
Objetivos	21
Material y Método	22
Resultados	23
Discusión	33
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
Bibliografía	38
Anexos	40

RESUMEN

Introducción: La corioamnionitis es común durante el embarazo está puede ser subclínica, su diagnóstico se realiza de forma retrospectiva y se asocia con diversas complicaciones perinatales.

Dentro de los problemas neonatales más frecuentes están: parto pretérmino, sepsis neonatal, enfermedad pulmonar crónica, lesión cerebral secundaria a infección y trastornos del desarrollo neurológico. Es necesario conocer la incidencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos hijos de madres con corioamnionitis histológica, con la intención de plantear estrategias para su prevención y tratamiento durante el embarazo.

Objetivos: Comparar el grado de severidad histológica de corioamnionitis con la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva donde se incluyeron 63 bloques de placenta de mujeres a las que se les interrumpió el embarazo en esta institución y por estudio histopatológico se identificó corioamnionitis histológica, a su vez se evaluó la presencia de corioamnionitis clínica, factores de riesgo para desarrollar corioamnionitis y en los recién nacidos la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

Resultados: De las madres con corioamnionitis histológica, se confirmó la corioamnionitis clínica en el 22.2% (n=14), la sepsis neonatal temprana, se observó en 7 de los recién nacidos hijos de madres con corioamnionitis histológica y de acuerdo al grado de severidad el estadio 2 fue el más frecuente en 3 de ellos. La sepsis neonatal temprana asociada a corioamnionitis clínica se identificó en 6 de 7 de los recién nacidos. Los microorganismos identificados y asociados a la corioamnionitis histológica fueron *Ureaplasma urealyticum* en 19% (n=12) y *Gardnerella vaginalis* en 12.6% (n=8).

Conclusiones:

El grado de severidad de la corioamnionitis histológica no es directamente proporcional a la frecuencia de sepsis neonatal temprana, a diferencia de la corioamnionitis clínica que incrementa la frecuencia de sepsis neonatal temprana en el recién nacido.

ABREVIATURAS

CA: corioamnionitis

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

MIP: proteína inflamatoria de macrófagos

MCP: proteína quimiotáctica de monocitos

GRO: oncogén regulado por crecimiento

APP: amenaza de parto pretérmino

RPM: ruptura prematura de membranas

SRIF: síndrome de respuesta inflamatoria fetal

CAC: corioamionitis clínica

CAH: corioamnionitis histológica

RN: recién nacido

ANTECEDENTES

Las lesiones inflamatorias agudas de la placenta consisten en la infiltración difusa de neutrófilos en diferentes sitios del órgano¹².

La placenta se compone de tres estructuras principales: el disco placentario, las membranas corioamnióticas y el cordón umbilical. Las lesiones inflamatorias agudas de la placenta se caracterizan por la infiltración de neutrófilos en cualquiera de estas estructuras¹⁶.

Específicamente, cuando el proceso inflamatorio afecta el corion y el amnios, esto se denomina corioamnionitis aguda; si afecta al árbol veloso, esto representa una vellosidad aguda. Si el proceso inflamatorio involucra el cordón umbilical (vena umbilical, arteria umbilical y la gelatina de Wharton), esto se conoce como funisitis aguda, la contraparte histológica del síndrome de respuesta inflamatoria fetal¹⁶.

Estas lesiones incluyen corioamnionitis aguda, funisitis y vasculitis coriónica y representan una respuesta del huésped (materna o fetal) a un gradiente quimiotáctico en la cavidad amniótica. Mientras que la corioamnionitis aguda es evidencia de una respuesta del huésped materno, la funisitis y la vasculitis coriónica representan respuestas inflamatorias fetales.

Generalmente, se ha considerado que la infección intraamniótica es la causa de corioamnionitis y funisitis agudas; sin embargo, evidencia reciente indica que la inflamación intraamniótica "estéril" ocurre en ausencia de microorganismos demostrables; inducido por "señales de peligro", se asocia frecuentemente con estas lesiones¹².

El término corioamnionitis existe desde hace varias décadas. En el sentido más estricto, el término implica que una mujer embarazada tiene un trastorno "inflamatorio o infeccioso" del corion o amnios o ambos. Este diagnóstico a menudo implica que la madre y su feto pueden estar en mayor riesgo de desarrollar consecuencias infecciosas graves. Debido a su connotación, el ingreso de corioamnionitis en el registro del paciente desencadena una serie de investigaciones y decisiones de manejo en la madre y en el bebé, independientemente de la causa probable o los hallazgos clínicos².

En su uso actual, el término corioamnionitis se refiere a un grupo heterogéneo de condiciones que incluyen inflamación y también infecciones de diversos grados de gravedad y duración. La inflamación incluye una reacción que produce edema e irritación del tejido³. La infección incluye inflamación con invasión simultánea de

bacterias, virus, hongos u otro agente infeccioso. A menudo, la designación de corioamnionitis se realiza cuando se observa cualquier combinación de los siguientes elementos: fiebre materna, taquicardia materna o fetal o ambas, recuento elevado de leucocitos, sensibilidad uterina, líquido purulento y descarga del orificio cervical².

La prevalencia de corioamnionitis es en función de la edad gestacional al nacer y está presente en el 3 al 5% de las placentas a término y en el 94% de las placentas entregadas a las 21-24 semanas de gestación. La frecuencia es más alta en pacientes con trabajo de parto espontáneo, parto prematuro, corioamnionitis clínica (pretérmino o término) o ruptura de membranas. La funisitis y vasculitis coriónica son las características del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, una condición caracterizada por una elevación en la concentración plasmática del feto de la interleucina-6, y asociada con el inicio inminente del trabajo de parto prematuro, una mayor tasa de morbilidad neonatal¹².

Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Ahora bien, el 80% de los mismos cursan de forma asintomática, sólo el 15% de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de amenaza de parto pretérmino (APP) y únicamente el 30% de las rupturas prematuras de membranas (RPM) pretérmino se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica (CAC). Por tanto, CAC es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo¹⁴.

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal se asocia íntimamente con la existencia de infección intraamniótica, pero entre el 20 y 30% de los fetos tienen cultivos de líquido amniótico negativos. Este hecho supone que pueden existir otras condiciones capaces de evocar una respuesta inflamatoria fetal sistémica, como pudieran ser la trombosis, isquemia, infecciones por virus o mecanismos inmunológicos¹⁴.

Factores de riesgo para corioamnionitis

La prematuridad y la RPM >18h son comúnmente asociados con corioamnionitis. A término, los factores de riesgo incluyen duración del trabajo de parto prolongada y nulíparidad. Además, las mujeres que reciben múltiples exámenes digitales vaginales al igual que la presencia de tinte meconial tienen un mayor riesgo de desarrollar corioamnionitis¹⁷.

Hay 4 definiciones utilizadas en la literatura para la corioamnionitis puede ser: clínica, microbiológica, bioquímica e histológica.

Corioamnionitis clínica

La mayoría de los autores estuvieron de acuerdo con la siguiente definición: temperatura materna ≥ 37.8 ° C o 38 ° C y al menos 2 ítems entre los siguientes: taquicardia materna por encima de 100/minuto, sensibilidad uterina, leucocitosis materna $\geq 15,000/\text{mm}^3$, líquido amniótico o secreción vaginal maloliente, taquicardia fetal $\geq 160/\text{minuto}$; generalmente es monobacteriana. Los microorganismos más frecuentemente asociados, después de la ruptura de membranas, son *Escherichiacoli* y *Streptococcusagalactiae*, pero se encuentran solo ocasionalmente.

Corioamnionitis microbiológica

Algunos investigadores la definen como el aislamiento de organismos bacterianos o fúngicos de la placenta o el líquido amniótico, independientemente de la presencia de inflamación. Se ha demostrado mediante la amniocentesis en pacientes con amenaza de trabajo de parto prematuro. Por lo tanto, Romero et al encontraron un 38% de cultivo positivo en el líquido amniótico de 92 pacientes con amenaza de parto prematuro con membranas intactas. La CA histológica y el aislamiento de organismos están muy asociados, pero pueden ocurrir por separado⁴.

Corioamnionitis histológica

El diagnóstico requiere la presencia de un infiltrado neutrofílico para estar presente en los tejidos de la placenta.

Más recientemente, el grupo de estudio ExtremelyLowGestationalAgeNewborn (ELGAN) calificó la gravedad de la inflamación de cada membrana y considera que CAH está presente cuando hay más de 20 neutrófilos en 20 campos del corion o la presencia de numerosos focos grandes o confluentes de neutrófilos o necrosis del amnios³.

La corioamnionitis histológica es el conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto, existe relación directa entre CAH y resultados neonatales adversos¹⁵.

La CAH se asocia en forma estadísticamente significativa a APP y sepsis clínica temprana. La CAH con compromiso fetal en la placenta se asocia en forma estadísticamente significativa a broncodisplasia pulmonar y enterocolitis necrotizante¹⁵.

Tasas de fiebre intraparto y corioamnionitis materna se informan de 3 a 10% en recién nacidos a término. La tasa de ataque para la sepsis neonatal en los recién nacidos prematuros y a término de madres con CA se reportó de 1 a 3% cuando las madres son tratadas con antibióticos intraparto y hasta 5 a 8% sin tratamiento.

Con el uso agresivo de la profilaxis antibiótica intraparto para la colonización por estreptococos del grupo B (SGB) y tratamiento de la CA, las tasas de todas las causas de infección neonatal de inicio temprano han disminuido.

Las directrices del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) 2010 y la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) recomiendan un tratamiento antibiótico presuntivo para todos los bebés mayores de 35 semanas de gestación nacidos de madres con CA⁷.

FISIOPATOLOGÍA

La introducción de microorganismos en las membranas fetales y la placenta se produce a través de cuatro vías anatómicas:

El primer mecanismo, y el más común, es la infección ascendente a través del tracto genital materno. La microbiota vaginal y entéricas a menudo están implicadas en esta vía de infección.

En segundo lugar, la inoculación iatrogénica puede ocurrir después de procedimientos invasivos como la amniocentesis. En tercer lugar, la diseminación hematógena puede ocurrir con la migración de microorganismos del torrente sanguíneo materno a través de la placenta.

En cuarto lugar, y las menos comunes, las infecciones peritoneales pueden ingresar al espacio intrauterino a través de las trompas de Falopio. Las madres con enfermedad renal o hepática crónica tienen mayor riesgo de infección por este mecanismo³.

Recientemente, se han hecho intentos para distinguir entre la afectación de la porción materna de la placenta y la inflamación que involucra las porciones materna y fetal, ya que parece haber diferencias en los resultados neonatales para los bebés con cambios inflamatorios más proximales. La inflamación que involucra la porción fetal a menudo se conoce como respuesta inflamatoria fetal (FIR) el cual corresponde a la entidad histológica llamada funisitis, la cual se considera cuando hay vasculitis fetal con neutrófilos observados en la gelatina perivascular de Wharton, es evidencia de una respuesta fetal vigorosa, y por lo tanto es considerada una forma "severa" de CA³. Sin embargo, incluso el diagnóstico patológico puede variar, dependiendo de cuánto tiempo estuvo la placenta a temperatura ambiente antes de la refrigeración, donde se tomaron muestras del tejido placentario y la habilidad del patólogo.

Las membranas corioamnióticas obtenidas de mujeres que experimentaron trabajo de parto (incluso en ausencia de cualquier corioamnionitis histológica detectable) sobreexpresaron quimiocinas específicas de neutrófilos CXCL1, CXCL2 e interleucina-8, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) y CCL20 (MIP-3 α)⁵. Esto es consistente con los informes de que las concentraciones de líquido amniótico de las quimioquinas, como IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), oncogén regulado por crecimiento (GRO- α), MIP-1 α y citoquinas como IL-1, IL-6 son más altos en mujeres en trabajo de parto espontáneo a término¹¹.

La patogenia molecular de funisitis se ha estudiado utilizando análisis de microarrays seguido de PCR cuantitativa en tiempo real de ARN obtenido de arterias y venas umbilicales microdisecadas. La expresión del ARNm de IL-8 es más alta en la vena umbilical que en la arteria umbilical. Además, existen diferencias sustanciales en los genes expresados por las paredes de la arteria y la vena umbilicales. El patrón de expresión génica sugiere que la pared de la vena umbilical es más propensa a una respuesta proinflamatoria que las arterias umbilicales. Esto explica por qué la vena umbilical es el primer vaso que muestra cambios inflamatorios, y la presencia de arteritis es evidencia de un proceso inflamatorio fetal más avanzado. De hecho, las concentraciones plasmáticas de IL-6 en el cordón umbilical y la frecuencia de complicaciones neonatales son más altas en casos con arteritis del cordón umbilical que en aquellas con flebitis solamente¹¹.

Los neutrófilos en la corioamnionitis aguda son de origen materno. La hibridación fluorescente in situ (FISH) con sondas para cromosomas X e Y realizadas en portaobjetos de citosina de placentas de fetos masculinos mostró que aproximadamente el 90% de los neutrófilos derivados de las membranas eran de origen materno. Posteriormente, FISH combinado con inmunohistoquímica para CD45 (para identificar leucocitos) demostró que las células teñidas para CD45 en las membranas corioamnióticas eran de origen materno. Por el contrario, la inflamación del cordón umbilical y de los vasos coriónicos en la placa coriónica de la placenta es de origen fetal. En cuanto al origen de los leucocitos en el líquido amniótico en los casos de inflamación intraamniótica, el único estudio reportado hasta la fecha en casos de corioamnionitis clínica con membranas intactas sugirió que el 99% de los neutrófilos son de origen fetal¹¹.

Clasificación histológica y estadificación de la corioamnionitis aguda

El sistema de clasificación y estadificación para describir la gravedad de la corioamnionitis aguda más utilizado es el recomendado por el Comité de Nosología de Infección de Líquidos Amnióticos de la Sección Perinatal de la Sociedad de Patología Pediátrica e informado por Redline et al. en 2003.

Redline et al. Clasificó las lesiones inflamatorias agudas de la placenta en dos categorías: "respuesta inflamatoria materna" y "respuesta inflamatoria fetal"¹².

El término etapa se refiere a la progresión del proceso en función de las regiones anatómicas infiltradas por neutrófilos; el término grado se refiere a la intensidad de la inflamación aguda del proceso en un sitio particular¹⁶.

En el contexto de una respuesta inflamatoria materna, una lesión en estadio 1 se caracteriza por la presencia de neutrófilos en el corion o espacio subcoriónico; la etapa 2 se refiere a la infiltración neutrofílica del tejido conectivo coriónico y / o amnios o la placa coriónica; y la etapa 3 es corioamnionitisnecrosante con necrosis epitelial.

Grado 1 (leve a moderado) se refiere a grupos individuales o pequeños de neutrófilos maternos, que infiltran difusamente el corion, la placa coriónica, la fibrina subcoriónica o el amnios.

Grado 2 (grave) consiste en la presencia de tres o más microabscesos coriónicos, que se definen como la confluencia de neutrófilos que miden al menos 10 × 20 células. Los microabscesos se localizan típicamente entre el corion y la decidua, y / o debajo de la placa coriónica¹².

El Grado 2 también se aplica en presencia de una banda continua de neutrófilos confluentes en el corion de más de 10 células de ancho, ocupando más de la mitad de la fibrina subcoriónica, o una revolución del rollo de membrana.

La estadificación y la clasificación también son aplicables a la respuesta inflamatoria fetal. La estadificación (que se refiere a la ubicación de la infiltración de neutrófilos) es más importante y reproducible que la clasificación en la evaluación de la gravedad del proceso inflamatorio. Por ejemplo, la participación del amnios (amnionitis) se asocia con una inflamación fetal e intraamniótica más intensa, medida por la concentración de citocinas, que la afectación del corion sólo¹³.

Las tasas de funisitis y cultivo de líquido amniótico positivo para microorganismos, así como la cuantificación de PCR del cordón umbilical, la concentración de metaloproteinasa de la matriz (MMP-8) y el recuento de leucocitos en el líquido amniótico son más altos cuando el proceso inflamatorio de las membranas implica amnios y corion que cuando la infiltración de neutrófilos se restringe al corion o decidua¹³.

Diagnóstico

La corioamnionitis puede diagnosticarse de acuerdo a los criterios clínicos o histológicos¹⁷.

Se puede hacer un diagnóstico presuntivo de corioamnionitis en mujeres con:

- Fiebre - ≥ 39.0 ° C o 38.0 ° C a 38.9 ° C en dos ocasiones con 30 minutos de diferencia, sin otra fuente clara más una o más de las siguientes.

- Frecuencia cardíaca fetal inicial > 160 latidos / min durante ≥10 minutos, sin incluir aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad.
- Conteo de glóbulos blancos maternos > 15,000 / mm³ en ausencia de corticosteroides e idealmente mostrando un desplazamiento a la izquierda (bandemia).
- Fluido de apariencia purulenta procedente del orificio cervical que se visualiza mediante el examen con espéculo.

Los criterios del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano restaron importancia al uso de la taquicardia materna (frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto) y la sensibilidad del fondo para el diagnóstico clínico, que se había utilizado en el pasado²².

Los organismos se pueden aislar mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los cultivos placentarios pueden ser negativos incluso en presencia de inflamación histológica evidente. Un estudio encontró que solo el 4.6% de los cultivos placentarios revelaron un microorganismo cuando se realizó un cultivo para indicaciones de parto prematuro, ruptura prolongada de membranas, sospecha de infección o muerte fetal⁴.

A pesar de que la amniocentesis con cultivo de líquido amniótico es ideal para aislar bacterias, y es el estándar de referencia para el diagnóstico, esta prueba está asociada con un retraso de al menos 48 h para cultivos, sin evidencia de valor predictivo para posibles resultados maternos y neonatales. También hay la falta de ensayos de buena calidad para demostrar que este enfoque reduce la morbilidad materna o neonatal. Hubo una fuerte asociación entre los resultados positivos del cultivo de la cavidad amniótica y sepsis clínica de inicio temprano; sin embargo, no existe evidencia suficiente para justificar la recomendación de rutina de la amniocentesis con fines de diagnóstico¹⁷.

La evidencia que apoya el uso de hemocultivos para el diagnóstico de corioamnionitis también es limitada. Parece que el uso rutinario de hemocultivos maternos rara vez proporciona información que justifique un cambio en la gestión clínica cuando los pacientes son tratados de acuerdo con un protocolo antibiótico específico¹⁸.

Varios posibles biomarcadores para diagnóstico de corioamnionitis se han identificado, incluida la interleucina-6, interleucina-8, proteína C-reactiva, metaloproteinasas-8 de matriz, ferritina y fosfatasa alcalina placentaria, la efectividad de estos biomarcadores no han sido confirmada en ensayos clínicos. Otros biomarcadores, como la fibronectina fetal, relaxina, complejo trombina-antitrombina y proteasas salivales, también se han investigado, pero parecen ser más específicos en la predicción de RPM que de corioamnionitis¹⁷.

Marcadores de proteínas, incluidos los neutrófilos defensina-1, defensina-2, calgranulina-A y calgranulina-C, han sido asociadas con inflamación en el líquido amniótico y placenta. Estos se han correlacionado con las etapas de histología corioamnionitis, grados de coriodecidualitis y amnionitis²¹. Además, se han asociado con un aumento del riesgo de sepsis neonatal.

La medición de la proteína C-reactiva (PCR) en el suero materno no forma parte de la evaluación diagnóstica. Los metanálisis concluyeron que un nivel elevado de PCR materna no parecía ser útil para el diagnóstico precoz de corioamnionitis o para predecir la sepsis neonatal, pero era moderadamente predictivo de corioamnionitis histológica²³.

Actualmente, proteómica es una técnica de investigación, y no se usa en la práctica clínica; sin embargo, el desarrollo futuro de estas tecnologías y de otras pruebas de diagnóstico podrían ser importantes para determinar pacientes con alto riesgo de resultados adversos por sospecha de infección intraamniótica y corioamnionitis²⁰.

Los criterios clínicos ya mencionados más uno o más de los siguientes hallazgos de laboratorio, nos ayudan a confirmar el diagnóstico:

- Tinción de Gram positiva del líquido amniótico es sospecho de infección al menos la presencia de 6 leucocitos por campo.
- Bajo nivel de glucosa en el líquido amniótico, el valor de corte es <15mg/dL y tiene una sensibilidad 85% y especificidad de 87%.
- Cultivo de líquido amniótico positivo; sigue siendo el "estándar de oro" y la prueba más específica para la documentación de corioamnionitis, pero está limitado por el hecho de que puede llevar días obtener resultados definitivos¹.
- Conteo alto de glóbulos blancos en líquido amniótico en ausencia de sangrado traumático al obtener la muestra, se considera anormal a > 30 células / mm³ con una sensibilidad 64% y especificidad 95%
- La actividad de la esterasa de los leucocitos puede evaluarse con una tira reactiva utilizada en orina, un resultado anormal es traza o mayor). La sensibilidad oscila entre 85 y 91%; la especificidad varía de 95 a 100%.
- Evidencia histopatológica de infección o inflamación, o ambos, en la placenta, las membranas fetales o los vasos del cordón umbilical (funisitis). La histopatología se obtiene después del parto²⁴.

En pacientes con trabajo de parto prematuro, el resultado combinado de tinción de Gram: positiva, esterasa leucocitaria: positiva, concentración baja de glucosa y leucocitosis tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 80 % para predecir resultados positivos del cultivo de líquido amniótico. Sin embargo, dado que la prevalencia de corioamnionitis es relativamente baja (aproximadamente 10

%), esta combinación de pruebas tiene una tasa de falsos positivos del 67 %; por lo tanto, el clínico debe tener precaución al actuar antes de obtener los resultados del cultivo, particularmente cuando la intervención involucra la entrega de un feto inmaduro²⁴.

En resumen, debido a la falta de pruebas específicas y sensibles que son seguros tanto para la madre como para el feto, el diagnóstico de corioamnionitis se basa predominantemente en signos clínicos y síntomas. Aunque la amniocentesis es la herramienta más sensible para cultivar patógenos, su uso de rutina no es recomendable²⁰.

TRATAMIENTO

Las mujeres con corioamnionitis deben recibir terapia antimicrobiana, está proporciona concentraciones bactericidas de antibióticos para el feto, las membranas y el líquido amniótico entre media hora y una hora después de la infusión, pero es importante la extracción de los productos de la concepción infectados. La falta de eficacia de los antibióticos solos puede deberse a que las bacterias del líquido amniótico pueden formar biopelículas, que son resistentes al tratamiento con antibióticos.

En mujeres que reciben antibióticos, no hay evidencia de que la duración del parto se correlacione con el resultado neonatal adverso; por lo tanto, el parto por cesárea debe reservarse para indicaciones obstétricas estándar. La cesárea en presencia de corioamnionitis aumenta el riesgo de infección de la herida, endometritis y trombosis venosa²⁵.

El inicio temprano de la terapia con antibióticos puede reducir la frecuencia y la gravedad de la infección neonatal²⁶. Régimen intraparto: la administración de antibióticos parenterales de amplio espectro con cobertura para aerobios productores de betalactamasas y anaerobios es la terapia preferida tanto para la corioamnionitis como para la endometritis posparto.

- Ampicilina 2 g por vía intravenosa cada seis horas
- Gentamicina 5 mg / kg una vez al día Una sola dosis diaria de gentamicina es igual o más efectiva y más conveniente que la dosificación tres veces al día y segura cuando se usa intraparto o posparto. No produce niveles tóxicos en la madre (un pico de 18.2 microg / mL y <2 microg / mL en 10 horas) y da como resultado niveles séricos fetales apropiados (pico de 6.9 microg / mL); los niveles fetales son más bajos con la dosificación estándar (1.5 mg / kg cada ocho horas: nivel fetal 2.9 microg / mL)²⁷.

Regímenes alternativos incluyen:

- Ampicilina 2 g cada seis horas más gentamicina 1,5 mg / kg cada ocho horas para pacientes con función renal normal.
- Ampicilina-sulbactam 3 g cada seis horas.
- Ticarcilina-clavulanato 3.1 g cada cuatro horas.
- Cefoxitina 2 g cada 8 horas.
- Cefotetan 2 g cada 12 horas.
- Piperacilina-tazobactam 3.375 g cada 6 horas o 4.5 g cada 8 horas.
- Ertapenem 1 g cada 24 horas.

Existen pocos ensayos comparativos buenos de regímenes antibióticos en los que basar las recomendaciones de tratamiento.

Regímenes posparto: la duración óptima de la terapia con antibióticos después del parto no se ha determinado de manera concluyente.

El parto vaginal, el autor administra una dosis adicional de antibióticos, pero cree que discontinuar los antibióticos es una alternativa razonable, dada la baja calidad de la evidencia disponible.

El parto por cesárea, en mujeres con corioamnionitis, se debe agregar la cobertura anaeróbica al régimen utilizado para el parto vaginal porque los anaerobios juegan un papel importante en las complicaciones asociadas con la endometritis poscesárea. La adición de cobertura anaeróbica ha reducido las tasas de fracaso de la endometritis poscesárea. Nuestra preferencia es²⁸:

- Ampicilina 2 g cada seis horas más gentamicina 5.0 mg / kg una vez al día más clindamicina 900 mg o metronidazol 500 mg.

El autor administra dosis adicionales del régimen de antibióticos posparto hasta que el paciente esté afebril y asintomático durante al menos 48 horas, pero cree que una dosis adicional solamente (particularmente para pacientes no obesos) es una alternativa razonable

Atención posparto: la atención posparto es una rutina, ya que la corioamnionitis se resuelve después del parto en la mayoría de las mujeres, en particular después del parto vaginal. Las mujeres con fiebre persistente y / o dolor pélvico deben ser evaluadas para endometritis posparto, infección de la herida después del parto por cesárea y, en raras ocasiones, tromboflebitis pélvica séptica.

Antipiréticos: la combinación de fiebre materna y acidosis fetal confirió un 12.5 % de riesgo de encefalopatía neonatal (odds ratio [OR] 94, IC 95% 29-307) en un estudio, y cada uno de estos factores también pareció tener un efecto independiente (fiebre OR 8.1, IC 95% 3.5-18.6, acidosis neonatal OR 11.5, IC 95% 5.0-26.5)²⁹. Esta observación respalda el uso de antipiréticos en mujeres con

corioamnionitis. La reducción de la fiebre intraparto con antipiréticos también puede reducir la taquicardia fetal, evitando así la tendencia a realizar un parto por cesárea debido a un patrón anormal de frecuencia cardíaca fetal. Paracetamol es el medicamento preferido.

El equipo neonatal podría interpretar el tratamiento antimicrobiano materno en sí mismo como evidencia de posible infección materna y fetal, lo que lleva a pruebas de laboratorio neonatales adicionales y al tratamiento del lactante con agentes antimicrobianos de duración variable. Por lo tanto, un diagnóstico de "corioamnionitis" tiene serias implicaciones para el manejo del recién nacido. Las pautas desarrolladas por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), Academia Americana de Pediatría (AAP), y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Excelencia Clínica (NICE) difieren en algunos de sus detalles, pero las tres guías recomiendan tratamiento de recién nacidos de mujeres con corioamnionitis sospechada o probada. El CDC y el Comité sobre feto y recién nacido de la Academia Estadounidense de Pediatría recomiendan un hemocultivo al nacer seguido de tratamiento y análisis de laboratorio subsiguientes².

La guía del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda el hemocultivo y la determinación de PCR seguido de la iniciación de agentes antimicrobianos para cualquier recién nacido cuya madre recibió agentes antimicrobianos por infección bacteriana confirmada o sospechada, incluida la corioamnionitis³.

Las consecuencias de los tres conjuntos de pautas descritas anteriormente incluyen un aumento significativo en el número de bebés expuestos a agentes antimicrobianos en un intento de tratar casos raros de sepsis de aparición temprana, así como un aumento en la carga de trabajo para los proveedores de atención médica y costo. Además, muchos recién nacidos son tratados con agentes antimicrobianos durante períodos prolongados a pesar de los resultados negativos del hemocultivo. Dado que la administración de agentes antimicrobianos a menudo va acompañada de la admisión a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los recién nacidos también están expuestos al entorno de UCIN, donde existe un mayor riesgo de contraer infecciones con bacterias resistentes a múltiples fármacos. Los RN en las UCIN también están separados de sus familias, lo que puede tener consecuencias para el apego madre-hijo y la lactancia materna exitosa. Los agentes antimicrobianos también alteran la microbiota intestinal. Las implicaciones generales son aún más preocupantes considerando que la probabilidad de una etiología infecciosa es pequeña².

Complicaciones en el recién nacido

En particular, la corioamnionitis clínica se asocia con morbilidad infecciosa neonatal incluida la sepsis de inicio temprana¹⁹.

Los efectos adversos de la infección intraamniótica: los resultados adversos fetales / neonatales incluyen muerte perinatal, asfixia, sepsis neonatal de inicio temprano, choque séptico, neumonía, meningitis, hemorragia intraventricular, daño a la sustancia blanca cerebral y discapacidad a largo plazo, incluida la parálisis cerebral, así como la morbilidad relacionada con el nacimiento prematuro⁴. En general, la corioamnionitis se asocia hasta con el 40% de los casos de sepsis neonatal de inicio temprano³¹. Los bebés prematuros parecen tener una tasa más alta de complicaciones a corto plazo, que los bebés a término; en un estudio la muerte perinatal se reportó 25% en RNPT y 6% en RNT, sepsis neonatal (28 contra 6%), neumonía (20 contra 3%) y dificultad respiratoria (62 contra 35%)³⁰.

El término síndrome inflamatorio fetal sistémico (también conocido como síndrome de respuesta inflamatoria fetal) se refiere a la respuesta inmune fetal a la infección intrauterina y las posibles consecuencias de esta respuesta: trabajo de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, morbilidad neonatal grave, lesión cerebral y desarrollo de infección crónica enfermedad pulmonar en el niño³².

PREVENCIÓN: la principal estrategia para prevenir la corioamnionitis es la administración de antibióticos profilácticos a mujeres con ruptura prematura de membranas, que reduce su incidencia, prolonga la latencia y mejora los resultados neonatales.

JUSTIFICACIONES:

- CIENTÍFICA: Dado que en México se desconoce la frecuencia de sepsis neonatal temprana asociada a la presencia de infección intramniótica y más específicamente secundaria a corioamnionitis histológica, el conocer la incidencia de esta nos permitirá intervenir oportunamente en los factores de riesgo asociados a la corioamnionitis y de esta forma disminuir su frecuencia y a su vez el impacto que tiene en el recién nacido.
- ACADÉMICA: Es de vital importancia generar conocimiento científico y experiencia institucional que conlleve a elevar la calidad de los servicios de salud que la institución proporciona.
- ADMINISTRATIVA: Al conocer la relación entre la corioamnionitis histológica y sepsis neonatal temprana, al realizar intervenciones oportunas se podrá disminuir la utilización de antibióticos y con ello disminuir costos hospitalarios.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia de mujeres embarazadas con factores de riesgo obstétricos como parto prematuro, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis la cual se considera una de las principales causas de parto prematuro, sepsis de inicio temprano, enterocolitis necrosante y enfermedad pulmonar.

La corioamnionitis juega un papel causal no solo en la inducción del trabajo de parto, sino también en la producción del síndrome de respuesta inflamatoria fetal que también se considera causa de morbilidad aguda y de secuelas a largo plazo en el lactante.

En el INPer se desconoce la asociación del grado de corioamnionitis histológica y la frecuencia de la sepsis neonatal temprana, por lo tanto, este proyecto pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación.

¿El grado de severidad histológica de la corioamnionitis es directamente proporcional con el incremento de la frecuencia sepsis neonatal temprana?

HIPÓTESIS

Existe una asociación directamente proporcional entre el grado de severidad de la corioamnionitis histológica y el desarrollo de la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el grado de severidad histológica de corioamnionitis con la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Determinar la incidencia de sepsis temprana en hijos de madres con corioamnionitis histológica.
- Identificación del tipo de microorganismos causales de la corioamnionitis histológica.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional analítico longitudinal

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de Cohorte retrospectiva

UNIVERSO DE TRABAJO

La población está constituida por el binomio en los cuales hubo reporte de corioamnionitis histológica.

Periodo de estudio: Enero a Diciembre del 2017.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- Variable independiente:
 - Grado de severidad de la corioamnionitis histológica.
 - Estadio 1 o Subcorioamnionitis: inflamación aguda de las membranas corioamnióticas, en la que la infiltración neutrofílica se limita al corion.
 - Estadio 2 o Moderada: migración de neutrófilos en el tejido conectivo amniótico.
 - Estadio 3 o Severa: Existe necrosis epitelial del amnios y presencia de > 3 microabscesos.
 - Respuesta fetal
 - Respuesta materna
- Variable dependiente:

-Frecuencia de la sepsis neonatal

- Variables de control:

- Ruptura prematura de membranas > 18h
- Parto pretérmino
- Cervicovaginitis (microorganismo aislado)
- Pielonefritis (microorganismo aislado)

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Criterios de inclusión:

- Embarazadas con diagnóstico histológico de corioamnionitis
- Resolución del embarazo en el INPer

- Criterios de no inclusión:

- Pacientes sin acceso a expediente clínico

- Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente clínico incompleto

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRABAJO

- La tesis se realizó con la cooperación de los servicios de infectología, patología, laboratorio de inmunología y archivo clínico del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2017.
- Se solicitó al servicio de patología la base de datos donde se registran los reportes histológicos de las placentas y al laboratorio de inmunología la base de datos de los microorganismos identificados por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de punto final múltiple.
- Se revisaron los expedientes clínicos electrónicos y se registraron en la base de datos diseñada para el proyecto de investigación.
- Posteriormente se sometieron a análisis estadísticos.
- Finalmente se realizaron la discusión, conclusiones y recomendaciones.

IMPLICACIONES ÉTICAS

La información para esta tesis se obtuvo del expediente clínico electrónico y de la base de datos del laboratorio de inmunología y patología, no involucra intervenciones.

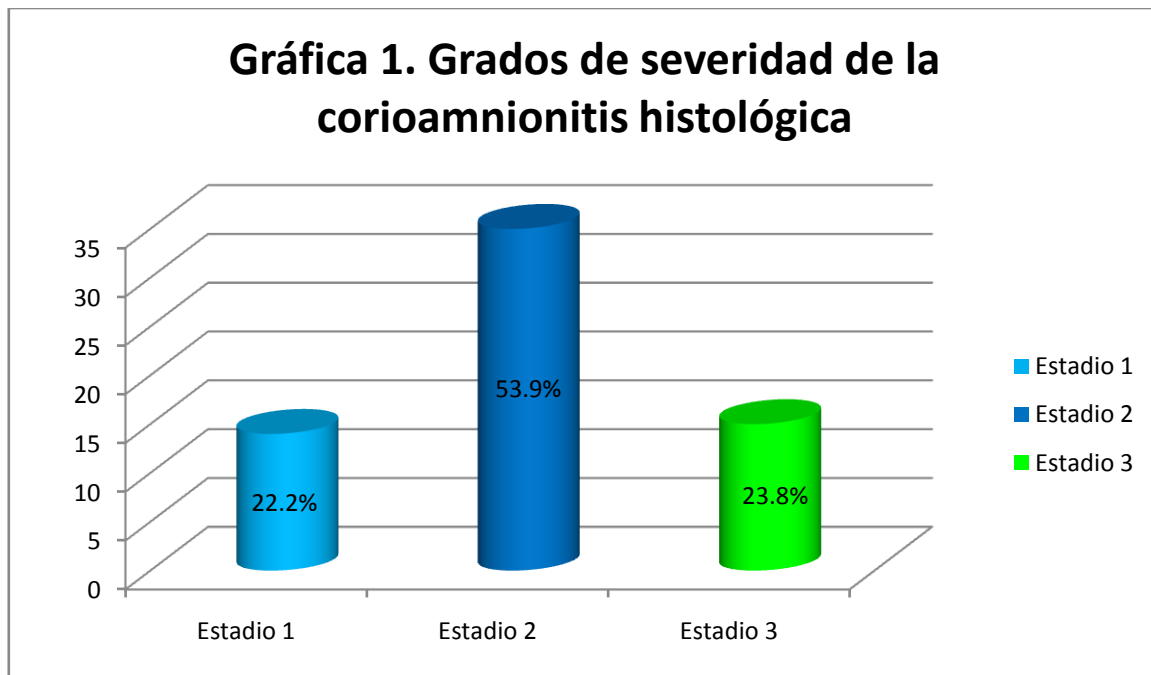
Fueron contempladas para la realización de este estudio las siguientes normas:

- NOM 004-SSA-I del expediente clínico
- Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993, Ginebra, Suiza

La implicación ética que tiene el trabajo es la confidencialidad de los pacientes, la cual se respetó.

RESULTADOS

Este estudio está integrado por 63 pacientes con un promedio de edad de 27.2 años, en las cuales se identificó corioamnionitis histológica; de acuerdo a la estadificación predominó el estadio 2 en el 53.9% (n=34), seguido por el estadio 3 con 23.8% (n=15) y en estadio 1 el 22.2% (n=14). En el 6.3% (n=4) se encontró respuesta fetal y en el 3.1% (n=2) respuesta materna.



De las cuales únicamente el 22.2% (n=14) presentaron CAC definida por la presencia de 2 criterios clínicos y 1 paraclínico. De los criterios clínicos más frecuentes fueron la secreción vaginal en el 17.4% (n=11) y la fiebre en el 7.9% (n=5) pacientes, de los paraclínicos la leucocitosis materna > 10 000/mm³ se identificó en el 57.1% (n=36).

Las patologías maternas más prevalentes fueron el parto pretérmino en el 60.3% (n=38) y la ruptura prematura de membranas en el 11.1% (n=7). El 55.5% (n=35) finalizó el embarazo mediante parto de los cuales 3 (8.5%) fueron partos instrumentados y el 36.5% (n=23) terminó en cesárea. El 7.9% (n=5) fueron abortos.

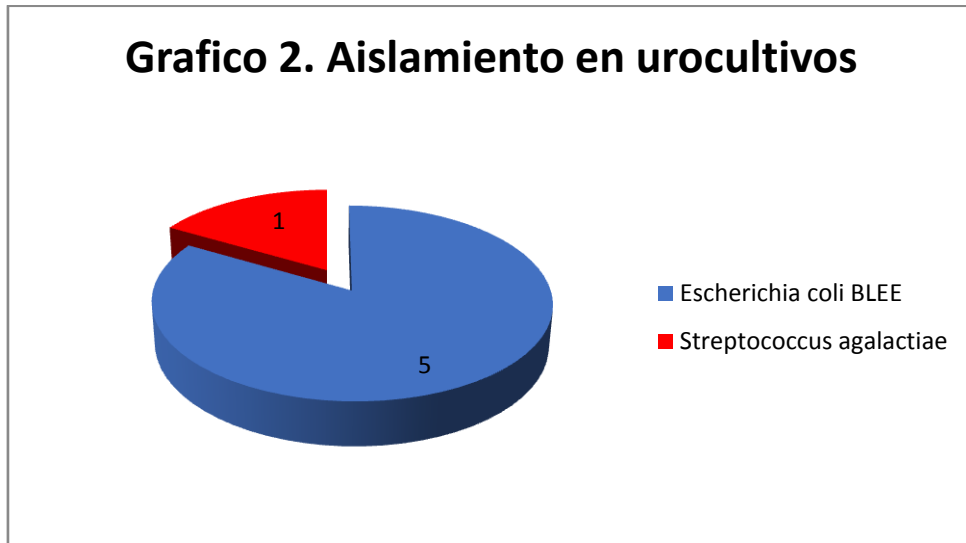
Dentro de las comorbilidades identificadas en este grupo de mujeres se describen con mayor frecuencia las de tipo obstétrico, no obstante se identificaron otras reportándose un caso de cada una de ellas; como se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1. Comorbilidades durante el embarazo

Patologías asociadas	Número de pacientes	Porcentaje
Preeclampsia con datos de severidad	5	7.9%
Incompetencia ístmico-cervical	5	7.9%
Obesidad	4	6.3%
Adolescentes	4	6.3%
Hipotiroidismo	3	6.3%
Hipotiroidismo subclínico	3	4.7%
Condilomatosisvulvar	3	4.7%
Hipertensión arterial sistémica	2	3.1%
Oligohidramnios	2	3.1%
Miomatosis uterina	2	3.1%
Pérdida gestacional recurrente	2	3.1%
Trombocitopenia idiopática	1	1.5%
Resistencia a la insulina	1	1.5%
Diabetes gestacional	1	1.5%
Adicción a cocaína	1	1.5%
Esclerosis múltiple	1	1.5%
Sx de Hellp	1	1.5%
Desprendimiento de placenta normoinserta	1	1.5%
Anemia hemolítica autoinmune	1	1.5%
Vitíligo	1	1.5%
Mielitis transversa	1	1.5%
Artritis reumatoide	1	1.5%
Asma	1	1.5%
Endometrioma	1	1.5%
Sx de transfusión feto-feto	1	1.5%
Transtorno oposicionista desafiante	1	1.5%
Ninguna	23	36.5%

De las 5 pacientes que presentaron incompetencia ístmico-cervical al 100% se le realizó cerclaje cervical y en 1 se identificó *E. coli* en urocultivo y en otra *G.vaginalis* en cultivo cervicovaginal.

En 6 pacientes se identificó pielonefritis y los microorganismos aislados fueron *Escherichia coli BLEE* en 5 y *Streptococcus agalactiae* en 1.



Los microorganismos aislados en cultivo cervicovaginales fueron *Gardnerella vaginalis* en 8 pacientes, *Streptococcus agalactiae* en 1 y *Ureaplasma urealyticum* en 12.

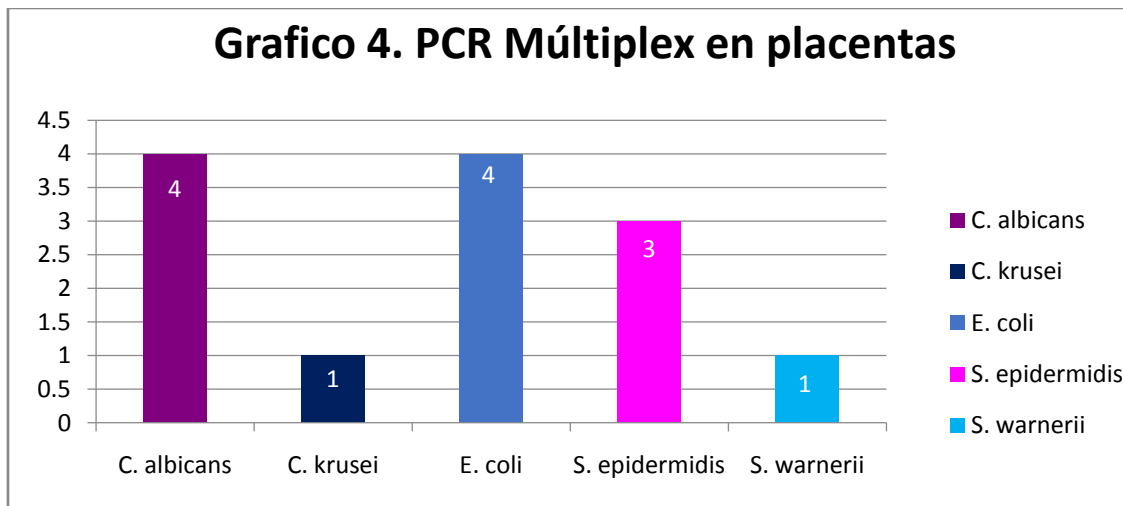
La Candidiasis vaginal se reportó en 14 pacientes con identificación de *Cándida glabrata*, *Cándida albicans* y *Cándida parapsilosis* con una frecuencia de 6, 7 y 1 respectivamente.



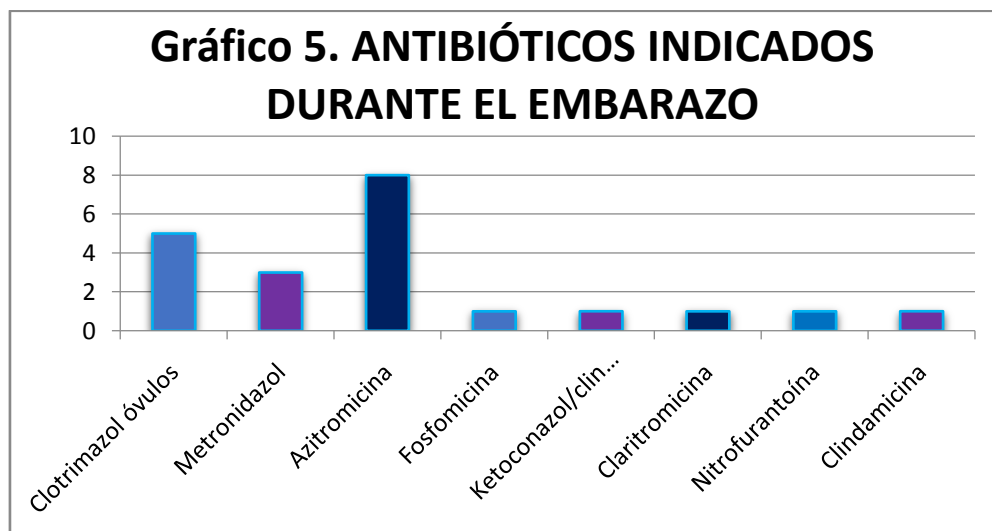
De las 63 pacientes con diagnóstico de corioamnionitis histológica, se identificaron los microorganismos asociados en el 58.7% (n=37).

Dentro de los que se reportan *Ureaplasma urealyticum* en 12 pacientes, *G. vaginalis* en 8, *C. albicans* en 7, *C. glabrata* en 6, *E. coli* en 5, *S. agalactiae* en 2, *C. parapsilosis* en 1 y *S. pyogenes* en 1.

De las 63 placentas con diagnóstico de corioamnionitis histológica, a todas se les realizó PCR múltiplex y en 13 se logró identificar los siguientes microorganismos:

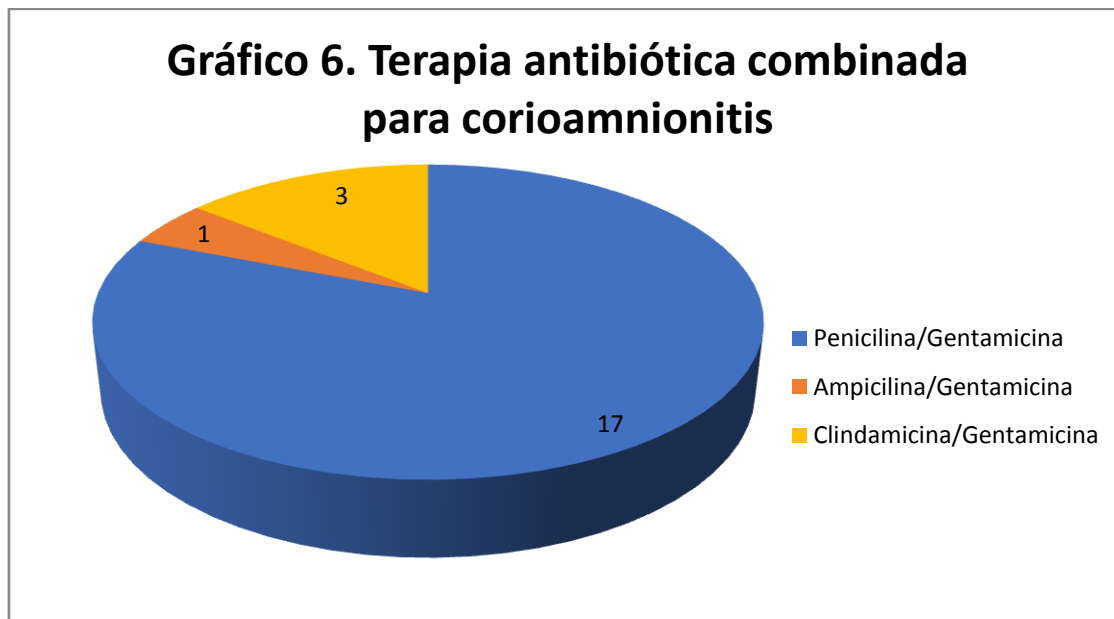


El 26.9% (n=17) de las mujeres recibieron antibióticos durante el embarazo. Los antibióticos más indicados fueron los macrólidos en un 14.2% (n=9), el resto se puede observar en el siguiente gráfico.

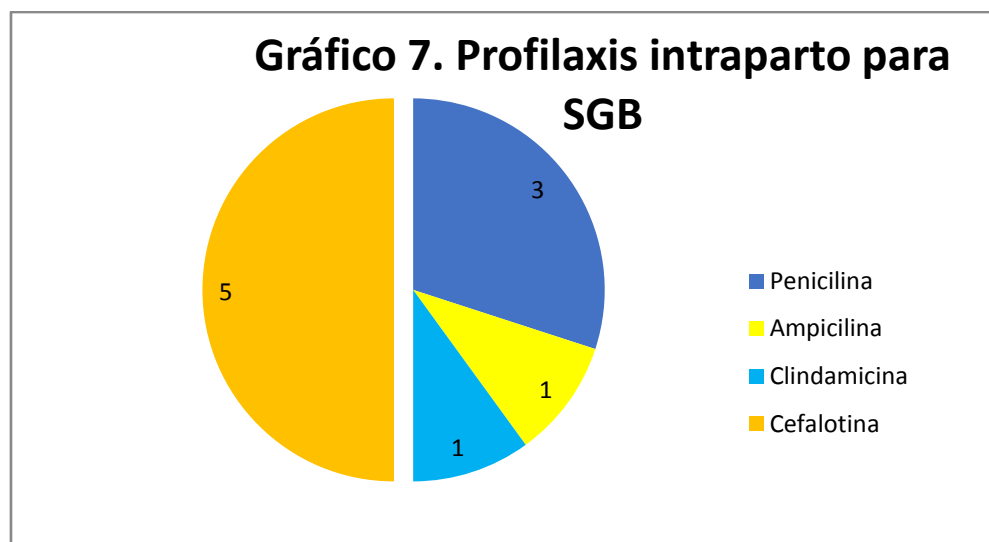


Se administraron antibióticos a 35 de las pacientes de las cuales 21 recibieron tratamiento por sospecha de corioamnionitis clínica, 10 recibieron profilaxis intraparto para SGB, 2 recibieron tratamiento por RPM y finalmente 2 por sospecha de IVU sin aislamiento en urocultivo.

La terapia antibiótica combinada para corioamnionitis se realizó con los siguientes esquemas:



Los fármacos administrados como profilaxis intraparto para *S. agalactiae* (SGB) se pueden observar en el siguiente gráfico.



Para la RPM la combinación usada en las 2 pacientes fue Ampicilina/Eritromicina y para las 2 pacientes con IVU en 1 se indicó nitrofurantoína y en otra gentamicina.

El grupo de neonatos hijos de madres con corioamionitis histológica, un 38% (n=24) fueron del género femenino, masculino 55.5% (n=35) e indefinido por haber sido producto de abortos 6.3% (n=4).

De acuerdo a la edad gestacional por Capurro o Ballard se determinó el nacimiento de recién nacidos pretérmino en el 60.3% (n=38), de término del 31.7% (n=20). El promedio de peso al nacer fue de 1822.53 gr ± 1126.29.

El Apgar al minuto se reporta en la siguiente tabla.

Tabla 2. Descripción del Apgar de acuerdo a edad gestacional

EDAD GESTACIONAL	RNPT	RNT
>7-10 Condición satisfactoria	11	18
4-6 Depresión leve	7	2
< 3 Depresión grave	25	0

Las variables clínicas utilizadas para el diagnóstico de sepsis fueron la temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, en la siguiente tabla se muestra el porcentaje de recién nacidos que presentó alteraciones en alguno de estos parámetros.

VARIABLES	PACIENTES	PORCENTAJE
T° normal	42	91.3%
Fiebre	2	4.3%
FC normal	45	97.8%
Bradicardia	1	2.1%
FR normal	41	89.1%
Bradipnea	5	10.8%

No identificamos a ningún recién nacido que presentara taquipnea, taquicardia e hipotermia.

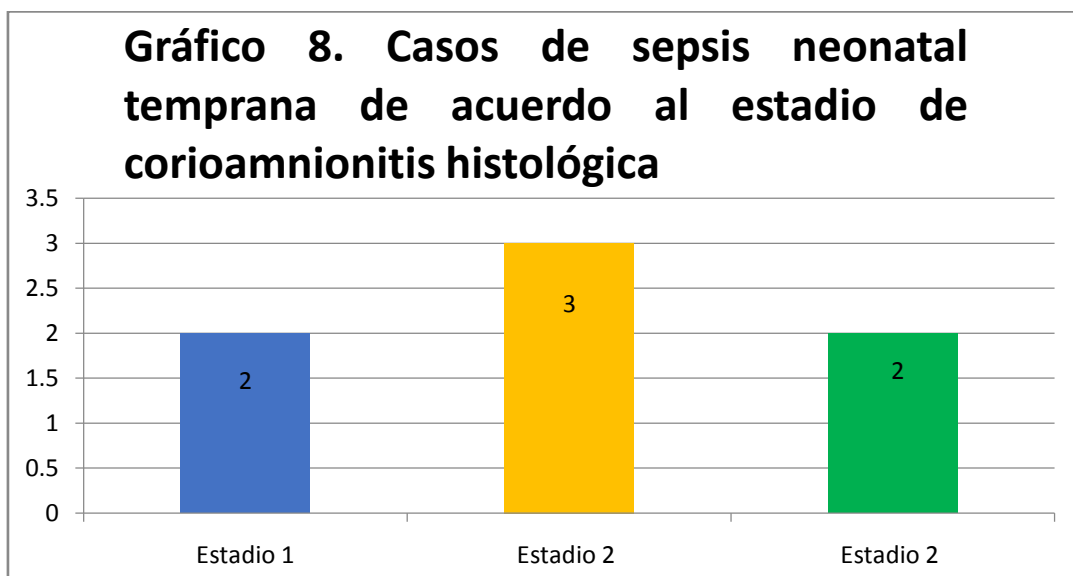
A nivel paraclínico se realizó biometría hemática al 61.9% (n=39) de los RN y sólo el 20.5% (n=8) presentó leucocitosis.

De los recién nacidos prematuros 5 presentaron una proteína C reactiva alterada >10mg/L.

El uso de accesos vasculares fue necesario en el 15.8% (n=10) de los recién nacidos. Al nacer se realizaron hemocultivos al 74.6% (n=45); sin embargo sin aislamiento microbiológico.

La sepsis neonatal temprana se diagnosticó en 7 de los RN hijos de madre con corioamnionitis histológica, de los cuales 3 tuvieron leucocitosis y PCR alterada en sólo 4. El género más afectado fue el femenino con 4 pacientes y 3 masculinos.

De acuerdo a la estadificación de la corioamnionitis histológica y su relación con la sepsis neonatal temprana, se observó que hubo 7 casos de sepsis neonatal temprana cuya distribución se reporta en el siguiente gráfico.



Ninguno presentó respuesta materna y sólo 1 presentó cambios histológicos de respuesta fetal.

Los RN con sepsis neonatal temprana, se observó en 7 de los hijos de madres con corioamnionitis histológica y en 6 hijos de las madres corioamnionitis clínica, de estos 6 se asociaron a RPM y los 7 se obtuvieron por parto. El promedio de edad gestacional fue de 32 SDG \pm 3.62.

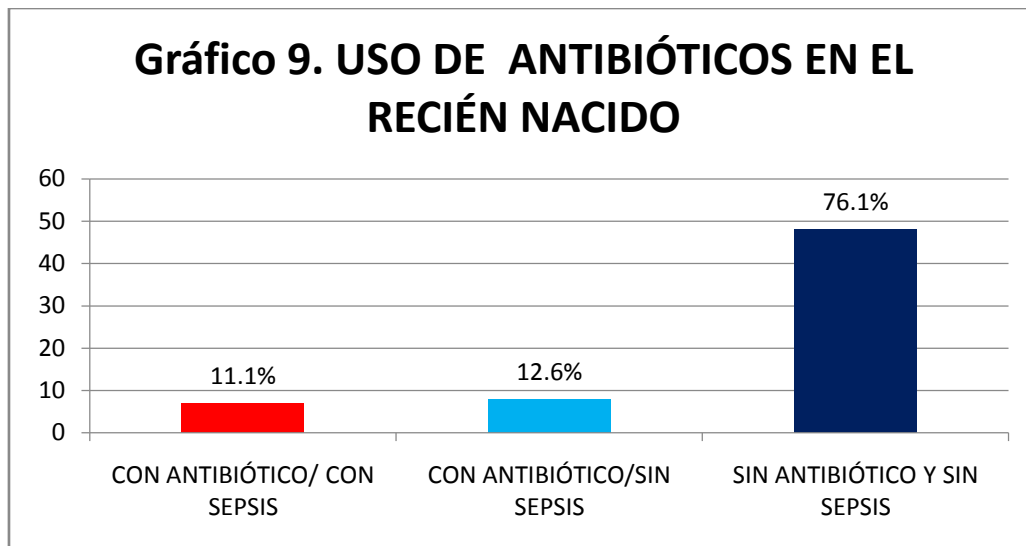
La reacción en cadena de la polimerasa múltiple fue negativa en los 7 bloques de placenta de las madres con corioamnionitis histológica, cuyos hijos presentaron sepsis neonatal.

Todas las madres de estos recién nacidos recibieron tratamiento antibiótico previo a la interrupción del embarazo, sólo 2 tuvieron aislamiento microbiológico en cultivo cervicovaginal durante la gestación y los microorganismos aislados en estos cultivos fueron *C. albicans* y *G. vaginalis*.

La incidencia de sepsis neonatal temprana fue de 11.1 casos por cada 100 madres con corioamnionitis histológica.

Se indicó tratamiento antibiótico a 15 de los recién nacidos y la combinación de fármacos usada fue ampicilina/amikacina, de los cuales sólo 7 cumplieron con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Del total de niños estudiados en la siguiente figura se muestran la distribución del uso de antibióticos.



DISCUSIÓN

El análisis de los resultados de este estudio corrobora el carácter subclínico de la corioamnionitis, ya que de las 63 pacientes a las que se les diagnosticó corioamnionitis histológica sólo el 22.2% presentaron corioamnionitis clínica.

La incidencia de corioamnionitis histológica sin cuadro clínico es mucho más común en embarazos pretérmino, en esta investigación los factores de riesgo relacionados a esta entidad fueron el parto pretérmino en el 60.3% y la ruptura prematura de membranas en el 11.1%.

La corioamnionitis histológica de acuerdo a la estadificación en este estudio predominó el estadio 2 en el 53.9%, seguido por un 23.8% en estadio 3 y finalmente en estadio 1 el 22.2%. En el 6.3% se encontró respuesta fetal y en el 3.1% respuesta materna. Sin embargo no hay estudios suficientes donde se estadifique los grados de la corioamnionitis histológica para poder realizar una comparación con lo encontrado en esta investigación.

El 7.9% de las pacientes presentó incompetencia ístmico-cervical y a su vez ameritaron cerclaje cervical, en las pacientes con estas características se ha descrito la presencia de *Candida albicans*; sin embargo en estas pacientes los microorganismos que se identificaron fueron *E. coli* y *G. vaginalis*.

Dentro de los microorganismos que podemos asociar a la etiología de la corioamnionitis en nuestras pacientes el más frecuente fue *Ureaplasma urealyticum*; el cual se reporta también con mayor frecuencia.

En los bloques de placenta a los que se les realizó reacción en cadena de la polimerasa múltiple, los microorganismos identificados fueron *E. coli*, *C. albicans*, *C. krusei* y *Staphylococcus coagulans* negativos como (*S. epidermidis* y *S. warnerii*) los cuales en estos casos en particular fueron considerados como contaminantes, no como agentes patógenos, dado que no se han descrito como agentes etiológicos de la corioamnionitis.

Entre los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana se incluyen: prematuridad con edad gestacional al nacimiento menor de 31 semanas, peso menor de 1,500 g al nacimiento, asfixia perinatal, RPM de tiempo prolongado (> 18 horas), colocación de cerclaje cervical, dificultad para la extracción del producto, antecedente de cultivo vaginal positivo y de infección de vías urinarias materna, antecedente de corioamnionitis y uso prolongado e innecesario de antibióticos. Mismas características que presentaron las madres y recién nacidos de este estudio.

En los RN, la sepsis neonatal temprana, se observó en 7 de los hijos de madres con corioamnionitis histológica y a su vez el estadio 2 fue el más frecuente con 3

pacientes; mientras que 6 de los 7 RN fueron hijos de madres con corioamnionitis clínica e histológica, por lo que el grado histológico de la corioamnionitis no es directamente proporcional a la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

El género más afectado por sepsis neonatal temprana fue el femenino con 4 y el masculino con 3, diferente a lo que se reporta en los estudios donde se considera que el género masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis.

A los RN con sepsis neonatal temprana se les realizó hemocultivo; sin embargo no se logró aislar ningún microorganismo.

Todos los recién nacidos con sepsis neonatal temprana recibieron tratamiento antibiótico combinado a base de beta-lactámicos y aminoglucósidos, tal como lo describe la literatura.

CONCLUSIONES

La corioamnionitis clínica e histológica es una entidad con factores de riesgo conocido que se dan tanto en gestaciones de término como de pretérmino y que tiene una gran asociación a la ruptura prematura de membranas. En cuanto al tratamiento siempre debe incluir antibióticos combinados dado que es un cuadro polimicrobiano, independiente a la edad gestacional se debe finalizar el embarazo.

No se puede conocer con certeza a los microorganismo etiológicos de la corioamnionitis, ya que a ninguna de las pacientes se les realizó toma de líquido amniótico, por lo que sólo pudimos asociar a los microorganismos identificados por urocultivo o cultivo cervicovaginal y por PCR múltiple en placenta como agentes etiológicos.

No se identificó una asociación entre la severidad de la corioamnionitis histológica con el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

La corioamnionitis no se relaciona a la repercusión neonatal infecciosa, pero si al incremento de la morbilidad cuya manifestación principal fue la prematurez.

RECOMENDACIONES

- 1) Identificar la corioamnionitis como causa de amenaza de parto prematuro y ruptura prematura de membranas para manejo oportuno.
- 2) Detección de procesos infecciosos del tracto genitourinario y tratamiento antibiótico dirigido de acuerdo a sensibilidad del agente etiológico.
- 3) Vigilancia estrecha a mujeres con factores de riesgo para corioamnionitis con fines de detección oportuna.
- 4) Evitar el uso de antibióticos sin justificación en hijos de madres con corioamnionitis histológica, ya que no necesariamente los RN presentarán un cuadro infeccioso como sepsis neonatal temprana, pero si podremos modificar la microbiota.
- 5) Realizar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana de acuerdo a los criterios establecidos para la edad gestacional e instaurar el tratamiento adecuado en el momento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*. 2016;137(1): 10-18.
2. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016 March ; 127(3): 426–436.
3. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: Implications for the Neonate Jessica. *Clin Perinatol*. 2015 March ; 42(1): 155–165.
4. Matsumura H, Ichiba H, Ohnishi S, Saito M, Shintaku H. Histologic Chorioamnionitis, Amniotic Fluid Interleukin 6, Krebs Von den Lungen 6, and Transforming Growth Factor β 1 for the Development of Neonatal Bronchopulmonary Dysplasia. *Japanese Clinical Medicine*. 2017; 8: 1-5.
5. Queiros da Mota V, Prodhom G, Yan P, Hohlfeld P, Greub G, Rouleau C. Correlation between placental bacterial culture results and histological chorioamnionitis: a prospective study on 376 placentas. *J Clin Pathol*. Mar; 2013 66(3):243–248.
6. Parulan SR, Tristram D. A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections. *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 491–508
7. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001502
8. Santos RP, Tristram D. A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:491e508
9. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014;133(1):30–6.
10. Jefferies Ann. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatrics & Child Health*, 2017, 22(4): 86-94.
11. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator

that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta* 2009;30:56-61

12. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:S29.
13. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta*. 2009; 30(1):56–61.
14. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2008; 53: 227–235.
15. Morales M, Cancela MJ, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1 000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rev.peru.pediatr.* 60 (3) 2007
16. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6(5):435–48
17. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011; 17 (9)
18. Locksmith GJ, Duff P. Assessment of the value of routine blood cultures in the evaluation and treatment of patients with chorioamnionitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994; 2: 111–114.
19. Sung JH, Choi SH, Oh S, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG* 2016. 1-16.
20. Su BH. Histologic chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014;55:154e5.
21. Buhimschi IA, Zambrano E, Pettker CM et al. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2008; 26-38.
22. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e95.

23. Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, et al. 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.
24. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22:281
25. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:211.
26. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, BonfillCosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD010976.
27. Locksmith GJ, Chin A, Vu T, et al. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol* 2005; 105:473.
28. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001067.
29. Impey LW, Greenwood CE, Black RS, et al. The relationship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:49.e1
30. Morales WJ, Washington SR 3rd, Lazar AJ. The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *J Perinatol* 1987; 7:105.
31. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnio - nitis. *Clin Perinatol* 2010; 37:339
32. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194.

ANEXOS:

Corioamnionitis Clínica: fiebre + 2 criterios clínicos o de laboratorio.

Sepsis neonatal: 2 criterios clínicos + leucocitosis + tratamiento antibiótico durante más de 3 días.