



ACTUALIZACIÓN EN CORIOAMNIONITIS.

Jesús Villegas Alcázar

12/05/2022

INTRODUCCIÓN

Recuerdo anatomohistológico de la placenta

La placenta posee dos componentes: a) una porción fetal, formada por el corion frondoso, y b) una porción materna, constituida por la decidua basal. En el lado fetal, la placenta está rodeada por la lámina coriónica observándose arterias y venas de grueso calibre, los vasos coriónicos, que convergen hacia el cordón umbilical. A su vez, el corion está cubierto por el amnios. La inserción del cordón umbilical suele ser excéntrica y a veces hasta marginal, siendo raro que se inserte en la membrana coriónica por fuera de la placenta (inserción velamentosa). En el lado materno, la placenta está rodeada por la decidua basal, cuya lámina decidual es la porción más íntimamente incorporada a la placenta. La decidua es de origen materno (endometrio secretor) y se encuentra adyacente al miometrio. En el curso del cuarto y quinto mes, la decidua forma varios tabiques deciduales, que sobresalen en los espacios intervellosos, pero no llegan a la lámina coriónica. Como consecuencia de la formación de estos tabiques, la placenta queda dividida en varios compartimentos o cotiledones. Dado que los tabiques deciduales no llegan a la lámina coriónica, se mantiene el contacto entre los espacios intervellosos en los diversos cotiledones. La placenta a término es discoidal, tiene un diámetro de 15 a 25 cm y aproximadamente 3 cm de espesor pesando alrededor de 500-600 gramos¹.

En resumen, la placenta se compone de tres estructuras principales: el disco placentario, las membranas corioamnióticas (incluyendo el amnios y el corion) y el cordón umbilical (*Figura 1*). En un corte transversal de la placenta,

podríamos observar la placa coriónica, las membranas corioamnióticas, el cordón umbilical y el espacio intervelloso. La placa basal de la placenta está formada por decidua y está atravesada por las arterias espirales, que llevan sangre materna al espacio intervelloso².

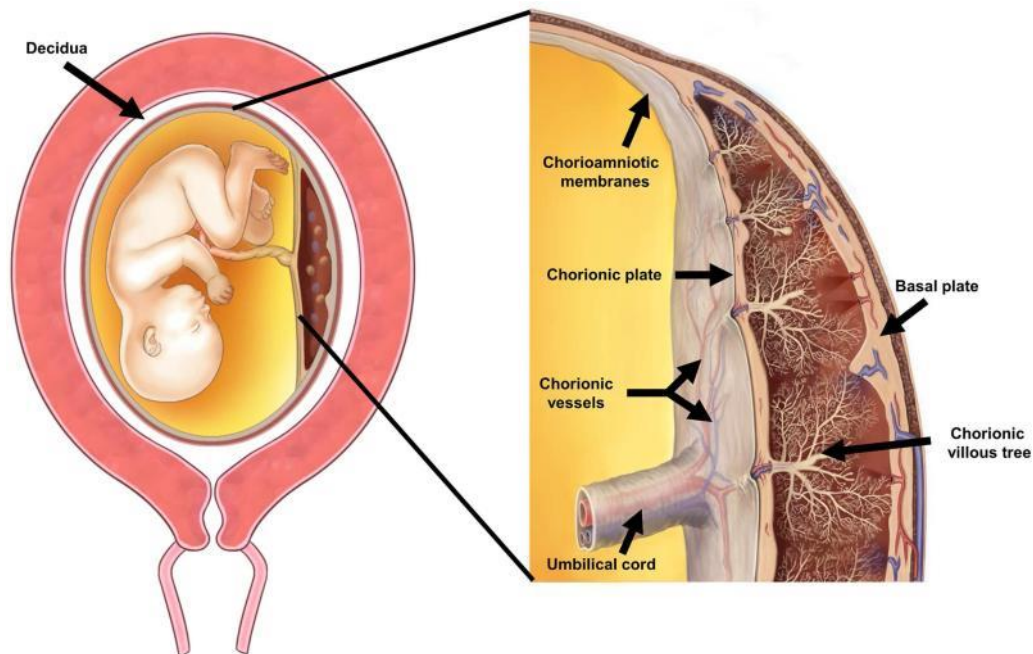


Figura 1. Anatomía del útero grávido y placenta. Modificado de Benirschke K et al. *Infectious Diseases. Pathology of the Human Placenta. Sixth ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. P.33.*

Definición

La corioamnionitis clínica o infección intraamniótica (IAI) es un trastorno caracterizado por la inflamación aguda de las membranas y la porción fetal (corion) de la placenta, generalmente debido a una infección bacteriana polimicrobiana en pacientes cuyas membranas se han roto³.

Históricamente, la infección del corion, el amnios o ambos se denominaba “corioamnionitis”. Aunque este término sigue siendo de uso común, el término “Infección intraamniótica” (IAI) también se usa comúnmente ya que la infección a menudo involucra el líquido amniótico, el feto, el cordón umbilical o la placenta además de las membranas fetales. Por otra parte, los patólogos han utilizado el término “corioamnionitis histológica” para describir la inflamación sin los hallazgos clínicos o microbiológicos típicos asociados con la infección aguda. Estos casos pueden ser el resultado de una inflamación estéril o del uso de técnicas microbiológicas insensibles.

En 2015, un panel de expertos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano recomendó el uso del término “Triple I”, refiriéndose a la infección o inflamación intrauterina o a ambas y se define por criterios diagnósticos estrictos (*Tabla 1*). Mantienen que el uso clínico del término “corioamnionitis” está desactualizado y se usa en exceso, e implica la presencia de infección. Aconsejan emplear la nueva terminología “Triple I” quedando restringido el uso de “corioamnionitis” al diagnóstico patológico⁴.

Terminología	Características y comentarios
Fiebre materna aislada (fiebre “documentada”)	La temperatura oral materna $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ ($102,2^{\circ}\text{F}$) en cualquier ocasión es “fiebre documentada”. Si la temperatura oral es $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) pero $\leq 39,0^{\circ}\text{C}$ ($102,2^{\circ}\text{F}$), repita la medición en 30 minutos; si el valor repetido también permanece $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$), es “fiebre documentada”.
Sospecha de Triple I	Fiebre sin un origen claro más cualquiera de los siguientes: ● Taquicardia fetal inicial (> 160 lpm durante 10 minutos o más, excluyendo aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad) ● Leucocitos maternos $> 15\ 000$ por mm^3 en ausencia de corticosteroides ● Líquido purulento definido del orificio cervical
Triple I Confirmado	Todo lo anterior más ● Infección comprobada por amniocentesis a través de una tinción de Gram positiva ● Glucosa baja o cultivo de líquido amniótico positivo ● Patología placentaria que revela características diagnósticas de infección

Tabla 1. Características de la fiebre materna aislada y Triple I con clasificación. Extraída y traducida de Higgins RD et al. Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3):426-436.

En concreto, cuando el proceso inflamatorio afecta al corion y al amnios, se denomina corioamnionitis aguda; si afecta al árbol veloso, se trata de una villitis aguda. Si el proceso inflamatorio involucra al cordón umbilical (vena, arteria y gelatina de Wharton), se habla de funisitis, la contrapartida histológica del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS).

Incidencia

Wood SL et al.⁵ en una revisión sistemática evaluó la incidencia global de la infección periparto materna, estimándose en un 3.9% de todas las pacientes que dieron a luz y fue la infección periparto más común. No obstante, la incidencia varía dependiendo de diversos factores, como por ejemplo, entre embarazos a término y pretérmino, siendo más frecuente en estos últimos. Por otra parte, la corioamnionitis aguda se observa con más frecuencia en las placentas de mujeres que dieron a luz después de un trabajo de parto espontáneo a término que en ausencia de trabajo de parto. Además, la corioamnionitis histológica es mayor cuanto mayor es la duración del trabajo de parto y dilatación cervical (≥ 4 cm). Se pueden invocar dos explicaciones a partir de esta observación: primero, la frecuencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica es mayor en mujeres en trabajo de parto espontáneo a término con membranas intactas que en aquellas sin trabajo de parto⁶. Alternativamente, el trabajo de parto per se es un estado inflamatorio, como lo demuestra el estudio del perfil de expresión génica de las membranas corioamnióticas⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Patogénesis

La placenta puede considerarse como la aposición o fusión de las membranas fetales/disco placentario a la mucosa uterina (decidua) para el intercambio fisiológico. La decidua es de origen materno, mientras que las membranas corioamnióticas y el árbol vellosos son de origen fetal. Así, el origen preciso del proceso inflamatorio (materno vs. fetal) puede determinarse por si los neutrófilos infiltrantes son de origen materno o fetal.

Los neutrófilos normalmente no están presentes en las membranas corioamnióticas y se cree que migran desde la decidua hacia las membranas en casos de corioamnionitis aguda. Por otro lado, los neutrófilos en la circulación materna normalmente están presentes en el espacio intervellosos. Cuando hay un gradiente quimiotáctico que atrae a los neutrófilos hacia la cavidad amniótica, los neutrófilos del espacio intervellosos migran hacia la placa coriónica de la placenta, que normalmente también carece de estas

células. Por lo tanto, la inflamación de la placa coriónica también es una respuesta inflamatoria materna. Los neutrófilos en la corioamnionitis aguda son de origen materno. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas para los cromosomas X e Y de placentas de fetos masculinos mostró que aproximadamente el 90% de los neutrófilos derivados de las membranas eran de origen materno⁸. Posteriormente, FISH combinado con inmunohistoquímica para CD45 (para identificar leucocitos) demostró que las células teñidas para CD45 en las membranas corioamnióticas eran de origen materno⁹. En cambio, la inflamación del cordón umbilical y de los vasos coriónicos de la placa coriónica de la placenta es de origen fetal¹⁰. Esta conclusión se basa en gran medida en la comprensión de la anatomía de estos tejidos, ya que los neutrófilos que invaden las paredes de la vena umbilical y las arterias deben migrar desde la circulación fetal para ingresar a las paredes de estos vasos. En cuanto al origen de los glóbulos blancos en el líquido amniótico en 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.

La inflamación de los vasos umbilicales comienza en la vena (flebitis) y es seguida por la afectación de las arterias (arteritis), luego la infiltración de neutrófilos en la gelatina de Wharton. La expresión de ARNm de IL-8 (la quimiocina de neutrófilos prototípica) es mayor en la vena umbilical que en la arteria umbilical. El patrón de expresión génica sugiere que la pared de la vena umbilical es más propensa a una respuesta proinflamatoria que las arterias umbilicales¹². Esto explica por qué la vena umbilical es el primer vaso en mostrar cambios inflamatorios, y la presencia de arteritis es evidencia de un proceso inflamatorio fetal más avanzado. De hecho, las concentraciones plasmáticas de IL-6 (una citoquina utilizada para definir la inflamación sistémica) en el cordón umbilical y la frecuencia de complicaciones neonatales son más altas en los casos con arteritis del cordón umbilical que en aquellos con flebitis solamente.

Se cree que el gradiente quimiotáctico que atrae a los neutrófilos desde la luz de los vasos umbilicales hacia la gelatina de Wharton depende de concentraciones elevadas de quimiocinas en el líquido amniótico. La gravedad

de la funisitis se correlaciona con las concentraciones de IL-6 en plasma fetal (un indicador de la gravedad de la respuesta inflamatoria fetal sistémica) y la IL-6 en el líquido amniótico; esta última refleja la intensidad de la respuesta inflamatoria intraamniótica¹³.

Clasificación histológica y estadificación de la corioamnionitis aguda

Se han propuesto varios sistemas de clasificación y estadificación para describir la gravedad de la corioamnionitis aguda. El más utilizado es el recomendado por el Comité de Nosología de Infecciones del Líquido Amniótico de la Sección Perinatal, la Sociedad de Patología Pediátrica, e informado por Redline *et al.* en 2003¹⁴. Clasificaron las lesiones inflamatorias agudas de la placenta en dos categorías: “respuesta inflamatoria materna” y “respuesta inflamatoria fetal”. El término “estadio” se refiere a la progresión de la enfermedad basada en las regiones anatómicas infiltradas por neutrófilos, mientras que el término “grado” se refiere a la intensidad del proceso inflamatorio agudo en un sitio particular. 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; el estadio 2 se refiere a la infiltración neutrofílica del tejido conjuntivo coriónico y/o del amnios, o de la placa coriónica; y el estadio 3 es la corioamnionitis necrosante con degeneración de neutrófilos (cariorrexis).

El grado 1 (leve a moderado) se refiere a grupos pequeños o individuales de neutrófilos maternos, que se infiltran de manera difusa en el corion leve, la placa coriónica, la fibrina subcoriónica o el amnios. El grado 2 (grave) consiste en la presencia de tres o más microabscesos coriónicos, que se definen como confluencia de neutrófilos que miden al menos 10x20 células. Los microabscesos se localizan típicamente entre el corion y la decidua, y/o debajo de la placa coriónica. 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.

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 afectación del amnios (amnionitis) se asocia con una inflamación fetal e intraamniótica más intensa, medida por la concentración de citoquinas, que la afectación del corion solo. Las tasas de funisitis y cultivo de líquido amniótico positivo para microorganismos, así como la mediana de proteína C reactiva en plasma de cordón umbilical, la mediana de concentración de metaloproteinasa de matriz (MMP)-8 en líquido amniótico y el recuento de glóbulos blancos en líquido amniótico son mayores cuando el proceso inflamatorio de las membranas involucra amnios y corion que cuando la infiltración de neutrófilos se restringe al corion/decidua. Además, la concentración de MMP-8 en el líquido amniótico se correlaciona con la gravedad de la corioamnionitis histológica aguda (graduación). La reproducibilidad de la clasificación y estadificación de la inflamación materna y fetal ha sido objeto de un riguroso estudio realizado por Redline et al¹⁴. Los autores concluyeron que existe un mayor grado de acuerdo entre los patólogos en identificar la presencia o ausencia de inflamación, más que en cuantificar la clasificación y la estadificación.

Vías de invasión microbiana de la cavidad amniótica

En condiciones normales, la cavidad amniótica es estéril para los microorganismos utilizando técnicas de cultivo y de microbiología molecular. Se han propuesto cuatro vías por las que los microorganismos llegan a la cavidad amniótica:

- 1) Ascendiendo desde el tracto genital inferior (más frecuente).
- 2) Hematógena, como resultado de bacteriemia materna (por ejemplo, *Listeria monocytogenes*).
- 3) Introducción accidental en el momento de la amniocentesis, extracción percutánea de sangre del cordón umbilical, fetoscopia u otro procedimiento invasivo.
- 4) Siembra retrógrada desde la cavidad peritoneal a las trompas de Falopio (evidencia limitada).

Si bien todas las mujeres embarazadas tienen microorganismos en el tracto genital inferior, la mayoría no tiene infección intraamniótica. El tapón mucoso representa una barrera anatómica y funcional para la infección

ascendente durante el embarazo. En el estado de no embarazo, la cavidad endometrial no es estéril, pero se cree que la decidua es estéril durante el embarazo. Una vía hematogena puede operar durante el curso de infecciones maternas de origen sanguíneo. Microorganismos como *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Yersinia pestis*, Citomegalovirus, especies de *Plasmodium* y otros pueden acceder a través de la circulación materna al espacio intervelloso, desde donde invaden las vellosidades y la circulación fetal. Las bacterias implicadas en la enfermedad periodontal pueden utilizar esta vía para llegar a la cavidad amniótica.

Se ha documentado infección intraamniótica en pacientes con trabajo de parto prematuro con membranas intactas, ruptura de membranas antes del trabajo de parto, insuficiencia cervical, cuello uterino corto asintomático, sangrado vaginal idiopático, placenta previa y corioamnionitis clínica a término. La ruptura de las membranas no es necesaria para que las bacterias lleguen a la cavidad amniótica; de hecho, existe evidencia experimental de que las bacterias pueden atravesar membranas intactas¹⁵. La mayoría de estas infecciones son de carácter subclínico y, por tanto, se producen en ausencia de corioamnionitis clínica. Por lo tanto, la mayoría de estas infecciones no se detectan a menos que se analice el líquido amniótico.

Los microorganismos más frecuentes encontrados en la cavidad amniótica son los micoplasmas genitales y en particular las especies de *Ureaplasma*, *Gardnerella vaginalis*, especies de *fusobacterias*, etc. También se pueden encontrar hongos: las mujeres que quedaron embarazadas con dispositivos anticonceptivos intrauterinos tienen un alto riesgo de infección intraamniótica con *Candida albicans*. La invasión polimicrobiana de la cavidad amniótica está presente en aproximadamente el 30% de los casos.

Los microorganismos que acceden a la cavidad uterina desde el tracto genital inferior se localizan primero en la decidua de la región supracervical. La posterior propagación y paso corioamniótico de los microorganismos puede conducir al establecimiento de una invasión microbiana de la cavidad amniótica. Aunque algunos investigadores creen que hay una etapa en la que las bacterias se localizan de forma difusa en la capa coriodecidual, estudios utilizando FISH con una sonda de rRNA bacteriano 16S, indican que no hay

una afectación extensa del corion-decidua en los casos con invasión microbiana de la cavidad amniótica². De hecho, las bacterias se encuentran principalmente en el amnios en casos de infección intraamniótica, lo que indica que la invasión microbiana de la cavidad amniótica es un requisito previo para una invasión sustancial del amnios y el corion. En concreto, las bacterias se detectan con más frecuencia en el líquido amniótico que en las membranas corioamnióticas de pacientes con cultivo de líquido amniótico positivo.

El trabajo de parto prematuro ocurre con mayor frecuencia cuando las bacterias se introducen en la cavidad amniótica, en lugar de entre la decidua y el corion. La invasión microbiana de la cavidad amniótica se ha atribuido tradicionalmente a bacterias planctónicas o que flotan libremente. Sin embargo, las bacterias del líquido amniótico pueden formar biopelículas (*sludge*), que se definen como comunidades de organismos sésiles que se adhieren a un sustrato o entre sí. La presencia de biopelículas puede sospecharse clínicamente cuando se detecta lodo como material particulado en el líquido amniótico mediante ultrasonidos. Las biopelículas desempeñan un papel importante en las infecciones humanas, como la periodontitis, la otitis media y la endocarditis, y son importantes porque las bacterias de las biopelículas son resistentes al tratamiento con antibióticos. La formación de biopelículas en la cavidad amniótica puede explicar la dificultad en el tratamiento de la infección intraamniótica.

Respuesta inflamatoria a la invasión microbiana de la cavidad amniótica

La invasión microbiana de la cavidad amniótica induce una respuesta inflamatoria local robusta, y esto se acompaña de un aumento dramático en las concentraciones de citocinas proinflamatorias como IL-1, factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α), IL-6, IL-8 (CXCL8) y CXCL6, así como una respuesta celular (p. ej., aumento del recuento de neutrófilos). Las células y tejidos primarios responsables de la respuesta inflamatoria intraamniótica incluyen la piel fetal, las células que comprenden las membranas corioamnióticas y el cordón umbilical. El amnios y el corion-decidua responden a los productos bacterianos aumentando la expresión de IL-1 β y TNF- α . Las células del amnios también sintetizan IL-8.

El gradiente de concentraciones de quimioquinas establecido a través de las membranas corioamnióticas y la decidua es responsable de la infiltración amniotrópica difusa de neutrófilos en las membranas corioamnióticas. Un análisis proteómico sistemático del líquido amniótico en casos de infección e inflamación intraamniótica revela cambios dramáticos en la composición de proteínas y muestra una mayor disponibilidad de enzimas que degradan la matriz y otras proteínas involucradas en los mecanismos de ruptura de la membrana (es decir, elastasa de neutrófilos) y defensa del huésped, como la lactoferrina (una proteína antimicrobiana), calgranulinas y alarminas como la proteína de choque térmico y las proteínas S100. Hasta el momento, las concentraciones de líquido amniótico de MMP-8 e IL-6 parecen ser los mejores predictores del resultado del embarazo y complicaciones neonatales en pacientes con trabajo de parto prematuro y membranas intactas, RPM pretérmino, así como en aquellas sometidas a amniocentesis genética para indicaciones clínicas estándar. La detección de microorganismos se ha basado tradicionalmente en métodos de cultivo. Sin embargo, los enfoques novedosos permiten la identificación de genes y especies en aproximadamente 8 horas. El aumento de líquido amniótico IL-6 y MMP-8 en pacientes con riesgo de parto prematuro es un factor de riesgo de lesiones de la sustancia blanca cerebral neonatal y el riesgo posterior de parálisis cerebral.

Respuesta del huésped a la invasión microbiana

La frecuencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica es similar en pacientes con trabajo de parto espontáneo a término y aquellas con trabajo de parto prematuro y membranas intactas que posteriormente dan a luz a un recién nacido prematuro⁶. Sin embargo, los recién nacidos prematuros nacidos de madres con invasión microbiana de la cavidad amniótica tienen una mayor frecuencia de sepsis neonatal, una respuesta inflamatoria sistémica (definida como una concentración elevada de IL-6 en el cordón umbilical) y funisitis que los nacidos de madres a término con infección microbiana. ¿Por qué? La invasión microbiana de la cavidad amniótica en mujeres en trabajo de parto espontáneo a término es de menor duración y puede ocurrir después del inicio del parto. Por ejemplo, las bacterias pueden introducirse cuando las membranas corioamnióticas se exponen a la microbiota vaginal durante el

curso de los exámenes digitales realizados durante el trabajo de parto para determinar la dilatación y el borramiento del cuello uterino. Dicha invasión microbiana típicamente tiene un tamaño de inóculo bajo que provoca una respuesta inflamatoria intraamniótica leve y rara vez conduce a una invasión microbiana fetal (de ahí la baja frecuencia de funisitis y sepsis neonatal). Así, Orsaria M et al.²⁸ en un estudio retrospectivo con embarazos cuya placenta se sometió a examen patológico, encontró una prevalencia de corioamnionitis del 6%, de entre los cuales el examen microbiológico resultó positivo en el 51.4% (*Escherichia* y *Streptococcus* fueron los géneros más comunes). Las respuestas fetales, representadas por funisitis y vasculitis coriónica, se relacionan con un mayor estadio y grado de inflamación de membranas en la contraparte materna. Se asocia con resultados adversos del recién nacido y muerte postnatal, independientemente de si se origina por infección o inflamación estéril.

Por otro lado, en el trabajo de parto prematuro con membranas intactas o RPM pretérmino, la invasión microbiana se establece antes del inicio del trabajo de parto prematuro. Dichas infecciones tienen una carga microbiana más alta que las observadas en la mayoría de las mujeres en trabajo de parto espontáneo a término, probablemente han durado más y, por lo tanto, dan como resultado una respuesta inflamatoria intraamniótica más intensa.

Factores de riesgo de Infección intraamniótica

Unidos a los mencionados anteriormente, otros factores obstétricos se han asociado con un mayor riesgo:

- Múltiples exámenes vaginales digitales intraparto (especialmente con membranas rotas).
- Insuficiencia cervical.
- Monitoreo interno de contracciones fetales o uterinas.
- Catéter con balón intracervical para maduración cervical/inducción del parto³².
- Presencia de patógenos del tracto genital (por ejemplo, infecciones de transmisión sexual, *estreptococos* del grupo B, vaginosis bacteriana).
- Nuliparidad
- Líquido amniótico teñido de meconio.

- Consumo de alcohol y/o tabaco
- Infección intraamniótica anterior.

CUADRO CLÍNICO

La infección intraamniótica (IAI) suele presentarse con hallazgos clínicos clave, aunque son inespecíficos, de entre los que destacamos:

- Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$: en algunas fuentes bibliográficas consta que se presenta en el 100% de los casos, catalogando esencial su presencia. En cambio, estudios como el de *Vellamgot AP et al.*³³, confirma que hasta un 48.9% de pacientes con sospecha clínica de IAI no presentan pico de temperatura por encima de los 38°C . De esta proporción, tras estudio histopatológico o cultivo placentario el 25.4% confirmó el diagnóstico de IAI. Por tanto, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de IAI confirmada entre los grupos de temperatura alta y baja ($p=0,262$).
- Leucocitosis materna con recuento $>15.000/\text{mm}^3$ (70-90%).
- Taquicardia materna >100 latidos por minuto (lpm) (50-80%).
- Taquicardia fetal >160 lpm (40-70%).
- Sensibilidad uterina (4-25%).
- Bacteriemia, siendo más común cuando la IAI se asocia con una infección por *estreptococos* del grupo B o *E. coli* (5-10%).
- Líquido amniótico purulento o maloliente.

En cuanto a análisis de laboratorio, no se obtienen hemocultivos en pacientes con IAI, excepto en casos atípicos raros, como la sepsis materna. Por otro lado, la medición de la Proteína C Reactiva (PCR) en el suero materno no forma parte de la evaluación de laboratorio. Varios estudios han concluido que la medición seriada de la PCR materna no parece ser útil para el diagnóstico temprano de IAI o para predecir la sepsis neonatal, siendo moderadamente predictivo de corioamnionitis histológica^{16,17,18}.

En la mayoría de los pacientes, un diagnóstico presuntivo de IAI es adecuado para iniciar la terapia materna. Sin embargo, cuando el diagnóstico es incierto debido a la ausencia de hallazgos clínicos típicos (p. ej., fiebre materna) o superposición con otros trastornos (p. ej., pielonefritis), la

evaluación del líquido amniótico puede confirmar o descartar el diagnóstico de IAI. La amniocentesis para líquido amniótico es particularmente útil en gestaciones pretérmino porque un diagnóstico incorrecto de IAI que conduce a un parto innecesario podría resultar en una morbilidad significativa en la descendencia.

El cultivo de líquido amniótico sigue siendo el "Gold standard" y la prueba más específica para la documentación de IAI, pero está limitado por el hecho de que puede llevar días obtener resultados definitivos, que es demasiado tiempo para ser clínicamente útil. Los resultados de otras pruebas, incluida la tinción de Gram, la concentración de glucosa, la concentración de glóbulos blancos y el nivel de esterasa leucocitaria, se pueden obtener más rápidamente; sin embargo, la mayoría de estas pruebas tienen un valor predictivo relativamente bajo para un cultivo de líquido amniótico positivo e incluso una menor capacidad para predecir la sepsis neonatal.

La tinción de Gram se realiza en una muestra no centrifugada de líquido amniótico (la centrifugación no mejora significativamente la sensibilidad de la técnica). La presencia de bacterias y leucocitos (al menos seis leucocitos por campo de gran aumento) es sospechosa de infección, ya que el líquido amniótico es estéril en embarazos sin complicaciones con membranas intactas. En un reciente estudio, se estimó la sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram positiva en un 65 y 99%, respectivamente¹⁹.

La concentración de glucosa en líquido amniótico, en el estudio mencionado con anterioridad, la sensibilidad y la especificidad de la glucosa ≤ 14 mg/dL fue de 85 y 87%, respectivamente¹⁹. Una combinación de tinción de Gram positiva o glucosa ≤ 14 mg/dl proporcionó una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 87 %; por lo tanto, esto no era muy diferente de un nivel bajo de glucosa solo.

La concentración de leucocitos (resultado anormal >30 células/mm³), en un estudio de 120 pacientes con trabajo de parto prematuro y membranas intactas, la sensibilidad fue del 64 % y la especificidad del 95%²⁰.

La actividad de la esterasa leucocitaria se puede evaluar con una tira reactiva de tira reactiva para orina. La sensibilidad oscila entre el 85 y el 91%; la especificidad entre el 95 y el 100%²¹.

En pacientes con trabajo de parto prematuro, el resultado combinado de tinción de Gram positiva, esterasa leucocitaria positiva, concentración baja de glucosa y concentración elevada de glóbulos blancos 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 IAI es relativamente baja, esta combinación de pruebas tiene una tasa de falsos positivos del 67%. Además, una concentración elevada de glóbulos blancos es menos predictiva de infección si la amniocentesis es traumática (definida como líquido amniótico que contiene ≥ 1000 glóbulos rojos/mm³).

Por su parte, un alto nivel de Interleucina 6 (IL-6) en el líquido cervicovaginal parece predecir la invasión microbiana de la cavidad amniótica en pacientes con trabajo de parto prematuro y membranas íntegras. Los niveles elevados de citocinas en el líquido amniótico y la sangre fetal se asocian con infección, parto prematuro y síndrome inflamatorio fetal sistémico. La evidencia de IAI por IL-6 elevada puede ser un factor pronóstico más importante para resultados adversos que un cultivo de líquido amniótico positivo, que puede representar sólo colonización. En un estudio de 305 pacientes con trabajo de parto prematuro y membranas intactas, la mediana de latencia fue similar en embarazos con y sin cultivo microbiano positivo²². Los embarazos con y sin cultivo microbiano positivo y niveles de IL-6 $< 2,6$ ng/mL tuvieron una mediana de latencia más larga (23 a 25 días) en comparación con embarazos con o sin cultivo microbiano positivo, pero IL-6 $> 11,3$ ng/mL (latencia < 1 a 2 días)²². Independientemente de los resultados del cultivo microbiano, las tasas compuestas de morbilidad/mortalidad perinatal fueron más bajas en embarazos con niveles de IL-6 $< 2,6$ ng/mL (morbilidad/mortalidad 21 a 25%) que en embarazos con niveles de IL-6 $> 11,3$ ng/mL (morbilidad/mortalidad 72 a 81%)²². La complejidad técnica de los ensayos, la falta de estándares en los laboratorios y los datos limitados sobre las características de las pruebas actualmente la restringen a entornos de investigación. Sin embargo, una prueba rápida está disponible en algunos

países y proporciona resultados en 20 minutos, correlacionándose con la técnica ELISA habitual²³. Las evaluaciones preliminares sugieren una sensibilidad y especificidad para la inflamación intraamniótica de hasta 93-97 y 91-96%, respectivamente, en embarazos prematuros con membranas rotas o intactas²³.

Balciuniene G et al.³⁰, realizó un estudio para evaluar los niveles de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y metaloproteinasa de matriz 8 (MMP-8) en líquido amniótico obtenido por vía vaginal para investigar su valor pronóstico y determinar los valores de corte más apropiados para la predicción de corioamnionitis, pues estos “biomarcadores” parecen ser buenos predictores de corioamnionitis en pacientes con rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación. La técnica no invasiva de muestreo de líquido amniótico podría ser un método alternativo a la amniocentesis invasiva. Las mujeres con corioamnionitis tenían concentraciones más altas de IL-6 y TNF- α en el fluido vaginal en comparación con las mujeres sin esta infección. Para predecir la corioamnionitis, el valor de corte de IL-6 fue de 1389,82 pg/mL y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del 88 %, 70 %, 67 % y 89 %, respectivamente. Para la misma predicción, cuando el valor de corte de TNF- α fue de 21,17 pg/mL, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 88 %, 84 %, 79 % y 90 %, respectivamente. El valor de corte óptimo para MMP-8 fue 172,53 ng/mL, y la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron 80 %, 87 %, 81 % y 86 %, respectivamente.

Siguiendo en esta línea, Chaemsaitong P et al.³¹, con un estudio de cohorte retrospectivo de 124 mujeres con trabajo de parto prematuro, evaluó la invasión microbiana de la cavidad amniótica (MIAC), concluyendo que la prueba rápida de MMP-8 tiene una mejor especificidad que el test rápido de IL-6 (punto de corte: 745 pg/mL) para la detección de infección intraamniótica. Además, observaron que entre las pacientes en las que no se identificó infección o inflamación intraamniótica mediante la técnica de cultivo estándar y el recuento de glóbulos blancos en líquido amniótico, aquellos que tuvieron una prueba rápida positiva de MMP-8 dieron a luz antes de término y tuvieron corioamnionitis histológica aguda.

Diagnóstico diferencial

Como mencionábamos, la mayoría de los hallazgos clínicos asociados con IAI son inespecíficos. Por ejemplo, la fiebre intraparto aislada puede estar relacionada con la deshidratación, el uso de prostaglandinas para la maduración cervical/inducción del parto (en especial PGE-2) o la anestesia epidural. La taquicardia materna durante el trabajo de parto puede ser fisiológica o estar relacionada con el dolor, la anestesia epidural o los medicamentos. La leucocitosis materna ocurre con la terapia con corticosteroides prenatales y durante el trabajo de parto, así como con infecciones distintas de la IAI. La taquicardia fetal puede estar relacionada con hipoxemia fetal, fiebre materna de cualquier etiología o paso transplacentario de algunos medicamentos maternos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de IAI generalmente se basa únicamente en los hallazgos clínicos. El criterio clave es la fiebre materna sin otro foco identificable, que es una manifestación de inflamación sistémica.

Se puede hacer un diagnóstico presuntivo de IAI (Sospecha de triple I) en pacientes embarazadas con:

- **Fiebre:** $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en una sola toma o $38-38.9^{\circ}\text{C}$ en dos o más mediciones con 30 minutos de diferencia sin otra fuente clara **más** uno o más de los siguientes criterios:
 - o Frecuencia cardíaca fetal inicial >160 lpm, excluyendo aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad.
 - o Recuento materno de glóbulos blancos $>15.000/\text{mm}^3$ en ausencia de corticoides e idealmente mostrando un desplazamiento a la izquierda.
 - o Líquido amniótico de aspecto purulento procedente del orificio cervical visualizado mediante especuloscopia.

Se puede hacer un diagnóstico confirmado de IAI en pacientes embarazadas/postparto con:

- Todos los criterios anteriores para la sospecha de IAI **más** uno o más de los siguientes hallazgos objetivos de laboratorio:
 - Tinción de Gram positiva en líquido amniótico.
 - Nivel bajo de glucosa en líquido amniótico (<15 mg/dL).
 - Cultivo de líquido amniótico positivo.
 - Recuento alto de glóbulos blancos en líquido amniótico en ausencia de una punción con sangre.
 - Evidencia histopatológica de infección o inflamación o ambas en la placenta, las membranas fetales o los vasos del cordón umbilical (funisitis).

Se deben realizar estudios de laboratorio en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis. La histopatología se obtiene después del parto.

Maki Y et al.²⁹ en un estudio de cohortes retrospectivo, reveló que los criterios convencionales de corioamnionitis tenían significativa razón de verosimilitud positiva, pero no significativa razón de verosimilitud negativa. Además, arrojó una sensibilidad del 15.4% y especificidad del 98.5%. Esto indica que dichos criterios diagnósticos no pueden ser utilizados para descartar IAI. Sólo el 15% de las embarazadas con IAI cumplían los criterios de corioamnionitis.

Posibles secuelas maternas

Destacan las siguientes:

- Trabajo de parto disfuncional: la IAI se asocia con un mayor riesgo de anomalías en el trabajo de parto, lo que aumenta el riesgo de parto por cesárea, atonía uterina, sangrado posparto y necesidad de transfusiones de sangre. El tipo de bacteria parece desempeñar un papel importante: los pacientes con organismos persistentes de alta virulencia (p. ej. *Enterobacteriaceae*, *estreptococos* de los grupos A y B, *Mycoplasma hominis*) en el líquido amniótico tienen más anomalías en el trabajo de parto que aquellos con organismos de baja virulencia (*Ureaplasma urealyticum*, *lactobacilos*, *Staphylococcus epidermidis*). Los mecanismos fisiopatológicos de las anomalías del trabajo de parto relacionadas con la IAI no se conocen bien y, a menudo, se complican

por otros factores (p. ej., anestesia epidural), pero el vínculo entre la IAI y las anomalías del parto y el sangrado posparto sugiere una contractilidad miometrial disfuncional debido a la inflamación.

- Infección posparto localizada: las pacientes con IAI que se someten a un parto por cesárea, que es común, tienen un mayor riesgo de infección de la herida, endometritis, tromboflebitis pélvica séptica y absceso pélvico.
- Sepsis: se estima que aproximadamente del 15 al 20% de la sepsis materna se asocia con corioamnionitis y que la corioamnionitis aumentó las probabilidades de sepsis de 8 a 12 veces.

El riesgo de secuelas maternas potencialmente mortales, como sepsis, coagulopatía y síndrome de dificultad respiratoria del adulto relacionado con la IAI, es bajo si se inicia el tratamiento con antibióticos de amplio espectro al momento del diagnóstico de la infección. En una revisión de una base de datos que incluye 364 pacientes con IAI, cinco desarrollaron sepsis grave (1,4 por ciento) y fue difícil identificar a estos pacientes en la presentación inicial a pesar del uso de un sistema de puntuación obstétrica de alerta temprana modificado²⁴. La obtención de un nivel de lactato puede ser útil ya que un nivel elevado (p. ej., >2 mmol/L o más que el límite superior normal del laboratorio) puede ser un signo de sepsis y está asociado con un resultado materno adverso. En pacientes sépticos, un nivel elevado de lactato sérico se correlaciona con la gravedad de la sepsis y se usa para seguir la respuesta terapéutica.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA

Manejo materno

Las pacientes con IAI (incluida la "triple I" sospechada o confirmada) deben recibir antibióticos de inmediato. La terapia antimicrobiana puede proporcionar concentraciones bactericidas de antibióticos en el feto y el líquido amniótico de media a una hora después de la infusión. La falta de eficacia de los antibióticos por sí solos puede deberse a que las bacterias del líquido amniótico pueden formar biopelículas que son resistentes al tratamiento con antibióticos, como mencionábamos con anterioridad.

Se sugiere la inducción inmediata o la aceleración del trabajo de parto, según corresponda, reservándose el parto por cesárea para las indicaciones obstétricas estándar. En pacientes que reciben antibióticos, no hay evidencia de que la duración del trabajo de parto se correlacione con un resultado neonatal adverso; por lo tanto, el parto por cesárea no está indicado para acortar la duración del trabajo de parto. Además, el parto por cesárea en presencia de IAI aumenta el riesgo de infección de la herida, endometritis y trombosis venosa. La ACOG defiende que la IAI por sí sola es rara vez, o nunca, una indicación para un parto por cesárea.

Antibioterapia

Se deben administrar antibióticos de amplio espectro inmediatamente después de un diagnóstico de IAI para iniciar el tratamiento tanto de la madre como del feto. Administraríamos antibióticos a pacientes con diagnóstico presuntivo de IAI incluso sin poder excluir la fiebre relacionada con la epidural, ya que el inicio temprano de la antibioterapia puede reducir la frecuencia y gravedad de la infección neonatal.

- Régimen intraparto:

- De elección: Ampicilina 2 g IV cada 6 horas + Gentamicina 5 mg/kg IV cada 24 horas*.
- Alternativas:
 - Ampicilina 2 g IV c/6 horas + Gentamicina 1.5 mg/kg c/8 horas (para pacientes con función renal normal).
 - Ampicilina-Sulbactam: 3 g c/6 horas.
 - Cefoxitina: 2 g c/8 horas.
 - Cefotetán: 2 g c/12 horas.
 - Piperacilina-Tazobactam: 3.375 g c/6 horas o 4.5 g c/8 horas.
 - Ertapenem: 1 g c/24 horas.
- Parto por cesárea:
 - Ampicilina 2 g IV + Gentamicina 5 mg/kg c/24 horas + Metronidazol 500 mg VO/IV ○ Clindamicina 900 mg IV c/8 horas (tras pinzamiento de cordón). En caso de utilizar

regímenes alternativos de antibioterapia no es necesaria la adición de clindamicina.

- Estreptococo grupo B positivo:
 - Igual que régimen intraparto.
- Alérgicas a penicilina:
 - Clindamicina 900mg c/8 horas IV o Vancomicina** 1 g c/12 horas + Gentamicina 5 mg/kg c/24 horas IV.

- **Régimen postparto:**

- Parto vaginal: no existe consenso (dada la baja calidad de la evidencia disponible). Son alternativas razonables suspender la antibioterapia o administrar dosis adicional después del parto***.
- Parto por cesárea: no existe consenso. Existen tres alternativas igualmente válidas, sólo administrando una dosis adicional del régimen elegido o continuar con dosis adicionales hasta que la paciente esté afebril y asintomática durante al menos 24 ó 48 horas***.

(*) Una sola dosis diaria de gentamicina es igual o más efectiva y más conveniente que la posología de 3 veces al día.

(**) Se debe usar si la paciente está colonizada por SGB resistente a Clindamicina o si el antibiograma no está disponible.

(***) Los ensayos comparativos más recientes, como el de Alrowaily N et al.²⁵ de 2021, sólo han podido concluir y recomendar de manera concluyente (debido a limitaciones de diseño y heterogeneidad de estudios) que el inicio rápido de antibioterapia en el período intraparto tras el diagnóstico de IAI da como resultado una mejoría materna, neonatal y de resultados en comparación con el aplazamiento del tratamiento hasta el período postparto; en este último, una dosis única de antibióticos puede preferirse a dosis múltiples o ningún antibiótico postparto, en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria. Aparte de lo mencionado, no existe evidencia convincente basada en la cual se puedan hacer recomendaciones clínicas con respecto a la elección, combinación, dosis o duración del tratamiento con antibióticos para la IAI.

Como acabamos de mencionar, no existe una pauta antibiótica comúnmente aceptada ni aprobada^{25,35}. Por su parte, algunas instituciones optan por emplear: **Piperacilina-Tazobactam 4g/6h IV + Claritromicina 500mg/12h VO**³⁶ con estudio posterior de factores de riesgo y estado de portadora para microorganismos beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE o BLEA):

1. Infección o colonización previa en los últimos 6 meses por BLEE (u otro meticilin resistente) (criterio mayor)
2. Ó 2 o más de los siguientes factores:
 - a. Comorbilidad (IRC, DM pregestacional, Cardiopatía, EPOC), Inmunosupresión (neutropénicas, trasplante de órgano sólido o precursores hematopoyéticos, corticoides (>20mg/día de prednisona o equivalente durante más de 2 semanas), inmunosupresores o citostáticos, HIV con <200CD4+, inmunodeficiencias primarias).
 - b. Portadora de sonda vesical.
 - c. Antecedente de ingreso hospitalario >72h en los 3 meses previos.
 - d. Uso de antibiótico sistémico (oral o IV) durante ≥ 5 días en los 3 meses previos (frecuentes en pacientes con ITUs de repetición).
 - e. Procedente de áreas endémicas (Latinoamérica, Caribe, Asia, Región Mediterránea extracomunitaria) que lleven < 6 meses viviendo en nuestro país.

Cuando existan estos factores de riesgo (1 mayor o 2 menores) o desde microbiología se informe de la presencia de germen BLEE o BLEA, se administrará **Ampicilina 2g/6h + Ertapenem 1g/24h IV + Claritromicina 250 mg/12h VO**.

Estas nuevas pautas se basan en el concepto de que el protocolo actual más empleado de Ampicilina + Gentamicina no cubriría uno de los tipos de microorganismos más frecuentes en la IAI, los micoplasmas genitales (*Ureaplasma* y *Mycoplasma*). Además, la gentamicina no ofrece una transferencia placentaria completa³⁷. Por otra parte, Lee J et al.³⁴ con un

estudio publicado en 2015, comparaba la pauta “estándar” (Ampicilina y/o cefalosporinas) con **Ceftriaxona 1g c/24h+ Claritromicina 500mg c/12h + Metronidazol 500mg c/8h IV** en pacientes con RPM pretérmino. Sus resultados informaron de que La administración de ceftriaxona, claritromicina y metronidazol, en comparación con el régimen “estándar” se asoció con: (1) un período de latencia significativamente más largo y tasas más bajas de parto prematuro espontáneo dentro de los 7 días; (2) tasas más bajas de corioamnionitis y funisitis histológica aguda; y (3) índices más bajos de hemorragia intraventricular y parálisis cerebral. Entre las pacientes con diagnóstico de infección/inflamación intraamniótica, la administración del nuevo régimen, pero no del “estándar”, se asoció con una mayor duración del período de latencia, tasas más bajas de parto prematuro espontáneo dentro de los 14 días, 7 días y 48 h, corioamnionitis y funisitis histológica aguda, y mejor resultado neonatal. Esta pauta propuesta tiene su fundamento en que se eligió la claritromicina oral por su eficacia contra los micoplasmas y su mayor paso transplacentario que la eritromicina y la azitromicina. De hecho, la claritromicina tiene una concentración inhibitoria mínima (CMI) más baja para *Ureaplasma* que la eritromicina que tiene mayores propiedades antimicrobianas contra *Ureaplasma*. Un estudio anterior demostró que la biodisponibilidad de la claritromicina después de la administración oral es suficiente para una actividad antimicrobiana adecuada. Además, la concentración de un metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, en plasma es mayor después de la administración oral que después de la infusión intravenosa. El metronidazol intravenoso se incluyó debido a su potente efecto contra las bacterias anaerobias presentes con frecuencia en la RPM prematura. Se eligió la administración intravenosa sobre la oral, con la esperanza de disminuir la probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso oral. Se incluyó una cefalosporina de tercera generación, ceftriaxona intravenosa, para mejorar la cobertura de organismos aeróbicos como *Streptococcus sp.*, *Haemophilus sp* y cepas productoras de betalactamasa de *Hemophilus sp*. Además, la ceftriaxona atraviesa fácilmente la placenta y se puede encontrar en la sangre del cordón umbilical, el líquido amniótico y la placenta. En estos fluidos y tejidos biológicos, las concentraciones alcanzadas son suficientes para que se obtengan efectos

antimicrobianos. No obstante, como defiende Conde-Agudelo A et al.³⁵ en su revisión de 2020, se necesitan más estudios comparativos de calidad y homogéneos para probar las nuevas terapias antibióticas propuestas.

Monitorización fetal durante trabajo de parto

El uso del Registro Cardiotocográfico fetal (RCTG) continuo es apropiado en estos pacientes para detectar el desarrollo de compromiso fetal debido a secuelas de IAI (edema de vellosidades, estrés hipertérmico, infección fetal) u otros factores.

Como hemos visto con anterioridad, el RCTG fetal no se encuentra dentro de los criterios diagnósticos de IAI, aunque diversos estudios han propuesto posibles patrones predictivos de esta patología. Así, Sukumaran S et al.²⁶ realizó un estudio retrospectivo de 57 gestantes a término (≥ 37 semanas de gestación) con corioamnionitis histológica confirmada con o sin funisitis, encontrando aumento de la FCF inicial ($>10\%$) en el 100% de los RCTG sin fiebre termometrada materna. Además, pérdida de variabilidad (100%), ausencia de cycling (94.7%), falta de respuesta al estímulo de polo cefálico (78.9%), pérdida de aceleraciones (96.5%) y taquisistolia uterina e irritabilidad uterina. Por otra parte, el 94.7% de los recién nacidos tuvieron un pH arterial umbilical >7.1 , ilustrando el hecho de que quizás la corioamnionitis es una vía no hipóxica de la depresión neurológica fetal (si bien el 94.7% tuvieron una cesárea con un 88.9% de los casos por alteración del RCTG).

Vandenbroucke L et al.²⁷ realizó una revisión retrospectiva de gestantes remitidas por RPM pretérmino (entre 26 y 34 semanas de gestación) en quienes se dispuso de histología placentaria y fueron monitorizadas mediante cCTG (registro computarizado) al menos 6 veces en las 72 horas previas al parto. Se compararon durante el período de latencia entre casos con o sin corioamnionitis histológica. Los principales cambios observados fueron disminuciones en el número de episodios de alta variación y STV (variación a corto plazo) en el cRCTG (*Figura 2*). Esto sugiere que la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal podría proporcionar una evaluación temprana del riesgo de corioamnionitis histológica durante el período de latencia de RPM pretérmino.

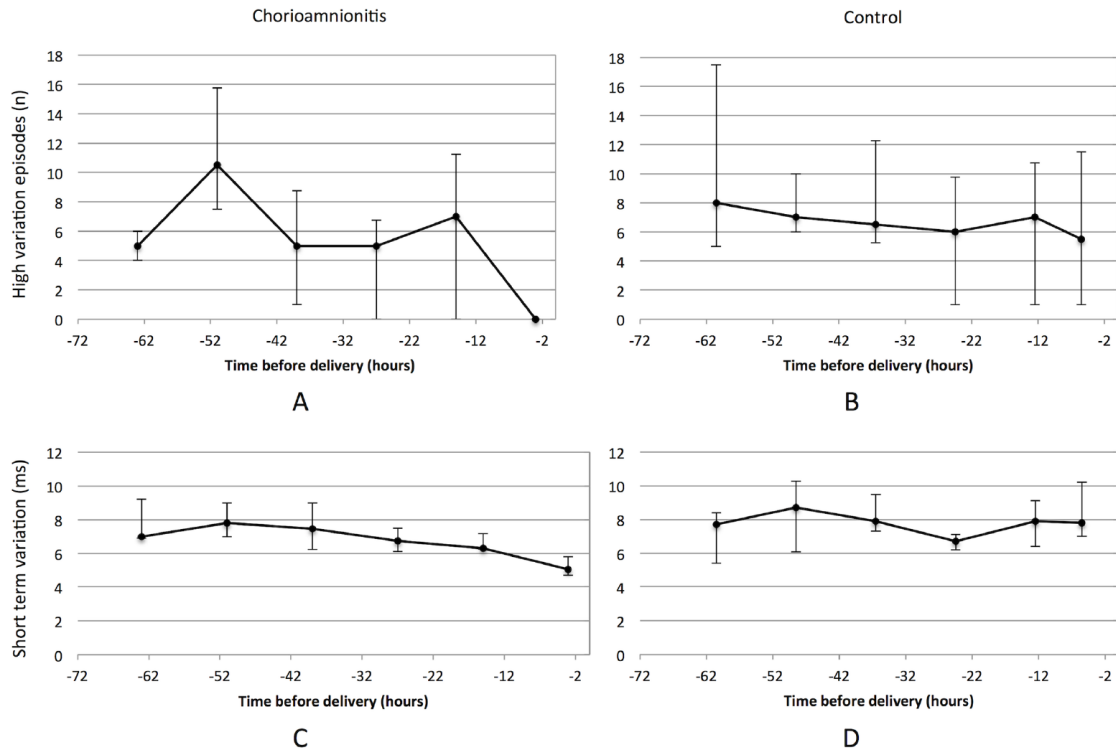


Figura 2. Representación lineal de episodios de alta variación (A y B; mediana y rango intercuartílico) y STV (C y D; mediana y rango intercuartílico). Extraída de Vandembroucke, L et al. "Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability." *PloS one* vol. 12,9 e0184924.25 Sep.2017.

Por último, si bien no hay evidencia que sugiera que el uso de un electrodo en el cuero cabelludo aumente el riesgo de sepsis neonatal en el contexto de IAI, es prudente limitar el uso de un dispositivo interno a los embarazos en los que un dispositivo externo no brinda información adecuada.

Antipiréticos

El acetaminofeno se administra para reducir la fiebre. La administración de antipiréticos en pacientes con IAI además de la mejoría del episodio febril, puede reducir la taquicardia fetal e indirectamente la acidosis fetal-encefalopatía neonatal.

Atención postparto

La atención posparto es rutinaria ya que la IAI se resuelve rápidamente después del parto frecuentemente, en particular después del parto vaginal. Las pacientes con fiebre persistente y/o dolor pélvico deben ser evaluadas en busca de endometritis posparto, infección de la herida y, en raras ocasiones, tromboflebitis pélvica séptica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadler. (2004). *Langman. Embriología médica*. Editorial médica panamericana.
2. Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaitong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B. H., & Kim, Y. M. (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S29–S52. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
3. Thevenet A, Berghella V, Barss VA. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). Uptodate [Internet]. Marzo 2022. Disponible en: www.uptodate.com
4. Higgins, R. D., Saade, G., Polin, R. A., Grobman, W. A., Buhimschi, I. A., Watterberg, K., Silver, R. M., Raju, T., & Chorioamnionitis Workshop Participants (2016). Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology*, 127(3), 426–436. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1097/AOG.0000000000001246>
5. Woodd, S. L., Montoya, A., Barreix, M., Pi, L., Calvert, C., Rehman, A. M., Chou, D., & Campbell, O. (2019). Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 16(12), e1002984. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1371/journal.pmed.1002984>
6. Romero, R., Nores, J., Mazor, M., Sepulveda, W., Oyarzun, E., Parra, M., Insunza, A., Montiel, F., Behnke, E., & Cassell, G. H. (1993). Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *The Journal of reproductive medicine*, 38(7), 543–548.
7. Haddad, R., Tromp, G., Kuivaniemi, H., Chaiworapongsa, T., Kim, Y. M., Mazor, M., & Romero, R. (2006). Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(2), 394.e1–394.24. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2005.08.057>
8. McNamara, M. F., Wallis, T., Qureshi, F., Jacques, S. M., & Gonik, B. (1997). Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 5(4), 273–279. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1155/S1064744997000471>
9. Steel, J. H., O'donoghue, K., Kennea, N. L., Sullivan, M. H., & Edwards, A. D. (2005). Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridisation. *Placenta*, 26(8-9), 672–677. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.placenta.2004.10.003>
10. Lee, S. D., Kim, M. R., Hwang, P. G., Shim, S. S., Yoon, B. H., & Kim, C. J. (2004). Chorionic plate vessels as an origin of amniotic fluid neutrophils. *Pathology international*, 54(7), 516–522. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01659.x>
11. Sampson, J. E., Theve, R. P., Blatman, R. N., Shipp, T. D., Bianchi, D. W., Ward, B. E., & Jack, R. M. (1997). Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176(1 Pt 1), 77–81. [https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/s0002-9378\(97\)80015-4](https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/s0002-9378(97)80015-4)
12. Kim, C. J., Yoon, B. H., Kim, M., Park, J. O., Cho, S. Y., & Chi, J. G. (2001). Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord. *Pathology international*, 51(11), 861–865. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1046/j.1440-1827.2001.01284.x>
13. Kim, C. J., Yoon, B. H., Romero, R., Moon, J. B., Kim, M., Park, S. S., & Chi, J. G. (2001). Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(2), 496–500. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1067/mob.2001.116689>
14. Redline, R. W., Faye-Petersen, O., Heller, D., Qureshi, F., Savell, V., Vogler, C., & Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee (2003). Amniotic

- infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 6(5), 435–448. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1007/s10024-003-7070-y>
15. Galask, R. P., Varner, M. W., Petzold, C. R., & Wilbur, S. L. (1984). Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 148(7), 915–928. [https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/0002-9378\(84\)90534-9](https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/0002-9378(84)90534-9)
 16. Maul, H., Kunze, M., & Berger, R. (2021). Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht? [Current approach in preterm prelabor rupture of membranes: new definitions? Is CRP determination useful? Are alternatives in sight?]. *Der Gynakologe*, 54(3), 186–194. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1007/s00129-021-04750-3>
 17. Van de Laar, R., van der Ham, D. P., Oei, S. G., Willekes, C., Weiner, C. P., & Mol, B. W. (2009). 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(2), 124–129. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ejogrb.2009.09.017>
 18. Trochez-Martinez, R. D., Smith, P., & Lamont, R. F. (2007). Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 114(7), 796–801. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01385.x>
 19. Lisonkova, S., Sabr, Y., & Joseph, K. S. (2014). Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 36(2), 116–122. [https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30656-3](https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/S1701-2163(15)30656-3)
 20. Romero, R., Yoon, B. H., Mazor, M., Gomez, R., Diamond, M. P., Kenney, J. S., Ramirez, M., Fidel, P. L., Sorokin, Y., & Cotton, D. (1993). The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 169(4), 805–816. [https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/0002-9378\(93\)90009-8](https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/0002-9378(93)90009-8)
 21. Riggs, J. W., & Blanco, J. D. (1998). Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection. *Seminars in perinatology*, 22(4), 251–259. [https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/s0146-0005\(98\)80013-x](https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/s0146-0005(98)80013-x)
 22. Combs, C. A., Gravett, M., Garite, T. J., Hickok, D. E., Lapidus, J., Porreco, R., Rael, J., Grove, T., Morgan, T. K., Clewell, W., Miller, H., Luthy, D., Pereira, L., Nageotte, M., Robilio, P. A., Fortunato, S., Simhan, H., Baxter, J. K., Amon, E., Franco, A., ... ProteoGenix/Obstetrix Collaborative Research Network (2014). Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210(2), 125.e1–125.e15. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2013.11.032>
 23. Chaemsaitong, P., Romero, R., Korzeniewski, S. J., Martinez-Varea, A., Dong, Z., Yoon, B. H., Hassan, S. S., Chaiworapongsa, T., & Yeo, L. (2016). A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(3), 349–359. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.3109/14767058.2015.1006620>
 24. Edwards, S. E., Grobman, W. A., Lappen, J. R., Winter, C., Fox, R., Lenguerrand, E., & Draycott, T. (2015). Modified obstetric early warning scoring systems (MOEWS): validating the diagnostic performance for severe sepsis in women with chorioamnionitis. *American journal of obstetrics and*

- gynecology*, 212(4), 536.e1–536.e5368. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2014.11.007>
25. Alrowaily, N., D'Souza, R., Dong, S., Chowdhury, S., Ryu, M., & Ronzoni, S. (2021). Determining the optimal antibiotic regimen for chorioamnionitis: A systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(5), 818–831. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1111/aogs.14044>
 26. Sukumaran, S., Pereira, V., Mallur, S., & Chandraran, E. (2021). Cardiotocograph (CTG) changes and maternal and neonatal outcomes in chorioamnionitis and/or funisitis confirmed on histopathology. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 260, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.029>
 27. Vandenbroucke, L., Doyen, M., Le Lous, M., Beuchée, A., Loget, P., Carrault, G., & Pladys, P. (2017). Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *PloS one*, 12(9), e0184924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184924>
 28. Orsaria, M., Liviero, S., Rossetti, E., Pittini, C., Driul, L., Londero, A. P., & Mariuzzi, L. (2021). Placental acute inflammation infiltrates and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Scientific reports*, 11(1), 24165. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1038/s41598-021-03655-4>
 29. Maki, Y., Furukawa, S., Nakayama, T., Oohashi, M., Shiiba, N., Furuta, K., Tokunaga, S., & Sameshima, H. (2022). Clinical chorioamnionitis criteria are not sufficient for predicting intra-amniotic infection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(1), 52–57. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1711725>
 30. Balciuniene, G., Gulbiniene, V., Dumalakiene, I., Viliene, R., Bartkeviciene, D., Pilypiene, I., Drasutiene, G. S., & Ramasauskaite, D. (2021). Prognostic Markers for Chorioamnionitis: IL-6, TNF- α , and MMP-8 in Vaginally Obtained Amniotic Fluid. *Journal of clinical medicine*, 10(5), 1136. <https://doi.org/10.3390/jcm10051136>
 31. Chaemsathong, P., Romero, R., Docheva, N., Chaiyasit, N., Bhatti, G., Pacora, P., Hassan, S. S., Yeo, L., & Erez, O. (2018). Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(2), 228–244. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1281904>
 32. Mackeen, A. D., Quinn, S. T., Movva, V. C., Berghella, V., & Ananth, C. V. (2021). Intracervical balloon catheter for labor induction after rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(6), 624–628. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2021.03.002>
 33. Vellamgot, A. P., Salameh, K., Habboub, L., Pattuvalappil, R., Elkabir, N. A., Siam, Y. S., & Khatib, H. (2022). Suspected clinical chorioamnionitis with peak intrapartum temperature <38°C: the prevalence of confirmed chorioamnionitis and short term neonatal outcome. *BMC pediatrics*, 22(1), 197. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1186/s12887-022-03239-9>
 34. Lee, J., Romero, R., Kim, S. M., Chaemsathong, P., Park, C. W., Park, J. S., Jun, J. K., & Yoon, B. H. (2016). A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(5), 707–720. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.3109/14767058.2015.1020293>

35. Conde-Agudelo, A., Romero, R., Jung, E. J., & Garcia Sánchez, Á. J. (2020). Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6), 848–869. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1016/j.ajog.2020.09.044>
36. Protocolos de medicina fetal y perinatal del Hospital Clínic de Barcelona: Corioamnionitis o Triple I. 2021 Abril.
37. Johnson, C. T., Adami, R. R., & Farzin, A. (2017). Antibiotic Therapy for Chorioamnionitis to Reduce the Global Burden of Associated Disease. *Frontiers in pharmacology*, 8, 97. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00097>