

CORIOAMNIONITIS: UN RETO DIAGNÓSTICO CHORIOAMNIONITIS: A DIAGNOSTIC APPROACH

Yeni Arroyave Guerrero*, Lorena Benavides Puchana**, Hanier Agudelo Ledezma**,
Diana Arcila Armero**, Jesús Bermúdez Roa***.

RESUMEN

Introducción: La corioamnionitis se define como la inflamación de las membranas ovulares corio y amnios en respuesta a la invasión microbiana u otro proceso patológico; puede ser clínica cuando las manifestaciones clínicas de inflamación local y sistémica están presentes, subclínica cuando no presenta signos clínicos o histológica ante la evidencia microscópica de la infección o la inflamación en examen de la placenta. La frecuencia de corioamnionitis es muy variable; depende de los factores de riesgo de la población estudiada, los criterios usados para su diagnóstico (clínico o histológico) y la edad gestacional. Esta entidad clínica es causa de importantes secuelas maternas, fetales y neonatales como endometritis posparto, absceso pélvico y alto riesgo de cesárea en la madre; prematuridad, muerte perinatal, neumonía, sepsis, hemorragia intraventricular y panéncéfalo cerebral en el neonato. Realizar un diagnóstico precoz y adecuado es fundamental para realizar intervenciones orientadas a prevenir dichas secuelas. **Objetivo:** Hacer una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico de corioamnionitis. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de la literatura publicada durante los últimos 5 años sobre el diagnóstico de

ABSTRACT

Introduction: Chorioamnionitis has been defined as inflammation of the amnion and chorion membranes in response to microbial invasion or other pathological process. May be clinical when clinical manifestations of local and systemic inflammation is present, subclinical when no clinical signs; histological if there is microscopic evidence of infection or inflammation in placental examination. The frequency of chorioamnionitis is highly variable, depending on the risk factors of the population studied, the criteria used for diagnosis (clinical or histological) and gestational age. This clinical entity is important because results in maternal, fetal and neonatal aftermath such as postpartum endometritis, pelvic abscess and high risk of caesarean section in the mother. In the fetus, Prematurity, perinatal death, pneumonia, sepsis, intraventricular hemorrhage and cerebral palsy. Make an early and accurate diagnosis is essential to prevent these aftermath. **Objective:** Carry out a literature review on the diagnosis of chorioamnionitis. **Methods:** A search of the literature published during the last 5 years in Pubmed, Tripdatabase, Science direct and Embase biomedical was made, selecting the most relevant literature on chorioamnionitis.

* Universidad del Cauca, Estudiante 6° año, Facultad Ciencias de la Salud. Programa de Medicina.

** Universidad del Cauca Estudiante 6° año, Facultad Ciencias de la Salud. Programa de Medicina.

*** Universidad del Cauca, Médico Ginecoobstetra y profesor del Departamento de Ginecoobstetricia,

Fellow de Medicina Materno-Fetal, Hospital de San José–Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Yeni Arroyave. Departamento de Gineco-obstetricia Universidad del Cauca. Tercer piso,

Hospital Universitario San José. Popayán, Cauca, Colombia. E-mail: yarroyave@unicauca.edu.co / yeniarroyaveguerrero@hotmail.com

Teléfono: 3012632778.

corioamnionitis en las bases de datos Pubmed, Tripdata-base, Science direct y Embase biomedical. **Conclusiones:** A pesar de los avances de la medicina en métodos diagnósticos, establecer parámetros unificados para el diagnóstico precoz de corioamnionitis aún sigue siendo un reto, como lo muestra la variabilidad de la evidencia encontrada en esta revisión. Aún priman los hallazgos clínicos y la pericia del médico para tener la sospecha diagnóstica y orientar su conducta a la realización de acciones tempranas encaminadas a la prevención de las secuelas maternas y fetales de la corioamnionitis.

Palabras Clave: Corioamnionitis, amnionitis, diagnóstico, marcadores biológicos.

Conclusions: Despite medical advances in diagnostic methods, unify parameters for early diagnosis of chorioamnionitis is still a challenge, as shown by the variability of the evidence found in this review.

Key Words: Chorioamnionitis, amnionitis, diagnosis, biological markers.

1. INTRODUCCIÓN

La corioamnionitis se define como la inflamación de las membranas ovulares corio y amnios en respuesta a la invasión microbiana u otro proceso patológico (1-4). En otras definiciones más amplias, se incluye la inflamación del líquido amniótico, la placenta, cordón umbilical y/o decidua en respuesta a la infección (5-7). Puede ser definida como clínica cuando las manifestaciones clínicas de inflamación local y sistémica están presentes, o como histológica ante la evidencia microscópica de la infección o la inflamación en examen de la placenta, cordón o membranas ovulares (1-4,8). La corioamnionitis es subclínica cuando no presenta signos clínicos, pero puede manifestarse como trabajo de parto prematuro o, más comúnmente, como la Ruptura Prematura de Membranas Ovulares (RPMO) (2).

La frecuencia de esta enfermedad es muy variable; depende de los factores de riesgo de la población estudiada y los criterios usados para su diagnóstico (clínico o histológico) y la edad gestacional (2,8-10). La incidencia de corioamnionitis histológica es más común en el embarazo pre término (9-12); se estima que está presente en aproximadamente el 2-4% de los embarazos a término y en aproximadamente 40-70% de los partos pre término (3). Ocurre generalmente en la segunda mitad del embarazo y su prevalencia es inversamente proporcional a la edad gestacional (4). En general, la corioamnionitis clínica afecta entre el 2 y el 11% de todos los embarazos y en aproximadamente el 5% de los casos el feto está infectado (2,5).

Los factores de riesgo incluyen RPMO mayor a 12 horas, trabajo de parto prolongado, 3 o más tactos vaginales, uso de dispositivos de monitoria interna, presencia de meconio en el líquido amniótico, colonización por estreptococos del grupo B, nuliparidad, anestesia epidural, vaginosis bacteriana e ingesta de alcohol y tabaco por parte de la gestante. (2,7-9,13).

La RPMO es el principal factor de riesgo para el desarrollo de corioamnionitis; se ha reportado que la incidencia de corioamnionitis aumenta hasta en un 48% cuando se presenta, al igual que aumenta la incidencia de sepsis neonatal de 2 a 10 veces (10,14). La RPMO es un factor de riesgo importante para corioamnionitis clínica y se considera que el trabajo de parto prematuro con frecuencia es consecuencia de la corioamnionitis subclínica (10,13). A menudo se debe a infección ascendente de microbios genitales (2,3). Más del 65% de cultivos positivos de líquido amniótico implican dos o más micro organismos(2), por lo tanto la infección generalmente es poli-microbiana, causada por organismos aerobios y anaerobios originados en el tracto genitourinario, gastrointestinal, cavidad oral o la piel (4).

Los agentes causales más comunes son el *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* (2, 8, 10, 11,14) los cuales están presentes en un 47 y 30% de los casos de corioamnionitis clínica o histológica confirmada, respectivamente. En el líquido amniótico del 38.4% de las mujeres con infección intra-amniótica se encuentran bacterias gram-negativas, *Bacteroides bivius* (29,5%) y *Gardnerella vaginalis* (24,5%) así como aerobios como *Streptococo* de grupo B (15%) (2,3). Los virus también pueden desempeñar un papel en la infección. Múltiples virus, incluyendo el Citomegalovirus, Adenovirus, Enterovirus, Virus sincitial respiratorio y el virus de Epstein-Barr, han sido aislados del líquido amniótico. Organismos fúngicos, incluyendo varias especies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida glabrata*), también se han asociado con corioamnionitis; estas infecciones se han reportado en las mujeres con embarazos por fertilización in vitro, en las que tienen dispositivo intrauterino retenido, después de amniocentesis y en aquellas con ruptura prolongada de membranas. Sólo el 0,8% de las infecciones vaginales por *Candida* en realidad as-

cienden al útero, y menos aún tienen como resultado corioamnionitis aguda (3).

Como se ha mencionado, el ascenso de patógenos desde vagina o cérvix es el mecanismo básico causal más frecuente (2,7,15-17) como resultado de la alteración del pH y el aumento del contenido de glucógeno en la vagina, permitiendo la alteración de la flora propia vaginal (18). Estos patógenos invaden el espacio coriodesidual, cruzando las membranas sin producir su ruptura (infección con membranas intactas); en la cavidad ocurre entonces la proliferación de la mayoría de microorganismos e invaden por último el amnios (7,17,19,20). También es posible la colonización e infección por vía hematogena de forma transplacentaria (2,21); la infección anterógrada desde el peritoneo vía trompas de Falopio también puede ocurrir aunque su descripción se basa en estudios hechos en animales (19). El último mecanismo es iatrogénico, al momento de hacer una amniocentesis o tomar una biopsia de vellosidades coriónicas (2, 7,19).

Esta infección desencadena una respuesta inflamatoria tanto materna como fetal debido a exotoxinas de los microorganismos colonizadores, generando así una respuesta de las células presentadoras de antígenos (linfocitos tipo toll, células dendríticas, células epiteliales y células del trofoblasto) (19,22-24) Recientemente se han incluido receptores de células mieloides en respuesta a la infección (23). Esta respuesta induce la transcripción de interleuquinas (IL) pro-inflamatorias y quimioatrayentes IL 6, IL 1 α , IL 1 β y IL 8 e inician la producción de prostaglandinas y reclutamiento de neutrófilos que al activarse generan metaloproteinasas (23-26).

Es la respuesta inflamatoria materna y fetal responsable de las complicaciones y secuelas de la corioamnionitis, las cuales pueden dividirse en maternas, fetales y neonatales. Dentro de las complicaciones maternas se encuentran bacteremia (27,28), alto riesgo de cesárea (2) infección del sitio operatorio, hemorragia posparto, endometritis posparto (2,27) absceso pélvico (2, 27,29), y en raras ocasiones la sepsis materna también puede presentarse como una complicación de corioamnionitis (29). Las complicaciones fetales y neonatales incluyen prematuridad (28) muerte perinatal, neumonía, asfisia, sépsis (2), displasia broncopulmonar (30,31), hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular (2, 29, 31,32), parálisis cerebral (2, 29,31) y enterocolitis necrotizante (29). En cuanto a un desenlace fatal, mientras que la mortalidad materna relacionada directamente con corioamnionitis es rara, la mortalidad neonatal se presenta del 1 al 4 % (9).

Es claro entonces que la sospecha clínica de corioamnionitis es vital para evitar una condición catastrófica del bienestar fetal, ya que puede llevar a varias complicaciones graves en el binomio madre-feto por lo cual realizar un diagnóstico oportuno y adecuado es fundamental para realizar las intervenciones adecuadas (5). El objetivo de este trabajo es

hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre el diagnóstico de corioamnionitis.

2. MÉTODOS

Usando las palabras claves: choriamnionitis, chorioamnionitis and diagnosis, biological markers and chorioamnionitis, se hizo una búsqueda de la literatura publicada en los últimos 5 años (2008-2013) en las bases de datos Pubmed, Tripdatabase, Science Direct y Embase.

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico Clínico

La corioamnionitis clínica se diagnostica con base en criterios establecidos por Gibbs y cols., que incluyen temperatura mayor de 38 grados centígrados como signo principal; este criterio tiene una sensibilidad entre el 95 y el 100% (2, 5 33,34), recordando que algunos anestésicos pueden aumentar la temperatura. Para el diagnóstico, la fiebre debe estar acompañada de dos de los siguientes signos:

- Taquicardia materna mayor a 110 pulsaciones por minutos y fetal mayor a 160 pulsaciones por minuto (2,33-37), con sensibilidad de 50 a 80% y 40 a 70 % respectivamente (2,35), sin que la paciente haya recibido medicamentos que puedan aumentar la frecuencia cardiaca como efedrina, antihistamínicos y betabloqueantes (2,34,37,38).
- Sensibilidad uterina anormal, la cual puede estar presente solamente en el 25% o estar enmascarada por analgésicos o eventos propios del trabajo de parto (2, 34, 37,38).
- Líquido amniótico mal oliente, el cual puede indicar infección avanzada. Su sensibilidad puede ser baja, alrededor del 5% (2, 5, 34,37).
- Aumento de la contractibilidad uterina, dolor pélvico al movimiento, leucocitosis mayor de 15.000/mm y más de 10% de elementos inmaduros en el recuento diferencial (5,34 36,37) son otros parámetros que se deben tener en cuenta. Sin embargo, su sensibilidad es baja, por ejemplo la leucocitosis tiene una especificidad de 95% para la predicción de corioamnionitis, pero la sensibilidad es de 6-29%. La predicción de corioamnionitis histológica por leucocitosis no parece ser eficaz, dados los resultados actuales (39,40).

3.2 Amniocentesis

El cultivo de líquido amniótico es la prueba más fiable para el diagnóstico, pero es de utilidad limitada debido a demoras en la disponibilidad de los resultados, además por la naturaleza invasiva del procedimiento. Algunos médicos utilizan la amniocentesis para confirmar la sospecha de corioamnionitis

subclínica en mujeres con trabajo de parto prematuro espontáneo y RPMO (2).

En los casos en que se realiza amniocentesis, son criterios para el diagnóstico los enunciados en la tabla 1. (2, 21, 34,37):

Tabla 1. Marcadores del líquido amniótico de corioamnionitis.

Marcador	*S %	*E %
Glucosa <15 mg/dl	57	74
Esterasa leucocitaria positiva	85 a 91	95 a 100
Leucocitos más de 30/mm ³	57	78
Gram: Bacterias o leucocitos	24	99
IL-6 >(>11.30 ng/mL	100	83
Cultivo positivo Gram positivo	24	99

*S: sensibilidad - E: Especificidad

3.3 Biomarcadores Inflamatorios

Los biomarcadores son parámetros que pueden ser utilizados para medir las interacciones entre el sistema biológico del huésped y un factor de riesgo ambiental que puede ser biológico, químico o físico. La infección intra amniótica inicia una cascada de procesos inflamatorios que reclutan inmunocitos en la cavidad uterina e induce la transcripción de citocinas, proteasas y otras enzimas, las cuales se han investigado como marcadores de corioamnionitis (1,23-25). Las citocinas son moléculas de comunicación intercelular producidas por una gran variedad de tipos celulares como monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía y adipocitos. Son ejemplos de citosinas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleuquinas. Su misión es mediar muchas de las funciones de las células encargadas de la inmunidad innata y adquirida. Están involucradas en el desarrollo, crecimiento y activación de las células del sistema inmunológico y en la ejecución de la respuesta inflamatoria (41,42).

El diagnóstico de corioamnionitis basado en el examen histológico de la placenta, el cordón y las membranas ovulares, es probablemente el marcador más fiable y válido de infección/inflamación intrauterina, aunque sólo se puede hacer después

del nacimiento (43). El diagnóstico precoz de la infección subclínica y la inflamación podría ayudar a los médicos a planear intervenciones para prevenir las complicaciones maternas y fetales de la corioamnionitis (44). Para ello, en los últimos años las investigaciones se han dirigido al uso de biomarcadores inflamatorios. Múltiples marcadores han sido estudiados, sin embargo la predicción exacta de la infección sigue siendo un reto porque aún no se ha logrado identificar un marcador prenatal satisfactorio (45).

Los bio-marcadores predictivos más útiles serían los de circulación materna, ya que rutinariamente varias veces durante la atención prenatal se toman muestras sanguíneas, pero los estudios que evalúan estos son escasos y menos consistentes. Uno de estos estudios fue realizado en Michigan con una cohorte de 3019 mujeres y se encontró asociación significativa entre corioamnionitis y la presencia de niveles altos de Interleuquina 1 beta (IL-1 β), Interleuquina 12 (IL-12), interferón gamma (IFN- γ), Interleuquina 4 (IL-4), Interleuquina 6 (IL-6) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en suero materno (46).

Otros bio-marcadores que se han estudiado tanto en suero materno como en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical son proteína C reactiva (PrCR), Interleuquina-8 (IL-8), Metaloproteinasas, fibronectina fetal, relaxina y estriol salival (1).

A continuación se detallarán los marcadores sobre los que se encontró más literatura disponible en las bases de datos.

3.3.1 Proteína C Reactiva (PrCR)

Proteína C - reactiva (PCR) es un marcador inespecífico de los procesos inflamatorios; es producida por el hígado como una proteína de fase aguda (1) y se une a fosfolipina sobre los microbios para ayudar en la unión del complemento a las células dañadas o extrañas, actuando como una defensa temprana contra la infección. Este proceso, a su vez, promueve la mejora de la fagocitosis de los macrófagos (38).

En gestantes con RPMO, varios estudios han encontrado en la PrCR una sensibilidad (S) que oscila desde 56 hasta 86% asociada a una especificidad (E) de 55 a 82% con un nivel de 20 mg/L para la predicción de corioamnionitis clínica. Cuando la PrCR se realiza de forma reiterativa, un aumento de más del 30% en el seguimiento parece ser un marcador confiable de corioamnionitis clínica antes de las 34 semanas de gestación (39).

En una cohorte de 90 pacientes con trabajo de parto pre-término o RPMO, Oh y cols encontraron en un sub-análisis de 71 mujeres sin infección intra amniótica que la corioamnionitis histológica se asoció con un nivel mayor a 6 mg/L de PrCR en suero materno ($p < 0,05$), con un Likelihoodratio positivo de 2.6. Concluyeron que el nivel de PrCR en suero obtenido hasta 72 horas antes del parto parece ser un importante marcador

para la identificación precoz de corioamnionitis histológica (47); sin embargo, otros autores como Amirabi y su grupo encontraron que la PrCR no es un buen indicador de corioamnionitis clínica o histológica. Van da Laar y cols realizaron en 2009 una revisión sistemática sobre la precisión de la PrCR en la predicción de corioamnionitis e infección neonatal en mujeres embarazadas con RPMO y concluyeron que es ineficaz en la detección de corioamnionitis o predección de infección neonatal. Por lo anterior, no se puede recomendar el uso de la PrCR en el tratamiento de las mujeres con RPMO como único predictor de corioamnionitis clínica y son necesarias investigaciones adicionales con muestras más grandes para determinar su utilidad (48).

Los hallazgos controversiales sobre el uso de la PrCR pueden estar dados por las diferencias en definiciones clínicas, edad gestacional de las pacientes y tiempo en que son hechas las mediciones de los marcadores entre las diferentes investigaciones (40).

3.3.2 Interleuquina 6 (IL-6)

El incremento de los niveles de IL-6 en el líquido amniótico y sangre de cordón umbilical son considerados como marcadores de inflamación y parto pre término (1). Cobo y cols reportaron que IL-6 e IL-10 en el líquido amniótico fueron los mejores bio-marcadores inflamatorios para predecir invasión microbiana de la cavidad intra-amniótica en mujeres con RPMO, con S del 69% y E del 81%, valor predictivo positivo (VPP) de 47 %, valor predictivo negativo (VPN) 91% y un Likelihood ratio positivo de 3,6 (49).

Oh y cols encontraron que los niveles de IL-6 eran significativamente más elevados en mujeres con corioamnionitis histológica, con una media de $15,6 \pm 22,7$ comparada con una media de $1,67 \pm 2,55$ en quienes no tenían corioamnionitis histológica ($p < 0,001$) y su elevación se asoció con infección intra-amniótica (47).

La detección de IL-6 en la secreción cervicovaginal en mujeres con RPMO tam-

bién ha sido estudiada y se considera como un marcador prenatal sensible y no invasivo para la infección neonatal y corioamnionitis subclínica en este grupo de pacientes, con S y E de 90,7% y 91,0%, respectivamente, con un VPP de 87,5% y un VPN de 93,4% (50).

A pesar de su asociación con corioamnionitis, los niveles IL-6 muestran variación étnica significativa y una amplia gama de valores normales, por lo que su utilidad puede limitarse (1). Aunque muestra resultados prometedores, estos necesitan ser confirmados en estudios con mayor número de pacientes (39).

3.3.3 Interleuquina 8 (IL-8)

Una investigación de Satoshi Yoneda que evaluó cuatro marcadores (IL-8 en el líquido amniótico obtenido por cesárea, temperatura corporal materna, conteo de leucocitos y PrCR antes de la cesárea) mostró que IL-8 es la variable más importante para predecir corioamnionitis histológica etapa II y es útil para estimar el grado de la enfermedad. El valor de corte de cada etapa fue: $\geq 9,9$ ng/ml (Etapa I), $\geq 17,3$ ng/ml (Etapa II), $\geq 55,9$ ng/ml (Etapa III) (51).

3.3.4 Procalcitonina (PCT)

La PCT es una prohormona de la calcitonina, fisiológicamente producida por las células C de la glándula tiroideas. En respuesta a endotoxinas y citoquinas inflamatorias PCT también se sintetiza por tejidos no tiroideos, incluyendo monocitos, células renales y pancreáticas, tejido adiposo y hepatocitos. Las concentraciones de PCT aumentan más rápidamente que la PrCR (entre 2-4 horas) en respuesta a la inflamación o infección sistémica, permanecen elevadas durante el proceso inflamatorio y rápidamente vuelven a su nivel cuando cesa el estímulo (52).

En un estudio de corte transversal realizado en Australia con 247 madres y 325 recién nacidos, se encontró que no hubo una relación estadísticamente significativa entre corioamnionitis histológica y los niveles de PCT materna; sin embargo la

corioamnionitis histológica se asoció con un aumento de PCT y PrCr en la sangre del cordón umbilical (52). Otro estudio sobre el valor predictivo de la PCT sérica materna para encontrar una infección materno-fetal en caso de RPMO mostró que no parece ser un indicador preciso de corioamnionitis histológica (S: 75% y E: 45%) o una infección neonatal precoz (S: 53% y E: 45%) (39).

3.3.5 Metaloproteína de matriz 9 (MMP-9):

En la infección ovular, productos bacterianos (fosfolipasa A2, fosfolipasa C, lipopolisacáridos) pueden estimular la síntesis de prostaglandinas (PG). El aumento de PG, principalmente PGE2, conduce a la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP) principalmente tipo 9, en corion y amnios. Estas MMP corresponden a una familia de proteasas dependientes de metales (principalmente Zn) para su acción catalítica participando en la degradación del colágeno de la membrana corioamniótica (53).

Oh y cols encontraron que los niveles mayores a 15ng/ml de MMP-9 en el líquido amniótico tienen un rendimiento diagnóstico mejor en general que los niveles de IL-6 en líquido amniótico y PrCR en suero en la predicción de la infección intra-amniótica. Sin embargo, el nivel de PrCR en suero obtenido hasta 72 horas antes del parto parece ser un importante marcador para la identificación precoz de corioamnionitis histológica en mujeres sin infección intra-amniótica (47).

3.4 Diagnóstico Histológico

En los últimos años se ha demostrado que el diagnóstico histológico de corioamnionitis aguda está indisolublemente unido a la infección. Esta conexión ha sido bien establecida en múltiples estudios cuando la corioamnionitis histológica se observa en las placentas de prematuros con infección documentada. Estos estudios han utilizado una variedad de técnicas para documentar la infección verdadera, incluyendo cultivos de líquido amniótico justo antes del parto y el cultivo

directo de la placenta después del parto (8,54,55) La corioamnionitis histológica se diagnostica de manera retrospectiva cuando existe evidencia microscópica de inflamación o infección en el examen histológico de la placenta, el cordón o las membranas ovulares (1-3,8,31).

La respuesta inflamatoria materna se caracteriza por la infiltración de la placa coriónica y del corioamnios por los neutrófilos maternos procedentes del espacio intervilloso y los vasos de la decidua capsular, respectivamente (8, 55). La respuesta inflamatoria fetal se define histológicamente por la presencia de neutrófilos dentro de las paredes musculares de las venas o las arterias en la placa coriónica (vasculitis coriónica) y/o del cordón umbilical (funisitis); la respuesta inflamatoria fetal restringida a los vasos de la placa coriónica tiende a ser más común en las placentas de prematuros, mientras que la participación de los vasos umbilicales solamente, particularmente la vena, es más común en el recién nacido a término (4,8,55).

Teniendo en cuenta lo anterior, la identificación microscópica de los neutrófilos en las membranas de la placenta es el estándar de oro para el diagnóstico de la verdadera infección local (4, 8,29).

CONCLUSIONES

A pesar de los avances de la medicina en métodos diagnósticos, establecer parámetros unificados para el diagnóstico precoz de corioamnionitis aún sigue siendo un reto, lo cual se manifiesta en la variabilidad de la evidencia encontrada en esta revisión. Así como existen argumentos a favor y en contra de la utilidad de ciertos marcadores diagnósticos entre las distintas investigaciones, también hay grandes diferencias en las prácticas de los gineco-obstetras para el diagnóstico de esta condición clínica, tal como lo demuestra un estudio sobre las estrategias de manejo de corioamnionitis desarrolladas por gineco-obstetras de Estados Unidos, en el que encontraron heterogeneidad significativa en prácticamente todos los aspectos del manejo,

incluidos el número, tipo de criterios diagnósticos y la influencia de la anestesia epidural sobre el diagnóstico (17). Probablemente esta variedad de estrategias de diagnóstico en parte se deba a la escasez de datos clínicos de alta calidad para guiar la práctica e indica la necesidad de más investigaciones sobre las estrategias óptimas para el manejo de la corioamnionitis.

A pesar de que aún no existe un algoritmo estándar para el diagnóstico de corioamnionitis, vale la pena destacar que las investigaciones sobre el tema se mantienen activas y seguramente en un futuro no muy lejano se despejarán las dudas actuales sobre los distintos métodos diagnósticos. Por ahora, seguirán primando los hallazgos clínicos y la pericia del médico para tener la sospecha diagnóstica y orientar su conducta a la realización de acciones tempranas encaminadas a la prevención de las secuelas maternas y fetales de la corioamnionitis.

REFERENCIAS

1. Menon R, Taylor R, Fortunato S. Chorioamnionitis – A complex pathophysiologic syndrome. *Placenta*. 2010. 31(2), 113–120.
2. Tita A, Andrews W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 June ; 37(2): 339–354.
3. Czik, M, Mccarthy F, Murphy K . Chorioamnionitis : from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (9), 1304–1311.
4. Redline R. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Feb;17(1):20-5.
5. Espitia De La Hoz FJ. Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2008; 59(3):231-3.
6. Kramer B. Chorioamnionitis – New Ideas from Experimental Models. *Neonatology* 2011;99: 320–325.
7. Fishman Sg, Gelber Sh. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Feb;17(1):46-50.

8. Gündoğan F, De Paepe M. Ascending Infection: Acute Chorioamnionitis. *Surgical Pathology Clinics*. March 2013; 6(1):33–60.
9. Parra M, Muller E. *Obstetricia integral Siglo XXI*. 1ra ed. Colombia: editorial Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2010. p 147-160.
10. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekiolu O, Koroglu O, Cakmak B, et al. Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(4): 267–74.
11. Rincón MN, Dans F. Corioamnionitis Histológica Y Morbimortalidad Neonatal: Aproximación Al Síndrome De Respuesta Inflamatoria Fetal. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2010; 75(3): 172 - 178.
12. Venegas M, Díaz A, Paredes A. Antibioticoterapia en corioamnionitis. *REV. OBSTET. GINECOL. - HOSP. SANTIAGO ORIENTE DR. LUIS TISNÉ BROUSSE*. 2013; VOL 8 (1): 49-54.
13. Flood, K, Malone F. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012. 17(1): 58–63.
14. Gantert, M, Been J, Gavilanes W, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus?. *J Perinatol* 2010; Suppl: 21–30.
15. Rampersaud R, Randis T, Ratner A. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. (2012). 17(1): 51–7.
16. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: Important Risk Factor or innocent Bystander for Neonatal Outcome?. *Neonatology* 2011; 99:177–187.
17. Greenberg M, Anderson B, Schulkin J, Norton M, Aziz N. A First Look at Chorioamnionitis Management Practice Variation among US Obstetricians. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volumen 2012*, Article ID 628362. Disponible en:<http://www.hindawi.com/journals/ido/2012/628362/> Fecha de consulta 12 de diciembre de 2013.
18. Neligan PJ, Laffey J. Clinical review: Special populations - critical illness

- and pregnancy. *Crit Care*. 2011 Aug 12;15(4):227.
19. Galinsky R, Polglase G, Black M, Moss T. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development *Journal of Pregnancy*. Volume 2013 (2013), Article ID 412831. Disponible en <http://www.hindawi.com/journals/jp/2013/412831/>. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2013.
 20. Roberts D, Celi A, Riley L, Onderdonk A, Boyd T, Johnson L et al. Acute Histologic Chorioamnionitis at Term: Nearly Always Noninfectious. Published: Mar 07, 2012, DOI: 10.1371/journal.pone.0031819. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi/10.1371/journal.pone.0031819>. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2013.
 21. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health* (2008); 53(3): 227 - 35.
 22. Inge T, Hans V, Bart S, Bruno V, et al. Elevated soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (STREM)-1 levels in maternal serum during term and preterm labor. *PLoS One* (2013); 8(2). Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi/10.1371/journal.pone.0056050>. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2013.
 23. Varkha A, Emmet H. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 February; 17(1): 12-19.
 24. Holmlund U, Cebers G, Agneta R, Sandstedt B, Bremme K, et al. Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta. *Immunology* (2002); 107: 145-151.
 25. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500-1507.
 26. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jul 1; 64(1):38-57.
 27. Soydinc HE, Sak ME, Evliyaoglu O, Evsen MS, Turgut A, Özler A, Yıldız İ, Gul T. Prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13 activity, oxidative-antioxidative status as a marker of preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis in maternal vaginal washing fluids *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(10):1344-1351.
 28. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin fetal neonatal med*. 2012 de febrero 17; (1):12-19.
 29. Jessop F, Sebire Nj. Histological Chorioamnionitis: Current Concepts Of Diagnosis, Classification And Clinical Significance. *Fetal And Maternal Medicine Review* 2011; 22:1 25-44.
 30. Viscardi R. (2012). Perinatal inflammation and lung injury. *Semin fetal neonatal med*. 2011. 17(1), 30-5.
 31. M, Magdaleno F, Sancha M, Omeñaca F, González A. Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2010; 75(3): 172 - 178.
 32. Rite S, Ruiz C, Rebage V, Royo D, Pinillos R, Romo A, et al. Clinical chorioamnionitis and the risk of severe intraventricular hemorrhage in newborn babies born ≤ 28 weeks gestation. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69(11): 490-494.
 33. García-Agudo L, Segovia-de la Cruz R, Palomo-León AB, Martino-Castañar V, Heredero-Gálvez E. Corioamnionitis materna e infección conjuntival neonatal por un patógeno infrecuente. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:550-554.
 34. Hastings T, Bernard R, Brody M. Chorioamnionitis: Prevention and Management. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing* 2013; vol 38: 206-212.
 35. Napoles D. Consideraciones sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *MEDISAN* 2012; 16(11):1761
 36. Argilagos G, Araño J, Pírez M, Morando D, Hierrezuelo G. Factores de riesgo en la corioamnionitis. *MEDISAN* 2011; 15(5):643.
 37. Shira F, Shari G. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2012;17: 46-50.
 38. Smith E, Muller C, Sartorius JA, White DR, Maslow AS. C-Reactive Protein as a Predictor of Chorioamnionitis. *JAOG* 2012; 112 (10): 660-4.
 39. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: Serum maternal markers. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité*. 2011;39 :302-308.
 40. Amirabi A, Naji S, Yekta Z, Sadeghi Y. Chorioamnionitis and diagnostic value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes. *Pak J Biol Sci*. 2012 May 1; 15(9):454-8.
 41. Camargo R, Ríos M, Marín A, Vargas R, Rúa A, Peñaranda K et al. Characterization of interleukins (IL-1, IL-6, IL-8, IL10), TNF and CRP in patients with different stages of sepsis in the intensive care unit of a fourth level healthcare institution of Barranquilla, Colombia, 2008. *Acta Colombiana de Cuidado intensivo* 2009;9(2): 117-130.
 42. Saavedra P, Vásquez G, González L. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia* 2011; 24 (2): 157-166.
 43. Been J, Degraeuwe P, Kramer B, Zimmermann L. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:113-122.
 44. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Apr;22 (2):116-21.
 45. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G.. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature

- rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Apr 7;11:26.
46. Gargano J, Holzman C, Senagore P, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard D. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2008 Oct;79(1):100-10.
 47. Oh KJ, Park KH, Kim SN, Jeong EH, Lee SY, Yoon HY. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta*. 2011 Oct;32(10):732-6.
 48. Van de Laar R, van der Ham D, Oei S, Willekes C, Weiner C, Mol B. 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 Dec; 147(2):124-9.
 49. Cobo T, Kacerovsky M, Holst RM, Hougaard DM, Skogstrand K, Wennerholm UB, et al. Intra-amniotic inflammation predicts microbial invasion of the amniotic cavity but not spontaneous preterm delivery in preterm prelabor membrane rupture. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Aug; 91(8):930-5.
 50. Abdelazim I. Relation between interleukin-6 in the cervicovaginal fluid and subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2013; 2(1): 38-41.
 51. Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Ito M, Shiozaki A, Saito Sh. Volume 34, Issue 10. Detection of the histopathological chorioamnionitis and the intrauterine pathogenic microbe before delivery. *Placenta*. octubre 2013; 34(10): A2.
 52. Howman R, Charles A, Jacques A, Doherty D, Simmer K, Strunk T, et al. Inflammatory and Haematological Markers in the Maternal, Umbilical Cord and Infant Circulation in Histological Chorioamnionitis. *PLoS ONE* (2012)7(12): e51836. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi/10.1371/journal.pone.0051836>. Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2013.
 53. Rivera R, Caba F, Smirnow M, Aguilera J, Larraín A. Fisiopatología de la rotura prematura de las membranas ovulares en embarazos de pretérmino. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004; 69(3).
 54. Roberts D, Celi A, Riley L, Onderdonk A, Boyd T, et al. Acute Histologic Chorioamnionitis at Term: Nearly Always Noninfectious. *PLoS ONE* (2012) 7(3): e31819.
 55. Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, Charles A, Burgner D. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e134-41.