

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
HOSPITAL MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**CORIOAMNIONITIS SUBCLINICA: CORRELACION HISTOLOGICA –
MICROBIOLOGICA Y MORBILIDAD NEONATAL.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Obstetricia y Ginecología

Tutor: José Gregorio Galiano

Colina Lamuño, María Francia
Madail Alayón, Angélica María

Caracas, julio 2012

Dr. José Gregorio Galiano
Tutor

Dra. Rosabel Romero
Directora General del Curso de Postgrado de Obstetricia y Ginecología

Dra. Sofía Crocco
Coordinador Docente del Curso de Postgrado de Obstetricia y Ginecología

Lic. Douglas Angulo.
Asesor Estadístico y Metodológico

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MÉTODOS	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	32
AGRADECIMIENTOS	36
REFERENCIAS	37
ANEXOS	40

Corioamnionitis subclínica: Correlación histológica –microbiológica y morbilidad neonatal.

María Francia Colina, C.I. 16.553.021. Sexo: Femenino, E-mail: mary_colina12@hotmail.com. Telf: 0426-5100593. Dirección: Hospital Miguel Pérez Carreño. Especialización en Obstetricia y Ginecología;
Angélica María Madail Alayón, C.I. 16.045.042. Sexo: Femenino, E-mail: angmadail@hotmail.com. Telf: 0416-2138014. Dirección: Hospital Miguel Pérez Carreño. Curso de Especialización Obstetricia y Ginecología;
Tutor: **José Gregorio Galiano**, C.I. 6.278.198. Sexo: Masculino, E-mail: j.g.galiano@hotmail.com. Telf: 0414-2790043. Dirección: Hospital Miguel Pérez Carreño. Especialista en Obstetricia y Ginecología.

RESUMEN

Objetivo: determinar la existencia de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas, independientemente del tiempo de evolución y su asociación con la morbilidad neonatal. Método: se tomaron mujeres en edad fértil, embarazos simples, entre 30 y 41 semanas más 6 días, con ruptura prematura de membranas (RPM), independientemente del tiempo de evolución, sin signos clínicos de infección intraamniótica. Se procedió a tomar la muestra del canal endocervical con un aplicador estéril. También se procedió a la revisión de las historias clínicas de los recién nacidos, para verificar si estos presentaron alguna complicación asociada a la infección intraamniótica. Resultados: El 37,1 % de las pacientes con corioamnionitis presentaron un tiempo de evolución de RPM menor a 8 horas, el 2,9 % cursó con RPM más allá de las 24 horas de evolución. A pesar de que la duración de la RPM fue mayor en pacientes con corioamnionitis, esta no difirió estadísticamente de las pacientes que tuvieron menor tiempo de RPM cuando no tenían corioamnionitis ($p = 0,596$). El 97,1 % de los cultivos de secreción endocervical en pacientes con corioamnionitis histológica fue positivo. El microorganismo más frecuente aislado fue la E. coli, en 29,4 % de los casos. Conclusiones: que independientemente del tiempo de evolución de RPM podemos encontrar corioamnionitis subclínica y que a su vez esto influye en la morbilidad neonatal.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas, infección intraamniótica, corioamnionitis subclínica.

ABSTRACT

Subclinical chorioamnionitis: histologic-microbiological correlation and neonatal morbidity.

Objective: to determine the presence of histologic chorioamnionitis in patients with premature rupture of membranes, regardless of time of evolution and its association with neonatal morbidity. Method: we took women of childbearing age, singleton pregnancies between 30 and 41 weeks plus 6 days, RPM, regardless of time of evolution, without clinical signs of intraamniotic infection. We proceeded to sample the endocervical canal with a sterile applicator. Also proceeded to review the medical records of newborns, to verify whether these had any complications associated with intra-amniotic infection. Results: 37.1% of patients with chorioamnionitis had a duration of less than 8 hours RPM, 2.9% progressed with RPM more than 24 hours after onset. Although the length of the RPM was greater in patients with chorioamnionitis, this did not differ statistically from the patients that had less time when they had chorioamnionitis RPM ($p = 0.596$). 97.1% of endocervical secretion cultures in patients with histologic chorioamnionitis was positive. The most common organism isolated was E.

coli, in 29.4% of cases. Conclusions: that regardless of the duration of subclinical chorioamnionitis can find RPM and this in turn influences the neonatal morbidity.

Keywords: Premature rupture of membranes, intra-amniotic infection, subclinical chorioamnionitis.

INTRODUCCIÓN.

La corioamnionitis es una patología propia de la gestación que se relaciona con numerosas complicaciones materno fetales que oscilan desde la prematuridad con todas sus implicaciones hasta la sepsis materna y neonatal que inclusive pueden conducir a la muerte de ambos pacientes. Su aparición entre otros factores se asocia a ruptura prematura de membranas (RPM), especialmente si esta se prolonga en el tiempo y no se desencadena el parto. A menudo se hace tal diagnóstico en función de las manifestaciones clínicas que presenta la paciente. Sin embargo actualmente se ha evidenciado la positividad de los cultivos de líquido amniótico en pacientes con RPM que no presentan signos ni síntomas de corioamnionitis y que muchas veces pasan desapercibidas o son diagnosticadas con esta patología en forma retrospectiva cuando se obtienen los resultados del examen histológico de la placenta justificando las complicaciones puerperales y neonatales observadas en las madres y los productos de la gestación. ⁽¹⁾

Planteamiento y delimitación del problema.

Se define como corioamnionitis clínica al síndrome de infección intrauterina, caracterizado por fiebre mayor de 37,8 °C, sin otro foco aparente, asociado a amniorrea purulenta, contracciones uterinas, dolor uterino, taquicardia materna o fetal y leucocitosis. ⁽²⁾

Los términos como corioamnionitis, infección del líquido amniótico, infección intraamniótica e infección intrauterina, han sido utilizados indistintamente por diferentes autores para referirse a la invasión microbiana de la cavidad amniótica, por lo que existe confusión en el uso de estos términos. Hoy hay relativo consenso en que debería utilizarse el término de infección intraamniótica para referirse a la presencia de microorganismo en el líquido amniótico, independientemente de la presencia o ausencia de signos clínicos. ⁽³⁾

La presencia de este síndrome clínico se relaciona con muchos factores, incluidos el tamaño del inoculo bacteriano, virulencia del microorganismo, respuesta del huésped, y

tiempo de evolución en pacientes con RPM. Esto explica que solo un tercio de las pacientes que sufren infección intraamniótica presenten el síndrome clínico. ⁽³⁾

Desde el punto de vista de la anatomía patológica existe el término de corioamnionitis histológica el cual se refiere al conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas ovulares, que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos generalmente procedentes del canal del parto. ⁽²⁾

Según estudios Cochrane avalados por la OMS 2007, la incidencia de la corioamnionitis ocurre entre 8 y 12 mujeres cada 1000 nacidos vivos y el 96 % de los casos de corioamnionitis se debe a infecciones ascendentes. La incidencia de sepsis neonatal es de 0,5 al 1 % de todos los RN. ⁽⁴⁾

Según la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2008, la corioamnionitis clínica complica entre el 2 y el 11 % de todos los embarazos y en aproximadamente el 5 % de los casos el feto está infectado. La incidencia de corioamnionitis histológica subclínica es mucho más común en embarazos pretérmino: 40 % entre 24 y 28 semanas, 30 % entre 28 y 32 semanas, 20 % entre 30 y 36 semanas, y 10 % en embarazos mayores de 37 semanas, siendo mucho más común en los partos prematuros. Como complicación obstétrica, la infección intraamniótica aparece de forma más frecuente en pacientes con rotura prematura de membranas, 13 - 60 % de los casos, que en pacientes con amenaza de parto prematuro y membranas íntegras, 5 -15 %. ⁽⁵⁾

En un estudio realizado por Guevara et al, ⁽⁶⁾ en Venezuela en el año 2005, de 50 pacientes embarazada con RPM, la incidencia de corioamnionitis histológica fue de 60 %.

Se estima que en el 50 % de los casos de corioamnionitis se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Ahora bien, el 80 % de los mismos cursan de forma asintomática, solo el 15 % de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de amenaza de parto pretérmino y únicamente el 30 % de las roturas prematuras de membranas (RPM) en gestaciones pretérmino se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica. Por tanto la

corioamnionitis clínica es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria fetal y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo. ⁽⁷⁾

En vista de la elevada incidencia de pacientes con RPM que acuden a los diferentes centros hospitalarios y siendo un factor altamente predisponente para el desarrollo de corioamnionitis, además de las complicaciones neonatales asociadas a dicha patología, se llevó a cabo este trabajo, en el servicio de obstetricia y ginecología del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño ubicado en la ciudad de Caracas Venezuela, en el periodo de enero a junio de 2011, surgiendo la siguiente interrogante ¿existe corioamnionitis histológica en pacientes con RPM, independientemente de las horas de evolución y cuál es la morbilidad neonatal asociada a la misma?

Justificación e importancia.

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal. En las gestaciones pretérmino con RPM el 30 – 50 % tienen una corioamnionitis asociada. ⁽⁷⁾

En vista de que un bajo porcentaje de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas y estos son un marcador poco sensible para determinar compromiso infeccioso intrauterino, muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias, en ausencia de manifestaciones clínicas maternas que permitan establecer el diagnóstico precoz de esta patología y por lo tanto iniciar el tratamiento médico adecuado, asociándose a un aumento de la morbimortalidad perinatal; de allí la importancia de determinar si en las pacientes con RPM, independientemente del tiempo de evolución, existe corioamnionitis subclínica o histológica y su relación con la morbilidad neonatal.

Antecedentes.

En la actualidad los protocolos de manejo de la ruptura prematura de membranas a nivel mundial se está enfocando en una conducta médica pasiva versus una conducta activa en la cual se busca limitar los riesgos infecciosos asociados a ruptura prematura de membranas y complicaciones propias de la prematuridad, los cuales se encuentran íntimamente relacionados. En esta línea de pensamiento se han llevado a cabo múltiples investigaciones que dan soporte a las estrategias médicas en esta área. Rincón, et al, ⁽⁷⁾ estudiaron recién nacidos obtenidos de partos pretérmino en los que la biopsia de anexos ovulares reportó corioamnionitis histológica y/o funisitis. Se realizó la revisión de historias clínicas maternas y seguimiento de las complicaciones de los recién nacidos; obteniendo como resultado que el síndrome de respuesta inflamatorio fetal estaba presente en el 78.6% de las gestaciones que presentaron corioamnionitis histológica, a pesar de la madre no presentar manifestaciones clínicas de infección intraamniótica.

Morales, et al, ⁽²⁾ evaluaron la incidencia de corioamnionitis clínica e histológica en los neonatos menores de 1000 g de peso al nacer y su correlación con los resultados perinatales. La muestra estuvo representada por 52 recién nacidos de los cuales se obtuvieron 44 biopsias placentarias. Observando cómo resultados que la corioamnionitis frecuentemente precedía a la RPM. Se observó 44 % de incidencia de corioamnionitis histológica en los casos estudiados. Se demostró que el diagnóstico de corioamnionitis clínica presenta una baja sensibilidad (33,3 %) y una especificidad elevada (82,3 %). Además evidenciaron sepsis neonatal en el 29,5 % de los recién nacidos asociado a corioamnionitis histológica y una relación estadísticamente significativa de la corioamnionitis histológica con la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar.

Guevara et al, ⁽⁶⁾ determinaron la relación entre la flora vaginal y la presencia de corioamnionitis diagnosticada histológicamente en pacientes con RPM. La población estudiada estuvo representada por 50 pacientes embarazadas con RPM que en su mayoría correspondían a embarazos pretérminos (64 %). De todas las pacientes embarazadas con RPM, la incidencia de corioamnionitis histológica fue de 60 %, siendo el germen más frecuente en

secreción vaginal *Gardnerella vaginalis* (25,2 %), seguida de *E. coli* y *Estreptococo hemolítico B* (12,6 %). Se evidencio una relación estadísticamente significativa entre el aislamiento de *Estreptococo hemolítico B* y el *Estafilococo coagulasa negativo* en secreción vaginal de pacientes con RPM y la presencia de corioamnionitis.

Miro et al, ⁽⁸⁾ compararon la presencia de corioamnionitis subclínica en pacientes embarazadas a término y RPM menor de 8 horas de evolución con gestantes en trabajo de parto sin RPM. Se estudiaron 60 embarazadas, 30 con RPM y 30 del grupo control. Se les realizó estudio microbiológico del canal endocervical y análisis histológico de la placenta, membranas y cordón umbilical. El 80 % de las pacientes presentaron corioamnionitis histológica, siendo el germen principal el *Ureaplasma urealyticum*. Todos los recién nacidos de las madres con corioamnionitis histológica presentaron complicaciones infecciosas.

Smulian et al, ⁽⁹⁾ evaluaron la tasa de corioamnionitis histológica en pacientes con diagnostico de corioamnionitis clínica y determinaron si los marcadores clínicos de infección materno-fetal estaban asociados con corioamnionitis histológica. Se incluyeron 139 pacientes con diagnostico de corioamnionitis clínica. Se revisaron las historias clínicas de la madre y el RN y se realizo biopsia placentaria de todos los casos identificando corioamnionitis histológica en el 61,9 %. Se observo como marcador clínico más significativo la elevación de los glóbulos blancos al comparar pacientes con y sin corioamnionitis confirmada por histología. Se evidencio asociación estadísticamente significativa entre corioamnionitis histológica y sepsis neonatal (60,5 % de los casos).

Moyo et al, ⁽¹⁰⁾ analizaron si la corioamnionitis está asociada con la muerte fetal. Tomaron 66 placentas provenientes de pacientes con embarazos simples mayores de 22 semanas de gestación con diagnostico de muerte fetal. Se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas, diabetes o preeclampsia. Se tomaron muestras para cultivo del cérvix materno, disco placentario, cordón umbilical y oído en los recién nacidos y de sangre, pulmón, hígado y corazón en las muertes fetales obteniendo como resultado que existía corioamnionitis histológica en el 70 % de las muertes fetales y en 30 % de los nacidos vivos. El 9 % de las muertes fetales, presentaron vasculitis en la placa coriónica lo que confirmo la

existencia de respuesta inflamatoria fetal. Este hallazgo no se evidenció en los nacidos vivos. Se encontró el mismo tipo de microorganismos tanto en las muertes fetales como en los nacidos vivos, pero la *E. coli* y el *S. del grupo B*, fueron más frecuentes en las muertes fetales. Estos concluyeron que la corioamnionitis histológica fue 2,6 veces más frecuente en mujeres con muertes fetales que en aquellas con nacidos vivos.

Norte et al, ⁽¹¹⁾ en su estudio titulado “Sepsis Neonatal y Corioamnionitis Clínica e histológica en neonatos a término”, tomaron cultivo y biopsia de la placenta de aquellas pacientes con embarazos a término que ingresaban a su centro hospitalario con RPM o en trabajo de parto y llevaron a cabo el seguimiento de los recién nacidos para determinar la presencia en ellos de sepsis neonatal. Se recolectaron un total de 133 placentas de 133 nacimientos vivos y se encontró una incidencia de ruptura prematura de membranas mayor o igual a doce horas en los embarazos a término del 11%, con un promedio de 21 horas entre la ruptura y el parto. De los 15 casos con antecedente de ruptura prematura de membrana, dos recién nacidos desarrollaron síntomas de sepsis neonatal temprana, además fueron diagnosticados y manejados como sepsis clínica, ya que los hemocultivos fueron negativos en 7 días de estudio. En 19 pacientes de los 133 casos se encontró colonización de la placenta con bacterias siendo las más frecuentes: *E. coli* y *S. del grupo B*. Concluyeron que no hubo significancia estadística al evaluar el antecedente de ruptura prematura de membranas con el desarrollo de corioamnionitis histopatológica. El único factor que se pudo considerar asociado al desarrollo de corioamnionitis histopatológica fue el hallazgo de leucocitosis materna superior a 12000 células/mm³.

Marco teórico.

La ruptura prematura de membranas ovulares es la solución de continuidad de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto. Esta complicación ocurre en el 10 % de los embarazos y en el 20 % de los casos ocurre en gestaciones pretérmino. La RPM en embarazos pretérmino es responsable de un tercio de los casos de parto pretérmino y del 10 % de las muertes perinatales; también se asocia a un aumento en la morbilidad maternofetal infecciosa dada por corioamnionitis e infección puerperal. ⁽¹²⁾

Malak et al, ⁽¹³⁾ a través del estudio microscópico de las membranas ovulares lograron definir una zona de morfología alterada extrema caracterizada por un engrosamiento de la capa compacta, fibroblástica y esponjosa del amnios y de la capa reticular del corion; reflejando desorganización del colágeno, edema, depósito de material fibrinoide, con un adelgazamiento en la capa trofoblástica y la decidua. Lei et al, ⁽¹⁴⁾ determinaron que en esta zona ocurrían fenómenos de apoptosis (muerte celular programada) en el epitelio amniótico y activación de enzimas metaloproteinasas. Es probable que diferentes agentes (infecciosos, hormonales, paracrinos etc.) activen diversos mecanismos que causen esta alteración morfológica, favoreciendo la formación de un sitio de ruptura a nivel supracervical, antes del inicio del trabajo de parto.

La RPM es un fenómeno multifactorial. Entre los principales factores de riesgo descritos se encuentra la infección. Esta diagnosticada con cultivo de líquido amniótico positivo, como factor causal de RPM se ha descrito en 36 a 50% de los casos, porcentaje que aumenta a 75% en pacientes que inician el trabajo de parto. La vía más común es la ascendente, a través del paso de microorganismos patógenos, desde la vagina o el cérvix hacia la decidua, corion, amnios, cavidad amniótica y feto. Sin embargo se han descrito otras vías de infección como la hematológica, desde la cavidad peritoneal y por procedimientos invasivos como la amniocentesis y la biopsia corial. ⁽¹²⁾

Entre los gérmenes que con más frecuencia se han aislado de la cavidad amniótica, a través, del cultivo del líquido amniótico, se encuentran, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium sp*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus del grupo B*, *E. viridans*, *G vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *E coli*, *S aureus* entre otros. ⁽¹²⁾

La invasión bacteriana del espacio coriodecidual activa monocitos en la decidua y en las membranas fetales, produciendo finalmente un incremento en factores proinflamatorios, incluyendo entre otros TNF alfa, IL 1^a, IL 1b, IL6, IL8 y factor estimulante de colonias granulocíticas. Algunas de estas citocinas estimulan la síntesis y liberación de prostaglandinas, iniciando así la secuencia de la inflamación: quimioatracción, infiltración, activación de neutrófilos y enzimas metaloproteinasas. Ocurre así un evento sinérgico, ya que las

prostaglandinas ayudan a la maduración cervical, y además estimulan las contracciones, junto con las citocinas, mientras que las metaloproteinasas degradan las membranas produciendo consecuentemente la ruptura de las mismas. ⁽¹⁵⁾

Con relación al mecanismo de apoptosis, en la ruptura de membranas, el TNF, IL1b, IL6, activan los genes vinculados a la muerte celular programada en el corion y amnios como el gen p53. ⁽¹²⁾ una vez que se han quebrantado las membranas ovulares y se genera el ascenso de los gérmenes del canal vaginal al interior de la cavidad amniótica se produce la contaminación del líquido amniótico remanente en la cavidad uterina y el feto queda expuesto a la infección bacteriana mediante la deglución y o aspiración del líquido amniótico contaminado. Por otro lado muchas de las bacterias involucradas en el desarrollo de la infección coriodecidual tiene la capacidad de adherirse a la superficie de las células que conforman las membranas corioamnióticas causando la infección de las mismas e induciendo una respuesta inflamatoria de severidad variable en estos tejidos evidenciable mediante la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en tales tejidos; sin embargo a pesar de ser este el mecanismo más común para el desarrollo de esta patología también se ha descrito la infección corioamniótica por vía hematológica ⁽¹²⁾

Con anterioridad a la RPM las barreras físicas y químicas constituidas por las membranas intactas y el moco cervical impiden el ingreso de bacterias a la cavidad amniótica. Por lo tanto es raro ver una infección intraamniótica en pacientes con membranas intactas. Estas barreras determinan que el líquido amniótico sea estéril y cuando se produce la ruptura de membranas estas barreras se quebrantan, una vez que esto ha sucedido los microorganismos genitales pueden ingresar a la cavidad amniótica causando la infección intrauterina. ⁽¹⁶⁾ Sin embargo se admite la posibilidad de que pueda producirse una colonización bacteriana del líquido amniótico a pesar de que las membranas ovulares estén integra; esto puede dar origen a una corioamnionitis, que tal vez sea capaz de desencadenar la ruptura de membranas o el inicio del trabajo de parto. ⁽¹⁷⁾

Diversos factores incrementan la incidencia de corioamnionitis. Entre ellos, en primer lugar, un periodo de latencia prolongado desde la ruptura de las membranas; a este respecto,

no existe unanimidad sobre cuál es el periodo mínimo para que el riesgo exista (según los autores varía entre 12 y 24 horas). También son factores de riesgo el bajo nivel socioeconómico, el oligohidramnios, las maniobras diagnósticas o terapéuticas, el trabajo de parto (sobre todo la prolongación del mismo), y la edad de gestación. ⁽¹⁷⁾

La presencia de este síndrome clínico se relaciona con muchos otros factores, incluidos el tamaño del inoculo bacteriano, virulencia del microorganismo, respuesta del huésped, y tiempo de evolución. Esto explica que solo un tercio de las pacientes que sufren infección intraamniótica presenten el síndrome clínico. ⁽³⁾

Desde el punto de vista de la anatomía patológica existe el término de corioamnionitis histológica el cual se refiere al conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas ovulares, que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto. Este se caracteriza por el hallazgo de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial. Se reconoce como respuesta fetal histológica al hallazgo de migración de PMN en las paredes de los vasos fetales de la placa corial y del cordón umbilical en dirección al amnios. ⁽²⁾

La evolución natural de esta patología se da en tres estadios: estadio I o subcorionitis en el cual los neutrófilos maternos de la sangre que baña el espacio intervelloso, son atraídos para fijarse inicialmente en la lamina basal de la placa coriónica, estadio II o corionitis: cuando los neutrófilos migran hacia el interior de la placa coriónica y un estadio III o corioamnionitis cuando alcanzan la membrana basal del amnios. ⁽⁵⁾ Los neutrófilos fetales de los vasos umbilicales son atraídos con frecuencia por sustancias quimiotácticas del líquido amniótico, lo que produce una migración hacia la cavidad amniótica. ⁽¹⁸⁾ De allí que desde el punto de vista histológico se pueda clasificar en grado 0 cuando no se observa infiltración por leucocitos polimorfonucleares, grado I cuando se observan menos de 25 leucocitos por campo, grado II de 25 a 50 leucocitos por campo y grado III cuando se observan más de 50 leucocitos por campo. ⁽¹⁰⁾

Con menor frecuencia, los neutrófilos del líquido amniótico migran hacia el cordón umbilical. En la evolución de la infección, esta migración de las células inflamatorias ocurre inicialmente en la vena y posteriormente en las arterias umbilicales causando la funisitis. ⁽¹⁸⁾

En la actualidad existe abundante evidencia biomédica, clínica y epidemiológica que permite establecer una relación de causa efecto entre la corioamnionitis y el desencadenamiento del parto prematuro y ya no se discute la existencia de especificidad, consistencia y temporalidad de asociación entre esta infección y la ruptura prematura de membranas y/o el parto pretérmino. ⁽⁵⁾

En el 80 % de los casos el curso de la corioamnionitis es subclínica, por lo que el diagnóstico se basará en la identificación de las complicaciones. Con frecuencia, no se manifiestan hasta después del parto, cuando la madre presenta fiebre en el puerperio o irritabilidad uterina o se obtiene un recién nacido fétido y con signos de infección. ⁽⁵⁾ Por su parte la corioamnionitis clínica se define como el proceso inflamatorio de las membranas corioamnióticas acompañada de signos y/o síntomas sugestivos de infección intrauterina partiendo de ello el diagnóstico de corioamnionitis clínica se realiza mediante los siguientes criterios establecidos por Gibbs en 1980: ⁽¹⁶⁾

- Temperatura axilar mayor o igual de 37, 8°C acompañado de 2 o más de los siguientes signos:
- Dolor a la palpación del útero.
- Líquido amniótico purulento o fétido.
- Taquicardia materna mayor de 100 latidos por minuto.
- Taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto.
- Leucocitosis mayor de 15000 por mm cubico.
- Aumento de la contractilidad uterina.

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal. En función de ello se ha planteado que el parto pretérmino es la respuesta

del feto ante un ambiente intrauterino que le está dañando. Es este sentido, numerosas investigaciones sobre el parto pretérmino y la RPM sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citocinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables, en definitiva, del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Todos estos factores se elevan en el plasma del feto que desarrolla un SRIF, el cual puede afectar tanto a fetos pretérmino como a término, aunque estos últimos presentan un menor desarrollo de factores inflamatorios y morbilidad neonatal. Sin embargo, en un gran número de casos este cuadro es asintomático, fundamentándose su diagnóstico en la demostración de unos niveles de interleucina- 6 superiores a 11 pg/ml en plasma fetal y su correlación histológica es la funiculitis y la corioamnionitis. ⁽⁷⁾

El concepto de SRIF sugiere que el proceso fisiopatológico que precede al desarrollo de complicaciones neonatales, tradicionalmente atribuidas a la prematuridad, puede tener su origen antes del parto y podría explicar la asociación entre la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino y el desarrollo de sepsis neonatal, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar y lesiones de la sustancia blanca cerebral entre otras complicaciones. ⁽⁷⁾

Los signos y síntomas de infección o sepsis neonatal suelen ser sutiles y no fácilmente detectables, pueden confundirse con cuadros banales mientras evolucionan tórpidamente hacia una sepsis fulminante y esta a su vez ser secundaria a infección intrauterina o corioamnionitis. Así también se presentan complicaciones maternas asociadas a esta patología. Sin embargo estas suelen ser limitadas por la resolución del embarazo en vista de la evacuación uterina del feto y anexos ovulares contaminados. A pesar de ello la complicación más frecuente es la endometritis puerperal y en el peor de los casos la sepsis materna. ⁽¹¹⁾

La infección neonatal puede conllevar consecuencias fatales así como discapacidades a largo plazo, por lo que en la práctica diaria en busca de prevenir estos desenlaces, se instaura tratamiento con antimicrobianos a aquellos neonatos con cuadros sospechosos de infección o ciertos factores de riesgo aún sin enfermedad localizable. Este tipo de protocolo de sepsis y

cobertura antimicrobiana es un clásico ejemplo de defensa médico legal. Como consecuencia de esta conducta y prácticas preestablecidas, se evalúan y tratan entre 10-20 recién nacidos con antibióticos cada año por cada neonato con bacteriemia comprobado. Del mismo modo en el ramo obstétrico se instaura antibioticoterapia profiláctica en aquellas pacientes que presentan RPM con periodo de latencia de 12 horas o más, aun cuando no presentan manifestaciones clínicas ni paraclínicas de infección intrauterina. Esto con la finalidad de disminuir la morbilidad maternofetal. A pesar de ello se ha comprobado que en placentas de pacientes con un periodo de latencia menor existen cambios inflamatorios propios de la corioamnionitis histológica, lo que justificaría la presencia de las complicaciones maternas y neonatales descritas previamente en estas puérperas y sus recién nacidos (RN) a pesar de haber tenido RPM menor de 12 horas de evolución. ⁽¹¹⁾

Objetivos.

General:

Determinar la existencia de corioamnionitis histológica en pacientes con RPM, independientemente del tiempo de evolución y su asociación con la morbilidad neonatal.

Específicos:

1. Relacionar el tiempo de evolución de la RPM con la presencia de corioamnionitis histológica.
2. Identificar los microorganismos más frecuentes en los cultivos de secreción endocervical de las pacientes con corioamnionitis histológica.
3. Identificar las complicaciones neonatales más frecuentes asociadas a corioamnionitis histológica.
4. Determinar la relación entre la corioamnionitis histológica y la prematuridad.

METODOS.

Tipo de estudio.

Fue de tipo prospectivo, descriptivo y correlacional.

Población y muestra.

La población estuvo conformada por mujeres en edad fértil, embarazadas, con edad gestacional entre 30 y 41 semanas más 6 días, que acudieron a la emergencia de obstetricia del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño, en el periodo comprendido entre enero y junio de 2011.

El tipo de muestra fue no probabilística de tipo intencional, es decir, la selección de los elementos estudiar no dependió de la probabilidad si no que se realizó en base a criterios o juicios del investigador. ^(19, 20) Se tomaron 61 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión.

- Embarazo simple
- Edad gestacional comprendida entre 30 y 41 semanas más 6 días
- RPM.
- Fase latente de trabajo de parto

Criterios de exclusión.

- Pacientes que cumplan con criterios de Gibbs

- Pacientes con RPM y urgencias obstétricas como bradicardia fetal, DPP, Eclampsia, placenta previa sangrante, prociencia de cordón.
- Embarazos múltiples
- Placenta previa
- Óbito fetal
- Enfermedades medica maternas como diabetes, SIDA, cardiopatías, hepatopatías, nefropatías, TBC.
- Liquido amniótico meconial

Procedimientos.

Una vez ingresada paciente en el área de sala de parto y previa firma del consentimiento informado habiéndosele explicado detalladamente el procedimiento, la finalidad del mismo, se registraron los datos de la paciente obtenidos mediante interrogatorio y revisión de la historia clínica en un formato especialmente diseñado para este trabajo. A continuación se colocó la paciente en la mesa ginecológica en posición de litotomía, previa asepsia y antisepsia de genitales externos con solución antiséptica, se introdujo un especulo desechable, estéril, articulado, sin aplicación de lubricantes, se identificó el cuello uterino se instiló solución fisiológica sobre este y se procedió a tomar la muestra directamente de canal endocervical con un aplicador estéril, el cual se introdujo en un medio de transporte y se envió al servicio de bacteriología. Una vez en este servicio se realizó la siembra de la muestra en agar sangre, agar nutritivo y Mac Conkey y se incubó en estufa de cultivo a temperatura de 37°C en atmósfera de CO₂. Se realizó la lectura del cultivo por el microbiólogo a las 48 y 72 horas.

Por otro lado, posterior al alumbramiento, se introdujo la placenta en un recipiente rotulado y se fijó con formol al 4 % enviándose a anatomía patológica para su estudio. En este servicio se realizaron cortes de la porción central de cada placenta incluyendo tanto la placa

coriónica como la placa basal. Estos bloques de tejido fueron procesados e incluidos en parafina y posteriormente se seccionaron. Estos cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina eosina y fueron observadas y evaluadas por el anatomopatólogo designado para formar parte de esta investigación; el cual estableció la presencia o ausencia de corioamnionitis de acuerdo al grado de infiltración leucocitaria evidenciada con un valor de corte de 25 leucocitos por campo. Así también, se procedió a la revisión de las historias clínicas de los recién nacidos provenientes de las madres incluidas en el estudio, para verificar si estos presentaron una evolución satisfactoria en su estadía hospitalaria o si presentaron alguna complicación asociada a la infección intramniótica.

Tratamiento estadístico adecuado.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables de escala; en el caso de las variables nominales se calculó las frecuencias y los porcentajes. Los contrastes entre variables nominales se basaron en la prueba chi-cuadrado de Pearson; se aplicó corrección de continuidad cuando en una tabla de contingencia el número de valores esperados menores de 5 estuvo presente en más del 20 % de éstas. Se consideró un valor significativo si $p < 0,05$. Los datos se analizaron con SPSS 18.

RESULTADOS.

Tabla 1.

CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES MATERNAS

Variables	N(%)
N	61
Edad materna (años)	24 ± 6
Edad gestacional (semanas)	36 ± 3
Duración de RPM (horas)	11 ± 9
Gestación	
Primigestas	19 (31,1%)
Multigestas	42 (68,9%)
Leucorrea	
Si	37 (60,7%)
No	24 (39,3%)
Infecciones urinarias	
Si	33 (54,1%)
No	28 (45,9%)
Otras infecciones	
Si	3 (4,9%)
No	58 (95,1%)

La población en estudio estuvo compuesta por 61 pacientes, la edad materna promedio fue de 24 ± 6 años. La edad gestacional promedio fue de 36 semanas ± 3 días. La duración promedio de la RPM fue de 11± 9 horas. El 68,9 % de las pacientes fueron multigestas y el 44,3 % fueron nulíparas. El antecedente de leucorrea estuvo presente el 60,7 % de la muestra. El antecedente de infección urinaria baja estuvo presente en el 54,1% de los casos y solo el 4,9% presentaron otro tipo de infecciones.

Tabla 2.**CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES MATERNAS**

Variables	N (%)
Número de controles	
Dos	4 (6,6)
Tres	9 (14,8)
Más de tres	48 (78,7)
Tipo de resolución obstétricas	
Parto	40 (65,6)
Cesárea	21 (34,4)
Corioamnionitis	
Si	34 (55,7)
No	27 (44,3)
Número de referencias	
Ninguna	16 (26,23)
Una	10 (16,39)
Más de una	35 (57,38)
Número de tactos	
Uno	1 (1,6)
Dos	14 (23,0)
Más de dos	46 (75,4)

El 78,7 % de las pacientes incluidas en el estudio tuvieron más de tres controles prenatales. La vía de resolución obstétrica más frecuente fue el parto vaginal. La corioamnionitis histológica estuvo presente en el 55,7 % de la muestra. El 57,38 % de las pacientes incluidas en el estudio tenían más de una referencia de otros centros hospitalarios y el 75,4 % de las pacientes habían sido tactadas más de 2 veces durante el periodo de latencia de la RPM y el trabajo de parto.

Tabla 3.

RESULTADO DE CULTIVOS DE SECRECIÓN ENDOCERVICAL

Cultivo Endocervical	N (%)
Positivo	49 (80,3)
Negativo	12 (19,7)

El 80,3 % de los cultivos de secreción endocervical realizados a las pacientes incluidas en el estudio reportaron resultados positivos y solo el 19,7 % reportaron un resultado negativo.

Tabla 4.**RELACION ENTRE CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA Y RESULTADOS
BACTERIOLOGICO EN SECRECION ENDOCERVICAL**

Agentes aislados	Con corioamnionitis		Sin corioamnionitis	
	N	%	N	%
Bacterioides	1	2,9	0	0,0
Burkholderia cepacia	0	0,0	1	3,7
Enterobacter	3	8,8	1	3,7
Enterobacter cloacae	2	5,9	0	0,0
Enterococo	2	5,9	1	3,7
Escherichia coli	10	29,4	5	18,5
Estafilococo aureus	2	5,9	2	7,4
Estafilococo coagulasa negativo	1	2,9	0	0,0
Estafilococo epidermidis	2	5,9	1	3,7
Estafilococo haemolyticus	0	0,0	2	7,4
Estafilococo pyogenes	1	2,9	0	0,0
Estreptococos del grupo B	4	11,8	2	7,4
Levaduras	1	2,9	0	0,0
Morganella morganii	1	2,9	0	0,0
Proteus mirabilis	3	8,8	1	3,7
Sin crecimiento bacteriano	1	2,9	11	40,7
Total	34	100,0	27	100,0

$$X^2 = 22,831 \text{ (p} = 0,088\text{)}$$

El 97,1 % de los cultivos de secreción endocervical en pacientes con corioamnionitis histológica fue positivo y únicamente el 2,9 % no presentó crecimiento bacteriano en

contraposición a los de pacientes sin corioamnionitis en los que el 40,7 % de los cultivos fueron negativos. El microorganismo más frecuente aislado en los cultivos de secreción endocervical de las pacientes con corioamnionitis histológica fue la *E. coli*, en 29,4 % de los casos, seguido del *S. del grupo B*, con 11,8 % del *Enterobacter sp* con 8,8%. En los cultivos de pacientes sin corioamnionitis el germen más frecuente fue igualmente la *E. coli* en 18,5 % de los casos, seguido del *S. aureus*, *S. haemolyticus* y *S. del grupo B* ambos con 7,4 %.

Tabla 5.

**RELACION ENTRE CORIOAMNIONITIS Y DURACION DE LA RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS**

		Biopsia Placentaria		
		Corioamnionitis	normal	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
RPM	< 8hrs	13 (37,1)	14 (53,9)	27 (44,3)
	8 - 12hrs	11 (31,4)	6 (23,1)	17 (27,9)
	>12 -24hrs	10 (28,6)	5 (19,2)	15 (24,6)
	>/= 24 hrs	1 (2,9)	1 (3,9)	2 (3,3)
Total		35 (100,0)	26(100,0)	61(100,0)

X^2 p= 0,596

La mayor parte de las pacientes con corioamnionitis presentaron un tiempo de evolución de RPM menor a 8 horas con un 37,1 % y el 31,4% tuvieron una RPM entre 8 y 12 horas, solo el 2,9 % de estas pacientes cursó con una RPM prolongada mas allá de las 24 horas de evolución.

A pesar que hay un mayor número de pacientes con corioamnionitis en el rango de RPM de 8 a 24 horas, esta no difirió estadísticamente de las pacientes que no tuvieron corioamnionitis dentro de este mismo rango (p = 0,596); de lo que se infiere que la duración de la RPM es independiente de la presencia de corioamnionitis.

Tabla 6.

RELACION ENTRE CORIOAMNIONITIS Y MORBILIDAD NEONATAL

Morbilidad	Con corioamnionitis		Sin corioamnionitis	
	N	%	N	%
Si	24	67,6	9	33,3
No	1	32,4	18	66,7
Total	35	100,0	27	100,0

X^2 (p = 0,008)

La morbilidad neonatal fue más frecuente en RN provenientes de gestaciones afectadas por corioamnionitis con un 67,6 %, mientras que solo el 33,3 % de aquellos que provenían de embarazos sin corioamnionitis resultó tener alguna morbilidad neonatal.

De acuerdo a este análisis, la presencia de corioamnionitis se asoció a la morbilidad del neonato, es decir, que hay mayor probabilidad de enfermedad del RN en presencia de corioamnionitis (p = 0,008).

Tabla 7.

**RELACION ENTRE CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGIACA Y MORBILIDAD
NEONATAL.**

Morbilidad	N	%
Ninguna	11	31,4
SDR	9	25,7
Ictericia neonatal	5	14,3
Sepsis neonatal	3	8,6
ISNC	2	5,7
Trastorno metabólico	2	5,7
Asfixia	1	2,9
Óbito	2	5,8
Total	35	100

El 25,7 % de los RN estudiados presentaron SDR siendo la comorbilidad neonatal más frecuente, seguido por la ictericia neonatal en segundo lugar con 14,3 % y la sepsis neonatal en tercer lugar con 8.6 %.

Tabla 8.

RELACION ENTRE MORBILIDAD NEONATAL Y PREMATURIDAD

	Pretérmino		A término	
Morbilidad	n	%	n	%
Si	21	65,6	11	37,9
No	11	34,4	18	62,1
Total	32	100,0	29	100,0

X^2 (p = 0,031)

La morbilidad neonatal fue más frecuente entre los RN pretérmino con 65,6 %, mientras que solo el 37,9 % de los RN a término presentaron alguna morbilidad.

Tabla 9.

**RELACION ENTRE MORBILIDAD NEONATAL, CORIOAMNIONITIS
HISTOLOGICA EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO**

Pre términos		Morbilidad neonatal		Total
		Normal	Patológico	
		n (%)	n (%)	n (%)
Biopsia Placentaria	Corioamnionitis	4 (40)	17 (77,3)	21 (65,6)
	Normal	6 (60)	5 (22,7)	11 (34,4)
Total		10 (100)	22(100)	32 (100)

X^2 (p= 0,020)

En los RN pretérmino procedentes de embarazos con corioamnionitis histológica el 77,3 % presentó algún tipo de morbilidad neonatal, mientras que únicamente el 22,7 % de los RN producto de embarazos sin corioamnionitis histológica presentó morbilidad neonatal. Este resultado es estadísticamente significativo con un valor de $p < 0,05$.

Tabla 10.

**RELACION ENTRE CORIOAMNIONITIS HISTOLOGÍA Y MORBILIDAD
NEONATAL EN FETOS A TÉRMINO**

A términos		Morbilidad neonatal		
		Normal	Patológico	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Biopsia Placentaria	Corioamnionitis	8 (47,1)	7 (58,3)	15 (51,7)
	Normal	9 (52,9)	5 (41,7)	14 (48,3)
Total		17 (100)	12 (100)	29 (100)

X^2 p= 0.456

En los RN a término producto de embarazos afectados por la corioamnionitis presentaron 58,3 % de morbilidad neonatal y aquellos procedentes de embarazos sin corioamnionitis tuvieron 41,7% de morbilidad neonatal con un valor de $p > 0,05$, lo cual indica que no hubo diferencia estadísticamente significativas en este caso.

DISCUSIÓN.

En la población estudiada la edad materna promedio fue de 24 +/- 6 años, la edad gestacional promedio fue de 36 semanas +/- 3 días con un rango entre 26 semanas más 4 días y 41 semanas más 2 días. El tiempo promedio de RPM fue de 11 +/- 9 horas. El 68,9 % de las pacientes fueron multigestas y solo el 31,1 % fueron primigestas. El 60,7 % habían presentado signos de infección vaginal durante la gestación, el 54,1 % presentaron infección urinaria durante la gestación y solo 4,9 % presentaron otro tipo de infecciones, el 77,8 % tenían más de tres controles prenatales, la vía de resolución obstétrica más frecuente fue el parto vaginal en el 65,6 % de los casos. Se observó corioamnionitis histológica en el 55,7 % de las pacientes estudiadas. Este resultado fue similar a lo encontrado por Ovalle et al, ⁽²¹⁾ en 1998, en un estudio en 80 pacientes con RPM independientemente del periodo de latencia, donde el 50 % de las gestaciones presentaban infección intramniótica; así también se encuentran similitudes con los resultados obtenidos por Ortiz y Rebolledo et al, ⁽¹⁸⁾ en Chile en 1997, donde se observó corioamnionitis histológica en el 48 % de las pacientes estudiadas y también con los hallazgos de Guevara et al, ⁽¹⁶⁾ en el Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño en el 2005 donde se observó corioamnionitis histológica en el 60 % de las pacientes estudiadas. La mayoría de las pacientes eran multirreferidas (78 %) y al 75,8 % se les habían realizado más de dos tactos vaginales durante el periodo de latencia y el trabajo de parto, de este 75,8 %, el 54,35 % presentaban corioamnionitis histológica. Estos hallazgos son cónsonos con lo reportado en la literatura internacional en la cual se ha establecido el número de tactos vaginales como factor de riesgo para corioamnionitis. En esta línea existen estudios multicéntricos internacionales como el de Gareth et al, ⁽²²⁾ publicado en el 2005 en el cual se evidencia mayor riesgo de desarrollar infección intramniótica cuando se realizan tres o más tactos vaginales en este tipo de pacientes, con una relación directamente proporcional, la cual, fue estadísticamente significativa. El 80,3 % de las pacientes estudiadas presentaron cultivos positivos de secreción endocervical de las cuales el 54,1 % presentaba corioamnionitis histológica siendo el microorganismo más frecuentemente aislado la E. coli seguido del S. del grupo B y del Enterococo sp. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Moyo et al, ⁽¹⁰⁾ en su estudio en Zimbawe en 1996, en el cual el germen más frecuentemente encontrado en cultivos placentarios de las pacientes con corioamnionitis histológica fue E. coli, seguido de S.

del grupo B. Así también Gareth et al,⁽²²⁾ reportan en su estudio que las pacientes con colonización genital por S del grupo B tienen una propensión de 1,88 veces más de desarrollar infección intraamniótica. Cuando se evaluó la relación entre el tiempo de duración de la RPM y la presencia de corioamnionitis, se observó que de las pacientes que presentaban corioamnionitis el 37,1 % cursaban con una duración de la RPM menor a 8 horas de evolución con un valor $p = 0,596$ de lo cual se deduce que la presencia de corioamnionitis es independiente de la duración de la RPM. Estos hallazgos no están en concordancia con lo reportado por la literatura internacional ya que existen múltiples estudios como los de Gareth et al,⁽²²⁾ y López et al,⁽²³⁾ los cuales establecen que la corioamnionitis tiene una relación directamente proporcional al periodo de latencia de la RPM especialmente si esta se prolonga más allá de las 24 horas y 48 horas con el doble de probabilidades de presentarla y al menos 10 veces más riesgo si prolonga más allá de las 72 horas. Esta discordancia podría deberse a que la mayoría de las pacientes que presentaron biopsia placentaria positiva tenían otros factores de riesgo para corioamnionitis en conjunto con la RPM tales como, el hecho de ser en su mayoría pacientes multirreferidas (57,8 %) lo que condiciona el hecho de que se hayan realizados 3 tactos vaginales o más en estas pacientes (75,4 %), factor que está íntimamente relacionado con la presencia de la patología en estudio. Gareth et al,⁽²²⁾ reportan una probabilidad 2,06 veces mayor de padecer corioamnionitis cuando se realizan de 3 a 4 tactos y un aumento progresivo de esa probabilidad con el número de tactos realizados. Así también los antecedentes de infección vaginal e infección urinaria baja durante la gestación son factores de riesgo presentes en esta población con 60,7 % y 54,1 % respectivamente lo que determina una mayor propensión a desarrollar corioamnionitis en estas pacientes a pesar de un tiempo menor de RPM.

Con respecto a la morbilidad neonatal en relación a la existencia de corioamnionitis evidenciamos que la morbilidad fue más frecuente en los RN provenientes de los embarazos afectados por corioamnionitis, con un 67,6 % y un valor de $p < 0,05$, lo cual fue estadísticamente significativo, permitiendo inferir que la presencia de la infección intrauterina está directamente relacionada con una mayor incidencia de morbilidad neonatal. En esta misma línea encontramos que la patología más frecuente en los recién nacidos fue el SDR del RN con 25,7 % seguido de la ictericia neonatal y la sepsis con 14,3 % y 8,6 %

respectivamente. Estos resultados se correlacionan con lo encontrado por múltiples autores como Ramsey et al, ⁽²⁴⁾ en el 2005 quienes reportan una incidencia de 55 % de comorbilidades neonatales en los RN provenientes de madres que desarrollaron corioamnionitis con una $p < 0,0001$ lo cual fue estadísticamente significativo. En otro estudio realizado por Rocha et al, ⁽²⁵⁾ en 2006 además de evidenciar también mayor morbilidad neonatal, encontraron que al igual que en esta investigación la patología más frecuente en estos RN fue el SDR seguido por la displasia broncopulmonar y la sepsis neonatal con resultados estadísticamente significativos.

Al evaluar la variable prematuridad se encontró que el 65,6 % de los RN pretérmino presentaban alguna comorbilidad con valor de $p < 0,05$ lo que indica que la prematuridad está asociada a la mayor incidencia de complicaciones neonatales por lo tanto se estableció la relación entre la prematuridad, la presencia de corioamnionitis histológica y la presencia de alguna complicación neonatal, consiguiendo como resultados que el 77,3 % de los RN pretérmino provenientes de gestaciones con corioamnionitis histológica presentaron algún tipo de morbilidad neonatal con un valor de $p < 0,05$ siendo estadísticamente significativo; lo que indica que la presentación simultanea de corioamnionitis y prematuridad tiene una relación directamente proporcional a las complicaciones neonatales. Cuando se realizó la misma relación pero tomando en cuenta únicamente los RN a término, se observó que la morbilidad fue menor en ellos, pero este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,456$). Este importante hallazgo también se correlaciona con lo descrito en la literatura internacional. Rincón et al, ⁽⁷⁾ en su investigación referente al síndrome de respuesta inflamatorio fetal en relación a corioamnionitis histológica; plantean que así como la prematuridad en si misma conlleva una serie alteraciones en el RN, el parto pretérmino podría ser una respuesta del feto para protegerse de un ambiente intrauterino que le es hostil. En este sentido numerosa investigaciones acerca del parto pretérmino y la RPM pretérmino, sugiere que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción de una serie de marcadores inflamatorios, factor activador plaquetario, metaloproteinasas y otras enzimas que generan daño tisular y son en definitiva responsables del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, el cual puede afectar tanto a fetos pretérmino como a término, aunque estos últimos desarrollan menos factores inflamatorios y morbilidad neonatal. Este síndrome sugiere que el proceso fisiopatológico que precede a las complicaciones neonatales, tradicionalmente

atribuidas a la prematuridad, pueden tener su origen antes del parto y podrían explicar la asociación entre la presencia de un proceso infeccioso intrauterino y el desarrollo de sepsis neonatal, SDR del RN, displasia broncopulmonar entre otras complicaciones neonatales. Estos autores en su estudio tuvieron como hallazgo que el 78,6 % de las pacientes con RPM pretérmino sin evidencias clínicas de corioamnionitis, obtuvieron un resultado histológico compatible con esta patología y que el 80 % de los RN obtenidos de estas pacientes, presentaban complicaciones significativas. A pesar de que encuentran complicaciones neonatales no propias de infección intramniótica tales como anemia y membrana hialina, en el 48,6 % de los neonatos se encontró patología enmarcada dentro del síndrome de respuesta inflamatoria fetal destacando la sepsis neonatal en el 28,6 % de los casos.

Tomando en cuenta los resultados que se obtuvieron en este trabajo, se puede concluir que independientemente del tiempo de evolución de RPM podemos encontrar corioamnionitis subclínica y que a su vez esto influye en la morbilidad neonatal, por lo que se puede recomendar:

- 1.- Aumentar la muestra poblacional en estudios sucesivos.
- 2.- Elaboración de otros trabajos de investigación en donde se correlacionen los microorganismos encontrados en canal endo cervical y disco placentario.
- 3.- Iniciar antibioticoterapia materna o al recién nacido cuya madre tenga RPM, independientemente del tiempo de evolución de RPM, para así evitar morbilidades neonatales.
- 4.- Tomar en cuenta infecciones vaginales con E. coli, S. del grupo B o del Enterococo sp, como patología del embarazo y su relación con RPM y corioamnionitis para tomar medidas preventivas en el control prenatal.

AGRADECIMIENTOS.

El presente trabajo es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando y corrigiendo.

Agradecemos al Dr. José Galiano por haber confiado en nosotras, por la paciencia y por la tutoría de este trabajo.

Gracias también a nuestros queridos compañeros, que nos apoyaron e hicieron posible la toma de las muestras.

Gracias al servicio de anatomía patológica y al de bacteriología por la colaboración en el análisis de las muestras.

Gracias a todos.

REFERENCIAS.

1. Hillier SL, Martius J, Khron M, Kiviat N, Holmes K, Eschenbach D. A case control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New England J Med.*(Seattle); 1988; 319:972-8.
2. Moraes M, Cancela M, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia i resultados perinatales. *Rev Chil Pediatr.* (Santiago); 2008; 79 (1): 98 - 104.
3. Cabero. L, Cabrillo. E, Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción; Madrid: Panamericana; 2003; p. 607 – 14.
4. Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B, Tolosa J. Vaginal chlorhexidine during labour for preventing maternal and neonatal infections (excluding Group B Streptococcal and HIV). [En línea]. Whashington: Cochrane Library. 2010. [Accesado el 25 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004070.html>.
5. Espitia F, Diagnostico y tratamiento de la corioamnionitis clínica. *Rev Colomb de Obstet Ginecol;* (Bogotá) 2008; 59 (3): 231-237.
6. Guevara Y, Lozada X. Flora vaginal, corioamnionitis diagnosticada histológicamente y rotura prematura de membranas. [Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en obstetricia y ginecología]. UCV. Facultad de medicina, Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño; Caracas; 2005.
7. Rincón M, Magdaleno F, Sancha M, Omeñaca F, Gonzalez A, Corioamnionitis histológica y morbilidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010; (La paz) 75 (3): 172-178.
8. Miro N, Molina Y. Corioamnionitis subclínica en pacientes con RPM. [Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en obstetricia y ginecología]. UCV, Facultad de medicina. UCV. Hospital General “Dr. Jesús Yerena” de Lidice; Caracas; 2004.

9. Smulian J, Shenschwarz S, Vintzileos A, Lake M, Ananth C. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstetrics and Gynecology*; By The American College of Obstetricians and Gynecologists. 1999; (New Jersey); Dic; 94 (6): 1000 – 5.
10. Moyo S, Hägerstrand I, Nyström L, Tswana S, Blomberg J, Bergström S. et al. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1996; (Zimbabwe); Abr; 54: 115- 23.
11. Norte G, Forero I, Troitiño M, Gil P, Cisterna O, Vaca I. Correlación entre sepsis neonatal y chorioamnionitis clínica e histológica en neonatos a término. *Pediátr de Panamá*. (Panamá); 2008; 37 (2):5-14.
12. Rivera R, Caba F, Smirnow M, Aguilera J, Larrain A. Fisiopatología de la rotura prematura de membranas ovulares en embarazos pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; (Santiago); 69 (3): 249-55.
13. Malak T, Bell S. Structural characteristics of term human fetal membranes. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; (Leicester) 101: 375-86.
14. Lei H, Furth E, Kalluri R, Chiou T, Tilly K, Elcon K, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest*. 1996; (Pensilvania); 98: 1971-78.
15. López F, Ordoñez S, Alexander S. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Revi Colomb Obstet Ginecol*. 2006; (Bogotá); Dic; 57 (4): 279 – 90.
16. Gleicher N, Buttino L. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ra. Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2004; p. 1002 – 7.
17. Usandizaga J, De la Fuente P. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 2da. Ed. España: McGraw Hill; 1997; p. 320 – 8.
18. Ortiz J, Rebolledo M, Alvarado R. Correlación entre chorioamnionitis histológica y clínica en pacientes con ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. [En línea]; 2008; [Accesado el 30 de enero de 2011] URL disponible en: <http://encolombia.com/obstetricia50399correlación.htm>.

19. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 2da. Ed. México; McGraw Hill; 1999; p. 97 – 104.
20. Arias F. El proyecto de investigación: Guía para su elaboración. 2da. Ed. Caracas; Episteme; 1997. 45 – 6, 51 – 4.
21. Ovalle A, Gomez R, Martinez R, Rubio R, Valderrama O, Lira P, et al. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of de amniotic cavity and lower genital tract. *J Perinat Neonat Med*; 1997; 2: 123-6.
22. Gareth P, Hannah M, Myhr T, Farine D, Ohlsson A, Wang E, et al. International multicenter term prom study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; (Anaheim); 179: 635-9.
23. Lopez R. Premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Rev Latinoam Perinatol*. 1988; (Barcelona); 8 (1): 33-41.
24. Ramsey P, Lieman J, Brumfield C, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; (Alabama); 192 (4): 1162-66.
25. Rocha G, Proenca E, Quintas C, Rodrigues T, Guimaraes H. Chorioamnionitis and neonatal morbidity. *Acta Med Port*. 2006; (Lisboa); 19(3): 207-12.

ANEXOS.

Anexo 1. Variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION	NIVEL DE MEDICION
Tiempo de RPM	Continua	Horas	Clínico
Edad Gestacional	Continua	Semanas y días	Clínico
Microorganismo Aislado en cérvix	Nominal	<ol style="list-style-type: none">1. Gram positivos2. Gram negativos3. Coccus4. Bacilos.	Microbiológico
Tiempo de Trabajo de Parto	Continua	Horas y minutos	Clínico
Control del Embarazo	Nominal	<ol style="list-style-type: none">1. Controlado2. No controlado	Clínico

Infecciones Durante la Gestación	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si, presentó infecciones 2. No, presentó infecciones 	Clínico
Tactos Vaginales	Continua	Nº de tactos realizados.	Clínico
Corioamnionitis	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo por anatomía patológica. 2. Negativo por anatomía patológica 	Anatomopatológico.
Complicaciones Neonatales	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos respiratorios. 2. Infecciones neonatales. 3. Muerte neonatal. 4. Prolongación de estadía hospitalaria. 	Clínico

Anexo 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CORIOAMNIONITIS SUBCLINICA CORRELACION MICROBIOLOGICA E HISTOLOGICA Y MORBILIDAD NEONATAL

Dras. Madail Alayón Angélica María y Colina Lamuño María Francia (Residentes de Postgrado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”).

Propósito del estudio: determinar si existe coriamnionitis en pacientes sin manifestaciones clínicas propias de tal patología corroborándolo histológica y bacteriológicamente y si existe correlación con la morbilidad fetal.

Procedimiento: se evalúa paciente al ingresar al área de sala de parto, con la paciente en mesa ginecológica y en posición de litotomía se realiza antisepsia de genitales externos se coloca especulo vaginal y se toma cultivo de secreción en orificio cervical con culturette, el cual se envía a servicio de bacteriología de la institución. Posterior a la resolución del embarazo ya sea vía abdominal o vaginal se toma cultivo de la cara materna y fetal de la placenta y se envía esta última a anatomía patológica para su estudio histológico. A continuación se revisa historia clínica del RN para corroborar si existe o no morbilidad neonatal asociada.

Beneficios: determinar la incidencia de corioamnionitis subclínica y su efecto sobre la morbilidad neonatal que permitan establecer medidas apropiadas para mejorar el pronóstico neonatal.

El estudio es confidencial, no se utilizaran sus datos para otra razón que no sean los fundamentos de esta investigación y está usted en su derecho de no participar o retirarse en cualquier momento de la investigación sin perjuicios en su contra. Así como tiene derecho a realizar todas la preguntas que considere necesarias antes de participar en este estudio

YO, _____, CI _____, edad _____

Luego que me hubiesen explicado con toda claridad el propósito, el procedimiento, beneficios y riesgos y habiendo formulado todas las preguntas concernientes a mis dudas, y siendo estas contestadas satisfactoriamente por lo los investigadores; acepto participar voluntariamente en el trabajo de investigación que a continuación se mencion: **CORIAMNIONITIS SUBCLINICA CORRELACION MICROBIOLOGICA E HISTOLOGICA Y MORBILIDAD NEONATAL.**

INVESTIGADORES: Dras. Madail Alayón Angélica María y Colina Lamuño María Francia (Residentes de Postgrado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”).

Paciente: _____

Testigo: _____

Firma: _____

Firma: _____

CI: _____

CI: _____

Teléfono: _____

Teléfono: _____

Investigador: _____

Firma: _____

CI: _____

Teléfono: _____

Anexo 3.

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS
CORIOAMNIONITIS SUBCLINICA CORRELACION MICROBIOLOGIA E
HISTOLOGICA Y MORBILIDAD NEONATAL**

Dras. Madail Alayón Angélica María, Colina Lamuño María Francia (Residentes de Postgrado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”).

Fecha: _____	N° de individuo: _____
	N° de Historia: _____
Edad: ____ Antecedentes Obstétricos: ____ G ____ P ____ C ____ A ____ EE	
LEUCORREA ____ SI ____ NO Edad gestacional: _____	
INFECCIONES URINARIAS ____ SI ____ NO Edad Gestacional: _____	
Otras Infecciones: _____	
Horas RPM: _____ Control Prenatal: _____	
Edad Gestacional: _____	
Vía de resolución: Parto: ____ Cesárea: ____ Indicación _____	
Cultivo Placentario: _____	
Cultivo de cérvix: _____	
Anatomía patológica: _____	
Morbilidad Neonatal: _____	
N# de Referencias: _____ N# de Tactos: _____	
Leucocitos: _____ Seg: ____ Lin: ____ PCR: _____	