

Boletín Perinatal

Publicación oficial del CEDIP para especialistas, matronas,
médicos generales y estudiantes

Invierno 2008

FIRS, infección intra-amniótica y corioamnionitis clínica

INFECCION INTR-AAMNIOTICA Y CORIOAMNIONITIS CLINICA

DR. RICARDO GOMEZ. MD

DR. PABLO ANDRES VICTORIA. MD

DR. EDUARDO SEPULVEDA. MD

CEDIP, HOSPITAL SOTERO DEL RIO

DEFINICION

La corioamnionitis es la manifestación clínica de una infección en el espacio intraamniótico y suele ser secundario a la RPMO. Los procesos infecciosos pueden comprometer diferentes zonas dentro del complejo materno-fetal, pero no necesariamente, el proceso infeccioso va a terminar llevando a una corioamnionitis clínica manifiesta.

Teniendo en cuenta esta premisa, es importante entonces, tratar de definir con claridad los términos que se van a utilizar para referirnos a los diferentes procesos microbianos que afectan a la madre, al feto y a sus anexos:

Ruptura prematura de membranas: se define como una solución de continuidad en las membranas fetales que se da antes del inicio del trabajo de parto. Es el factor de riesgo más importante para corioamnionitis clínica. Su asociación con corioamnionitis difiere si ocurre al término del embarazo o pretérmino.

Infección intraamniótica (infección intrauterina) (IIA=): corresponde a la invasión microbiana de la cavidad amniótica, diagnosticada a través de un cultivo positivo para gérmenes luego de una amniocentesis (el líquido amniótico normalmente es estéril). Vale la pena tener presente que este tipo de infección pueden cursar en forma asintomática o con manifestaciones sutiles, y que solo un tercio de las pacientes terminará desarrollando una corioamnionitis clínica.

Inflamación intrauterina: Es la evidencia indirecta de respuesta inflamatoria fetal, su diagnóstico ocurre cuando se encuentran parámetros alterados en el líquido amniótico principalmente interleukina 6 (IL-6), matrix metaloproteinasas 8 (MMP-8) y aumento glóbulos blancos asociados o no a disminución de glucosa. Dado que los cultivos de líquido amniótico no ofrecen resultados inmediatos, frecuentemente se asume que la inflamación intraamniótica es la consecuencia de una infección intrauterina, lo cual permite tomar decisiones clínicas de manera ágil.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal (SRISF): consiste en la presencia de marcadores de inflamación en la circulación fetal. Básicamente se ha establecido que un nivel de IL 6 por encima de 11 ng/ml confirma el cuadro¹. Su diagnóstico es difícil dado que se requiere cordocentesis y técnicas avanzadas de laboratorio.

Funisitis: es la presencia de infiltración neutrófila en la pared del cordón umbilical o en la gelatina de Wharton. Es el reflejo histopatológico de la respuesta inflamatoria fetal. Se asocia a IL-6 elevada, sepsis neonatal, IIA².

Corioamnionitis clínica: es la manifestación clínica de una infección en el espacio intraamniótico. El diagnóstico de corioamnionitis clínica se establece cuando existe temperatura materna axilar sobre 38°C (100,8°F) asociado a dos o más de los siguientes hallazgos : Sensibilidad uterina anormal, secreción purulenta a través del orificio cervical interno, taquicardia materna (> 100 lat/min), recuento de glóbulos blancos materno mayor a 15000 / mm³, y taquicardia fetal (> 160 lat/min)³. Se asocia a mal resultado perinatal expresado en riesgo de muerte fetal, sepsis neonatal, sepsis materna, y leucomalacia periventricular (LPV)⁴.

Corioamnionitis histológica: Se define como la infiltración de las membranas por polimorfonucleares, con distintos grados de exudado subcoriónico y coriónico⁵. No todas las corioamnionitis histológicas evolucionan hacia la forma clínica e incluso hasta en 25 % de ellas no se evidencia hallazgo microbiológico, posiblemente explicado por técnica sub-optima de cultivo en especial en gérmenes exigentes. Sin embargo también se asocian con mal resultado perinatal. Por otro lado hasta en un tercio de los casos de Corioamnionitis clínica no se encuentran hallazgos histológicos⁶.

EPIDEMIOLOGIA

La corioamnionitis clínica se presenta aproximadamente en el 5 – 10% de las pacientes con RPMO de termino; en tanto que su frecuencia se hace mayor a medida que la edad gestacional disminuye, llegando a afectar entre un 10 – 30% de las de RPMO pretérmino. En pacientes cuya edad gestacional está por debajo de las 26 semanas

al momento de la ruptura de membranas, la frecuencia de corioamnionitis puede llegar a ser de hasta el 50%.

De manera tradicional, se ha considerado que el riesgo de corioamnionitis es mayor en pacientes con periodos de latencia prolongado; sin embargo está demostrado que la incidencia de infección y mortalidad no se incrementan con la dilación del periodo de latencia en pacientes con RPMO de pretérmino, (por ejemplo: manejo conservador de la infección intraamniótica lejos del término) a menos que se practiquen tactos vaginales durante dicho periodo.

Vale la pena tener en cuenta que aunque la RPMO es el principal factor de riesgo para infección intraamniótica, dicha infección también se puede presentar en pacientes con integridad de sus membranas ovulares⁷. Esto es especialmente claro en gestantes con trabajo de parto prematuro y cérvix corto; en un estudio de Gómez y colaboradores publicado en el 2005 se demostró que el 54% de las pacientes que consultaron por actividad uterina asociada a un cérvix corto (< 15 mm) tenían de base una infección intraamniótica⁸. De igual forma este estudio evidencio la relación inversa que existe entre la edad gestacional a la cual se presenta el cuadro de acortamiento cervical y el riesgo de infección corioamniotica. Esto llevo a concluir que la presencia de un cuello corto es el mejor parámetro no invasivo para valorar el riesgo de infección intrauterina. Lo que aun no está totalmente claro es si el acortamiento cervical es la causa de la infección intraamniótica al permitir el ascenso de gérmenes desde la vagina, o si simplemente es la consecuencia del desencadenamiento anormal del proceso de parto generado por el proceso infeccioso primario.

Otros factores de riesgo para infección intraamniótica en presencia de membranas integras son: trabajo de parto prolongado, infecciones cérvico-vaginales, tactos vaginales repetidos, presencia de meconio, e incompetencia cervical, entre otros⁹. Es necesario tener presente que independientemente de la etiología, las consecuencias en el feto y madre, así como su manejo clínico, son similares.

Desde el punto de vista perinatal, es notorio que alrededor de una cuarta parte de los neonatos pretérmino, sean producto de embarazos con algún grado de contaminación de la cavidad amniótica¹⁰ y que el 40% de ellos presenten cuadros de respuesta inflamatoria fetal previamente. Esto es importante dado la clara asociación que hay entre infección corioamniotica y posterior desarrollo de dishabilidad neurológica y pulmonar¹¹. Esta asociación pone presente la clara necesidad de obtener una información precisa acerca del estado microbiológico de la cavidad amniótica, ya que antes las potenciales consecuencias para el feto y la madre, el clínico debe tomar decisiones de una manera expedita, contando con la mayor cantidad de elementos de juicio.

ETIOPATOGENIA

Los gérmenes más frecuentemente aislados desde el líquido amniótico son los mismos que habitualmente colonizan la vagina¹² (**Cuadro #1**). Los micoplasmas genitales (*Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*) son los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan y se encuentran presentes en más del 70% de las infecciones

intrauterinas en pacientes con RPM (término y pretérmino), seguido de varias especies de estreptococos (especialmente *Streptococcus agalactiae*) y *Gardnerella vaginalis*. Las bacterias gramnegativas (especialmente *Fusobacterium species*) y hongos son menos frecuentes. Estos últimos suelen estar asociados con la presencia de un dispositivo intrauterino residual en la cavidad uterina¹³. En casi la mitad de los casos, se aísla más de un germen desde la cavidad amniótica, lo cual debe ser considerado al momento de elegir el tratamiento antibiótico.

La ruta de acceso más frecuente para los gérmenes que invaden el líquido amniótico es la vía transcervical. Otras vías son la diseminación hematógena (típicamente producida por *Listeria monocytogenes*), el acceso por vía canalicular retrógrada (tubaria) y la introducción accidental durante procedimientos invasivos (ej: amniocentesis). El modelo tradicional de infección ascendente tiene plena vigencia y considera que la invasión microbiana de la cavidad uterina ocurre en cuatro fases¹⁴, tal como se esquematiza en la [Figura 1](#):

- I) Alteración del ecosistema vaginal (por ejemplo, vaginosis bacteriana).
- II) Extensión al tejido coriodecidual, donde la infección puede producir deciduitis y coriovasculitis (en los vasos fetales coriónicos) o atravesar las membranas (con o sin rotura) hacia la cavidad amniótica.
- III) Invasión microbiana de la cavidad amniótica, donde los gérmenes pueden dañar otras regiones de los anexos ovulares (membranas, plato corial, cordón umbilical) o extenderse hacia el feto por variadas puertas de entrada.

-
- IV) Infección fetal por aspiración y deglución de microorganismos, con desarrollo subsecuente de respuesta inflamatoria sistémica y compromiso de varios sistemas. Entre las estructuras afectadas con mayor frecuencia están¹⁵:

Sistema hematológico: evidencia aumento del conteo de glóbulos rojos así como de neutrófilos, que pueden emitir señales que lleven al desencadenamiento del trabajo de parto pretérmino.

Glándula suprarrenal: evidencia aumento de la secreción de cortisol lo cual puede sugerir un estado de stress fetal y de la misma manera participar en la activación del mecanismo del parto. Estas alteraciones

endocrinas tempranas pueden llevar a disfunción metabólica a largo plazo

Riñón: suele presentarse oligoamnios y esto a su vez facilita la persistencia y diseminación de los micro-organismos y mediadores inflamatorios, aunque los mecanismos permanecen poco claros.

Corazón: suele presentarse disfunción diastólica, este fenómeno será explicado más adelante.

Pulmón: Dado que el feto “inhala” líquido amniótico contaminado, es frecuente el compromiso de esta estructura evidenciando cuadros de diferente severidad (displasia broncopulmonar, neumonía in útero, etc.).

SNC: Los mediadores inflamatorios pueden causar lesiones en la materia blanca y esto llevar a grados variables de dishabilidad a largo plazo.

Piel: estudios recientes han evidenciado que el compromiso inflamatorio de la piel fetal puede ser un marcador muy confiable de SRISF.

Otras manifestaciones de infección fetal directa son otitis, conjuntivitis y onfalitis. Es importante destacar que estas fases no son necesariamente consecutivas y existe la posibilidad de que ocurra infección del feto durante el curso de la fase II (coriodecidual), aún en ausencia de un cultivo positivo en el líquido amniótico. La respuesta inflamatoria que exhibe el feto, es conocida como *Respuesta Inflamatoria Sistémica Fetal* y es el evento fisiopatológico crucial que modulará el desempeño clínico del sujeto en su vida intra y extrauterina.

La fase I o cervicovaginal de las infecciones del tracto genital femenino es el prerrequisito habitual para el desarrollo de infecciones intrauterinas¹⁶. Sin embargo, es importante destacar que sólo una proporción escasa de pacientes con infecciones cervicovaginales tendrá un parto prematuro asociado a infección intra-amniótica. Esto significa que la transición entre las fases I y II requiere de la existencia de ciertas condiciones (factores de riesgo y/o interacciones) cuya comprensión es aún incompleta. Entre estas condiciones pueden mencionarse la disfunción cervical, deficiencias de la inmunidad local (desnutrición), alteraciones funcionales del mucus cervical (expresión variable de antibióticos naturales denominados *defensinas*), polimorfismos genéticos, etc¹⁷.

Una vez que los gérmenes han alcanzado el espacio coriodecidual (fase II) pueden secretar o inducir la formación de un grupo heterogéneo de productos entre los cuales están¹⁸:

*Fosfolipasa A y C. Producen clivaje y secreción de ácido araquidónico libre desde las membranas celulares. El ácido araquidónico puede entonces incorporarse a cualquiera de sus tres rutas principales de metabolización: (a) vía de la ciclooxigenasa, que conduce predominantemente a la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; (b) vía de la lipooxigenasa, que conduce a la síntesis de leucotrienos, ácido hidroxieicosatetranoico y lipoxinas; y (c) vía de la epoxigenasa, que conduce a la formación de epóxidos.

*Lipopolisacárido (endotoxina). También pueden estimular la producción de prostaglandinas por células de las membranas ovulares y la decidua. Las concentraciones de endotoxina en el líquido amniótico están elevadas en pacientes con RPM de pretérmino y trabajo de parto.

*Colagenasas. Las bacterias son fuentes conocidas de proteasas, incluyendo varios tipos de colagenasas, que pueden actuar directamente sobre las membranas ovulares para promover su rotura.

Sin embargo, estudios *in vivo* demuestran que la sola presencia de gérmenes o productos microbianos no siempre se acompañan de contractilidad uterina o rotura de membranas. Estas últimas aparecen cuando contemporáneamente existe evidencia de que el huésped (madre o feto) ha montado una respuesta inflamatoria intrauterina.

En este punto vale la pena realizar el siguiente cuestionamiento: ¿si la respuesta inflamatoria puede traer serias consecuencias potenciales al feto (y a la madre), como ya se mencionó, que lleva a que la monte?. Como ya es sabido, ante diferentes tipos de injurias, los organismos reaccionan con algún grado de respuesta inflamatoria de

defensa. De hecho, el parto normal en sí mismo es un proceso en el que se activan de forma modulada diferentes respuestas inflamatorias. Parece ser que en el contexto de una infección uterina, el inicio del parto pretérmino sería parte de los mecanismos de supervivencia y protección materno-fetal, ya que con el parto se estaría erradicando el foco de infección, protegiendo así a la madre, y el feto escaparía a un ambiente hostil, aunque el precio que paga es la prematuridad¹⁹. En la [figura 2](#) se resumen los eventos fisiopatológicos que se desencadenan en el marco de una infección intraamniótica.

DIAGNOSTICO.

La infección intraamniótica puede manifestarse de manera abrupta como una RPMO y desencadenamiento de un rápido trabajo de parto; o también como un hallazgo “incidental” luego del cultivo de líquido amniótico en una muestra tomada con fines de estudio genético²⁰.

Sin embargo, y de manera frecuente, puede suceder en el contexto clínico de un cuadro con manifestaciones sutiles e inespecíficas, por tanto el obstetra debe estar atento, para no pasar por alto este diagnóstico, dado la severidad de sus consecuencias potenciales. En algunos casos la infección intraamniótica se manifiesta de manera exclusiva como un cérvix corto, en otras instancias su presentación es el de una metrorragia inexplicada del segundo o tercer trimestre o también como un cuadro de actividad uterina persistente de baja intensidad. Siempre en estos casos, se debe tratar de tener el recurso de un estudio microbiológico del líquido amniótico para así contar con un diagnóstico preciso del estado de la cavidad uterina.

La muestra de líquido amniótico debe ser enviada para cultivo y estudio citoquímico. Dentro de los parámetros sugestivos de infección están un recuento de leucocitos mayor de 50 y una glucosa menor de 14 mg/dl ^{cuello corto}. Vale la pena resaltar el hecho que estas pruebas cuentan con una buena sensibilidad pero con una especificidad no tan elevada; esto hace que con frecuencia las alteraciones citoquímicas no se correlacionen de manera absoluta con el cultivo de líquido amniótico, que es en últimas, el gold standard para el diagnóstico de infección intraamniótica.

Hay una serie de marcadores de inflamación que también pueden ser valorados en el líquido amniótico, pero que dado su costo, aun no se utilizan de manera masiva. Vale la pena llamar la atención sobre dos sustancias específicamente. La IL 6 es un muy buen marcador de procesos inflamatorios intraamnióticos, cuando sus niveles se encuentran por encima de 2,6 ng/ml. Así mismo estudios recientes han propuesto el uso de la matrix de metaloproteinasas 8 (valores por encima de 23 ng/ml) como un marcador sensible, específico y rápido (se realiza de la misma manera que un test pack), para la valoración de la inflamación de la cavidad amniótica²¹ así como del riesgo de parto prematuro en pacientes sintomáticas pero con membranas integra²².

Otros marcadores de inflamación que se han estudiado son las interleukinas 1 y 8, así como el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros²³.

El único medio que permite establecer con certeza el diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica fetal es la cordocentesis; en ella se valora los niveles de IL 6. Sin embargo, en la actualidad no es posible recomendar su utilización rutinaria en pacientes con RPM de pretérmino dado que se trata de un procedimiento de sub-

especialidad y no existe claridad acerca de la conducta a seguir con los resultados que arroje. Algunos métodos que pueden medir indirectamente el riesgo de una respuesta inflamatoria fetal son la amniocentesis (identifica a cerca del 70% de fetos con respuesta inflamatoria), el perfil biofísico fetal (compromiso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y movimientos respiratorios) y el estudio funcional cardíaco fetal (disfunción diastólica). El sustento fisiopatológico de este último examen radica en el hecho, que aquellos fetos con cuadros de respuesta inflamatoria van a presentar una disfunción importante de algunos órganos blanco, entre ellos el corazón (disfunción diastólica). Normalmente el corazón fetal tiene un periodo de llenado ventricular inicial pasivo seguido de un llenado ventricular activo, producto de la contracción auricular. En fetos con SRISF el corazón se vuelve “blando” (floppy hearth), predominando el llenado pasivo sobre el activo. Este fenómeno puede ser valorado a través de ecografía doppler²⁴ ([Figura 3](#)).

Una pregunta que surge en este punto de la discusión es: Si el cuadro de inflamación intraamniótica es equiparable a un proceso infeccioso intrauterino, todas las pacientes con signos de inflamación, presentan cultivos positivos en líquido amniótico?, la respuesta es NO; de hecho solo en la mitad de las pacientes con evidencia de inflamación se encuentra un cultivo positivo; sin embargo, la relevancia clínica del hallazgo de inflamación intraamniótica radica en que ante la presencia de esta, el riesgo de morbilidad neonatal sería e incluso muerte aumenta de manera importante, aun cuando el cultivo sea negativo²⁵. Quiere esto decir entonces que los marcadores inflamatorios podrían no revelar de manera cierta el estado microbiológico de la

cavidad amniótica?; la respuesta nuevamente es NO. Es importante recordar que los medios de cultivo no permiten el crecimiento de todo tipo de bacterias, y menos aun de micro-organismos no bacterianos (ej. virus). Así mismo el proceso inflamatorio podría ser de alguna manera un predecesor del proceso infeccioso francamente establecido, o incluso tener un origen no infeccioso. Teniendo claro este panorama, podemos intuir entonces, que el cultivo amniótico negativo, en presencia de mediadores inflamatorios, podría llegar a ser el reflejo de una infección para la cual no se contó con un medio de cultivo adecuado, un eslabón dentro de la cadena de acontecimientos que lleva finalmente a un cuadro de corioamnionitis clínica, o también la respuesta de la unidad feto placentaria ante una injuria no infecciosa. Sin embargo esta situación cuenta con más aristas. Dos estudios recientes demostraron que la intensidad de la respuesta inflamatoria fetal era mayor en pacientes con inflamación intraamniótica presente (MMP >23 ng/dl) y cultivo de liquido amniótico positivo, que en aquellas pacientes con inflamación documentada pero con cultivo de liquido amniótico negativo, y además también se demostró que la sola presencia de inflamación intraamniótica, aun con cultivo negativo, aumentaba de manera considerable el riesgo de complicaciones neonatales serias, respecto a pacientes sin inflamación intraamniótica^{25, 26}.

El diagnostico de la corioamnionitis es eminentemente clínico dado que su pilar fundamental es la presencia de aumento de la temperatura materna, asociado a los signos y síntomas ya descritos. Dado la severidad de las consecuencias potenciales tanto maternas como fetales, el manejo de la misma debe ser agresivo.

En el [cuadro # 2](#) se resumen las diferentes entidades clínicas mencionadas y los exámenes que ayudan a diagnosticarlas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la corioamnionitis clínica consiste en el parto bajo cubrimiento antibiótico. Es importante tener claro que el cubrimiento antibacteriano no busca solo proteger a la madre, si no también proteger al feto. Hay un estudio aleatorizado que comparó el resultado perinatal en fetos que iniciaron su tratamiento antibiótico in útero (tratamiento a la madre) vs fetos que lo iniciaron solo hasta el momento de pinzar el cordón umbilical (sin terapia antibiótica materna). El estudio tuvo que ser suspendido dado la importante diferencia en la tasa de sepsis neonatal entre los dos grupos estudiados²⁷. Igualmente hay que recordar que la tocólisis no tiene cabida dentro del manejo de la corioamnionitis clínica, independiente de la edad gestacional.

Los diferentes esquemas antibióticos son resumidos en el cuadro # 3

Cuando se realiza el diagnóstico de una corioamnionitis clínica, el parto en las siguientes horas es mandatorio. La vía del parto debe ser regida por las indicaciones obstétricas convencionales. En el caso de necesitarse una cesárea, la técnica tradicional puede seguirse teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones: la incisión tipo Pfannenstiel puede realizarse si se quiere, es aconsejable colocar compresas parauterinas con el fin de evitar la contaminación de las correderas

parietocólicas, se debe evitar el uso indiscriminado del elctrobisturí y se debe realizar un muy buen lavado del tejido celular subcutáneo al momento del cierre²⁸.

La continuación del antibiótico luego del parto aun es materia de discusión, sin embargo en el Hospital Sotero del Rio, el medicamento se continúa solo 24 horas luego del parto si el curso clínico ha sido favorable.

En el caso de las RPMO lejos del término y con cuadros de infección/inflamación intraamniótica documentada, se puede intentar una conducta expectante bajo estricta vigilancia materna y fetal. El manejo consiste en la aplicación de antibióticos bajo esquemas terapéuticos (no el tratamiento profiláctico tradicional de ampicilina-eritromicina), control clínico estrecho de la paciente, vigilancia fetal con ecografía doppler y perfil biofísico, maduración pulmonar fetal con corticoides luego de las 24 semanas, control de amniocentesis luego de terminar el ciclo antibiótico e inducción del parto alrededor de las 30 – 32 semanas. Es de anotar que raramente una paciente con RPMO lejos del término logra llegar hasta esta edad gestacional y además que el antibiótico no logra erradicar la infección intraamniótica. En un estudio de Gómez y colaboradores publicado en 2005 se demostró que las pacientes con un cultivo positivo de liquido amniótico al ingreso y manejadas con esquemas antibióticos terapéuticos, no negativizaban sus cultivos en el control de amniocentesis luego del tratamiento. Igualmente se demostró que un tercio de las pacientes que inicialmente no presentaban signos de inflamación/infección intraamniótica, tiempo mas tarde terminaban evidenciándola a pesar del uso de esquemas antibióticos profilacticos²⁹

COMPLICACIONES

Maternas: la infección corioamniotica trae como consecuencia, en un importante número de casos, el desarrollo de parto pretérmino³⁰. Vale la pena tener en cuenta que el principal factor de riesgo para parto pretérmino en el embarazo actual, es el antecedente personal de parto pretérmino, por ende estas pacientes van a requerir una vigilancia estrecha en sus embarazos posteriores.

Otra complicación importante es la hemorragia posparto. El proceso inflamatorio de base puede llevar a una mala contracción del útero y por ende aumentar el volumen de sangrado, así como la posibilidad de hemorragia masiva que requiera histerectomía.

El riesgo de endometritis y fiebre puerperal siempre está presente, pero disminuye de manera importante con el uso de antibióticos desde antes del nacimiento.

En la actualidad con el uso de antibióticos de amplio espectro y mejores cuidados periparto, la presentación de patología materna severa, no es muy frecuente³¹.

Fetales: el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica fetal es un factor de riesgo independiente para parto inminente y morbilidad neonatal severa³². Este hecho sugiere que la injuria responsable de algunas complicaciones neonatales graves tradicionalmente atribuidas a prematuridad puede ocurrir antes del parto. Esta interpretación es consistente con observaciones que muestran que la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino al momento del nacimiento está independientemente

asociado con complicaciones del niño en el corto y largo plazo, si se le compara con recién nacidos pretérmino sin presencia de infección³³.

Si bien la respuesta inflamatoria es generalizada, hay algunos órganos especialmente susceptibles que pueden presentar disfunción persistente y por tanto un pronóstico sombrío a largo plazo. Entre los órganos afectados con mayor severidad están los pulmones y el cerebro:

***Pulmón:** El pulmón fetal es una estructura que puede ser fácilmente colonizada por bacterias presentes en la cavidad uterina, dado que hay un constante flujo bidireccional de líquido amniótico a este nivel. En exámenes del líquido traqueobronquial obtenidos luego de intubación neonatal, se ha documentado la presencia de células blancas y microorganismos como el ureaplasma en pacientes con infección intraamniótica. Varias líneas de evidencia sugieren que la infección pulmonar in útero, puede llevar a la presencia persistente de mediadores inflamatorios, lo que en últimas terminaría desencadenando un cuadro de displasia broncopulmonar. Llama la atención que de la mano con estas observaciones se encontró que estos neonatos presentaban una baja frecuencia de distress respiratorio¹⁹.

Desde el punto de vista molecular e histopatológico se evidenció en modelos animales que al exponer el pulmón a endotoxinas había un aumento de la apoptosis y disminución de la proliferación de las células pulmonares, acompañado de una inhibición en el desarrollo de su microvasculatura así como un desbalance en la angiogenesis (hallazgos similares a los observados en la displasia broncopulmonar). Esto en términos funcionales implica una disminución en el número de alveolos útiles³⁴.

En resumen, la exposición a productos microbianos induce madurez pulmonar pero la respuesta inflamatoria lleva al desarrollo de displasia broncopulmonar lo cual condiciona una obstrucción pulmonar crónica.

***Cerebro:** desde hace más de 5 décadas se comenzó a observar la asociación entre infección materna y alteraciones neurológicas permanentes. En los últimos años se ha hecho evidente que la respuesta inflamatoria fetal es un factor etiológico preponderante en el daño neurológico (parálisis cerebral) a largo plazo tanto en recién nacidos pretérmino como en aquellos nacidos por encima de las 37 semanas de gestación³⁵.

Yoon en 1998, sugirió que los mediadores inflamatorios liberados durante el curso de la infección intraamniótica podrían participar en la patogénesis de la leucomalacia periventricular (LPV) a través del aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo cual facilitaría el paso de productos microbianos y citoquinas al SNC, llevando a daño de oligodendrocitos y alteración de la producción de mielina³⁶. Es frecuente encontrar asociación entre LPV y alteraciones visuales importantes.

El proceso inflamatorio, actuando de manera sinérgica con el daño hipóxico isquémico, llevan a lesiones severas a nivel cerebral como LPV, parálisis cerebral, polimicrogria y hemorragia intraventricular³⁷.

En la actualidad se considera que el daño de la materia blanca en ecografía transfontanelar es el mejor predictor de dishabilidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Romero, R., Gomez, R., Ghezzi, F., et al. . A fetal inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998b, in press .
- ² Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1124– 9
- ³ Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical IAI. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1317– 26.
- ⁴ Wu WY, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor of cerebral palsy: a metanalysis. *JAMA.* 2000. Vol 284(11): 1417-1424
- ⁵ Lee SE, Romero R, Park C-W, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obst Gynecol.* 2008; in press
- ⁶ Smulian JC, Schen-Schwarz S, Vintzileos AM, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000–5.
- ⁷ Newton R. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2005 (32): 571-600
- ⁸ Gomez R, Romero R, Nien JK, et als. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of amniotic cavity. *Am J Obst Gynecol.* 2005 (192): 678-89
- ⁹ Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808
- ¹⁰ Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002;7:259-74.
- ¹¹ Nelson KB, Willoughby RE. Infection, inflammation and the risk of cerebral palsy. *Curr opin neurol.* 2000; 13: 133-9
- ¹² Ovalle, A., Gomez, R., Martinez, R., et al. . Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study

with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *J Perinat Neonat Med* 1997, 2 .

¹³ Gómez R, Romero R, Nien JK, et al. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005a Jul;18(1):31-7.

¹⁴ Romero, R., Mazor, M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988, 31 : 553-584.

¹⁵ Romero R, et als. Inflammation in Pregnancy: Its Roles in Reproductive Physiology, Obstetrical Complications, and Fetal Injury. *Nutr Rev*. 2007;65(12): s194-s202

¹⁶ Epstein F. Intrauterine infection and preterm delivery. *NEJM*. 2000. Vol 342(20): 1500-7

¹⁷ Svinarich, D., Wolf, N., Gomez, R., et al. . Detection of human defensin-5 in reproductive tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176 :470-5.

¹⁸ Gomez, R., Ghezzi, F., Romero, R., et al. . Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997a, 176 :S14, A32.

¹⁹ Gotsch F, et als. The fetal inflamtory response syndrome. *Clin Obst Gynecol*. 2007. Vol 50(3): 652-683

²⁰ Horowitz S, Mazor M, Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* in the midtrimester of pregnancy. *J Reprod Med* 1995;40:375-9.

²¹ Kim KW, Romero R, et als. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:292.e1-292.e5

²² Nien JK, Kim KW, et als. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006. 195, 1025-30

²³ Saji F, et als. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol*. 2000: 47: 185-196

²⁴ Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, LF, Gomez, R., Medina, L., et als. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fet Neonatal Med*. 2004; 16:3, 146 — 157

-
- ²⁵ Lee SE, Romero R, et als. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:294.e1-294.e6.
- ²⁶ Shim SS, Romero R, Hong JS, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1339– 45.
- ²⁷ Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988;72:823-8.
- ²⁸ Silva S. Infeccion de heridas operatorias en obstetricia. En: Silva S infecciones en ginecología y obstetricia. Publicaciones técnicas Mediterraneo. 1997
- ²⁹ Gomez R, et als. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fet Neonatal Med .* 2007; 20(2): 167–173
- ³⁰ Tucker J, McGuire W. ABC of preterm birth – Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004 Sept 18 . Vol 329: 675- 678
- ³¹ Fahey J. Clinical management of intra-amniotic infection and corioamnionitis: a review of literature. *Journal of Midwifery & Women’s Health.* 2008. Vol 53(3):227-235
- ³² Gomez, R., Romero, R., Ghezzi, F., et al. . The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):194-202
- ³³ Verma, U., Tejani, N., Klein, S., et al. . Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176 :275-81.
- ³⁴ Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1656–1661.
- ³⁵ Wu Y, et als. Chorioamnionitis and Cerebral Palsy in Term and near term infants. *JAMA.* . 2003;290(20):2677-2684
- ³⁶ Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:19–26.
- ³⁷ Hagberg H, et als. Sequelas of chorioamnionitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002, 15:301±306

Cuadro # 1

Flora bacteriana usualmente encontrada en los cultivos de liquido amniotico

**FLORA COMUNMENTE ENCONTRADA EN
CULTIVOS DE LIQUIDO AMNIOTICO**

Ureaplasma urealyticum

Mycoplasma hominis

Anaerobios Gram negativos

Gardnerella Vaginalis

Prevotella Bivia

Estreptococo de I grupo B

Peptoestreptococos

Echerichia coli

Fusobacterium

Bacteroides Fragilis

Figura # 1

Niveles del proceso de infección ascendente intraamniótica desde la vagina hasta el feto. (Adaptado de Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. NEJM. 2000, Vol 342 (20): 1500- 1507)

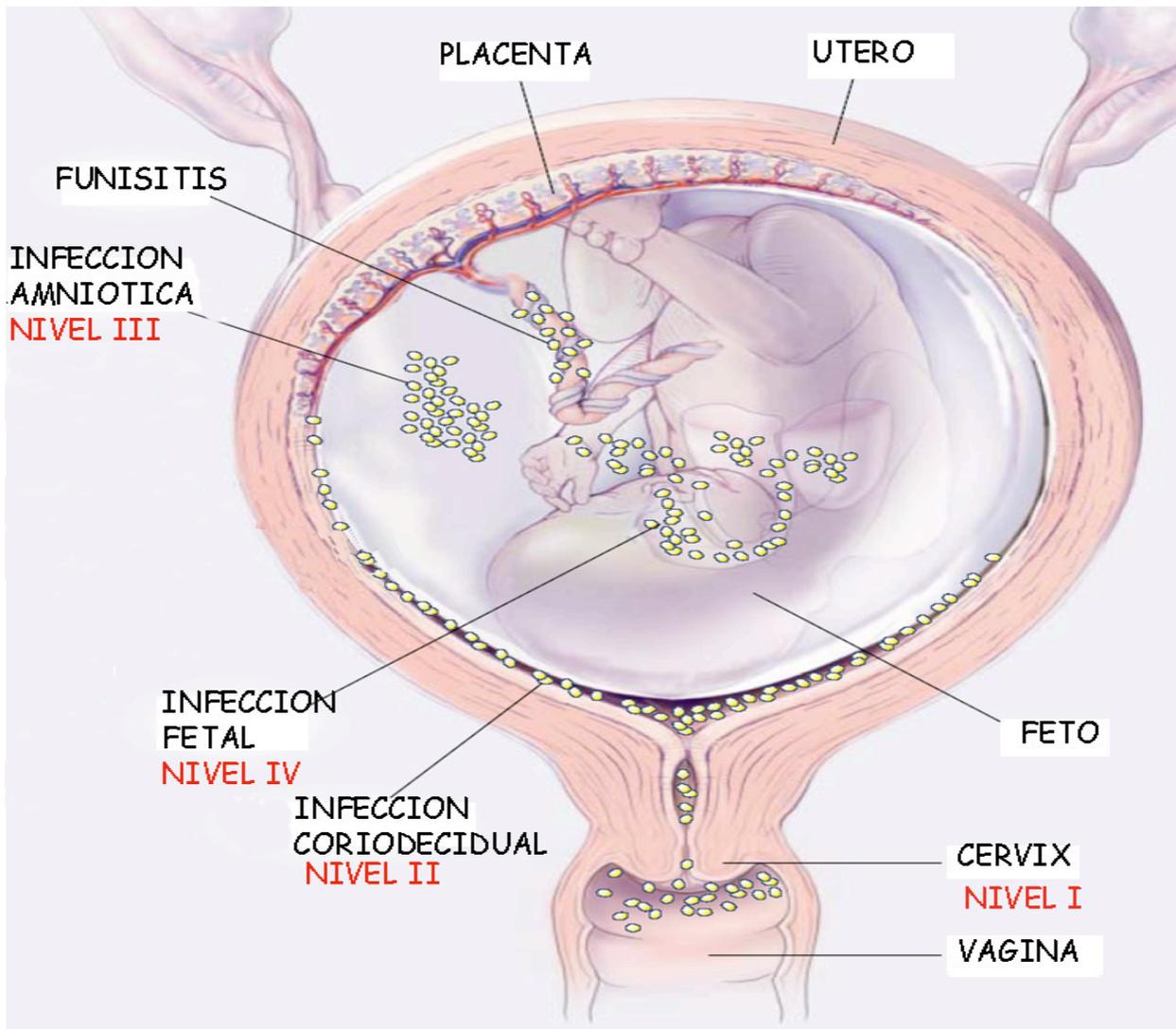


Figura 2.
Esquema de la fisiopatogenia de la infección corioamniotica

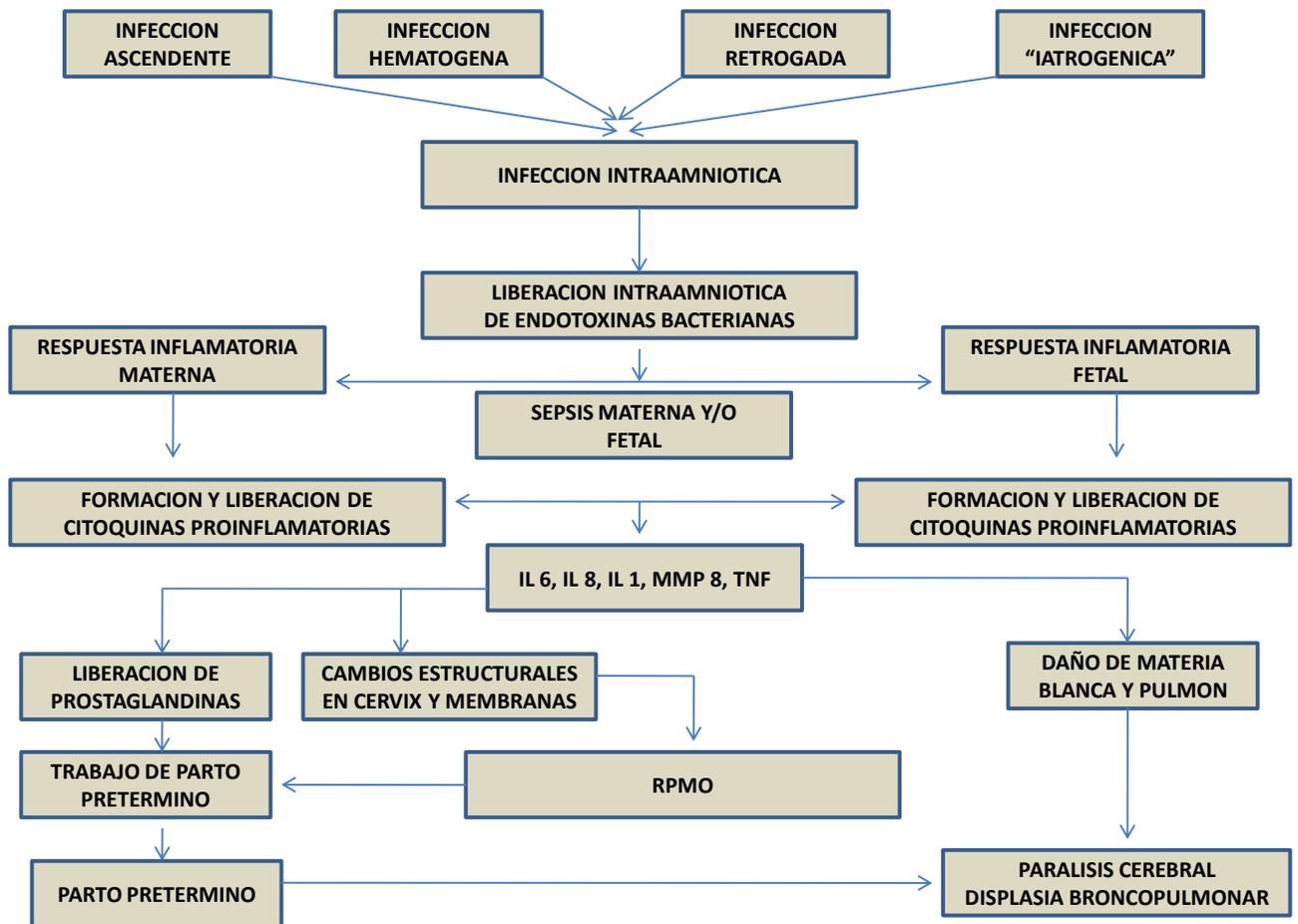
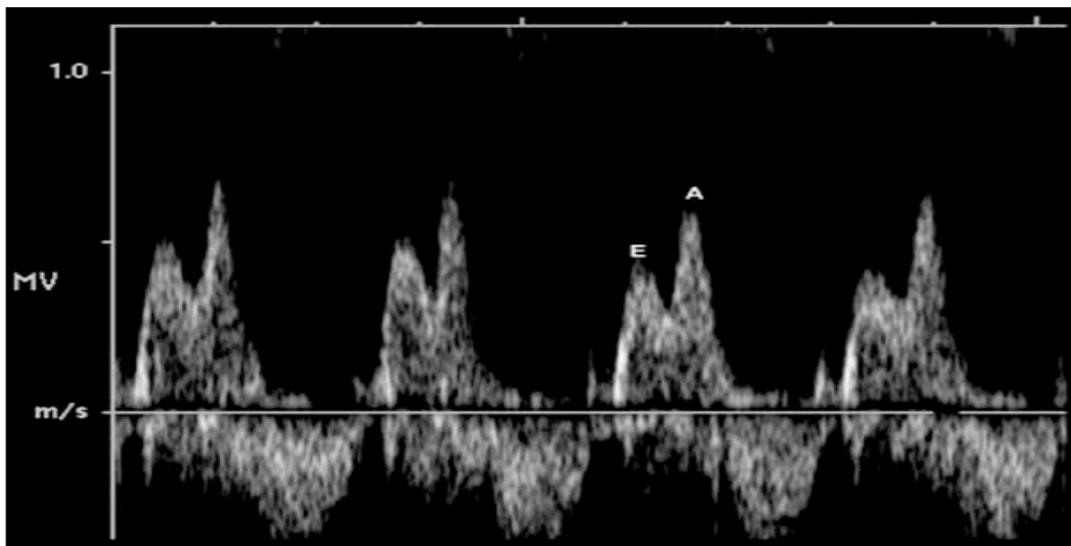


Figura # 3

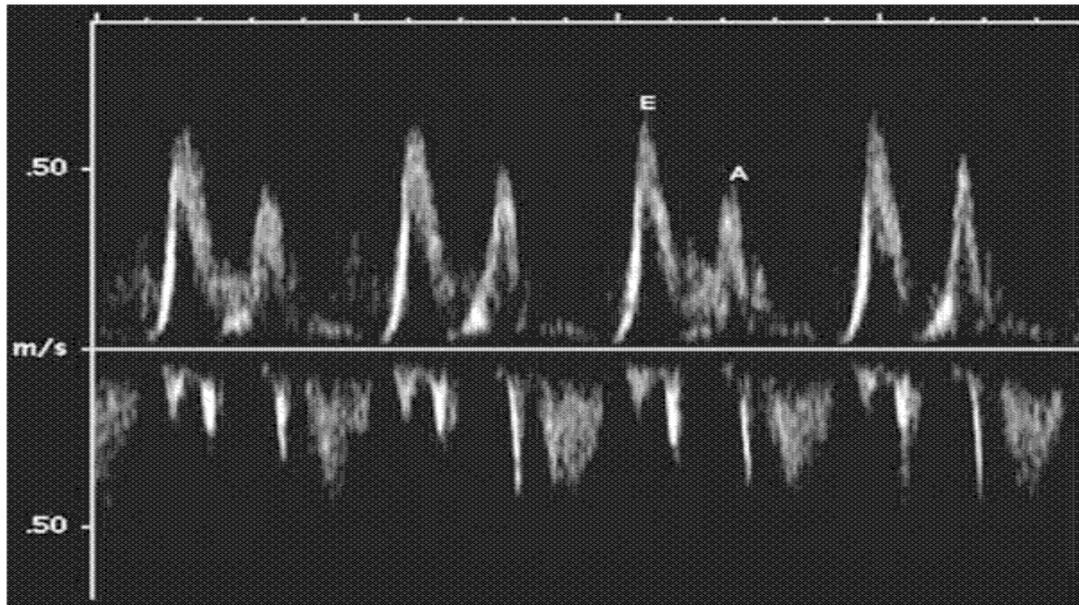
Morfología normal (a) y anormal (b) de las ondas doppler de la válvula mitral en fetos con y sin disfunción diastólica.

La onda E corresponde al llenado ventricular pasivo, mientras la onda A corresponde al llenado ventricular activo. (Tomado de Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, LF, Gomez, R., Medina, L., et als. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. J Matern Fet Neonatal Med. 2004; 16:3, 146'57

a.



b.



Cuadro # 2

Diagnóstico de los diferentes cuadros clínicos relacionados a infección amniótica y corioamnionitis

RGB: Recuento de glóbulos blancos

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LOS DIFERENTES CUADROS RELACIONADOS A INFECCION INTRAAMNIOTICA Y CORIOAMNIONITIS	
CUADRO CLINICO	EXAMENES
INFECCION CERVICOVAGINAL	CULTIVO VAGINAL-ENDOCERVICAL (+)
INFLAMACION INTRAAMNIOTICA	MUESTRA DE LIQUIDO AMNIOTICO CON: TINCION DE GRAM POSITIVA GLUCOSA < 14 mg/dl RECUENTO GLOBULOS BLANCOS > 50 x mm ³ IL 6 > 2,6 ng/dl MMP 8 (>23)
INFECCION INTRAAMNIOTICA	CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO (+)
SRISF	IL 6 > 11 EN MUESTRA DE CORDOCENTESIS
CORIOAMNIONITIS	FIEBRE MATERNA >38° + TAQUICARDIA FETAL O MATERNA, DOLOR UTERINO, RGB > 15000
FUNISITIS – CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA	EXAMEN DE ANATOMIA PATOLOGICA

Cuadro # 3**Esquemas antibióticos para el manejo de la corioamnionitis y la infección intraamniótica.****TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PARA LA CORIOAMNIONITIS****PRIMERA LINEA**

1. Ampicilina 1-2 gramos IV cada 6 horas + Gentamicina 3 – 5 mg/Kg/d (dosis unica)
2. Penicilina cristalina 4-6 millones U cada 6 horas + Gentamicina 3 – 5 mg/kg/d + Cloramfenicol 1 gramo cada 8 horas o metronidazol 500 mg cada 8 horas
3. Cefalosporina de 1° generación 1 gramo cada 6-8 horas + Gentamicina 3-5 mg/kg/dia

SEGUNDA LINEA

1. Ampicilina sulbactam 3 gramos IV cada 6 horas como agente unico o asociado a Clindamicina 600 mg cada 6 horas
2. Clindamicina 600 mg cada 6 horas IV + Gentamicina 3 – 5 mg/kg/d
3. Ceftriaxona 1-2 gramos dia + Clindamicina 600 mg cada 6 horas

Nota: El esquema antibiótico sera modificado según resultado de antibiograma.

En caso de alergia a la penicilina puede cambiarse por Eritromicina 1 gramo cada 6 horas