



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Corioamnionitis subclínica: un reto diagnóstico. A propósito de un caso

D. Abehsera Davó^{a,*}, R. Alcedo Olea^b, G. Vegas García de Yébenes^a,
M. Sancha Naranjo^a, F. Magdaleno Dans^a y A. González González^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Segovia, Segovia, España

Recibido el 17 de diciembre de 2012; aceptado el 17 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Corioamnionitis;
Amniocentesis;
Rotura prematura de
membranas fetales;
Diagnóstico precoz

KEYWORDS

Chorioamnionitis;
Amniocentesis;
Premature rupture of
fetal membranes;
Early diagnosis

Resumen El diagnóstico de la corioamnionitis subclínica en pacientes con rotura prematura de membranas en gestación pretérmino supone un reto. Cuando se descarta infección intraamniótica mediante amniocentesis, no está claro, dentro del manejo expectante de la paciente, y hasta que se alcanza la edad gestacional subsidiaria de una conducta activa, cuándo se debe repetir la prueba, o si se debe o no se debe repetir. En el caso clínico presentado, se decidió un manejo expectante de la gestación, una vez descartada la infección intraamniótica mediante amniocentesis, pero la alteración en la fórmula leucocitaria junto con el ascenso de reactantes de fase aguda, en ausencia de otro foco infeccioso, sentaron la indicación para realizar de nuevo la prueba. A pesar de llevar a cabo un diagnóstico precoz de corioamnionitis subclínica, ya se había producido afectación fetal por el proceso infeccioso-inflamatorio. Es fundamental obtener un marcador precoz materno sérico de infección intraamniótica.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Case report of subclinical chorioamnionitis: A diagnostic challenge

Abstract Diagnosis of subclinical chorioamnionitis in patients with premature rupture of membranes in preterm gestation is a challenge. If intraamniotic infection is ruled out by amniocentesis, it is not clear—in the expectant management of the pregnancy and until the fetus has reached a gestational age allowing active management—when the test should be repeated, or whether it should be repeated. In the case reported herein, expectant management of pregnancy was adopted after intra-amniotic infection had been excluded by amniocentesis. However, because of changes in the number of leukocytes and an increase in acute phase reactants in the absence of infection at another site, we decided to repeat the test. Despite early diagnosis of subclinical chorioamnionitis, fetal involvement had already occurred due to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielabehsera@hotmail.com (D. Abehsera Davó).

the inflammation-infection process. It is therefore essential to obtain an early maternal serum marker of intra-amniotic infection.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde hace más de 2 décadas se sabe que la corioamnionitis subclínica desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la amenaza de parto pretérmino y la rotura prematura de membranas en pretérmino (RPMP). La amniocentesis diagnóstica ha demostrado ser un método eficaz para el diagnóstico de esta entidad. No obstante, no está claro cuándo se debe repetir esta prueba si su resultado es negativo pero continúa existiendo un riesgo elevado de infección. La demora en el diagnóstico de la infección puede dar lugar a graves secuelas fetales y neonatales.

Se presenta el caso de una gestante cuyo embarazo se complicó con una rotura prematura de membranas en semana 25+1 de gestación. Tras descartar mediante amniocentesis una infección intraamniótica, se llevó a cabo un manejo expectante de la paciente hasta la semana 28+6 de gestación, momento en el que a consecuencia de una alteración en su control analítico, se llevó a cabo una nueva amniocentesis que demostró la presencia de infección intraamniótica. Una vez diagnosticada la corioamnionitis subclínica se finalizó la gestación.

Caso clínico

Mujer de 39 años, cuartigesta, gestación única, sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes médico-quirúrgicos de interés destacan una quistectomía en ovario izquierdo y una miomectomía vía laparotómica en la que se realizó apertura de cavidad endometrial. No presenta alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes obstétricos destacan 3 embarazos previos, de los cuales 2 fueron abortos durante el primer trimestre de la gestación y un tercero, que llegó al término, llevándose a cabo el parto mediante cesárea por miomectomía previa con apertura de cavidad. Gestación actual conseguida mediante fecundación in-vitro y controlada en centro privado. Ecografías acordes a edad gestacional. Test de O'sullivan negativo. Serologías maternas negativas salvo inmunidad para rubeola. En semana 24+5 es diagnosticada en otro centro de insuficiencia cervical, por lo que se programa cerclaje terapéutico. Se realiza aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal mediante betametasona en semana 24+6 de gestación.

Acude a Urgencias de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz de Madrid en semana 25+1 de gestación, trasladada desde otro centro con diagnóstico de rotura prematura de membranas en gestación pretérmino, la cual se produce durante la realización de un cerclaje terapéutico que finalmente no se llevó a cabo. Al ingreso, la paciente se encuentra asintomática, normotensa y apirética. En la exploración destaca la salida de líquido amniótico claro a través de orificio cervical externo, evidenciado mediante especuloscopia; altura uterina acorde a edad gestacional y cérvix permeable a un dedo, borrado un 50%, posición media y consistencia media.

En la exploración ecográfica se observa un feto de biometría acorde a edad gestacional, con placenta inserta en cara posterior y líquido amniótico muy disminuido, siendo la cervicometría de 33 mm. Se realiza registro cardiotocográfico que muestra un patrón fetal reactivo y ausencia de dinámica uterina. El hemograma, los parámetros de coagulación y la proteína c reactiva (PCR) están dentro de valores normales al ingreso.

Según protocolo del centro, se realiza amniocentesis diagnóstica de corioamnionitis subclínica al ingreso, la cual muestra resultados negativos para los cultivos de bacterias aerobias y anaerobias, hongos, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealiticum*. Son también negativas las técnicas moleculares para detección de virus (adenovirus, enterovirus y virus del grupo herpes), y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa universal (PCR-U) para el diagnóstico de bacterias. La tinción de Gram del líquido amniótico muestra leucocitos pero no bacterias, y en la bioquímica del líquido se encuentran 15 leucocitos/mm³ y 20 mg de glucosa/dl (se consideran valores sugestivos de infección la glucosa <10 mg/dl y los leucocitos >50/mm³). Debido a la ausencia de signos directos o indirectos de infección, la paciente ingresa para manejo expectante de RPMP según protocolo del centro, consistente en la administración de antibioterapia intravenosa con ampicilina y gentamicina durante 5 días, test no estresante diario, hemograma y PCR cada 3 días, y ecografía semanal.

Durante 26 días de ingreso, los controles son normales hasta que en la semana 28+6 de gestación, se aprecia la siguiente analítica de control: 19.300 leucocitos/mm³, una neutrofilia del 77,1%, y una PCR de 20,1 mg/l. La paciente se encuentra asintomática y apirética, el test no estresante muestra un patrón fetal reactivo y ausencia de dinámica uterina, y la exploración cervical es similar al ingreso. Ante la sospecha analítica de corioamnionitis subclínica se decide llevar a cabo una nueva amniocentesis diagnóstica, la cual muestra gérmenes Gram+ en la tinción, niveles de glucosa en líquido amniótico de 2 mg/dl, y 465 leucocitos/mm³. Posteriormente, los cultivos y la PCR-U revelarían la presencia de un *Streptococcus* del grupo *viridans*. Ante estos parámetros de infección en líquido amniótico, se decide finalizar la gestación por corioamnionitis subclínica mediante cesárea por cesárea anterior y miomectomía previa con apertura de cavidad. Cuatro horas anteparto se administró sulfato de magnesio intravenoso a la paciente como neuroprotector neonatal (4 g vía intravenosa en bolo durante 30 min, tras lo cual se administró 1 g/hora).

Se atendió el parto por cesárea de un feto vivo, Apgar 4 al min y 7 a los 5 min, que requirió intubación y oxigenoterapia al 100%, pH 7,36 (arteria umbilical) y 7,40 (vena umbilical), con peso al nacimiento de 1.416 g. El neonato fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, de donde fue dado de alta a los 8 días de vida. La toma de cultivos de superficie del neonato corroboró la presencia del germen detectado en líquido amniótico. Durante el ingreso en el Servicio de Neonatología, se diagnosticó la

presencia de displasia broncopulmonar, sepsis neonatal precoz, anemia multifactorial, hemorragia intraventricular grado II, ductus arterioso persistente, trombo en aorta abdominal e hiperbilirrubinemia no isoimmune.

Discusión

Que la infección desempeña un papel fundamental en un porcentaje considerable de los casos, tanto en la amenaza de parto pretérmino (APP), como en la RPMP es un hecho bien conocido desde hace décadas^{1,2}. En presencia de una RPMP, algunos autores encuentran gérmenes dentro de la cavidad amniótica hasta en la mitad de los casos; concretamente di Giulio establece la cifra en el 30%³, y Ovalle la eleva hasta un 30-50%⁴.

Existen criterios bien definidos para diagnosticar la presencia de corioamnionitis clínica, resultando fácil su detección. No obstante, cuando el cuadro clínico ya se ha establecido, el riesgo de graves secuelas fetales y neonatales se incrementa muy significativamente. El mecanismo por el que se produce daño fetal en el contexto de una infección intraamniótica se explica a través del llamado síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Este síndrome se caracteriza por una elevación de citocinas proinflamatorias en la circulación fetal, y se define por una concentración de interleucina 6 > 11 pg/ml en la sangre fetal. Esta condición está presente en un subgrupo de pacientes con APP o RPMP y se asocia con un proceso multiorgánico intraútero que puede llevar a un shock séptico y a la muerte fetal⁵. El aumento de citocinas proinflamatorias en sangre fetal y en líquido amniótico se ha correlacionado con el desarrollo de una serie de secuelas fetales y neonatales como leucomalacia periventricular, parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, sepsis fetal y disfunción cardíaca fetal⁶⁻⁹.

Aun en el caso de que la corioamnionitis sea diagnosticada en etapa subclínica, el riesgo de que se desarrolle un SRIF existe, habiéndose presentado pruebas de que el feto es capaz de desarrollar una respuesta de fase aguda en presencia no solo de una infección manifiesta intraamniótica, sino también durante el curso de una infección subclínica^{10,11}. Por tanto, cuanto más precozmente pueda realizarse el diagnóstico de infección intraamniótica, menor será la probabilidad de que el feto desarrolle un SRIF.

La amniocentesis permite detectar la infección subclínica antes de la aparición de la enfermedad en el feto (SRIF), posibilitando intervenciones específicas que disminuyan la morbilidad neonatal¹²⁻¹⁵. La primera referencia en la literatura sobre la utilización de la amniocentesis específicamente para el diagnóstico de la infección en pacientes con RPMP fue en 1979 por Garite et al.¹². Sin embargo, a pesar de su uso durante más de 20 años para esta indicación, sigue habiendo una reticencia general de los médicos a emplear esta técnica. Parte de esta indecisión se basa en un prejuicio general contra el uso de procedimientos invasivos de diagnóstico en mujeres embarazadas. El riesgo bajo, pero real, de muerte fetal relacionada con el procedimiento debido a exanguinación, trauma fetal o lesión con aguja es, en parte, responsable de esta actitud¹⁶.

En el caso de la RPMP, cuando se descarta infección intraamniótica mediante amniocentesis, no está claro, dentro del manejo expectante de la paciente, y hasta que

se alcanza la edad gestacional subsidiaria de una conducta activa (32 semanas según el protocolo del Hospital Universitario La Paz), cuándo se debe repetir la prueba, o si se debe o no se debe repetir. En el caso clínico presentado, se decidió un manejo expectante de la gestación, una vez descartada la infección intraamniótica mediante amniocentesis, pero la alteración en la fórmula leucocitaria junto con el ascenso de la PCR, en ausencia de otro foco infeccioso sentaron la indicación para realizar de nuevo la prueba.

Con el propósito de alcanzar un diagnóstico precoz de la corioamnionitis subclínica, Hanley y Vitzileos¹⁷ proponen la utilización del perfil biofísico de forma periódica para la identificación de aquellos casos en los que se está desarrollando una corioamnionitis subclínica. Sin embargo, Miller¹⁸ se posiciona en contra del uso del perfil biofísico como marcador precoz de corioamnionitis subclínica.

Entre los marcadores séricos utilizados en la práctica clínica habitual, la PCR tiene una sensibilidad comprendida entre el 56 y el 86% y una especificidad que oscila entre el 55 y el 82% para el diagnóstico de corioamnionitis. El recuento de glóbulos blancos, que también se emplea habitualmente, tiene un pobre valor predictivo positivo de corioamnionitis, a pesar de una alta especificidad cuando el umbral es de 16.000/mm³. Entre las citocinas proinflamatorias, la interleucina 6 (IL-6) ha sido la más estudiada, siendo su valor predictivo positivo para la infección ovular o neonatal mayor, pero su utilidad clínica está limitada por la falta de medios de rutina para su determinación¹⁹. Diversos autores han señalado que la medición de los valores de procalcitonina en plasma materno podría ser un buen marcador del desarrollo de corioamnionitis subclínica^{20,21}, no obstante, otros autores no la consideran de utilidad¹⁹. La escasez de estudios publicados a este respecto no permite establecer un criterio definitivo.

En cuanto a la administración de sulfato de magnesio anteparto como neuroprotector para el neonato, se realizó según las últimas recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists²².

El informe del Servicio de Anatomía Patológica sobre la placenta y el cordón umbilical indicó la presencia de corioamnionitis aguda con funisitis intensa. La funisitis histológica se ha relacionado fuertemente con el SRIF, de tal modo que la funisitis y la vasculitis coriónica se consideran la manifestación histológica de este síndrome²³. De hecho, tanto la displasia broncopulmonar como la sepsis neonatal precoz desarrolladas por el neonato encajan dentro de esta enfermedad, ya que son 2 entidades que ven incrementada su presencia en casos de SRIF⁶⁻⁹.

Conclusiones

En el caso de la RPMP, la realización de una amniocentesis que excluya el agente infeccioso no resulta totalmente tranquilizadora, ya que la posibilidad de que se produzca una infección intraamniótica vía ascendente, una vez que se ha perdido la integridad de las membranas ovulares, va a estar presente hasta el final del embarazo. Ahora bien, no parece razonable repetir la prueba de forma periódica ya que se trata de un procedimiento invasivo. No obstante, la falta de un marcador precoz de corioamnionitis subclínica puede hacer que la prueba se realice tarde, cuando ya se

ha producido un SRIF. Por tanto, es fundamental introducir un nuevo marcador dentro del manejo expectante de las pacientes con RPMP, una vez que la amniocentesis revela un resultado negativo. En este sentido, las intervenciones futuras se han de centrar en la obtención de un marcador sérico materno con altas sensibilidad y especificidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:661-6.
- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:817-24.
- DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:38-57. Epub 2010 Mar 21.
- Ovalle SA, Gómez MR, Martínez TA, Kakarieka WE, Fuentes GA, Aspillaga MC, et al. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Méd Chile.* 2005;133:51-61.
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:194-202.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, 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.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1130-6.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:124-7.
- Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Gomez R, Medina L, Silva M, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:146-57.
- Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: The histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:18-25.
- Osmanağaoğlu MA, Unal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271:33-9. Epub 2004 Jun 5.
- Garite TJ, Freeman RK, Linzey E, Braley P. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1979;54:226-30.
- Garite TJ. Premature rupture of the membranes: The enigma of the obstetrician. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1001-5.
- Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis in the management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1986;67:500-6.
- Garite TJ. Premature rupture of the membranes. En: Creasy RK, Resnick R, editores. *Maternal-fetal medicine.* 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1999. p. 651-2.
- Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999;11:541-7.
- Hanley ML, Vintzileos AM. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.* 1996;20:418-25.
- Miller Jr JM, Kho MS, Brown HL, Gabert HA. Clinical chorioamnionitis is not predicted by an ultrasonic biophysical profile in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1051-4.
- Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: Serum maternal markers. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:302-8. Epub 2011 Apr 22.
- Greksova K, Parrak V, Chovancova D, Stencl P, Oravec J, Marsik L, et al. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein in diagnostics of intrauterine infection and preterm delivery. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110:623-6.
- Torbé A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:35782.
- Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:202, e1-4.
- Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:18-25.