



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Signos clínicos asociados a diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina

Dra. Ileana Marlene Romero Becerra

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. José Pablo Ling García

Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Medicina Materno Fetal.

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal

Médico Pediatra con Maestría en Investigación Clínica

Febrero 2024



Signos clínicos asociados a diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina © 2024 Por Ileana Marlene Romero Becerra. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Signos clínicos asociados a diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina

Dra. Ileana Marlene Romero Becerra
No. de CVU del CONACYT 1072153

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. José Pablo Ling García
Médico Ginecólogo y Obstetra Subespecialidad en Medicina Materno Fetal.
No. de CVU del CONACYT 826839.

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dra. Ma. Pilar Fonseca Leal-Médico Pediatra con Maestría en Investigación Clínica
No. de CVU del CONACYT 271596; Identificador de ORCID 0000-0001-5612-1256

SINODALES

Dra. Zulema Martínez Trejo
Presidente

Dr. Efraín Cruz Rodríguez
Sinodal

Dr. Manuel Mendoza Huerta
Sinodal

Dra. Cristina Garza Hernández
Sinodal suplente

Febrero 2024



RESUMEN

Objetivos : Evaluar si existe asociación entre fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) con el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I) en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Sujetos y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal, observacional, analítico que incluyó la revisión de expediente clínico de 127 pacientes, con sospecha de Corioamnionitis clínica cuya placenta se envió a estudio histopatológico de marzo 2020-31/Agosto/2023, se eliminaron expedientes clínicos que no contaron con todas las variables de interés. Se realizó un análisis multivariable de regresión logística para comprobar el objetivo primario y calcular los riesgos relativos (OR) y con curva ROC se evaluó los puntos de cortes de cada variable del Triple I, sensibilidad y especificidad.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes con corioamnionitis histopatológica y 105 sin corioamnionitis histopatológica. Al comparar estos grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a variables demográficas. En cuanto a riesgos relativos el modelo de regresión se ajustó para las siguientes variables: Temperatura materna ($> 38^{\circ}\text{C}$) con OR 34.4 [6.2, 270.1] , Leucocitosis ($> 15,000$) con OR 19.3 [4.8, 103.0] y La relación neutrófilos/linfocitos, OR 1.1 [1.03, 1.3], La relación neutrófilos/linfocitos (≥ 7.8) con OR 14.8 [5 – 43.6] , en cuanto a valor diagnóstico de corioamnionitis histopatológica se obtuvieron los siguientes valores de sensibilidades y especificidades: temperatura materna ($> 38^{\circ}\text{C}$) sensibilidad 0.45 [0.24 – 0.68] y especificidad 0.96 [0.90 – 0.99], frecuencia cardíaca fetal (> 160 lpm), sensibilidad 0.32 [0.14 – 0.55] y especificidad 0.95 [0.89 – 0.98] , Leucocitosis ($> 15,000$) sensibilidad 0.72 [0.49, 0.89], especificidad 0.90 [0.83, 0.95], Flujo transvaginal purulento sensibilidad 0.91 [0.011, 0.29] especificidad 0.98 [0.93, 0.99].

Conclusiones: Se observaron asociaciones significativas entre (temperatura materna, frecuencia cardíaca fetal, leucocitosis, flujo transvaginal purulento y relación neutrófilos/linfocitos) y el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I). Estos hallazgos sugieren que estos signos y síntomas podrían ser útiles en la predicción de Triple I, aunque se requiere más investigación para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Corioamnionitis, complicaciones del embarazo, enfermedades placentarias, rotura prematura de membranas, fiebre, leucocitosis.

ÍNDICE

Tabla de contenido

<u>Índice.....</u>	<u>5</u>
<u>Lista De Cuadros.....</u>	<u>6</u>
<u>Lista De Figuras.....</u>	<u>7</u>
<u>Lista De Tablas</u>	<u>8</u>
<u>Lista De Anexos.....</u>	<u>9</u>
<u>Lista De Abreviaturas Y Símbolos</u>	<u>10</u>
<u>Lista De Definiciones</u>	<u>11</u>
<u>Dedicatorias:</u>	<u>12</u>
<u>Agradecimientos:</u>	<u>13</u>
<u>Antecedentes</u>	<u>14</u>
<u>Justificación.....</u>	<u>20</u>
<u>Pregunta De Investigación:</u>	<u>21</u>
<u>Hipótesis:.....</u>	<u>21</u>
<u>Objetivos:</u>	<u>22</u>
<u>Sujetos Y Métodos:</u>	<u>23</u>
<u>Tipo De Muestreo:</u>	<u>26</u>
<u>Cálculo De Tamaño De La Muestra:.....</u>	<u>26</u>
<u>Plan De Trabajo:</u>	<u>26</u>
<u>Recursos Humanos Y Materiales:</u>	<u>27</u>
<u>Análisis Estadístico:</u>	<u>29</u>
<u>Aspectos Éticos:</u>	<u>30</u>
<u>Resultados:</u>	<u>31</u>
<u>Discusión:.....</u>	<u>43</u>
<u>Conclusiones:</u>	<u>46</u>
<u>Bibliografía:</u>	<u>47</u>
<u>Anexos:.....</u>	<u>51</u>

LISTA DE CUADROS

Página

Cuadro 1	Variables en el estudio.	24
-----------------	--------------------------------------	-----------

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1	Flujograma de pacientes registradas	31
Figura 2	Diagnóstico histopatológico	34
Figura 3	Distribucion de criterios de Triple I en pacientes sin histopatología	36
Figura 4	Distribucion de criterios de Triple I en pacientes con histopatología	37
Figura 5	Curva ROC para criterios de puntos de corte de Triple I	40

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características de la población estudiada	33
Tabla 2. Diferencias entre pacientes con y sin diagnóstico histológico.	35
Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de Triple I.....	38
Tabla 4. OR Triple I.....	38
Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de Triple I con puntos de corte del estudio	39
Tabla 6. OR de puntos de corte del estudio.....	41
Tabla 7.Resultados del análisis multivariado de regresión logística de las variables incluidas en la Triple I.....	41
Tabla 8. Resultados del análisis multivariado de regresión logística de las variables con los puntos de corte del estudio.	42

LISTA DE ANEXOS

Página

Anexo 1 Carta de confidencialidad	51
Anexo 2 Progresión de la corioamnionitis histológica aguda	52
Anexo 3 Esquema del radio Neutrófilos/Linfocitos en relación con la progresión de la corioamnionitis histopatológica.	53
Anexo 4 Carta de aprobación por comité de Ética e Investigación	54

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **ACOG:** Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
- **FIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria fetal.
- **IL-6:** Interleucina 6
- **RNL:** Relación neutrófilos linfocitos.
- **UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales.
- **RPM:** Ruptura prematura de membranas
- **°C:** Grados centígrados
- **LPM:** Latidos por minuto
- **FCF:** Frecuencia cardiaca fetal
- **PROM:** Ruptura prematura de membranas pretérmino
- **VPP:** Valor predictivo positivo
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **DE:** Desviación estandar
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **GyO:** Ginecología y Obstetricia

LISTA DE DEFINICIONES

- **Corioamnionitis:** Desorden inflamatorio e infeccioso del corion, amnios o ambos, generalmente debido a una infección bacteriana polimicrobiana
- **Triple I:** Infección/inflamación intrauterina que se diagnostica cuando hay fiebre materna mayor a 38°C, acompañado de uno o más de los siguientes: taquicardia fetal, leucocitosis superior a 15, 000 o secreción de líquido purulento por el orificio cervical.
- **Corioamnionitis histopatológica:** infiltración difusa de neutrófilos en las membranas corioamnióticas.
- **Estudio histopatológico:** análisis macro y microscópico minucioso de un espécimen y la elaboración de un juicio razonado con los datos clínicos.
- **Trabajo de parto pretérmino:** contracciones que producen cambios cervicales que comienzan antes de las 37 semanas de gestación.
- **Hemograma:** conteo sanguíneo completo, incluye la cantidad de glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito.
- **Cuenta leucocitaria:** análisis de sangre que mide el número de glóbulos blancos (leucocitos) en la sangre.
- **Ruptura prematura de membranas:** Pérdida de líquido amniótico antes del inicio de trabajo de parto.
- **Ruptura prematura de membranas pretérmino:** Pérdida de líquido amniótico antes del inicio de trabajo de parto y antes de las 37 semanas de gestación.

DEDICATORIAS:

A ti mamá, que has estado conmigo a lo largo de todo este sueño que hoy podemos ver cristalizado. Sin tus oraciones, sin tu compañía, paciencia y tu gran amor, no podría estar hoy aquí.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar a Dios, quien en su infinita misericordia me ha permitido recorrer este camino, yendo delante de mi, guiando mis pasos y sosteniéndome a cada momento.

A mi familia, que día con día están conmigo, cubriéndome con su apoyo y amor para que yo pueda seguir avanzando y nunca rendirme. En especial a mi mamá, Drucila Becerra, quien me da la fuerza para continuar, que su ejemplo de tenacidad, amabilidad, servicio y dedicación, me inspira a ser mejor cada día.

A mis asesores, Dr. Pablo Ling y la Dra. Pilar Fonseca, quienes compartieron conmigo su conocimiento para lograr este objetivo, al igual que cada uno de mis maestros.

A mis amigos y compañeros de residencia, Karla, Venance, Denisse, Eduardo, Miriam, Lizbeth y Monserrat, quienes me sostuvieron y apoyaron siempre, aligerando cada paso de este trayecto.

A cada persona que se sumó a este logro y quienes compartieron, su tiempo, enseñanzas y experiencias.

ANTECEDENTES

El término corioamnionitis ha existido desde hace décadas, éste se refiere a un desorden inflamatorio e infeccioso del corion, amnios o ambos, generalmente ocasionado por una infección polimicrobiana. Se estima que entre 2-4% de embarazos a término y en un 40-70% de partos prematuros, presentan complicaciones por corioamnionitis, lo que se asocia a efectos deletéreos maternos, fetales y neonatales, potencialmente graves y un riesgo incrementado para el binomio madre-recién nacido. No obstante, el término ha pasado a ser inapropiado dado que no transmite el grado de la enfermedad o la gravedad. (1,26)

La infección intrauterina puede desencadenar complicaciones maternas graves, que implican morbilidad como sepsis, tiempos prolongados de trabajo de parto, infección de herida quirúrgica, necesidad de histerectomía, endometritis posparto, hemorragia posparto, síndrome de dificultad respiratoria, ingreso a la unidad de terapia intensiva y de forma inusual, mortalidad materna, es ahí donde cobra relevancia el tener y hacer un uso apropiado de la definición. (1,2)

La inflamación del corion-amnios (corioamnionitis histológica) y del cordón umbilical, conocido como funisitis, son expresiones de la respuesta inmune, es decir, los mecanismos de defensa de la madre y el feto, que se presentan en condiciones de infección intraamniótica. La corioamnionitis histológica se presenta con mayor frecuencia que la corioamnionitis clínica con cultivos bacterianos positivos. Actualmente, el uso desmedido de tratamientos con antibióticos y la dificultad para el crecimiento o aislamiento de algunos organismos, pueden llevarnos a encontrar cultivos negativos incluso cuando se ha demostrado mediante evaluación histológica la inflamación o infiltración neutrofílica en la placenta. Por ende, la evaluación histopatológica de la placenta es fundamental para realizar un diagnóstico definitivo o concluyente. (2)

La corioamnionitis histológica se relaciona más comúnmente con infección bacteriana intrauterina y puede coexistir con infiltración umbilical (funisitis). Se cree que la

respuesta fetal, inicia una cascada inflamatoria secundario a las vías de infección y el incremento de citocinas, esto activa un proceso inflamatorio que puede conducir, eventualmente, a la muerte fetal. Se puede presentar vasculitis, anomalías congénitas, muerte fetal, hidrops fetal, pérdida del embarazo espontánea, trabajo de parto prematuro y/o rotura prematura de membranas. Se ha propuesto que la corioamnionitis afecta de manera negativa el resultado neonatal al elevar el riesgo de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, persistencia del conducto arterioso, sepsis neonatal, choque séptico e incluso secuelas del desarrollo neurológico. (1, 3)

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) indicó en 2016, que el término corioamnionitis denota un origen infeccioso de forma definitiva, cuando este no siempre es el caso. Los proveedores de atención médica a menudo integran el diagnóstico de corioamnionitis incluso cuando el único signo es fiebre materna y se propuso suspender el uso de corioamnionitis y en su lugar utilizar inflamación o infección intrauterina, denominada “Triple I”.

Acorde con la nueva propuesta, la sospecha de Triple I se diagnostica cuando hay fiebre materna ($>38^{\circ}\text{C}$) con uno o más de los siguientes datos clínicos:

1. Taquicardia fetal (más de 160 latidos por minuto durante 10 minutos o más)
2. Recuento de glóbulos blancos maternos superior a 15.000 en ausencia de corticosteroides.
3. Líquido purulento del orificio cervical (secreción espesa turbia o amarillenta confirmada visualmente en especuloscopia). (1)

La corioamnionitis histopatológica se define como una infiltración difusa de neutrófilos en las membranas corioamnióticas. Si afecta las vellosidades coriales, se trata de una vilitis aguda. La inflamación que afecta al cordón umbilical (vena umbilical, arterias umbilicales y la gelatina de Wharton) se denominan funisitis aguda. Estos hallazgos microscópicos representan la evidencia histológica del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS). Los glóbulos blancos normalmente no están presentes en las

membranas corioamnióticas, éstos se desplazan desde la decidua hacia las membranas en casos de corioamnionitis aguda. (3,4,7)

La confirmación de infección/inflamación intrauterina o Triple I se establece con una prueba de líquido amniótico positiva o patología placentaria que demuestre evidencia histológica de infección; no obstante, los resultados no están disponibles dentro del período clínico en el que es necesaria la intervención. Secundario a esto, se ha establecido que el tratamiento médico se debe iniciar en el momento en que se presenta la sospecha clínica-diagnóstica. (5,8)

Los factores de riesgo de mayor importancia para el diagnóstico de corioamnionitis o Triple I, son el trabajo de parto prolongado y el tiempo que transcurre desde que se presenta la ruptura espontánea de las membranas fetales hasta el momento del nacimiento. Otros factores de riesgo, que se mencionan para Triple I, son los siguiente (4,6):

- Infección por *Estreptococo Grupo B* presente en el embarazo, enfermedades de transmisión sexual, infecciones vaginales como la vaginosis bacteriana.
- Múltiples exploraciones vaginales (tactos) durante el trabajo de parto (especialmente si existe rotura de membranas).
- Realizar tacto en lugar de exámenes con espejo vaginal cuando se ha presentado RPM.
- Insuficiencia ístmico-cervical.
- Dilatación mecánica durante la inducción del trabajo de parto
- Líquido amniótico con meconio.
- Toxicomanías en el embarazo, consumo de alcohol y tabaquismo.
- Embarazo mediante fertilización in vitro (FIV).
- Tener antecedente de corioamnionitis en embarazos previos.

Sin embargo, en nuestro medio pudieran verse asociados otros factores de riesgo.

La corioamnionitis histológica se asocia con microorganismos considerados de baja virulencia. Los nacimientos antes de las 30 semanas de gestación, es decir,

prematurados extremos, suelen asociarse con corioamnionitis histológica. El diagnóstico histológico se produce posterior al parto y se basa en una evaluación semicuantitativa de las células inflamatorias en el tejido corioamniótico, membranas y cordón umbilical (9). Histopatológicamente, la Triple I se caracteriza por la presencia de células polinucleares y neutrófilos de origen materno y/o fetal en las membranas amnióticas, la placa coriónica y el cordón umbilical. La corioamnionitis histológica en ocasiones es clínicamente silenciosa y puede confirmarse hasta tener una revisión anatomopatológica de la placenta, una vez resuelto el embarazo. (10, 11,13)

La frecuencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica es similar en las pacientes que presentan trabajo de parto espontáneo a término y aquellos casos en los que se desencadena trabajo de parto prematuro con membranas intactas, que posteriormente tienen un recién nacido pretérmino (17% frente a 22%, respectivamente). Sin embargo, los recién nacidos prematuros, hijos de madres con invasión microbiana de la cavidad amniótica demostrada por patología, tienen una mayor frecuencia de sepsis neonatal, respuesta inflamatoria sistémica y funisitis que aquellos nacidos de madres con trabajo de parto a término con invasión microbiana de la cavidad amniótica. (12) Los hijos de madres con sospecha clínica de Triple I, cerca del término, tienen riesgo de inicio temprano de sepsis neonatal y a largo plazo parálisis cerebral (25)

Existe un rendimiento diagnóstico insuficiente con las pruebas clínicas, incluida la temperatura materna, la frecuencia cardíaca materna y la frecuencia cardíaca fetal tanto para el diagnóstico de corioamnionitis histológica como de funisitis. La corioamnionitis clínica detecta menos de la mitad de todos los casos de corioamnionitis histológica (14,18). Lo anterior, hace de vital importancia revisar los criterios clínicos que mayor peso tengan para el diagnóstico histopatológico dado que la corioamnionitis histológica se relaciona en mayor medida con resultados perinatales y neonatales adversos. (15)

El diagnóstico previo al nacimiento de la respuesta inflamatoria placentaria tanto materna como fetal es de gran importancia clínica, ya que puede proporcionar información que sería de utilidad para determinar el pronóstico y la estrategia de tratamiento para una mujer embarazada y un recién nacido. (16) Durante los últimos 20 años, se han estudiado ampliamente algunos biomarcadores, ya sea en la sangre periférica materna, en el líquido amniótico y en el flujo cervical, para el diagnóstico de infección o inflamación intrauterina (17).

Es más probable que el uso de múltiples mediciones, tanto de imágenes como de marcadores biológicos, proporcione información útil para el diagnóstico oportuno. Aunque por el momento no se considera criterio diagnóstico, en general la corioamnionitis o triple I cursa con niveles de Interleucina IL-6 en líquido amniótico altos (19,20).

En general, la respuesta inflamatoria intraamniótica se mide mediante varios marcadores como recuento de glóbulos blancos, metaloproteinasa de matriz-8 e IL-6 en el líquido amniótico, obtenido mediante amniocentesis. Sin embargo, la amniocentesis es un procedimiento invasivo y puede no ser factible en casos con volumen de líquido amniótico disminuido por ruptura, oligohidramnios, en los casos en los que la paciente no lo acepte etc. Por lo tanto, en diversos estudios se ha intentado buscar y encontrar marcadores potenciales y factibles en sangre materna.

Recientemente, se sabe que la proporción de neutrófilos a linfocitos como biomarcador de afecciones inflamatorias sistémicas en adultos se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad en enfermedades reumáticas, se sabe que está asociada con el pronóstico y supervivencia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y shock séptico. Se ha demostrado también que el aumento de la relación neutrófilos linfocitos neonatal es un marcador o predictor de morbilidades neonatales significativas, por lo que el interés en la proporción de neutrófilos a linfocitos maternos ha ido en aumento. (21)

Muchos investigadores han demostrado que la relación neutrófilos/linfocitos es un parámetro de diagnóstico independiente para la inflamación sistémica y las condiciones de estrés, debido al hecho de que los leucocitos desempeñan un papel importante en estas condiciones a través de un aumento de neutrófilos y una disminución de linfocitos y esto al ser un nuevo parámetro de inflamación, podría ser un marcador predictivo de infección/inflamación intrauterina "Triple I". (22,23)

El hemograma completo es una investigación casi universal en pacientes con sospecha de infección/inflamación intrauterina, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, y frecuentemente se repite, siendo económico y no invasivo, lo que hace factible el uso de la relación neutrófilos/linfocitos como un biomarcador adicional a los criterios clínicos de infección/inflamación intrauterina "Triple I".

JUSTIFICACIÓN

La infección/inflamación intrauterina es una causa común de morbi-mortalidad materna y neonatal, con importantes complicaciones en embarazo, puerperio, así como en el recién nacido.

Previamente el diagnóstico/sospecha de corioamnionitis se basaba en criterios clínicos, los cuales, de acuerdo con la evidencia reciente se encuentran en desuso, algunos por ser inespecíficos generaban un sobrediagnóstico de este y un mal manejo de esta patología. Por lo que consideramos que es importante conocer la asociación que tienen los criterios clínicos actuales con el diagnóstico histopatológico y determinar cuál de estos tiene mayor relevancia para poder realizar el diagnóstico.

Tampoco se conoce la asociación entre relación de neutrófilos/linfocitos con el diagnóstico definitivo de infección/inflamación intrauterina, el cual ya ha sido probado en diversas patologías, demostrando ser un marcador útil dado su fácil acceso y bajo costo.

En el Servicio de Ginecología y Obstetricia, a partir de marzo 2020, se envían de manera rutinaria las placentas para su estudio histopatológico, en pacientes con sospecha de infección/inflamación intrauterina (basado en los criterios clínicos actuales), dada su importancia para el diagnóstico definitivo de esta patología ya que previamente se notaban discrepancias entre diagnóstico clínico e histopatológico y se había planteado realizar un protocolo de este tipo, por lo que consideramos que contamos con una muestra importante de estudios histopatológicos, así como datos clínicos de las pacientes, lo que nos abre una ventana de oportunidad para realizar el análisis de nuestra población.

Además, esperamos que, los hallazgos encontrados nos permitan mejorar nuestros algoritmos de diagnóstico y manejo de la infección/inflamación intrauterina (Triple I), para así perfeccionar la atención brindada a nuestras pacientes y lograr un impacto significativo en la morbilidad materna y fetal asociadas a esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe asociación entre fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) con el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I)?

HIPÓTESIS:

La fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y RNL se asocian al diagnóstico histopatológico de Triple I en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

OBJETIVOS:

- Objetivo general:
 - Evaluar si existe asociación entre fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) con el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I) en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Objetivos específicos:
 - Determinar la frecuencia de fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y RLN en aquellas pacientes en las que por cuadro clínico se sospeche Triple I, sin diagnóstico histopatológico en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
 - Determinar la frecuencia de fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y RLN en aquellas pacientes en las que por cuadro clínico se sospeche Triple I, con diagnóstico histopatológico en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
 - Determinar la frecuencia de fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento y RLN en aquellas pacientes sin cuadro clínico de Triple I, con diagnóstico histopatológico en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
 - Evaluar si existe asociación entre los factores clínicos e histopatológicos de Triple I en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Objetivos secundarios
 - Evaluar sensibilidad/ rendimiento diagnóstico de fiebre materna, taquicardia fetal, leucocitosis, flujo cervical purulento para diagnóstico histopatológico de Triple I.
 - Evaluar sensibilidad y especificidad de RLN para diagnóstico histopatológico de Triple I.
 - Evaluar si existe diferencia en la edad materna, edad gestacional, rotura prematura membranas, días de estancia hospitalaria, ingreso del recién nacido a UCIN o a salas de internamiento pediátrico, en pacientes con y sin diagnóstico histopatológico.

SUJETOS Y MÉTODOS:

Diseño del estudio.

Retrospectivo, transversal, observacional, analítico.

Metodología.

Lugar de realización: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio.

Expedientes clínicos de pacientes cuya placenta se envió a estudio histopatológico de marzo 2020- 31/Agosto/2023

Criterios de selección.

- Inclusión: Expedientes clínicos de pacientes en la base de datos de placentas del departamento de Anatomía patológica con estudio histopatológico enviadas durante su atención obstétrica entre marzo 2020 y agosto/2023
- Eliminación: Expedientes clínicos que no cuenten con todas las variables de interés

Cuadro 1 Variables en el estudio.

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Diagnóstico histopatológico	Se considerará infección/inflamación intrauterina, en aquellos casos en los que se reporte: corioamnionitis, funisitis, amnioitis o infiltración neutrofílica	SI/NO	No aplica	Dicotómica
Independiente				
Temperatura materna	Temperatura más elevada en las últimas 24 horas antes de resolución obstétrica	36°-40°C	Grados centígrados	Continua
Frecuencia cardiaca fetal	Frecuencia cardiaca fetal máxima, en las últimas 24 horas antes de resolución obstétrica	60-200	Latidos por minuto (lpm)	Continua
Cuenta leucocitaria materna	Globulos blancos presentes en la sangre materna, en las últimas 24 horas antes de resolución obstétrica	500-20000	NA	Continua
Flujo cervical purulento	Flujo cervical purulento, en las últimas 24 horas antes de resolución obstétrica	SI/NO	No aplica	Dicotómica
Relación Neutrófilos/Linfocitos	Cálculo a partir de dos parámetros del hemograma en las últimas 24 horas	1-10	No aplica	Continua

	antes de resolución obstétrica			
Otras variables de interés				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad materna	Edad de la paciente al momento de la resolución del embarazo, consignado en el expediente	12-50	Años	Continua
Edad gestacional al diagnóstico	Semanas de embarazo al momento de sospecha/ diagnóstico de Triple I	20-42	Semanas	Continua
Rotura prematura de membranas	Salida de líquido amniótico transvaginal antes del inicio del trabajo de parto, consignado en el expediente	SI/NO	No aplica	Dicotómica
Vía de resolución del embarazo	Vía de nacimiento del producto	Parto/ Cesárea	No aplica	Dicotómica
Hospitalización de recién nacido.	Ingreso a sala de hospitalización, consignado en el expediente.	SI/NO	No aplica	Dicotómica
Estancia hospitalaria materna	Tiempo que la paciente estuvo hospitalizada	1-10	Días	Continua

Cuadro 1. Variables incluidas en el estudio.

TIPO DE MUESTREO:

- No aplica

CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- Se desconoce la frecuencia del diagnóstico de inflamación/ infección intrauterina en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, por lo que se incluyó el total de expedientes de las pacientes cuyas placentas fueron enviadas a patología, que cumplieron con criterios de selección. La frecuencia mínima esperada fue del 50% y la máxima del 80%, por lo que el tamaño de muestra requerido para un modelo de regresión logística con 4 gl fue de 80 y el máximo de 200.

PLAN DE TRABAJO:

1. Se realizó una revisión bibliográfica y redacción de protocolo: nos centramos en plantear con investigador principal y asesor metodológico la pregunta de investigación, diseño metodológico, búsqueda de bibliografía y análisis de información obtenida.
2. Revisión por los comités de ética en investigación e investigación: se envió protocolo completo para su evaluación.
3. Revisión de expedientes y recolección de datos:
 - i. Se acudió al Departamentento de Patología del Hospital Central, para obtener el listado y los resultados histopatológicos del total de placentas que se han enviado para su estudio desde 2020 a la fecha, se recabó la siguiente información: fecha de envío, registro hospitalario de pacientes de 12 a 50 años atendidos en Hospital Central, diagnóstico histopatológico.
 - ii. Posteriormente se acudió al Archivo clínico para la búsqueda de los expedientes clínicos y se recabó la siguiente información: edad materna, edad gestacional al momento de la resolución, tiempo

de rotura de membranas, temperatura materna más elevada consignada en el expediente , máxima frecuencia cardiaca fetal consignada en el expediente, flujo cervical purulento y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL), vía de resolución de embarazo, destino de recién nacido (alojamiento conjunto o áreas de hospitalización pediátrica), días de estancia hospitalaria de la madre.

iii. Se realizó una base de datos en Excel con las variables de interés.

4. Análisis estadístico con el paquete R Studio, de los datos recolectados.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES:

Recursos humanos:

- **Investigador principal:** Dr Jose Pablo Ling García, Médico adjunto de Medicina Materno Fetal y Jefe de Enseñanza GyO en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, el cual se encargó de asesoramiento y revisión del tema de tesis, así como de los avances. Proporcionó herramientas de búsqueda de información. Revisión de resultados y conclusiones obtenidas.
- **Asesor Metodológico:** Dra Ma. del Pilar Fonseca Leal, médico adscrito de la División de Pediatría en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, encargada de asesoramiento para obtener pregunta de investigación, apoyo en búsqueda bibliográfica, revisión de protocolo de tesis, realizar diseño metodológico, análisis estadístico. Asesoramiento y revisión de resultados obtenidos.
- **Tesista:** Dra. Ileana Marlene Romero Becerra, residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, quien dio propuesta de tema de investigación, búsqueda bibliográfica, verificación de información obtenida, realización de protocolo de intención de tesis, exposición de protocolo ante comité de ética. Obtención de datos

necesarios de expedientes clínicos que cumplan con las variables a consignar en la hoja de datos, de las placentas cuyo estudio existe en patología. Análisis de resultados y realización de conclusiones.

Recursos materiales:

- Computadora para redactar, recolectar y capturar información obtenida de expediente clínico.

Capacitación de personal:

No aplica

Adiestramiento de personal:

No aplica

Financiamiento:

Interno, por parte de tesista e investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr, del software R versión 4.2.2 (24) con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk. Las variables continuas se reportan como promedio $\pm$ DE [RIQ] (min – max), las categóricas como frecuencias (%).

Se realizó un análisis multivariable de regresión logística para comprobar el objetivo primario, con el siguiente modelo, que tiene 4 grados de libertad, dado que se desconoce la frecuencia se incluyó el total de placentas analizadas en el Departamento de Patología en el Hospital Central. La bondad del ajuste del modelo se analizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y para evaluar la discriminación con el área bajo la curva ROC.

Diagnóstico histopatológico ~Temperatura materna + frecuencia cardiaca fetal + cuenta leucocitaria materna + flujo cervical purulento + relación Neutrófilos/Linfocitos. Para los objetivos secundarios se analizó una tabla de 2 x 2 para determinar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Para el análisis bivariado de las variables continuas se utilizaron las pruebas de T de Student o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución de las variables, y para las categóricas la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher.

ASPECTOS ÉTICOS:

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS.

Se considera un estudio sin riesgo ya que se analizaron registros clínicos de acuerdo al artículo 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, por lo que no se vulneran las normas de la Declaración de Helsinki de 1964 y enmendada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2013. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos así como los datos obtenidos al finalizar la misma y se aseguró mediante la firma de carta compromiso de confidencialidad. (Anexo 1)

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes encontradas en la base de datos de placentas del departamento de Anatomía Patológica, con estudio histopatológico, enviadas durante su atención obstétrica entre marzo 2020 y agosto 2023. Se encontraron un total de 132 pacientes registradas, de las cuales se eliminaron 5 por no contar con todas las variables necesarias en el expediente clínico. Se incluyeron un total de 127 expedientes clínicos, de los cuales, en 22 se encontró diagnóstico histopatológico y en 105 solo sospecha clínica, los datos se visualizan en la **figura 1**.

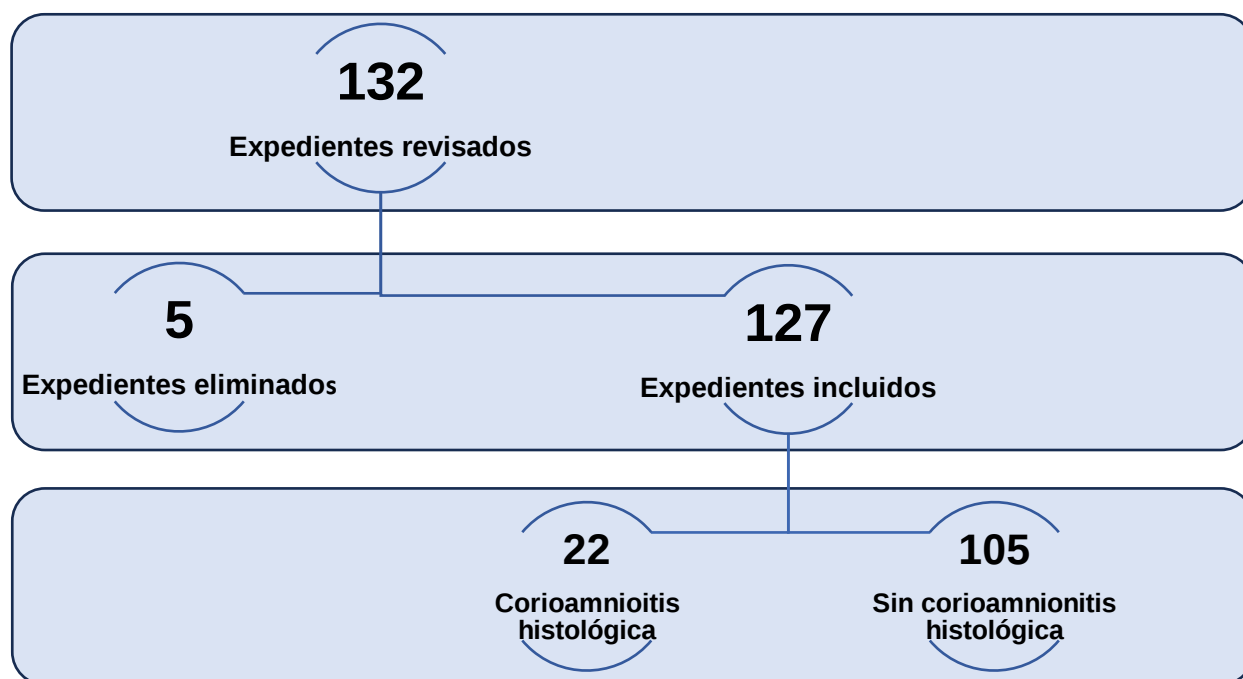


Figura 1 Flujograma de pacientes registradas

La edad promedio de las pacientes fue de 25 años. La edad gestacional a la que se hizo el diagnóstico fue en promedio 33.6 semanas, con un mínimo de 21.2 y un máximo de 41.2 semanas, por lo tanto, en 65% de los expedientes revisados se registró un nacimiento prematuro. En 28% de las pacientes se presentó ruptura prematura de membranas. Se encontró que 8% de las pacientes, cumplieron criterios de sospecha de Triple I. La temperatura materna fue de $36.7^{\circ}\text{C} \pm 0.76$, con una mediana de 36.5°C ; la frecuencia cardíaca fetal fue de 138 lpm, con una mínima de 60 lpm y máxima de 200 lpm, con un promedio de 145 lpm, en 3% de las pacientes se encontró flujo cervical purulento. La principal vía de resolución del embarazo fue vía abdominal, en un 57% y en 43% se finalizó el embarazo vía vaginal. El 23% de los recién nacido pasaron a alojamiento conjunto, mientras que el resto, se ingreso a alguna sala de pediatría (UCIN, lactantes). La estancia hospitalaria de las pacientes con datos clínicos de sospecha de Triple I, tiene una mediana de 2 días. En cuanto a los estudios de laboratorio, la cuenta leucocitaria fue de $12,167 \pm 4,026$ leucocitos, los neutrófilos $9,505 \pm 4,087$ y los linfocitos $1,888 \pm 666$. Se calculó la RNL en 6.3 ± 5.5 , con una mediana de 4.4. Los datos se visualizan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de la población estudiada

Variable	N = 127 (%)
Edad (años)	25.7 ± 5.8
Temperatura materna (°C)	36.7 ± 0.76
Temperatura materna > 38°C	14 (11%)
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	33.6 ± 4.8
Ruptura prematura de membranas	36 (28)
Vía de resolución del embarazo Vaginal Abdominal	54 (43) 73 (57)
Prematurez	83 (65)
Flujo transvaginal purulento	4 (3)
FC fetal	138 ± 30
FC fetal > 160 lpm	21 (16%)
Diagnóstico histológico de corioamnioitis	22 (17)
Triple I	10 (8)
RN en alojamiento conjunto	29 (23)
Estancia hospitalaria (días)	3.2 ± 3.9
Leucocitos	12167 ± 4026
Leucocitos > 15,000	25 (19%)
Neutrófilos	9505 ± 4087
Linfocitos	1888 ± 666
Relación neutrófilos/linfocitos	6.3 ± 5.5

De los 127 reportes histopatológicos revisados, en 22 (17%) se encontró diagnóstico de corioamnionitis, funisitis o infiltración neutrofílica en el corioamnios. **Figura 2**

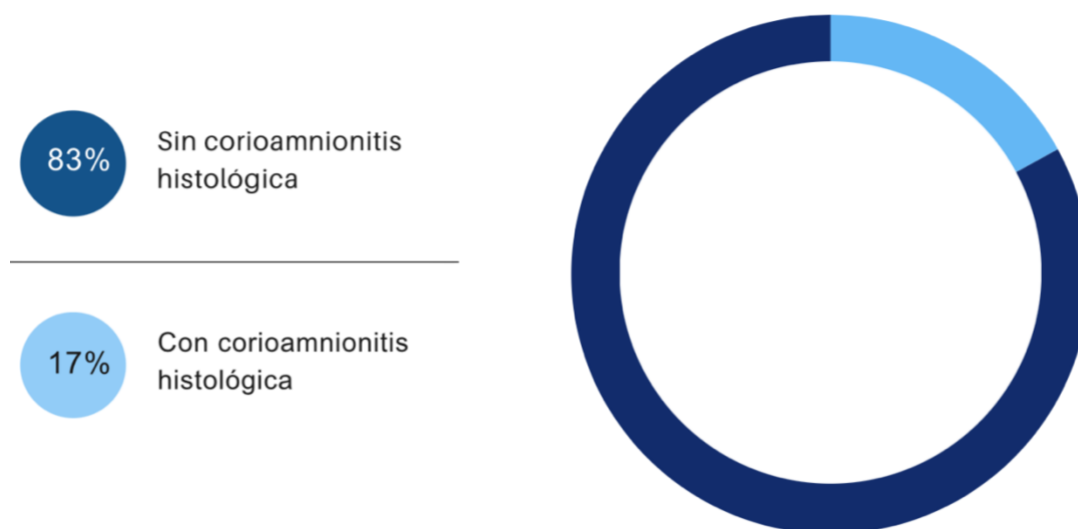


Figura 2 Diagnóstico histopatológico

Al comparar estos grupos, no se encontraron diferencias significativas en edad materna, edad gestacional al diagnóstico, prematuridad, ruptura prematura de membranas, vía de resolución del embarazo, flujo transvaginal purulento, alojamiento conjunto y en días de estancia hospitalaria.

Hubo diferencia estadísticamente significativa en temperatura materna máxima, en frecuencia cardíaca fetal, así como en la cuenta leucocitaria, neutrófilos, linfocitos y en la relación neutrófilos/linfocitos. Se observó que en las pacientes que tuvieron corioamnionitis histológica la temperatura materna más elevada en las últimas 24 horas previas a la resolución obstétrica fue de $37.4^{\circ}\text{C} \pm 0.9$, con una mediana de 37.7°C . La frecuencia cardíaca fetal fue de 148 ± 33 lpm. La cuenta leucocitaria de $16,615 \pm 4,835$, los neutrófilos $14,199 \pm 4,882$, los linfocitos $1,533 \pm 729$ y la relación neutrófilos/linfocitos de 12 ± 8 , a comparación de 5.2 ± 4.1 en las pacientes sin diagnóstico histopatológico.

El 36.4% de las pacientes con corioamnionitis histológica cumplieron con los criterios para Triple I, en cambio, de las pacientes sin diagnóstico histológico, solo 2% cumplieron con criterios de Triple I. En 36% de las pacientes se cumplieron criterios para Triple I y RNL 12 ± 8 . Los datos se observan en la **Tabla 2 y Figura 3 y 4**.

Tabla 2. Diferencias entre pacientes con y sin diagnóstico histológico.

Variable	Sin corioamnionitis n = 105 (%)	Corioamnionitis n = 22 (%)	p
Edad (años)	26 ± 5.8	24 ± 6	NS
Temperatura materna (°C)	36.5 ± 0.61	37.4 ± 0.9	0.001
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	34.1 ± 4.4	33.2 ± 6.4	NS
Ruptura prematura de membranas	27 (26%)	9 (41%)	NS
Vía de resolución del embarazo Vaginal Abdominal	43 (41%) 62 (59%)	11 (50%) 11 (50%)	NS
Prematurez	71 (68%)	12 (54%)	NS
Flujo transvaginal purulento	2 (2%)	2 (9%)	NS
FC fetal	136 ± 29	148 ± 33	0.01
Triple I	2 (2%)	8 (36.4%)	< 0.001
RN en alojamiento conjunto	26 (25%)	3 (14%)	NS
Estancia hospitalaria (días)	3 ± 3.1	4.2 ± 6.5	NS
Leucocitos	11235 ± 3140	16615 ± 4835	< 0.001
Neutrófilos	8522 ± 3129	14199 ± 4882	< 0.001
Linfocitos	1962 ± 631	1533 ± 729	0.008
Relación neutrófilos/linfocitos	5.2 ± 4.1	12 ± 8	< 0.001
Triple I + RNL	2 (2)	8 (36)	< 0.001

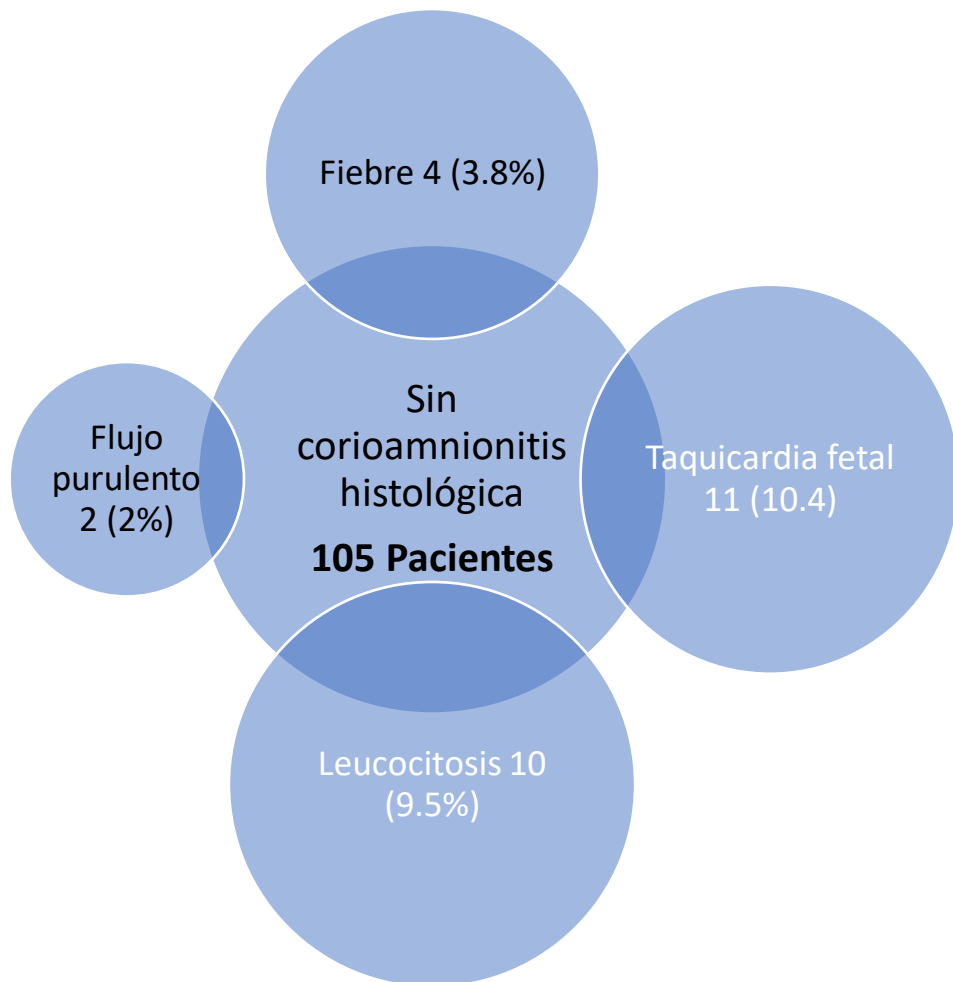


Figura 3 Distribucion de criterios de Triple I en pacientes sin histopatología

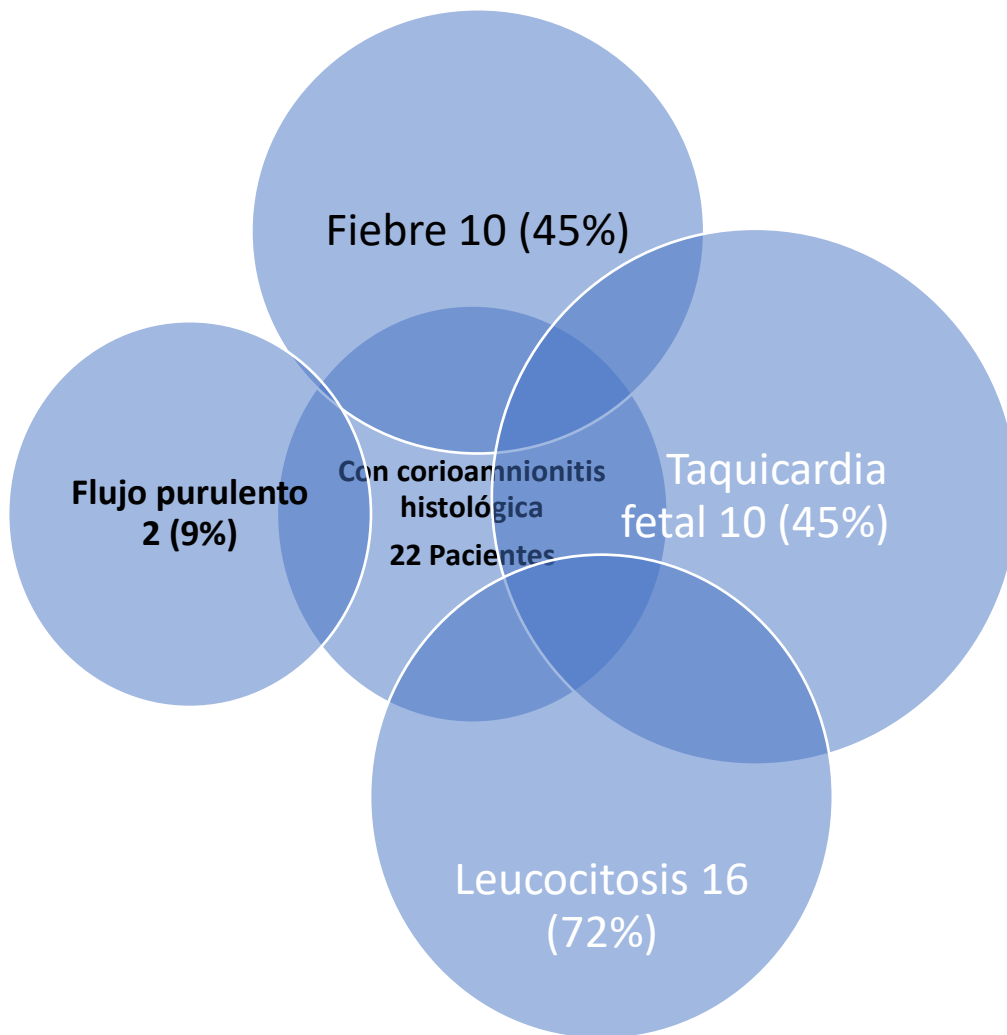


Figura 4 Distribución de criterios de Triple I en pacientes con histopatología

Para temperatura materna $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la sensibilidad fue de 0.45 y la especificidad 0.96, la frecuencia cardiaca fetal > 160 lpm tuvo una sensibilidad de 0.32 y especificidad de 0.95, el flujo transvaginal purulento tiene una sensibilidad de 0.91 y especificidad de 0.98. Leucocitosis $> 15,000$ tiene una sensibilidad de 0.72 y una especificidad de 0.90. Al cumplir con criterios de Triple I, la sensibilidad es 0.36 y la especificidad 0.98. Los datos se visualizan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de Triple I

Variable	Punto de corte	Sensibilidad [IC 95%]	Especificidad [IC 95%]
Temperatura materna ($^{\circ}\text{C}$)	> 38	0.45 [0.24 – 0.68]	0.96 [0.90 – 0.99]
Flujo transvaginal purulento		0.91 [0.011, 0.29]	0.98 [0.93, 0.99]
FC fetal (latidos x min)	> 160	0.32 [0.14 – 0.55]	0.95 [0.89 – 0.98]
Triple I		0.364 [0.172, 0.593]	0.98 [0.93, 0.99]
Leucocitos	$>15,000$	0.72 [0.49, 0.89]	0.90 [0.83, 0.95]

La leucocitos $> 15,000$ tiene un OR de 25.3, temperatura materna $> 38^{\circ}\text{C}$, tiene un OR de 21, la frecuencia cardíaca fetal > 160 lpm tiene un OR de 9.3 y el flujo transvaginal purulento tiene un OR de 5.1 para corioamnionitis histológica. **Tabla 4**

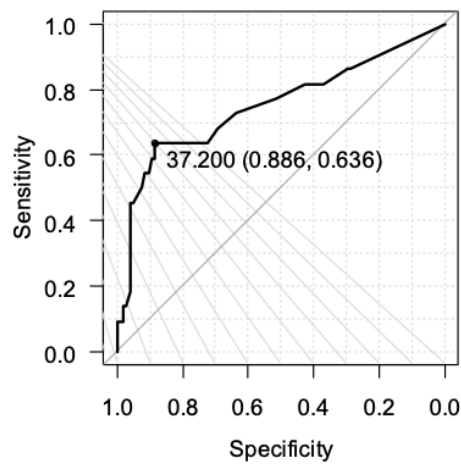
Tabla 4. OR Triple I

Variable	OR [IC 95%]	p
Temperatura materna ($> 38^{\circ}\text{C}$)	21 [5.7 – 77.06]	< 0.001
Flujo transvaginal purulento	5.1 [0.68 – 38.7]	0.11
FC fetal (> 160 lpm)	9.3 [2.6 – 33.2]	< 0.001
Leucocitosis ($> 15,000$)	25.3 [8, 79.4]	< 0.001

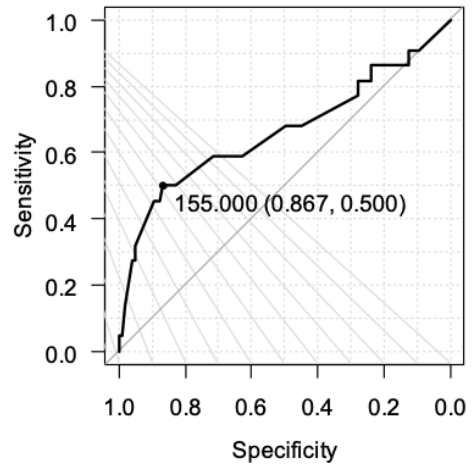
En este estudio, el punto de corte para temperatura materna fue de $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$, con una sensibilidad de 0.63 y especificidad de 0.88. La frecuencia cardíaca fetal ≥ 155 lpm, tiene una sensibilidad y especificidad de 0.50 y 0.86, respectivamente. El punto de corte de leucocitos fue de $\geq 15,300$, con 0.72 de sensibilidad y 0.92 de especificidad. En cuanto a la relación neutrófilos/linfocitos, el punto de corte establecido, fue > 7.8 , con una sensibilidad de 0.72 y una especificidad de 0.84; Si a los criterios de Triple I, se agrega la relación neutrófilos/linfocitos, la especificidad es de 0.93, sin embargo la sensibilidad es de 0.63. Datos en la **Tabla 4 y Figura 5**

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de Triple I con puntos de corte del estudio

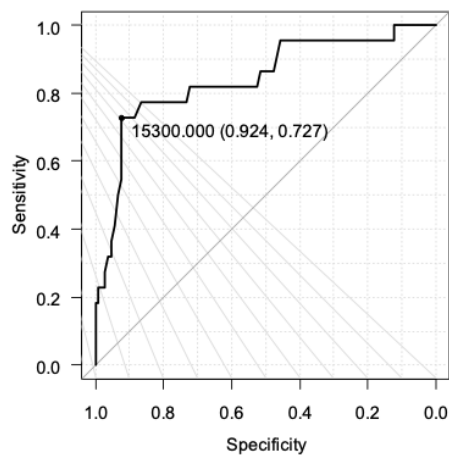
Variable	Punto de corte	Sensibilidad [IC 95%]	Especificidad [IC 95%]
Temperatura materna ($^{\circ}\text{C}$)	≥ 37.2	0.63 [0.40, 0.82]	0.88 [0.80 – 0.94]
FC fetal (latidos x min)	≥ 155	0.50 [0.28, 0.72]	0.86 [0.78, 0.92]
Leucocitos	$\geq 15,300$	0.72 [0.49, 0.89]	0.92 [0.85, 0.96]
Relación neutrófilos/linfocitos	≥ 7.8	0.72 [0.49, 0.89]	0.84 [0.764, 0.91]
Triple I + RNL		0.364 [0.172, 0.593]	0.98 [0.93, 0.99]



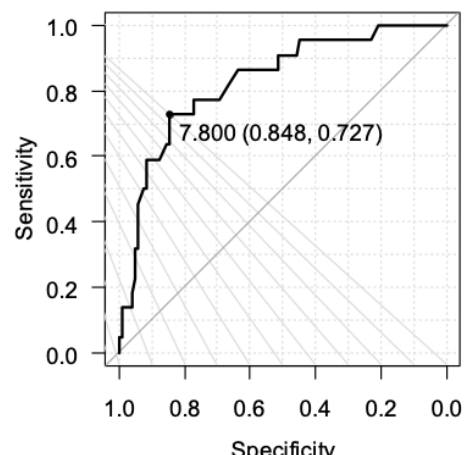
Temperatura: Area under the curve 0.752
95% CI 0.619 - 0.886



FC fetal: Area under the curve 0.66
95% CI 0.514 - 0.814



Leucocitos: Area under the curve 0.841
95% CI 0.738 - 0.944



RNL: Area under the curve 0.829
95% CI 0.735 - 0.924

Figura 5 Curva ROC para criterios de puntos de corte de Triple I

Con los puntos de corte de este estudio la temperatura materna > 37.2 C tiene un OR de 21, frecuencia cardiaca fetal > 155 lpm tiene un OR de 6.5, leucocitos > 15,300 tiene un OR de 32.3, la RNL tiene un OR de 14.8, si se cumplen criterios de Triple I + RNL tiene un OR de 23.1, **tabla 6**.

Tabla 6. OR de puntos de corte del estudio

Variable	OR [IC 95%]	p
Temperatura materna ($\geq 37.2^{\circ}\text{C}$)	13.6 [4.7 – 39]	< 0.001
FC fetal (≥ 155 lpm)	6.5 [2.3 – 17.8]	< 0.001
Leucocitosis ($\geq 15,300$)	32.3 [9.9 – 106]	< 0.001
Relación neutrófilos/linfocitos (≥ 7.8)	14.8 [5 – 43.6]	< 0.001
Triple I + RNL	23.1 [2.4 – 219]	< 0.001

Para cumplir con el objetivo primario se ajustó el modelo inicial (Diagnóstico histopatológico ~Fiebre + taquicardia fetal + leucocitosis materna + flujo cervical purulento + relación Neutrófilos/Linfocitos), las variables independientes fueron categóricas de acuerdo con los criterios para Triple I. El modelo se ajustó por valor de p (> 0.05), quedando en el modelo final: Fiebre (> 38°C), leucocitosis (> 15,000) y el valor de la relación neutrófilo linfocito. Se analizó el modelo con una curva ROC, encontrando una capacidad de discriminación del 94%. Los resultados se describen en la **tabla 7**.

Tabla 7. Resultados del análisis multivariado de regresión logística de las variables incluidas en la Triple I.

Variable	OR [IC 95%]	p
Fiebre (> 38°C)	34.4 [6.2, 270.1]	< 0.001
Leucocitosis (> 15;000)	19.3 [4.8, 103.0]	< 0.001
Relación neutrófilos/linfocitos	1.1 [1.03, 1.3]	0.014

Un segundo modelo utilizando los puntos de corte derivados de los resultados del grupo estudiado, se ajustó por significancia estadística ($p < 0.05$), el modelo final con una capacidad de discriminación del 95%, los resultados se reportan en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados del análisis multivariado de regresión logística de las variables con los puntos de corte del estudio.

Variable	OR [IC 95%]	p
Fiebre ($\geq 37.2^{\circ}\text{C}$)	18.1 [3.7, 88.4]	< 0.001
Leucocitosis ($\geq 15;300$)	15.4 [3.4, 69.3]	< 0.001
Relación neutrófilos/linfocitos (≥ 7.8)	8.6 [1.82, 40.6]	< 0.01

DISCUSIÓN:

En este estudio, se observaron asociaciones significativas entre la temperatura materna, la frecuencia cardíaca fetal, la leucocitosis, el flujo transvaginal purulento y la relación neutrófilos/linfocitos, y el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I). Estos signos y síntomas podrían ser útiles en la predicción del Triple I histopatológico, lo que podría permitir una detección más temprana y un manejo más efectivo de esta complicación durante el embarazo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el "estándar de oro" para el diagnóstico de Triple I sigue siendo la evaluación histopatológica, que solo se puede realizar una vez que se resuelve el embarazo. Esto limita la capacidad de utilizar estos signos clínicos como herramientas de diagnóstico definitivas, pero sugiere que podrían ser indicadores útiles para la sospecha clínica de Triple I durante el embarazo. Además, la baja tasa (8% de todo el grupo con sospecha clínica) de confirmación histopatológica en pacientes con sospecha clínica de Triple I indica un sobrediagnóstico clínico y resalta la necesidad de seguir investigando y desarrollando métodos de diagnóstico más precisos y accesibles para esta complicación durante el embarazo.

Al analizar los datos de nuestro estudio, se ha demostrado que en el grupo donde se confirmó la corioamnionitis, los criterios clínicos más comunes fueron la leucocitosis en el 72% de las pacientes, seguido de fiebre materna ($>38^{\circ}\text{C}$). Por otro lado, en el grupo de pacientes con sospecha clínica pero sin confirmación histopatológica, el criterio clínico más relevante fue la taquicardia fetal (>160 lpm) en el 10.4% de los casos, seguido de leucocitosis ($>15,000$) en el 9.5%, fiebre materna ($>38^{\circ}\text{C}$) en el 3.8%, y flujo cervical purulento en el 2%.

Además, en las pacientes en las que clínicamente se sospechó Triple I y no se confirmó el diagnóstico mediante histopatología, se observó que el dato clínico predominante fue la taquicardia fetal, acompañada de una febrícula (media de 36.5 ± 0.61). Estos resultados podrían atribuirse al hecho de que, en la mayoría de los casos en nuestro medio, se realiza el diagnóstico con un solo criterio clínico, lo que podría ser la causa de sobrediagnóstico en nuestra población y, consecuentemente, un mayor

porcentaje de nacimientos prematuros, como se observó en este grupo de pacientes de nuestro estudio.

Según el análisis de los odds ratios (OR) en nuestro estudio, la leucocitosis es el criterio con el mayor riesgo relativo, seguido por la fiebre materna $>38^{\circ}\text{C}$. Aunque la taquicardia fetal tiene un menor riesgo relativo, es el criterio más utilizado en nuestro entorno clínico, especialmente en combinación con la febrícula materna. Para mejorar la sospecha diagnóstica de Triple I, se recomienda utilizar la combinación de fiebre materna $>38^{\circ}\text{C}$ con leucocitosis $>15,000$, ya que estos criterios tienen un mayor riesgo relativo y pueden indicar de manera más precisa la presencia de infección intraamniótica.

En estudios previos, se ha visto que la proporción de neutrófilos/linfocitos sirve como biomarcador de alteraciones inflamatorias sistémicas en adultos, como en enfermedades reumáticas. También se ha observado su asociación con la supervivencia en sepsis.

En 2021, Joon-Hyung Lee, en Seúl, realizó un estudio retrospectivo de nacimientos prematuros, en el que se analizó la relación neutrófilo/linfocito, de acuerdo con la progresión de la corioamnionitis histológica, con un punto de corte de >7.75 , siendo un factor de riesgo independiente de amnionitis en el parto prematuro espontáneo (21).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Alexandra E. Ridout en 2023 señaló como punto de corte para la RNL >6 para inflamación y >9 para funisitis, con una sensibilidad y especificidad del 80% y 70%, respectivamente. (23)

En nuestra población estudiada, se encontró que el punto de corte para la RNL es de >7.8 para el diagnóstico histológico de corioamnionitis, con una sensibilidad del 72% y especificidad del 84%, lo que correlaciona con lo descrito en la literatura, dando peso al diferencial de la biometría hemática. Sin embargo, al no haber sido evaluado, no se

puede excluir el efecto de los esteroides en aquellas pacientes que tuvieron esquema de maduración pulmonar, dado que la mayoría tuvieron nacimientos prematuros.

La guía de práctica clínica mexicana estima que la infección/inflamación intrauterina se presenta en entre 2-4% de embarazos a término y en un 40-70% de partos prematuros (26), lo que correlaciona con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el cual, en el 54% de los casos con corioamnionitis histológica, se presentó nacimiento prematuro.

En aquellas pacientes en las que se sospechó clínicamente el diagnóstico pero que no tuvieron evidencia histológica, la prematuridad se presentó en el 68%. Por lo tanto, a pesar de ser un factor de riesgo en este grupo poblacional, no es estadísticamente significativo, al igual que la ruptura prematura de membranas, que en este estudio no mostró un riesgo incrementado de corioamnionitis histológica.

En 2022, Viral G. Jain y colaboradores, pertenecientes a la división de neonatología de la Universidad de Alabama, publicaron que la corioamnionitis está relacionada con 2-3.5 veces más probabilidad de complicaciones neonatales, entre las que destacan sepsis neonatal, neumonía, choque séptico, retinopatía del prematuro, etc. (3)

En nuestro hospital, el 77% de los hijos de madres con sospecha clínica de Triple I fueron ingresados a áreas de pediatría, y hasta el 86% en aquellos casos en los que se corroboró el diagnóstico por histopatología. Lo que demuestra la importancia del diagnóstico clínico temprano para tomar decisiones de manera oportuna y mejorar los resultados perinatales.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN:

Al ser un estudio retrospectivo, tiene la limitación de no poder establecer la evolución clínica de las pacientes y los neonatos, en aquellos casos con corioamnionitis histológica, a mediano y largo plazo, lo que podría ser una nueva línea de investigación. El tamaño de muestra pudo haber sido mayor; sin embargo, se eliminaron pacientes por falta de recursos para la toma de biometría hemática durante su internamiento. Ahora que se conoce la relevancia de la Relación Neutrófilos/Linfocitos, esta pudiera ser una perspectiva de investigación, de tipo prospectivo, en nuestras pacientes con ruptura prematura de membranas.

CONCLUSIONES:

Existe asociaciones significativas entre la temperatura materna, la frecuencia cardíaca fetal, la leucocitosis, el flujo transvaginal purulento y el diagnóstico histopatológico de inflamación y/o infección intrauterina (Triple I) en nuestro estudio.

Estos hallazgos sugieren que estos signos y síntomas podrían ser útiles en la predicción de Triple I.

La combinación de más de un signo clínico, preferiblemente de fiebre materna $>38^{\circ}\text{C}$ con leucocitosis $>15,000$, pueden indicar de manera más precisa la presencia de infección intraamniótica.

El punto de corte de ≥ 7.8 de la relación neutrófilos/linfocitos se asocia con la corioamnionitis histológica y su progresión.

La relación neutrófilos/linfocitos, al ser un marcador bioquímico de bajo costo, podría ser empleado con facilidad en nuestro medio, aunque se requiere más investigación para confirmar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics & Gynecology*. marzo de 2016;127(3):426–36.
2. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatrics & Neonatology*. junio de 2018;59(3):231–7.
3. Jain VG, Willis KA, Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res*. enero de 2022;91(2):289–96.
4. Lukanović D, Batkoska M, Kavšek G, Druškovič M. Clinical chorioamnionitis: where do we stand now? *Front Med*. el 24 de mayo de 2023;10:1191254.
5. Smith MM, Daifotis HA, DeNoble AE, Dotters-Katz SK. Using the new definition of intraamniotic infection – is there morbidity among the women left out? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. el 17 de diciembre de 2021;34(24):4148–52.
6. Jones C, Titus H, Belongilol CG, Soviravong S, Stansfield BK. Evaluating definitions for maternal fever as diagnostic criteria for intraamniotic infection in low-risk pregnancies. *Birth*. septiembre de 2021;48(3):389–96.
7. Lee J young, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology*. febrero de 2017;58(1):57–62.
8. Alrowaily N, D'Souza R, Dong S, Chowdhury S, Ryu M, Ronzoni S. Determining the optimal antibiotic regimen for chorioamnionitis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mayo de 2021;100(5):818–31.

9. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *Journal of Pregnancy*. 2013;2013:1–11.
10. Zaidi H, Lamalmi N, Lahlou L, Slaoui M, Barkat A, Alamrani S, et al. Clinical predictive factors of histological chorioamnionitis: case-control study. *Heliyon*. diciembre de 2020;6(12):e05698.
11. Kachikis A, Eckert LO, Walker C, Bardají A, Varricchio F, Lipkind HS, et al. Chorioamnionitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. diciembre de 2019;37(52):7610–22.
12. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. octubre de 2015;213(4):S29–52.
13. Rubio Romero JA, Sánchez LM, Angel E. La corioamnionitis como hallazgo histopatológico. Instituto Materno Infantil. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. el 30 de septiembre de 1997;48(3):178–84.
14. Cataño Sabogal CP, Fonseca J, García-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. septiembre de 2018;228:13–26.
15. Arayici S, Kadioglu Simsek G, Oncel MY, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, et al. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ≤ 32 weeks: a single-center study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Julio de 2014;27(11):1129–33.

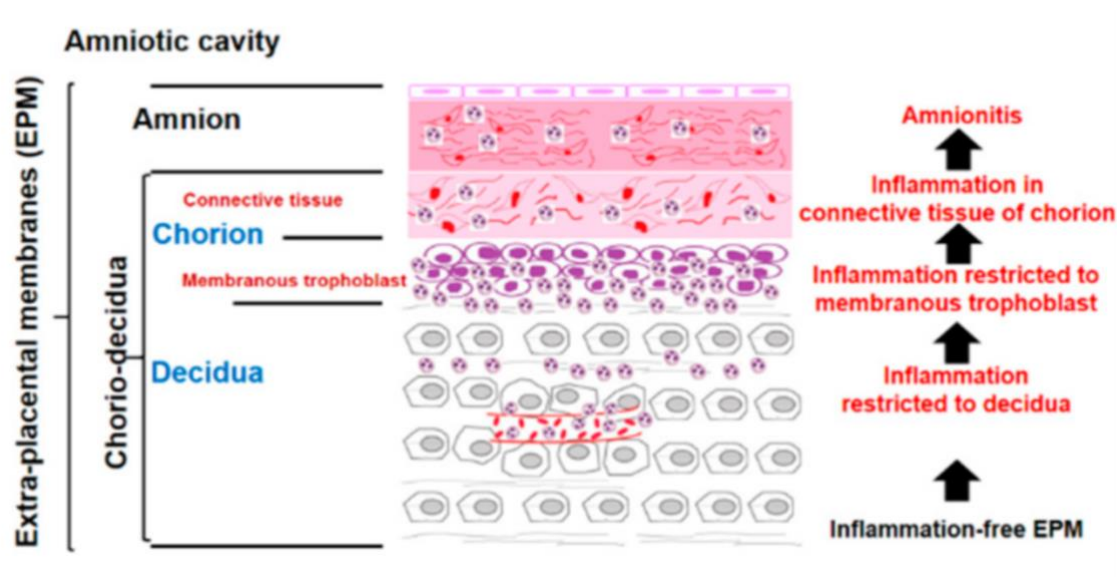
16. Kim MA, Lee YS, Seo K. Assessment of Predictive Markers for Placental Inflammatory Response in Preterm Births. Kallapur SG, editor. PLoS ONE. el 7 de octubre de 2014;9(10):e107880.
17. Sung JH, Choi SJ, Oh S young, Roh CR. Should the diagnostic criteria for suspected clinical chorioamnionitis be changed? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. el 4 de marzo de 2021;34(5):824–33.
18. Wang W, Zhang M, Gong L, Wu Q. Necrotizing funisitis and calcification of umbilical vein: case report and review. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2021;21(1):296.
19. Hall M, Hutter J, Suff N, Avena Zampieri C, Tribe RM, Shennan A, et al. Antenatal diagnosis of chorioamnionitis: A review of the potential role of fetal and placental imaging. Prenatal Diagnosis. julio de 2022;42(8):1049–58.
20. Fundación medicina fetal barcelona. Corioamnionitis [Internet]. Medicinafetalbarcelona.org. [citado el 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/corioamnionitis.html>
21. Lee JH, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Maternal Blood: A Clue to Suspect Amnionitis. JCM. el 17 de junio de 2021;10(12):2673.
22. Cho HY, Jung I, Kwon JY, Kim SJ, Park YW, Kim YH. The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. Zhang J, editor. PLoS ONE. el 9 de marzo de 2017;12(3):e0173382.

23. Lee JH, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Maternal Blood: A Clue to Suspect Amnionitis. JCM. el 17 de Junio de 2021;10(12):2673.
24. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
25. Jung E, Romero R, Suksai M, Gotsch F, Chaemsaitong P, Erez O, et al. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment. American Journal of Obstetrics and Gynecology. marzo de 2023;S0002937823000807.
26. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2013.

ANEXOS:

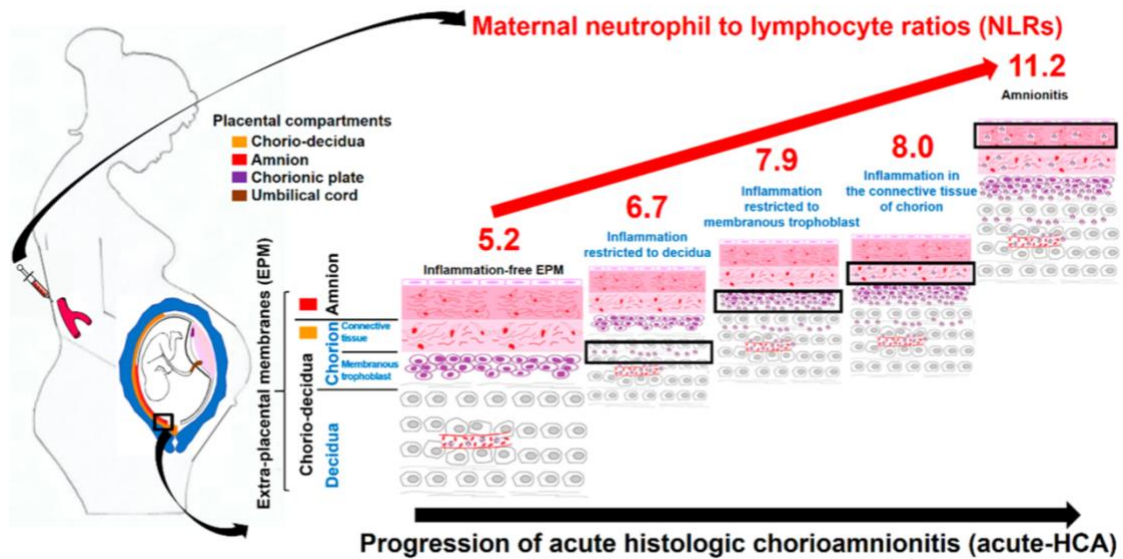
Anexo 1 Carta de confidencialidad

Anexo 2 Progresión de la corioamnionitis histológica aguda



Tomado de: Lee JH, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Maternal Blood: A Clue to Suspect Amnionitis. JCM. el 17 de junio de 2021;10(12):2673.

Anexo 3 Esquema del ratio Neutrófilos/Linfocitos en relación con la progresión de la corioamnionitis histopatológica.



Tomado de: Lee JH, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Maternal Blood: A Clue to Suspect Amnionitis. JCM. el 17 de junio de 2021;10(12):2673.

Anexo 4 Carta de aprobación por comité de Ética e Investigación