

**¿CUAL ES LA PREVALENCIA DEL SINDROME DE RESPUESTA
INFLAMATORIA FETAL EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS PRETERMINO Y EDADES GESTACIONALES ENTRE LAS 24 Y
36 SEMANAS Y 6 DIAS, QUE INGRESAN A SALA DE PARTOS DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, HOSPITAL REGIONAL DEL
MAGDALENA MEDIO Y UNIDAD CLINICA LA MAGADALENA?.**

LUZ ANGELA GUTIERREZ SANCHEZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOOBSTETRICIA
2008**

¿CUAL ES LA PREVALENCIA DEL SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO Y EDADES GESTACIONALES ENTRE LAS 24 Y 36 SEMANAS Y 6 DIAS, QUE INGRESAN A SALA DE PARTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, HOSPITAL REGIONAL DEL MAGDALENA MEDIO Y UNIDAD CLINICA LA MAGADALENA?.

LUZ ANGELA GUTIERREZ SANCHEZ

Proyecto de grado para optar el titulo de Especialista en Pediatría

**DIRECTOR DE PROYECTO DE GRADO:
JUAN CARLOS OTERO.**

**ASESORES EPIDEMIOLOGICOS
JEFFERSON BUENDÍA R.
JOSÉ FIDEL LA TORRE
ERNESTO GARCIA A**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOOBSTETRICIA
2008**

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	9
1. PLANTEAMIENTO PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	12
2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	13
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
4. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5. RESULTADOS	21
6. DISCUSIÓN	25
7. BIBLIOGRAFIA	27

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Prevalencias de SRIF y Corioamnionitis	21
Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas asociadas al SRIF	21
Tabla 3. SRIF VS RPM	22
Tabla 4. Número y porcentaje de pacientes con Corioamnionitis según tiempo de RPM	22
Tabla 5. Hallazgos Clínicos y Paraclínicos comparados con SRIF	23
Tabla 6. Uso de Medicamentos y SRIF	23
Tabla 7. Distribución de percentiles de ILA según presencia de Corioamnionitis.	24
Tabla 8. Distribución de percentiles de ILA según presencia de FIRS.	24
Tabla 9. Comparación entre los promedios de peso fetal y edad gestacional según SRIF	24

RESUMEN

TITULO: ¿CUAL ES LA PREVALENCIA DEL SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO Y EDADES GESTACIONALES ENTRE LAS 24 Y 36 SEMANAS Y 6 DIAS, QUE INGRESAN A SALA DE PARTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, HOSPITAL REGIONAL DEL MAGDALENA MEDIO Y UNIDAD CLINICA LA MAGDALENA?.*

AUTOR: Gutiérrez Sánchez Luz Ángela.*

PALABRAS CLAVE: SRIF, prevalencia de síndrome de respuesta inflamatoria fetal, RPM, corioamnionitis.

Objetivo. Describir la prevalencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en mujeres con ruptura de membranas de 24 a 36 .6 semanas de edad gestacional.

Métodos. Los resultados se tomaron de 54 pacientes con RPM con edad gestacional de 24 a 36. 6 semanas. La toma de la muestra se realizo de sangre del cordón umbilical al nacer para realizar niveles de interleokina 6. Los datos se analizaron en EPI-INFO y la muestra se calcula en base de un promedio de 200 casos de ruptura que se presentan aproximadamente por año en nuestro hospital.

Resultados. La edad materna promedio fue de 26 años. El promedio de edad gestacional de recolección de las muestras fue de 33. 2 semanas. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal fue del 33.96%(18) de todos los casos. Coriamnionitis en el 20.7% (11) de los casos. El 90.9% de los casos con corioamnionitis reportaron síndrome de respuesta inflamatoria fetal. La RPM menor de 12 horas no reporto interleokina 6 positiva en cambio en los grupos de 12 a 24 fue del 16.67%(3), de 24 a 48 del 16. 67%(5), de 48 a 72 del 27.78 %(7) y mas 72 horas 38. 8 %. La referencia en cuanto a marcadores de respuesta inflamatoria fetal clínicos y interleokina fue: Fiebre 44.4%(8), leucocitosis mayor de 15000 del 55.6 %(10) y taquicardia materna del 66.7%(12), El liquido amniótico presento una correlación de un $P < 0.001$ cuando el promedio del índice fue de 4.1.

Conclusión. La Prevalencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en pacientes con RPM fue del 33.8 %. Taquicardia materna fue el mayor signo correlacionado con síndrome de respuesta inflamatoria fetal en un 66. 7 %. Índice de liquido amniótico se correlaciona con síndrome de respuesta inflamatoria fetal cuando su promedio esta 4.1 cm.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Especialización en Ginecobstetricia. OTERO, Juan Carlos

SUMMARY:

TITLE: CUAL IS THE PREVALENCIA OF THE SINDROME OF ANSWER INFLAMATORIA FETAL IN WOMEN WITH PREMATURE SPLIT OF MEMBRANES PRETERMINO And AGES GESTACIONALES BETWEEN THE 24 And 36 WEEKS And 6 DIAS, THAT INGRESAN To ROOM OF CHILDBIRTHS OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER, REGIONAL HOSPITAL OF MAGDALENA HALF And UNITY CLINICA THE MAGADALENA.*

AUTHOR: Gutierrez Sánchez Luz Ángela*

KEYWORDS: SRIF, prevalencia of syndrome of answer inflamatoria fetal, RPM, corioamnionitis.

Aim. Describe the prevalencia of the syndrome of answer inflamatoria fetal in women with split of membranes of 24 to 36 .6 weeks of age gestacional.

Methods. The results took of 54 patients with RPM with age gestacional of 24 to 36. 6 S. Takes it of the sample realize of blood of the cordón umbilical when being born to realize levels of interleokina 6. The data analyse with statistical program and the sample calculate in base of an average of 200 cases of split that present roughly by year in our hospital.

Results. The age materna average was of 26 years. The average of age gestacional of recolección of the samples was of 33. 2 weeks. Syndrome of answer inflamatoria fetal was of 33.96%(18) of all the cases. Coriamnionitis In 20.7% (11) of the cases. 90.9% of the cases with coriomnionitis reportaron syndrome of answer inflamatoria fetal. The minor RPM of 12 hours no reporto interleokina 6 positive instead in the groups of 12 to 24 was of 16.67%(3), of 24 to 48 of the 16. 67%(5), of 48 to 72 of the 27.78 %(7) and mas 72 hours 38. 8 %. The reference in cuanto To marcadores of answer inflamatoria fetal clinical and interleokina was the following: Fever 44.4%(8), leucocitosis main of 15000 of the 55.6 %(10) and taquicardia materna of 66.7%(12), The clear amniótico present a correlation of < a P 0.001 when the average of the index was of 4.1.

Conclusion. The Prevalencia of the syndrome of answer inflamatoria fetal in patient with RPM was of the 33.8 %. Taquicardia materna Was the main sign correlacionado with syndrome of answer inflamatoria fetal in a 66. 7 %. Index of clear amniótico correlaciona with syndrome of answer inflamatoria fetal when his average this 4.1 cm.

* Graduation work

** Faculty of Health. Gynecology and Obstetrics.. OTERO, Juan Carlos

INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (*SRIF*) es una condición subclínica, caracterizada por compromiso multi-orgánico fetal^{i, ii, iii} que provoca elevación de la Interleukina – 6 y/o la presencia de funisitis histológica (Infiltración de células inflamatorias en los vasos sanguíneos del cordón umbilical)^{1, iv, v, vi, vii, viii, ix, x} semejando al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica descrita en el adulto^{xi}. A pesar de las similitudes entre el SRIF y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica del adulto^{7, xii} (SIRS), las circunstancias del paciente (feto) y su medio ambiente (útero), posee desafíos los cuales son sui generis para el diagnóstico, manejo y tratamiento del SRIF, que han sido explicados en recientes artículos^{xiii, xiv, xv}.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal es usualmente de presentación subclínica, con asociación a trabajo de parto pretérmino y particularmente a ruptura prematura de membranas (*RPM*)^{11, xvi, xvii, xviii, xix}, condicionando oligohidramnios (especialmente si el índice de líquido amniótico (*ILA*) es \leq o igual a 5)^{16, xx}, permitiendo que las bacterias, habitantes de la vagina asciendan hasta cavidad amniótica y a compartimentos maternos, provocando corioamnionitis y posteriormente a SRIF¹⁶.

La infección intrauterina (corioamnionitis), que puede ser diagnosticada desde el punto de vista clínico por los criterios de Gibbs o paraclínicos mediante los parámetros bioquímicos de la amniocentesis, como son la glucosa, gram, leucocitos, diferencial de leucocitos y cultivos de líquido amniótico)^{xxi, xxii, xxiii, xxiv, xxv, xxvi, xxvii} activa la producción de citocinas pro-inflamatorias, elevando sus niveles (IL – 1, IL – 6, IL – 8) e induce la infiltración de células inflamatorias dentro del amnio, activando la matriz de las metaloproteinasas en los fetos^{9, xxviii, xxix, xxx, xxxi}. Con la progresión de la inflamación, las células inmunes penetran los vasos sanguíneos e

infiltran el cordón umbilical, resultando en funisitis, que nos determina respuesta inflamatoria fetal^{5, 7, 10, xxxii, xxxiii, xxxiv, xxxv, xxxvi}. Si ocurre lo mencionado nos aumenta los riesgos para injuria fetal que a edades gestacionales tempranas provocan trabajos de parto pretérmino inminentes, aun en ausencia de infección intra-amniótica documentada³⁶, para finalmente terminar como neonatos pretérminos, si se compara con fetos a término²; explicación fisiopatológica que se sustenta en el estudio de Chaiworapongsa en el 2.002⁸ donde concluye que la corioamnionitis es responsable de la respuesta inflamatoria fetal y que la prevalencia de *SRIF* es de 62%^{2, 16}.

Esta condición clínica (*SRIF*), ha aportado numerosos estudios, en donde se relaciona la presencia de respuesta inflamatoria fetal como factor que interfiere con el desarrollo de aquellos infantes prematuros^{xxxvii}, explicado por la inmadurez de su sistema inmune, comparado con aquellos fetos que se encuentran a término².

Estudios como los de Gómez y cols.⁶ hacen referencia a una asociación significativa entre la presencia de *SRIF* en aquellas con ruptura prematura de membranas, con la tasa de morbilidad neonatal del 84.6 %, similar a lo encontrado por Alice R. y cols.^{xxxviii}, donde hacen un importante aporte en la asociación de niveles de Interleuquina – 6 con respuesta inflamatoria sistémica del recién nacido, leucomalacia periventricular (con incremento del riesgo de 30 – 54 veces) displasia bronco pulmonar, y hemorragia periventricular en infantes pretérminos con edades gestacionales menores de 32 semanas.

Desde el punto de vista de morbilidades específicas, Yoon B.H. y cols.⁷, refieren la presencia de *SRIF* determinado por hallazgos histopatológicos del cordón (funisitis) con la presencia de sepsis neonatal en el 12 % de nacidos pretérmino entre las 20 y las 35 semanas y hace la asociación de *SRIF* con el desarrollo de leucomalacia periventricular (OR 5.7, 95 % CI 1.3 – 24.4).

Los niveles elevados de Interleuquina 6 en sangre fetal incrementan el riesgo para morbilidad neonatal severa, incluyendo SRIF^{xxxix}, sepsis neonatal, neumonía, enterocolitis necrotizante, y leucomalacia periventricular^{3, xl, xli, 33, 34, 35, 36, xlii, xliii, xliv, xlv}, cambios en los parámetros usados para evaluar la función diastólica del corazón cuando son comparados con fetos de mujeres con embarazos no complicados^{xlvi}, como también se encuentran hallazgos de que a nivel sanguíneo de estos fetos con SRIF hay un conteo promedio de células rojas nucleadas más alta que aquellos sin SRIF^{xlvii}.

Estudios como los de Robert Mittendorf y colaboradores^{4, xlviii} describen que la funisitis es un predictor específico y la interleuquina – 6 como un predictor sensible (componentes necesarios para el Dx de SRIF) de bajo desarrollo psicomotor, como también infiere una asociación entre SRIF con enfermedad pulmonar debilitante que podría llevar a enfermedad pulmonar crónica, a menudo referida como displasia broncopulmonar^{xlix}.

Dentro de las complicaciones del SRIF se conoce que la parálisis cerebral es la causa más común de discapacidad física severa en niños, siendo un posible mecanismo la respuesta inflamatoria fetal exagerada además de la capacidad limitada de “bufferizar” el efecto de las citoquinas pro-inflamatorias^{l, li}. La reciente evidencia apoyando esta observación documenta que el hallazgo de corioamnionitis histológica más hipoperfusión placentaria histológica (odds ratio de 15,2 (IC 95%: 1.3-181)) se asocia con resultados neurológicos anormales a la edad de 24 meses^{lii, liii, liiv}. Con lo anteriormente dicho y basados en las diferentes bibliografías encontradas en la literatura decidimos como Objetivo de Nuestro estudio la determinación de la prevalencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), en mujeres que ingresan por el servicio de Sala de Partos del Hospital Universitario de Santander y Unidad Clínica la Magdalena, con diagnóstico de ruptura prematura de membranas, en trabajo de parto pretérmino y edades gestacionales entre 24 y 36 semanas y 6 días.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (*SRIF*) es una entidad asociada con morbilidad y mortalidad fetal, que excluye todo lo referido a la patología derivada al nacimiento prematuro. Dentro de la morbilidad fetal se destacan patologías neurológicas como la leucomalacia periventricular, hemorragia Intraventricular, neumonía, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante y parálisis cerebral. Cuando los microorganismos alcanzan la cavidad amniótica o los compartimentos maternos, se puede estimular la biosíntesis de citoquinas inflamatorias (IL – 6), promoviendo la activación generalizada del sistema inmune fetal, entidad conocida como síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

En nuestro medio se desconoce la magnitud de este problema en términos de prevalencia de la entidad; así mismo su posible relación con complicaciones fetales posteriores.

La propuesta de este trabajo, es determinar la prevalencia de síndrome de respuesta inflamatoria fetal en un grupo de mujeres que consultan al servicio de sala de partos del HUS. Este trabajo permitirá obtener una estimación de la frecuencia de este problema en nuestra población , así como una caracterización epidemiológica básica , que servirá como apoyo para la toma de decisiones en nuestra institución así como la realización de posteriores trabajos de investigación que evalúen causalidad y propongan intervenciones de manejo temprano.

2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

SINDROME DE RESPUESTA FETAL

DEFINICION: El síndrome de respuesta infamatoria fetal (SRIF) es una condición subclínica, caracterizada por compromiso multiorgánico fetal que provoca elevación de Interleukina – 6 y/o la presencia de funisitis histológica (Infiltración de células inflamatorias en los vasos sanguíneos del cordón umbilical) ^{1,2,3, 4, 5, 6, 7, 8}.

EPIDEMIOLOGIA DE SRIF

1. El SRIF es una entidad clínica reciente ⁵, descrita por primera vez en 1998 por Romero y Gómez ^{3,9}, con prevalencia que oscila entre un 44% de los fetos de madres con trabajo de parto pretérmino, y del 88 % ⁶ en neonatos de madres con Ruptura prematura de membranas o con corioamnionitis clínica como se revela en la siguiente tabla ^{1, 3, 4, 8,9, 10, 11}:

Autor (año)	n	Población	Prevalencia de SRIF
Gómez R (1998)	157	Fetos de madres (EG entre las 20 - 36) con trabajo de parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas	49.3%
Romero (1998)	41	mujeres con RPM (EG entre 19 – 42 sem)	88%
Yoon BH (2000)	315	Mujeres edades gestacionales entre las 20 – 35	25%
Chaiworapongsa T (2002)	26	Neonatos de madres con corioamnionitis clínica	62 %
Pacora P (2002)	45	Fetos de madres con trabajo de parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas	44. 4 %
Mittendorf R. (2003)	165	Fetos de madres con trabajo de parto pretérmino (EG < de 34 semanas)	46 %
Kopecky P (2004)	94	Recién nacidos pretérminos con RPM (EG entre las 23 – 30, 6 sem)	44 %

FISIOPATOLOGIA

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal es una nueva entidad clínica caracterizada por la activación generalizada del sistema inmune fetal el cual a menudo resulta de una corioamnionitis ¹¹⁻¹⁵. Los niveles de citoquinas inflamatorias (Interleukina-6) a menudo se elevan en fetos afectados por este síndrome ⁵ lo que puede llevar al desarrollo de una fase de respuesta aguda similar a los observados en los pacientes adultos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; condición sería caracterizada por una falla orgánica múltiple asociada con sepsis ⁴.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal es usualmente subclínica asociado a trabajo de parto pretérmino y particularmente a ruptura prematura de membranas (*RPM*) ^{9, 16-19}, condicionando oligohidramnios (especialmente si el índice de líquido amniótico (*ILA*) es \leq o igual a 5) ^{16, 20}, permitiendo que las bacterias, habitantes de la vagina asciendan hasta cavidad amniótica y a compartimentos maternos, provocando corioamnionitis y se asocia posteriormente a SRIF ¹⁶

La infección intrauterina (corioamnionitis, que puede ser diagnosticada desde el punto de vista clínico por los criterios de gibas, o paraclínico mediante los parámetros bioquímicos de la amniocentesis, como lo son la glucosa, gram, leucocitos, diferencial de leucocitos y cultivos de líquido amniótico) ²⁷⁻³³, activa la producción de citoquinas pro-inflamatorias, elevando sus niveles (IL – 1, IL – 6, IL – 8) e induce la infiltración de células inflamatorias dentro del amnio y activa la matriz de las metaloproteinasas en los fetos ^{7.40-42}. Con progresión de la inflamación, las células inmunes penetran los vasos sanguíneos e infiltran el cordón umbilical, resultando en funisitis, que nos determina respuesta inflamatoria fetal ^{2,4,8,23,43-44}; si ocurre lo mencionado nos aumenta los riesgos para injuria fetal que a edades gestacionales tempranas provocan trabajos de parto pretérmino, y finalmente terminar como neonatos pretérminos, si se compara con fetos a término ¹¹; explicación fisiopatológica que se sustenta en el estudio de

Chaiworapongsa en el 2.002 ⁶ donde concluye que la corioamnionitis es responsable de la respuesta inflamatoria fetal y que la prevalencia de *SRIF* es de 62% ^{11,16}.

Esta condición clínica (*SRIF*), ha aportado numerosos estudios, en donde se relaciona la presencia de respuesta inflamatoria fetal como factor que interfiere con el desarrollo de aquellos infantes prematuros ¹⁰, explicado por la inmadurez de su sistema inmune, comparado con aquellos fetos que se encuentran a término ¹¹. Estudios como los de Gómez y cols. ³, hacen referencia a una asociación significativa entre la presencia de *SRIF* en aquellas con ruptura prematura de membranas, con la tasa de morbilidad neonatal del 84.6 %, similar a lo encontrado por Alice R. y cols. ¹², donde hacen un importante aporte en la asociación de niveles de Interleukina – 6 con respuesta inflamatoria sistémica del recién nacido, leucomalacia periventricular (con incremento del riesgo de 30 – 54 veces) displasia bronco pulmonar, y hemorragia periventricular en infantes pretérminos con edades gestacionales menores de 32 semanas.

Desde el punto de vista de morbilidades específicas, Yoon B.H. y cols. ⁴, refieren la presencia de *SRIF* determinado por hallazgos histopatológicos del cordón (funisitis) con la presencia de sepsis neonatal en el 12 % de nacidos pretérmino entre las 20 y las 35 semanas y hace la asociación de *SRIF* con el desarrollo de leucomalacia periventricular (OR 5.7, 95 % CI 1.3 – 24.4). Los niveles elevados de Interleukina 6 en sangre fetal incrementan el riesgo para morbilidad neonatal severa, incluyendo *SRIF* ⁹, sepsis neonatal, neumonía, enterocolitis necrotizante, y leucomalacia periventricular ^{13-15, 21- 24}.

Estudios como los de Robert Mittendorf y colaboradores ^{1,45} describen que la funisitis es un predictor específico y la interleukina – 6 como un predictor sensible (componentes necesarios para el Dx de *SRIF*) de bajo desarrollo psicomotor, como también infiere una asociación entre *SRIF* con enfermedad pulmonar debilitante.

Dentro de las complicaciones del *SRIF* se conoce que la parálisis cerebral es la causa mas común de dishabilidad física severa en niños .

DIAGNOSTICO DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL (SRIF)

El diagnóstico de SRIF ha sido definido claramente mediante el uso de 2 parámetros:

1. Niveles de interleukina – 6: > de 11 pg / ml ^{1,3, 4, 6, 8, 9, 25}.
2. Funisitis mediante hallazgos histológicos (Infiltración de células inflamatorias en los vasos sanguíneos del cordón umbilical) ^{1, 2, 4,44}.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), en mujeres que ingresan por el servicio de sala de Partos del hospital Universitario de Santander con diagnóstico ruptura prematura de membranas y edades gestacionales entre 24 y 36 semanas y 6 días.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar las características socioeconómicas y clínicas asociadas al SRIF en la población de estudio.
- Determinar la frecuencia de corioamnionitis en pacientes a quienes se les determino SRIF.
- Determinar que variables a estudio están relacionadas con la prevalencia del SRIF

4. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de corte transversal descriptivo , donde se busco estimar la prevalencia del SRIF y su distribución según diferentes características socio demográficas y clínicas en la población de estudio.

La población estuvo constituida por mujeres gestantes quienes ingresaron con diagnóstico de ruptura prematura de membranas y edades gestacionales entre las 24 y las 36 semanas y 6 días, al servicio de sala de partos, del Hospital Universitario de Santander en Bucaramanga y Unidad Clínica la Magdalena en Barrancabermeja, seleccionando una muestra por conveniencia de 54 gestantes con DX de RPM (las gestantes obtenidas fueron aquellas que acudieron con RPM a las salas de partos del HUS, y Unidad Clínica la Magdalena en Barrancabermeja y por ende las conclusiones de este estudio solo pudieron extrapolarse a esta población de gestantes que acuden a sala de partos y en las que se les establezca dicho diagnóstico) de 54 gestantes con diagnostico RPM .

Este tamaño de muestra fue calculado asumiendo una prevalencia esperada del 44%, según el estudio de *Kopecky P*¹⁴ , un error máximo en los estimados del 11%, un poder del 80% y un tamaño poblacional de 200 casos de RPM anuales proyectados para el 2006 según la frecuencia absoluta de casos de RPM ocurridas durante el 2005 en el HUS (Fuente : Departamento de estadística HUS/2005).

Dentro de los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta :

1. Mujeres gestantes entre las 24 y las 36 semanas y 6 días con diagnóstico claro de RPM, definido como^{29, 30, 31, 48, iv};
_Historia clínica de salida espontánea de líquido claro por vagina y la presencia certera de salida de liquido amniótico por especuloscopia.

2. Mujeres mayores de 18 años, mentalmente competentes.
3. Aceptación de las participantes a entrar en el proyecto de investigación, y que se documentará posterior a la firma del consentimiento informado.

Dentro de los criterios de exclusión se determino:

- Duda diagnóstica de Ruptura prematura de membranas.
- No aceptación de paciente en el transcurso de proceso de recolección.

Las Variables que se incluyeron en este estudio fueron: Edad Materna, Edad gestacional, Estrato Socioeconómico, Criterios de Gibbs para Diagnostico de Corioamnionitis clínica, Tiempo de Ruptura de Membranas, presencia de SRIF, Índice de Liquido Amniótico, Peso de Recién Nacido, prevalencia de SRIF, uso de medicamentos.

Análisis descriptivo:

- Las variables continuas se describieron utilizando medias o medianas y como medida de variabilidad se utilizaron desviaciones estándares o rangos
- Las variables nominales y ordinales se describieron utilizando proporciones o razones y como medida de variabilidad intervalos con un nivel de confianza del 95%

Análisis inferencial

- Se definió como variable dependiente : diagnostico de SRIF y como variables independientes : edad, diagnostico de RPM, y demás covariables presentadas en la tabla de variables.
- Se utilizo t de student para comparar diferencias entre medias con distribución normal o prueba de rangos si dichas medias contaban con distribución no normal
- Se utilizo la prueba de chi cuadrado para comparar variables nominales u ordinales.

- Se asumió que existían diferencias estadísticamente significativas si los valores de p eran iguales o menores a 0.05
- Todos los intervalos fueron calculados asumiendo una confianza del 95%.

El diagnóstico de SRIF se definió claramente mediante el uso de Niveles de interleuquina – 6 (tomada de cordón umbilical al momento del nacimiento): > de 11 pcg / ml^{4, 6, 7, 8, 10, 13, 44,} , y se procesó las muestras obtenidas; usando un kit de interleuquina 6 en el equipo inmólite uno serie No. 0116 en los laboratorios de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y laboratorio Velez lab en Santa fe de Bogota.

5. RESULTADOS

La prevalencia de SRIF fue del 33.96%, valor que puede oscilar en el 95% de los casos entre el 20.26% al 47.65% en esta población. La prevalencia de corioamnionitis encontrada fue del 20.75% mientras la incidencia de SRIF en pacientes con Corioamnionitis fue del 90.90%. Ver tabla 1.

Tabla 1: Prevalencias de SRIF y Corioamnionitis

Variable	(%)	IC 95%
Prevalencia de SRIF IL6 > de 11 pg / ml	18(33,96%)	20,26 - 47,65
Prevalencia de Corioamnionitis	11 (20.75%)	8,89 - 32,61
Prevalencia de SRIF en pacientes con Corioamnionitis	9 (90,90%)	58,72 - 99,77

Al evaluar posibles asociaciones entre las características sociodemográficas y clínicas y la presencia de SRIF, se pudo observar que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad entre las pacientes con o sin SRIF ($p > 0.05$), ni entre la proporción de personas con estratos socioeconómicos menores de tres entre quienes padecieron o no del síndrome. Si se presentaron diferencias en la edad gestacional; presentando un promedio de edad gestacional mayor las pacientes quienes padecieron el SRIF frente aquellas que no ($p < 0.05$). Ver tabla 2.

Tabla2: Características sociodemográficas y clínicas asociadas al SRIF

Variable	SRIF		P
	NO	SI	
Edad (media) años	25.3	26.6	0.47
Estrato Socioeconómico 1 a 3, n (%)	28 (80.00 %)	16(88.89 %)	0.41
Edad gestacional (semanas)	30.9	33.9	0.00

Cuando se evaluó la relación entre la presencia de SRIF y Ruptura de membranas mayor o menor de 48 horas, se identificó que en las mujeres con antecedente de RPM>48 horas es 3.36 veces más frecuente la presencia de SRIF (**62.5% Prevalencia del SRIF**) frente a las mujeres con RPM<48 (**18.5% Prevalencia del SRIF**) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 3.

Tabla 3: SRIF VS RPM

RPM	Presencia de SRIF	Ausencia de SRIF	Total	Razón de Prevalencia
>48hr	12(22.2%)	7 (13%)	19 (35.2%)	3,36 (IC 95% 1,55-7,28). P = 0,001
<48hr	6(11.1%)	29(53.7%)	35 (64.8%)	
Total	18 (33.3%)	37(66.7%)	54	

En las mujeres con antecedente de RPM>48 horas es 2.06 veces mas frecuente la presencia de Corioamnionitis (32.5%) frente las mujeres con RPM<48 horas(15.7%) Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Ver tabla 4.

Tabla 4: Número y porcentaje de pacientes con Corioamnionitis según tiempo de RPM

RPM	Presencia de Corioamnionitis	Ausencia de Corioamnionitis	Total	Razón de prevalencia
>48hr	6	13	19	2,06 (IC 95,0%,0,76- 5,58) P = 0,1364
<48hr	5	29	34	
Total	11	43	54	

El SRIF se asocio significativamente con la presencia de signos clínicos de infección e inflamación así como con ILA menor del 4.18 cm. El hallazgo clínico más frecuente fue la taquicardia materna y fetal frente a otros signos inflamatorios. El promedio de ILA fue de 5.79 y en el 95% de los casos vario entre 6.34 a 5.24. El 49% de las pacientes presentaban PCR menores de 6 dentro de límites normales. Ver Tabla 5.

Tabla 5: Hallazgos Clínicos y Paraclínicos comparados con SRIF

Variable	SRIF		P
	NO	SI	
Fiebre materna >a 38°C, n (%)	1 (2.86%)	8 (44.44%)	<0.001
Hipersensibilidad Uterina, n (%)	0 (0%)	8 (44.44%)	<0.001
Leucocitosis Mayor a 15000, n (%)	0 (0%)	10 (55.56%)	<0.001
Taquicardia materna > a 90 l/min,n (%)	2 (5.71%)	12 (66.67%)	<0.001
Taquicardia fetal > a 160 l/min,n (%)	1 (2.86%)	12 (66.67%)	<0.001
ILA en centímetros	6.61	4.18	<0.001

Al parecer el uso de un esquema completo de corticoides no fue protector frente al desarrollo del síndrome (es decir, aquellos con esquema completo desarrollaron mas SRIF frente aquellos con esquema incompleto o sin esquema). Así mismo el uso de más de un antibiótico no fue tampoco protector frente al síndrome (el 88.89% de los pacientes con SRIF tenían más de un antibiótico). Igualmente el uso de Betametasona, sulfato de magnesio, nifedipina y terbutalina se asociaron con la presencia del SRIF. Estos hallazgos pueden responder a que los pacientes que reciben este tipo de medicamentos así como más antibióticos usualmente tienen más tiempo de evolución de RPM con mayor riesgo de sufrir de SRIF. Ver tabla 6.

Tabla 6: Uso de Medicamentos y SRIF

Variable	SRIF		P
	NO	SI	
Uso de corticoides esquema completo	8 (22.86%)	13 (72.22%)	0.001
Uso de corticoides esquema incompleto	10 (28.57%)	4 (22.22%)	0.620
No uso de corticoides	16 (45.71%)	1 (5.56%)	0.003
Uso de más de un antibiótico	13 (37.14 %)	16 (88.89%)	0.002
Uso de Betametasona	18 (51.43%)	16 (88.89%)	0.007
Uso de S. de Magnesio	8 (22.86%)	11 (61.11%)	0.006
Uso de Nifedipina	10(28.57%)	8 (44.44%)	0.248
Uso de Terbutalina	12 (34.29%)	9 (50.00%)	0.268

Existen diferencias significativas entre los percentiles de ILA y la presencia de Corioamnionitis. Ver Tabla 7.

Tabla 7: Distribución de percentiles de ILA según presencia de Corioamnionitis.*

ILA	Corioamnionitis no	Corioamnionitis si	Total	Prueba Chi2 Pearson
< 3	26 (48.15%)	11(20.37%)	37(68.5%)	P= 0,041
Entre 3 y 5	8 (14.8%)	0	8 (14.8%)	
>5	9 (16.7%)	0	9 (16.7%)	

Existen diferencias significativas entre los percentiles de ILA y la presencia de FIRS

Tabla 8: Distribución de percentiles de ILA según presencia de FIRS.*

ILA	FIRS no	FIRS si	Total	Prueba Chi2 Pearson
< 3	19 (35.2%)	18 (33.3 %)	37 (68.5%)	P = 0.002
Entre 3 y 5	8 (14.8%)	0	8 (14.8%)	
>5	9 (16.7%)	0	9 (16.7%)	

Niños con SRIF, lo mismo que la edad pesaron menos que los que no.

Tabla 9: Comparación entre los promedios de peso fetal y edad gestacional según SRIF

Variable	SRIF		P
	NO	SI	
Peso Fetal , promedio	2380.5 grs	1825 grs	<0.001
Edad gestacional promedio	30.9 semanas	33.9 semanas	<0.001

6. DISCUSIÓN

La presente investigación aporta datos de la frecuencia de síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SIRF) que hasta el momento en Colombia no se han reportado. Este síndrome es una condición caracterizada y detectada por la elevación de interleukina-6 (IL-6) en el plasma fetal (3) y/o hallazgo de funisitis histológica en cordón umbilical fetal (¹⁻⁸) y es indispensable su diagnóstico dado sus repercusiones a corto y largo plazo como lo son la sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, leucomalasia ventricular, alteraciones en general del sistema hematopoyético, parálisis cerebral, entre otras. En el presente trabajo la determinación de SIRF se llevo a cabo sólo por el criterio de elevación de IL-6.

Los resultados aquí hallados demuestran una prevalencia del 33.96%, que a diferencia con previos estudios es menor considerando datos de prevalencias hasta del 88% (Romero 1998) ³⁹; Sin embargo, los resultados no son comparables dado que no hay similitud entre los criterios de inclusión utilizados por Romero y los aquí considerados, variando por ejemplo en el rango de edad gestacional tenido en cuenta para la inclusión al estudio, que para ese estudio estuvo entre la semana 19 y semana 42. Otro estudio como el de Kopecky³⁷ demuestra una prevalencia del 44% pero con edades gestacionales entre las 23 semanas y las 30 semanas de gestación y 6 días en recién nacidos con RPM. Así también, el estudio de Mittendorf ⁴ en el 2003 reporta una prevalencia del 46%, sin embargo incluye un número mayor de pacientes (165 pacientes) con un criterio adicional de trabajo de parto pre término con o sin RPM.

Principales hallazgos del presente estudio muestran que el SRIF se asocio significativamente con ILA menor de 4.18 cm, hallazgo que se correlaciona con el estudio de Yoon en el año de 1999 ²¹ y Vermillon en el 2000 ²⁵ quienes reportan asociación con ILA <de 5cm. Se evidencia además proporcionalidad entre el

tiempo de RPM con la proporción de casos de SIRF encontrados. Se realizó un análisis exploratorio en donde se encontró que en las mujeres con antecedente de RPM mayor a 48 hrs es 3.36 veces más frecuente la presencia de SRIF frente a las mujeres con RPM menos a 48 hrs. Al igual que en estudios anteriores se observa asociación positiva entre la presencia de corioamnionitis clínica y SRIF, según lo reportado por el estudio de Chaiworapongsa T (2002)⁶ y los hallazgos en nuestro estudio en donde se identifico respuesta inflamatoria fetal en el 90.9% de los recién nacidos con madres con ruptura prematura de membranas y corioamnionitis clínica.

Aún cuando estos resultados dilucidan un primer paso hacia el estudio del SIRF en Colombia, es necesario que se lleven a cabo investigaciones donde se complemente el estudio con la recolección de otros determinantes como la detección de corioamnionitis por criterio de laboratorio para corroborar en qué porcentaje la elevación de IL-6 es debida a procesos infecciosos. Falta explorar relaciones entre SIRF y la Morbilidad neonatal presentada en nuestra población.

Igualmente este estudio presenta debilidades por mejorar en posteriores investigaciones en cuanto a tamaño de muestra y determinación de más variables confusoras que permitan una evaluación más integral de este síndrome en nuestra población. Además se recomienda la selección aleatoria y no a conveniencia de la muestra de gestantes que ingresan al estudio, con el fin de que la muestra sea representativa de la población de gestantes colombianas y de conseguir validez externa de los resultados encontrados.

En conclusión los resultados sugieren que la Prevalencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en pacientes con RPM fue del 33.8 %. Taquicardia materna fue el mayor signo correlacionado con síndrome de respuesta inflamatoria fetal en un 66. 7%. Índice de liquido amniótico se correlaciona con síndrome de respuesta inflamatoria fetal cuando su promedio esta en 4.1 cm.

7. BIBLIOGRAFIA

-
1. ⁱ Erdei G, Toth P, Vasarhelyi B. (New clinical entity in perinatology: fetal inflammatory response syndrome). *Orv Hetil* 2003; 144(31): 1515 – 9.
 2. ⁱⁱ Yoon BH, Romero R, Shim SS, Lim JH, Park M, Jung NY, Jun JK. 251 Evidence that the preterm fetus mounts a more intense systemic inflammatory response than the term fetus in intra – amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (6): pS128.
 3. ⁱⁱⁱ Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyananarayana G, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 53: 600 – 7.
 4. ^{iv} Mittendorf R, Montag AG, MacMillan W, Janeczek , Pryde PG, Besinger RE. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1438- 46.
 5. ^v Naccasha N, Hinson R, Montag A, Ismail M, Bentz L; Mittendorf R. Association between funisitis and elevated interleukin – 6 in cord blood. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 220 -4.
 6. ^{vi} Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazar M, et col. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 195- 202.
 7. ^{vii} Yoon BH , Romero R, Yang SH, Junk JK, Kim IO, Coi JH, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical or (Funisitis), umbilical cord plasma Interleukin – 6 concentration amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1124- 9.
 8. ^{viii} Chaworapongsa T, Romero R, Kim JC, Kim YM, Blackwell SC, Yoon BH, Gomez R. Evidence for fetal involment in the patologic process of clinical chorioamnionitis .*Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1178 - 82.
 9. ^{ix} Lahra MM, Jeffery HE, A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 147- 51.
 - 10.^x Pacora P, Chaiworapongsa, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *Journal of Maternal – Fetal and Neonatal Medicine* 2002;; Vol 11 (1): 18 – 25.

-
- 11.^{xi} American Collage of Chest Physicians/ Society of critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
12. ^{xii} Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med.* 2007;22:63–72.
- 13.^{xiii} Romero R, Espinoza J, Goncalves L, et al. The fetal inflammatory response syndrome. In: Peebles D, Myatt L, eds. *Inflammation and Pregnancy.* Abingdon, Oxon Uk: Informa Healthcare; 2006:149-172.
- 14.^{xiv} Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25:21-39.
- 15.^{xv} Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(3): 652-683.
- 16.^{xvi} Yoon BH , Kim YA, Romero R, Kim JC, Park JS. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (4): 784- 8.
- 17.^{xvii} Garite T, Freeman R. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59 : 539-45.
- 18.^{xviii} Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159 : 661- 6.
- 19.^{xix} Feinstein S, Vintzileos A, Lodeiro J, Campbell W, Weinbaum P, Nochimson DJ. Amniocentesis with premature of membranes. *Obstetric Gynecol* 1986; 60 : 147 – 52.
- 20.^{xx} Vermillon ST, Kooba Am, Soper DE. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 183 (2): 271 – 6.
- 21.^{xxi} Greig PC, Ernest JM, Teot L. Low amniotic fluid glucose levels are a specific but not a sensitive marker for subclinical intrauterine infections in patients in preterm labor with intact membranes. 1994; 171 (2) : 365 – 70.
- 22.^{xxii} Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Bauman P,²⁵ Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, et al. A comparative study of

the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin – 6 , and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes.

23.^{xxiii} Odibo AO, Rodis JF, anders M, Borgida AF, Wilson M, Campell WA. *The correlation of amniotic fluid markers of intraamniotic infection with histopathology in cases of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1996; 1178 (6): pS207.*

24.^{xxiv} Garry D, Figueroa R, Aguero M, Martinez E, Visintainer P, Tejani N. *A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. AJOG 1996; 175 (5) 1 – 8.*

25.^{xxv} Asrat T, Nageotte mp, Garite TJ, Gocke SE, Dorchester W. *Gram stain results from amniocentesis in patients with preterm premature rupture of membranes comparison of maternal and fetal characteristics. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163 (3): 887-9.*

26.^{xxvi} Hussey MJ, Levi ES, Pombar XDO, Meyer P, Strassner HT. *Evaluating rapid diagnostic tests of intra amniotic infection: Gram stain amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 650 - 653.*

27.^{xxvii} Hussey MJ, Levi ES, Pombar XDO, Meyer P, Strassner HT. *Evaluating rapid diagnostic tests of intra amniotic infection: Gram stain amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 650 - 653.*

28.^{xxviii} Witt A, Berger A, Gruber CJ, et al. *IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. J Perinat Med. 2005;33:22–26.*

29.^{xxix} Brian MM. *Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003; 101: 178 -189.*

30.^{xxx} Kenyon S, Boulvain M, and Neilson J. *Antibiotics for preterm rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2004; 104: 1051 -56.*

31.^{xxxi} Gomez R, Romero R, Edwin S, David C. *Pathogénesis of preterm premature rupture de membranes associated with intraamniotic infecction. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 135 – 76.*

32.^{xxxii} D'AlquenD,Kramer BW, Seidenspinner S, et al. *Activation of umbilical cord The Fetal Inflammatory Response Syndrome 675 endothelial cells and*

fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 2005;57:263–269.

33.^{xxxiii} Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2003; 15 (2): 91 – 99.

34.^{xxxiv} Maudsley RF, Brix GA, Hinton NA, Robertson EM, Bryans AM, Haust MD 1966 Placental inflammation and infection. A prospective bacteriologic and histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 95:648–659.\

35.^{xxxv} Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Dadelszen P.V, Lee S.K. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 193, 708–13.

36.^{xxxvi} 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;191:1339–1345.

37.^{xxxvii} Kopecky P, Ruffer J, Sebron V, Vitckova I, Sediva A, Plavka R. 138 prenatal inflammation and fetal response in premature and term infants. *Pediatrics research* 2004; 56 (3): 487.

38.^{xxxviii} Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL. Umbilical cord plasma interleukin – 6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1375 - 81.

39.^{xxxix} Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, et col. A fetal inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186- 193.

40.^{xl} Yoon BH , Romero R, Yang SH, Junk JK, Kim IO, Coi JH, et al. Interleukin – 6 concentration in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with pre-ventricular leukomalacia. . *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433- 40.

41.^{xli} Weeks JW, Reynolds L, Taylor D, Lewis J, Wan T, Gall SA. Umbilical cord blood interleukin – 6 levels and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 815 -8.

-
42. ^{xlii} How HY, Cook CR, Cook VD et al. *The pattern of change in the lecitin / sphingomyelin ratio in patients with preterm premature rupture of membranes between 24 – 34 weeks gestation.* *J Perinatol* 2002 ; 22: 21 – 25.
43. ^{xliii} Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CCJ, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD. *Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants.* *Pediatric research.* Vol. 55, No.6, 2004.
44. ^{xliv} Yoon BH, Park CW, Chaworapongsa T. *Intrauterine infection and the development of cerebral palsy.* *BJOG* 2003; 110 suppl (20): 124 – 7.
45. ^{xlv} Redline RW. *Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment.* *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:452–457.
46. ^{xlvi} Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. *Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes.* *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 16:146–157.
47. ^{xlvii} Ferber A, Minior VK, Bornstein E, et al. *Fetal “nonreassuring status” is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6.* *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192: 1427–1429.
48. ^{xlviii} Canavan et al. *An evidence- based Approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes. : Part I. Obstetrical & Gynecological Survey.* 2004; 59(9):669-677.
49. ^{xlix} Speer CP. *Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia.* *J Perinatol.* 2006;26(suppl 1):S57–S62.
50. ⁱ Hassan H, Sahar ED, Cahur – Doung H. *Amniotic Fluid Matrix Metalloproteinase – 9 and interleukin – 6 in predicting Intraamniotic Infection.* *Obstet Gynecol* 2002; 99: 80 – 4.
51. ⁱⁱ Vintzileos Am, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Escoto DT, Mirochnick MH. *Qualitative amniotic fluid volume versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes.* 1986 ; 67 (4) : 579 – 83.
- ⁱⁱⁱ Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. *Role of cytokines in preterm labour and brain injury.* *BJOG.* 2005;112(suppl 1):16–18.

52.^{liii} Dammann O, Leviton A, Gappa M, et al. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG*. 2005;112(suppl 1):4–9.

53.^{liv} Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2006;59:478–483.

54.^{lv} Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Romano F, Mueller MD, Mcdougall J. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gyencol Scand*. 2003 Dec; 82 (12): 1072 – 9.