

**Rendimiento del delta de la PCR en el diagnóstico de infección ovular histopatológica en
pacientes con ruptura espontánea de membranas ovulares pretérmino**

Alfonso González Roballo

Residente de ginecología y obstetricia

**Trabajo de grado para optar el título de
Especialista en ginecología y obstetricia**

Director

Dr Alexander González Galvis

Especialista en Ginecologia Y Obstetrícia

Asesor epidemiológico

Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Medicina

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Bucaramanga

2022

Tabla De Contenido

	Pág.
Introducción	10
1. Plantamiento del problema	11
2. Estado del arte	14
2.1 Incidencia	14
2.2 Factores de riesgo de RPM	15
2.3 Agentes etiológicos	16
2.4 Patogénesis	17
2.5 Diagnóstico	18
2.5.1 <i>Reactantes de fase aguda en el diagnóstico de infección ovular</i>	21
2.5.1.1 Proteína C reactiva puntual.	21
2.5.1.2 Proteína C reactiva seriada.	27
2.5.1.3 Otros reactantes de fase aguda.	28
2.5.2 <i>Estudios de líquido amniótico</i>	29
2.6 Diagnóstico histológico de infección ovular	34
2.6.1 <i>Estadios de la respuesta inflamatoria materna</i>	34
2.6.2 <i>Estadios de la respuesta inflamatoria fetal</i>	35
3. Objetivos	37
3.1 Objetivo principal	37
3.2 Objetivos específicos	37
4. Materiales y métodos	38

4.1 Tipo de estudio	38
4.2 Población y muestra	38
4.3 Recolección de la muestra	41
4.4 Variables a estudiar	41
6. Discusión	67
7. Conclusiones	71
8. Recomendaciones	72
Referencias bibliográficas	73
Anexos	83

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. <i>Prevalencia de corioamnionitis acorde a la edad gestacional al momento del parto.</i>	14
Tabla 2. <i>Factores de riesgo para corioamnionitis.</i>	16
Tabla 3. <i>Correlación entre los hallazgos clínicos y cultivo positivo de líquido amniótico.</i>	19
Tabla 4. <i>Correlación entre hallazgos clínicos e histopatológicos</i>	20
Tabla 5. <i>Indicadores diagnósticos de la PCR puntual en los estudios realizados.</i>	23
Tabla 6. <i>Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en el líquido amniótico.</i>	29
Tabla 7. <i>Tabla de poder</i>	39
Tabla 8. <i>Variables.</i>	43
Tabla 9. <i>Variables sociodemográficas maternas (N=98 pacientes).</i>	54
Tabla 10. <i>Características clínicas de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino (N=98 pacientes).</i>	55
Tabla 11. <i>Variables de Gibbs en las gestantes con ruptura prematura de membranas (N=98 pacientes).</i>	56
Tabla 12. <i>Valores de PCR.</i>	57
Tabla 13. <i>Variables de líquido amniótico</i>	58
Tabla 14. <i>Características sociodemográficas (N=98 pacientes).</i>	58
Tabla 15. <i>Características clínicas (N=98 pacientes).</i>	60
Tabla 16. <i>Variables de Gibbs</i>	61
Tabla 16. <i>Valores de PCR (Ingreso, -72, -48, -24 horas antes del parto)</i>	63
Tabla 17. <i>Análisis multivariado Delta de PCR</i>	66

Tabla 18. *Número de participantes en los diferentes estudios.*

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. <i>Diagrama de recolección de las pacientes.</i>	53
Figura 2. <i>A) PCR vs tiempo RPM al ingreso; b) LogPCR vs tiempo RPM ingreso.</i>	62
Figura 3. <i>PCR vs tiempo RPM al ingreso, con y sin corioamnionitis</i>	62
Figura 4. <i>LogPCR vs tiempo RPM al ingreso, con y sin corioamnionitis</i>	63
Figura 5. <i>Valores de PCR con y sin corioamnionitis. a) PCR al ingreso. b) PCR-72 hrs al parto, c) PCR - 48 hrs al parto, y d) PCR -24 hrs al parto.</i>	64

Lista de anexos

	Pág.
Anexo 1. Instrumento de medición:	84
Anexo 2. Ficha técnica de la PCR realizada en el HUS	87

Resumen

Título. Rendimiento del delta de la pcr en el diagnóstico de infección ovular histopatológica en pacientes con ruptura espontánea de membranas ovulares pretérmino.*

Autor. Alfonso González Roballo**

Palabras claves: Parto pretérmino, embarazadas, Infecciosos, diagnóstico de RPM, corioamnionitis histológica.

Descripción

El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en países desarrollados.¹ Los procesos infecciosos son una de las principales etiologías y entre estas se destaca la corioamnionitis.^{1,2} La RPM, favorece el ascenso de bacterias y posterior infección.⁴ Evaluar el rendimiento diagnóstico del cambio de la PCR entre el ingreso y cada 24 horas, hasta el parto con el diagnóstico histopatológico de corioamnionitis en pacientes con RPM pretérmino con indicación de manejo expectante.

Estudio de tecnología diagnóstico, retrolectivo, con muestreo longitudinal en embarazadas hospitalizadas con diagnóstico de RPM pretérmino con manejo expectante.

Embarazadas atendidas en el HUS con diagnóstico de RPM desde 22 hasta 34,6 semanas y dilatación < 4 cm, y una muestra de 98 pacientes.

La edad promedio fue 27 años, la edad gestacional desde 23,0 hasta 34,6 semanas. Se encontró corioamnionitis histológica (51,0%); y comparando pacientes con y sin corioamnionitis histológica, en cuanto a características clínicas, paraclínicas, valores absolutos de la PCR al ingreso, 72, 48 y 24 horas antes del parto, no hubo diferencias estadísticamente significativas. El delta de PCR entre el ingreso y 72 o 48 o 24 horas antes del parto, no encontró relación entre la presencia o no de corioamnionitis, después de ajustar por las variables confusoras; así, hay un cambio por hora en las pacientes con corioamnionitis de los valores de PCR de 0.027 mg/hr; IC95% (-0.005 y 0.059), (p=0.100), que no es significativo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores absolutos de PCR y el delta de PCR entre las pacientes con y sin corioamnionitis histológica después de ajustar por variables confusas.

* Trabajo de grado

**Facultad de salud. Director Dr Alexander González Galvis Especialista en Ginecología Y Obstetrícia. Asesor epidemiológico Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez

Abstract

Title. Performance of delta pcr in the diagnosis of histopathological ovular infection in patients with spontaneous rupture of preterm ovular membranes.*

Author. Alfonso González Roballo**

Keywords: Preterm birth, pregnant women, Infectious, diagnosis of PROM, histological chorioamnionitis.

Description

Preterm birth is the main cause of infant morbidity and mortality in developed countries.¹ Infectious processes are one of the main etiologies, and chorioamnionitis stands out among them.^{1,2} Premature rupture of membranes (PROM) favors the rise of bacteria and subsequent infection.⁴

To evaluate the diagnostic performance of the change in CRP between admission and every 24 hours, until delivery with the histopathological diagnosis of chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM) with indication of expectant management.

Retrolective study of diagnostic technology, with longitudinal sampling in pregnant women hospitalized with a diagnosis of PPRM with expectant management.

Pregnant women treated at the Santander University Hospital with a diagnosis of PROM from 22 to 34.6 weeks and dilation <4 cm, and a sample of 98 patients.

The average age was 27 years, the gestational age from 23.0 to 34.6 weeks. Histological chorioamnionitis was found (51.0%); and comparing patients with and without histological chorioamnionitis, in terms of clinical and paraclinical characteristics, absolute CRP values at admission, 72, 48 and 24 hours before delivery, there were no statistically significant differences. The CRP delta between admission and 72 or 48 or 24 hours before delivery found no relationship between the presence or absence of chorioamnionitis, after adjusting for confounding variables; thus, there is an hourly change in CRP values of 0.027 mg/hr in chorioamnionitis patients; CI95% (-0.005 and 0.059), (p=0.100), which is not significant.

There were no statistically significant differences in absolute CRP and delta CRP values between patients with and without histologic chorioamnionitis after adjusting for confounding variables.

* Degree work

**Faculty of health. Director Dr Alexander González Galvis Specialist in Gynecology and Obstetrics. Epidemiological advisor Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez.

Introducción

La corioamnionitis se refiere a la inflamación de membranas ovulares; esta es una causa significativa de morbilidad materna y neonatal que se asocia frecuentemente a la infección ascendente facilitada por la RPM que conlleva a trabajo de parto pretérmino.⁴

La infección de membranas ovulares se puede clasificar en tres tipos: el primero es la corioamnionitis clínica, la cual presenta síntomas maternos que incluyen fiebre, dolor abdominal, descarga vaginal fétida o purulenta y leucocitosis, la segunda es la corioamnionitis subclínica, que se manifiesta en pacientes que ingresan con actividad uterina, cambios cervicales con o sin RPM, por último la corioamnionitis histológica dado por evidencia en estudio de patología que muestra inflamación y necrosis en la membrana del corion y amnios. Los sitios potenciales de invasión bacteriana incluyen espacio coriodecidual, las membranas fetales, placenta, líquido amniótico, el cordón umbilical y el feto. ,

1. Plantamiento del problema

El nacimiento prematuro es la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en países desarrollados y uno de los principales en los países en vía de desarrollo.¹ Aunque ha disminuido su frecuencia, la prevalencia general sigue siendo poco menos de 12%,¹ además, el trabajo de parto pretérmino es una causa frecuente de consulta de urgencia en el servicio de obstetricia en todo el mundo. Se ha demostrado que los procesos infecciosos son una de las principales etiologías y entre estas se destaca la infección de las membranas ovulares.^{1,2}

La infección intraamniótica es una causa de morbilidad febril materna en el período periparto. Se asocia con un 20 a 40 por ciento de los casos de sepsis neonatal temprana y neumonía;² se ha sugerido que una respuesta inmune fetal exagerada a la corioamnionitis se asocia con lesiones de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular), parálisis cerebral y enfermedad pulmonar crónica.²

La infección ovular es definida más como un síndrome que como una enfermedad que abarca desde corioamnionitis histológica, pasando por corioamnionitis subclínica, llegando hasta corioamnionitis clínica y funisitis. En algunas pacientes, los cambios cervicales pueden ser la primera manifestación clínica de un proceso inflamatorio subclínico.³ La fisiopatología de la enfermedad se debe usualmente a la colonización de las membranas ovulares por migración bacteriana de la flora cervicovaginal que atraviesa el canal cervical y las infecta junto a la placenta, líquido amniótico y feto. La ruptura de membranas favorece el ascenso de bacterias y posterior infección de las mismas.⁴

Se ha visto un aumento notorio en el desarrollo de la enfermedad cuando la ruptura prematura de membranas se presenta, y más, si ésta se presenta en embarazos pretérminos. La

incidencia de infección intraamniótica en mujeres con ruptura prematura de membranas antes de la semana 27 es del 45%, si se presenta entre la semana 28 a 36 es de aproximadamente 15% y si es a término la infección alcanza una incidencia de 2%.⁵ Además, la corioamnionitis también está asociada con trabajo de parto pretérmino, evidenciándose en 1/3 de los casos de parto pretérmino con membranas íntegras, del mismo modo, se ha documentado en el 40% de los casos de ruptura prematura de membranas (RPM) pretérmino hospitalizadas con actividad uterina y en el 75% de las gestantes que se hospitalizan para contemporizar una RPM pretérmino y desarrollan trabajo de parto.⁵

Los criterios de Gibbs son la herramienta clínica inicial para diagnosticar a una paciente con sospecha de infección intraamniótica 6 7 asociado a alteración en los laboratorios que indican proceso infeccioso.⁸ Dicho diagnóstico se realiza por clínica, exámenes de laboratorio y amniocentesis; sin embargo, en algunos casos solo se manifiesta en trabajo de parto pretérmino que no responde a tocolíticos; la confirmación de ésta se realiza por medio de amniocentesis y cultivo de líquido amniótico. La oportunidad en el resultado del cultivo en líquido amniótico es de mínimo 48 horas, por lo tanto, la decisión clínica en la mayoría de los casos se basa en los parámetros clínicos, paraclínicos y mediadores inflamatorios del líquido amniótico, cuyos resultados son más instantáneos.⁹ Ante cualquier indicio de infección se induce la terminación del embarazo, lo cual implica el dilema del riesgo neonatal por prematuridad frente a las complicaciones producidas por la infección ovular.¹⁰

Se deja en una balanza el seguimiento diagnóstico de infección en pacientes con RPM entre realizar seguimiento clínico, usar mediciones serológicas maternas y emplear procedimientos invasivos de estudio de líquido amniótico, con los riesgos que lleva consigo este procedimiento. Por tanto, los esfuerzos de las investigaciones han estado orientadas a identificar

biomarcadores serológicos maternos que alerten sobre procesos infecciosos de la cavidad amniótica sin necesidad de realizar procedimientos invasivos; entre estos están los reactantes de fase aguda. Los que se han estudiado, especialmente la proteína C reactiva (PCR) con resultados controversiales para su uso rutinario: las revisiones sistemáticas muestran gran heterogeneidad entre los artículos, lo que no permite tener resultados confiables, por lo tanto se ha llegado a la conclusión de no recomendar su uso de forma generalizada, aunque en la práctica clínica aún se usa de forma rutinaria para el seguimiento y vigilancia de infección en pacientes con manejo expectante de la RPM.¹⁰ Una opción poco evaluada es el cambio de la PCR (la diferencia entre los valores de PCR desde el ingreso) en el seguimiento de las paciente con manejo expectante con RPM, de tal forma que la diferencia, ya sea absoluta o porcentual entre dos momentos, permiten orientar de forma precoz la presencia de infección ovular, a esto también se le puede llamar delta de PCR.^{11, 44}

A partir del anterior análisis, la pregunta de investigación es ¿cuál es la utilidad del delta de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico histológico de infección de membranas ovulares?

2. Estado del arte

2.1 Incidencia

La prevalencia de corioamnionitis clínica en países desarrollados es de 9.7 por 1000 nacidos vivos.¹¹ La frecuencia de corioamnionitis histológica acorde a la edad gestacional se presenta en la tabla 1.¹² La corioamnionitis clínica complica del 1 al 5% de todos los embarazos; sin embargo, la corioamnionitis histológica complica del 50 al 70% de los neonatos con muy bajo peso al nacer y del 10 al 15% de los recién nacidos con gestación a término. La corioamnionitis histológica se presenta en un 30% en las mujeres con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras, pero llega a ser hasta del 80% en pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas rotas, y está asociada hasta en el 72% de partos pretérminos.¹³

Tabla 1.

Prevalencia de corioamnionitis acorde a la edad gestacional al momento del parto.

Edad gestacional (semanas)	Porcentaje
21 a 24	94,4%
25 a 28	36,9%
29 a 32	35,4%
33 a 36	10,7%
37 a 40	3,8%
41 a 44	5,2%

Nota: Tomado de Kim et al.¹⁶

La corioamnionitis histológica es tres veces más común que la corioamnionitis clínica y a dos tercios de las pacientes que se presentan con clínica de infección ovular se les identifica hallazgos histopatológicos.³

La incidencia de infección intraamniótica en mujeres con RPM antes de la semana 27 es del 45%, si se presenta entre la semana 28 a 36 es de aproximadamente del 15%, y si es a término la infección alcanza una incidencia de 2%;⁷ si se asocia a trabajo de parto pretérmino se presenta en el 40% y si se encuentra hospitalizada en manejo expectante de RPM y desarrolla trabajo de parto pretérmino esta se presenta hasta en el 75% de los casos.⁵ Estudios en Latinoamérica muestran una incidencia de corioamnionitis clínica del 8% en embarazos pretérminos con RPM, con una edad gestacional promedio de 29,0 (DE 6,3) semanas al momento de la RPM.¹⁷ por otra parte, La corioamnionitis histológica en pretérminos extremos menores de 1000 gramos se encontró presente en el 67% de los casos, en donde el 27,2% de estos presentaban corioamnionitis clínica. ¹⁴Un estudio en Colombia que evaluó la prevalencia entre corioamnionitis histológica y clínica en pacientes con RPM, encontró corioamnionitis histológica en el 32.7% de los casos y corioamnionitis clínica en el 12.7%. ¹⁵

2.2 Factores de riesgo de RPM

La corioamnionitis es un cuadro clínico con factores de riesgo conocidos que se da tanto en gestaciones de término como pretérmino y tiene una gran asociación a la RPM. Independientemente de la edad gestacional, siempre se debe finalizar el embarazo cuando ésta se presenta. ¹⁶ Estos factores de riesgo incluyen trabajo de parto prolongado, múltiples exámenes vaginales, RPM, antecedente de infección intraamniótica, meconio, consumo materno de alcohol

o tabaquismo e infección de transmisión sexual.^{17, 18} Los factores de riesgo se resumen en la tabla

2.19, 25

Tabla 2.

Factores de riesgo para corioamnionitis.

Factor de riesgo	Riesgo relativo (IC95%)
Uso de alcohol y tabaco	7,9 (2,3 - 25,8)
RPM mayor a 18 horas	6,9 (2,5 - 18,9)
RPM mayor a 12 horas	5,8 (5,1 - 6,6)
Anestesia epidural	4,1 (1,1 - 15,4)
Trabajo de parto fase activa >12 hr	4,1 (2,4 - 6,9)
Segunda etapa del trabajo de parto >2 hr	3,7 (1,4 - 8,5)
Más de 3 tactos vaginales	3,0 (2,5 - 3,7)
Líquido amniótico meconiado	2,3 (1,7 - 3,1)
Monitoria interna	2,3 (1,7 - 2,5)
Nulípara	1,8 (1,3 - 2,5)
Cultivo positivo para estreptococo B	1,7 (1,2 - 3,4)
Vaginosis bacteriana	1,7 (1,1 - 3,9)

Nota: Tomado de Tita et al.¹⁷

2.3 Agentes etiológicos

La corioamnionitis se presenta con mayor frecuencia debido al ascenso de bacterias desde el cérvix y la vagina, y está fuertemente asociada a la RPM.²⁰ Las formas menos comunes de infección se dan por vía hematógena o transmisión seguida de procedimientos invasivos que

incluyen amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas. Varios gérmenes han sido identificados y se ha establecido que está asociado a origen polimicrobiano; los microorganismos encontrados con mayor frecuencia son *Ureaplasma urealiticum* (47%), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis* (30%), *Streptococo del grupo B* y *Trichomonas vaginalis*, así como otros microorganismos Gram negativos y anaerobios que incluyen *Gardnerella vaginalis* (25%) y *Bacteroides* (30%); también se ha encontrado virus (15%), los más frecuentes adenovirus, citomegalovirus y enterovirus; los hongos y parásitos son una causa muy rara y se han documentado casos aislados.^{19, 21}

2.4 Patogénesis

La infección intraamniótica (IAI) suele ser el resultado de la migración bacteriana por diferentes vías que se describen a continuación:

- La vía ascendente de la flora cervicovaginal, las bacterias ascienden a través del canal cervical para infectar las membranas fetales, placenta, el líquido amniótico y el feto; al mismo tiempo, la RPM puede ser consecuencia de la infección ascendente o un facilitador de este proceso.

- La vía transplacentaria se presenta como resultado de la infección placentaria por vía hematógena relacionada con bacteriemia, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*.

- La vía iatrogénica por inoculación de bacterias a líquido amniótico y placenta durante procedimientos invasivos, por ejemplo, la amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o cirugía fetal.

- La vía inoculación retrograda de cavidad peritoneal, a través de trompas de Falopio durante procesos infecciosos de cavidad abdominal, por ejemplo, peritonitis aguda.

Independientemente del origen de la infección, la activación de la respuesta inflamatoria materna y fetal conduce a la liberación de citoquinas, quimioquinas y enzimas que degradan la matriz extracelular; prostaglandinas y otros mediadores que llevan a infiltrado de células inflamatorias, ruptura de membranas, maduración del cuello de útero e inicio de trabajo de parto.¹¹

Durante el embarazo, el tapón de moco cervical, las membranas fetales y la placenta, cumplen una función de protección del feto de la invasión bacteriana, el moco cervical es particularmente importante no solo por su efecto de barrera, sino también por su acción antibacterial, ya que contiene numerosos péptidos con actividad bactericida contra potenciales patógenos que colonizan, comúnmente, la cavidad vaginal dado por activación del complemento y facilitación de la fagocitosis.^{11, 15, 16} Otros mecanismos de defensa se dan por bacterias propias de la flora vaginal en el caso de *Lactobacillus* que producen ácido láctico y tienen actividad antimicrobiana, que pudieran jugar un papel en la prevención de infección corioamniótica.^{15, 16}

2.5 Diagnóstico

La infección ovular está definida más como un síndrome que como una enfermedad, que abarca la corioamnionitis histológica, la corioamnionitis subclínica, la corioamnionitis clínica y la funisitis. Los hallazgos clínicos claves asociados con corioamnionitis clínica incluyen fiebre, sensibilidad del fondo uterino, taquicardia materna (>100 lpm), taquicardia fetal (> 160 lpm) y

líquido amniótico purulento. El criterio esencial para el diagnóstico de corioamnionitis clínica es la presencia de fiebre materna (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$);²⁴ el diagnóstico clínico se refuerza en pacientes con factores de riesgo, especialmente en pacientes con membranas rotas.²² En la práctica clínica el diagnóstico se basa en los criterios de Gibbs,⁶ tomando la temperatura mayor o igual a 38°C , asociado a dos de los siguientes signos o síntomas: leucocitosis materna ($>$ a 15.000 células/ mm^3), taquicardia materna ($>$ de 100 lpm), taquicardia fetal ($>$ a 160 lpm), hipersensibilidad o dolor uterino, y descarga vaginal fétida o purulenta.^{6, 7, 27} La tabla 3 muestra la frecuencia de presentación de los criterios de Gibbs al compararlo con el cultivo de líquido amniótico para el diagnóstico de IAI.²⁶

Tabla 3.

Correlación entre los hallazgos clínicos y cultivo positivo de líquido amniótico.

Variable	Criterio	Frecuencia
Fiebre	Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$	95 a 100%
Taquicardia materna	FC $>$ 100 lpm	50 a 80%
Taquicardia fetal	FCF $>$ 160 lpm	40 a 70%
Sensibilidad uterina		4 a 25%
Leucocitosis	$>$ 15.000/ mL	70 a 90%
Leucorrea fétida		5 a 22%

Nota: Tomado de Tita et al.¹⁷

En ausencia de fiebre, los signos y síntomas individuales ya mencionados no son específicos para IAI; por ejemplo, la taquicardia materna puede ser fisiológica relacionada con dolor, anestesia epidural o por medicamentos.²³ La taquicardia fetal puede presentarse debido a la medicación materna o hipoxemia fetal. La hipersensibilidad uterina está presente también en el

desprendimiento de la placenta y, por último, la leucocitosis materna se encuentra con frecuencia en ausencia de infección manifiesta, por ejemplo, uso de corticoides antenatales y el trabajo de parto mismo.²⁴

Algunas pacientes pueden presentar fiebre secundaria a la anestesia, lo cual se ve con más frecuencia en mujeres nulíparas o con trabajo de parto prolongado. El mecanismo exacto de la fiebre secundaria a anestesia epidural es desconocido, pero se cree que es el resultado del bloqueo simpático epidural de procesos termorreguladores, tales como la sudoración.²⁵ Estas aseveraciones se ponen de manifiesto al evaluar un estudio donde se analizaron 139 embarazos con diagnóstico clínico de IAI, pues el examen histológico de la placenta no lo apoyó en aproximadamente un tercio de los casos.²⁶

Otros estudios evaluaron la correlación entre el diagnóstico de corioamnionitis clínica y los hallazgos inflamatorios en el estudio histológica de la placenta, dichos hallazgos se exponen en la tabla 4.²⁷ Un estudio realizado en Colombia que compara el estudio histológico de las placentas en el que se analizaron 260 pacientes con los criterios de Gibbs, se concluye que no encontró utilidad en estos criterios en el diagnóstico de corioamnionitis histológica (HCA), dado la baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico y determinan que requieren un tamaño mayor de la población para confirmar estas conclusiones.²⁸

Tabla 4.

Correlación entre hallazgos clínicos e histopatológicos

Hallazgos clínicos	Sensibilidad	Valor predictivo positivo
Temperatura: 38°C	17,8%	97,0%
Leucocitos mayor a 15.000	15,5%	84,4%

Hallazgos clínicos	Sensibilidad	Valor predictivo positivo
Leucocitos mayor a 12.000	39,9%	89,6%
Presencia de bandemia	9,4%	76,2%
Frecuencia cardiaca materna >100 lpm	73,3%	83,0%
Frecuencia cardiaca fetal >160 lpm	16,8%	90,9%

Nota: Tomado de: Doty, Morgen et al.³⁰

2.5.1 Reactantes de fase aguda en el diagnóstico de infección ovular

En un intento para evaluar pruebas diagnósticas no invasivas en el diagnóstico de corioamnionitis en RPM, los reactantes de fase aguda se presentan como una alternativa.

2.5.1.1 Proteína C reactiva puntual. La PCR es una posible opción, es una proteína de fase aguda secretada por el hígado en respuesta a la inflamación, se compone de cinco cadenas polipeptídicas idénticas en forma de un anillo de cinco eslabones con un peso molecular de 105.000 daltons. No es específica para la infección, pero es un marcador utilizado para el diagnóstico de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas y malignas.³² Los complejos de PCR activan la vía clásica de complemento. Al iniciarse la respuesta de fase aguda, la concentración sérica de la PCR aumenta rápida y acentuadamente. Las concentraciones aumentan después de 6 a 12 horas, mientras que el valor máximo se alcanza pasadas 24 a 48 horas. Los niveles superiores a 100 mg/L son consecuencia de serios estímulos tales como traumatismos de gran magnitud e infecciones severas (sepsis). La determinación de PCR sirve para reconocer procesos inflamatorios sistémicos, para evaluar el éxito del tratamiento de

infecciones bacterianas con antibióticos y para detectar infecciones intrauterinas en caso de ruptura prematura de membranas.^{32,33,34}

La PCR es ampliamente usada en obstetricia a pesar de sus contradictorios beneficios, particularmente en el diagnóstico precoz de la corioamnionitis en ausencia de signos clínicos de infección. Al revisar la literatura el uso de la PCR ha sido propuesto para ayudar en el diagnóstico de infección ovular,²⁹ pero su uso en esta condición sigue sin estar claro y es controversial, mientras hay estudios que sugieren que puede ser útil,³⁰ hay otros estudios que lo contradicen (tabla 5).³¹

Tabla 5.
Indicadores diagnósticos de la PCR puntual en los estudios realizados.

Autor (año)	Edad gest (sem)	Preval HCA (%)	PCR (mg/L)	Sensibilidad (%, IC95%)	Especificidad (%, IC95%)	VPP (%, IC95%)	VPN (%, IC95%)	LR+ (IC95%)	LR- (IC95%)
Kim ³⁸	20.0-33.6	50	>5.1	53	73				
2016	<32		>5.1	89 (80-95)	51 (39-63)			1.8 (1.4-2.4)	0.21 (0.10-0.40)
Stepan ³⁹	24.0-36.6	36	> 6.45						
2016	<32		> 6.4	63	57	50	69	1.5	0.64
	≥ 32		>6.9	62	63	24	91	1.7	0.60
Popowski ⁴¹	24.0 – 33.6	36	Ingreso:	41.7	83.3	58.8	71.4	2.5*	0.69*
2011			>12	(24.5–61.2)	(69.4–91.7)	(36.6–78.4)	(57.4–82.2)		
			Ingreso:	37.5	90.5	69.2	71.7	3.95*	0.69*
			>20	(21.2–57.3)	(77.9–96.2)	(42.4–87.3)	(58.4–82.0)		
			Preparto:	75.0	69.0	58.1	82.9	2.42*	0.36*
			>12	(55.1–88.0)	(54.0–80.9)	(40.8–73.6)	(67.3–91.9)		
			Preparto:	54.2	88.1	72.2	77.1	3.17*	0.52*
			>20	(35.1–72.1)	(75.0–94.8)	(49.1–87.5)	(63.5–86.7)		

Autor (año)	Edad gest (sem)	Preval HCA (%)	PCR (mg/L)	Sensibilidad (% IC95%)	Especificidad (% IC95%)	VPP (%, IC95%)	VPN (%, IC95%)	LR+ (IC95%)	LR- (IC95%)
Viroj ³⁴ 2005	24.0 – 33.6	41		72,8	76,4			3.08*	0.36*
Trochez ⁴² 2009	23.0 – 36.6	50	>12	50 a 80	45 a 82			1.3 a 23	0.12 a 0.91
Rafli van de Laar ⁴³ 2011	23.0 – 36.6	55	>20 >30	50 a 80 47	55 a 98 90			4.7*	0.59*

*Nota: *Calculados a partir de los datos publicados*

Kim et al, ³² en un estudio de cohorte retrospectiva de 146 pacientes con RPM entre las 20,0 y 33,6 semanas, concluyen que un modelo basado en parámetros clínicos (criterios de Gibbs) y de laboratorio no invasivos (PCR) puede ser efectivo para predecir HCA en mujeres con RPM pretérmino. (Tabla 5)

Stepan et al, ³³ en un estudio de cohorte prospectivo de 386 pacientes con RPM entre las 24,0 y 36,6 semanas, encontró que a menor edad gestacional tenía mayor sensibilidad como predictor de HCA. Concluyen que los niveles de PCR sérico materno fue un predictor pobre para la identificación de las mujeres con invasión microbiana y HCA. (Tabla 5)

Un estudio de cohorte que incluyó 399 mujeres con ruptura prematura de membranas y edad gestacional mayor a 34 semanas investigó la capacidad de la PCR, el recuento de leucocitos y el cultivo de frotis vaginal solo o combinados en la detección de corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica e infección neonatal precoz (antes de 72 horas). Se encontró que el 4,3% de los recién nacidos tuvieron infección neonatal precoz y 5,3% de las mujeres tuvieron corioamnionitis clínica. La corioamnionitis histológica se encontró en el 10,8% de las placentas. Los niveles elevados de PCR (≥ 5 mg/L) se asociaron significativamente con infección neonatal precoz OR 14,7; IC 95% (1,9-112,2), con una sensibilidad de 94% y especificidad de 48%. La PCR se asoció con corioamnionitis clínica e histológica con un área bajo la curva ROC de 0,61 IC 95% (0,48 a 0,74) y 0,62 IC 95% (0,47 a 0,74), respectivamente. La PCR obtuvo una sensibilidad de 71% y una especificidad de 47% en la predicción de corioamnionitis clínica. Por su parte, para la HCA obtuvo una sensibilidad de 59%, y especificidad de 47%. Los niveles elevados de PCR al momento de admisión de pacientes con RPM fueron el marcador de infección más exacto para predecir infección neonatal precoz de uso rutinario con una sensibilidad mayor a 90%.³⁴

Perrone et al.³⁵ evaluaron la PCR como ayuda diagnóstica para funisitis en pacientes con RPM pretérmino en un estudio de cohorte realizado en Italia que estudió el valor pronóstico de la PCR en la predicción de funisitis en 66 pacientes con embarazos entre las 24 y 33.6 semanas con RPM menor a 12 horas de evolución y tomaba PCR cada 3 días desde el ingreso, comparó la PCR de ingreso con la previa al parto. Concluyó que la PCR es controversial para el diagnóstico de HCA, pero los valores de corte de PCR > 20 mg/L al ingreso pueden tener un buen rendimiento en la predicción de funisitis con una especificidad: 90,5% y una sensibilidad: 37,5%

(VPP: 69%; VPN: 71,7 %). La especificidad de la PCR > 20 mg/L antes del parto fue del 88,1 % y la sensibilidad del 54,2 % (VPP: 72,2%, VPN: 77,1%).

Se han presentado múltiples revisiones sistemáticas para intentar evaluar la utilidad de la PCR en el diagnóstico de infección ovular en pacientes con RPM. Viroj Wiwanitkit.³² En una revisión sistemática en 2005 evaluó la efectividad de la medición de la PCR comparándolo con HCA, analizó 6 estudios con 466 pacientes con RPM pretérmino; utilizó estudios a favor y en contra del uso de PCR. La actividad diagnóstica global mostró una sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y negativos del 72,8%, 76,4%, 23,6% y 27,2%, respectivamente. Así pues, La sensibilidad y especificidad general de la PCR materna medida sólo fueron buenos, con altas tasas de falsos positivos y negativos. Por lo tanto, concluyen que la medición de la PCR materna no es una buena herramienta para la detección de HCA.³²

Trochez-Martinez et al. publicaron una revisión sistemática usando la PCR como un predictor de HCA en pacientes con RPM pretérmino; incluyó ocho estudios de cohorte prospectivos y 610 pacientes con gestación > 23 semanas. Tres de los estudios concluyeron que la PCR es una prueba adecuada para la detección de corioamnionitis OR de diagnóstico [DOR] entre (4,2 y 191,6). Los otros cinco estudios concluyeron que la PCR no es una prueba óptima para la detección de corioamnionitis DOR (1,4 a 17,7). Concluyen, dado la amplia variedad de los umbrales, pequeños tamaños de muestra, amplios intervalos de confianza, que no hay evidencia clara para apoyar el uso de PCR como una prueba de diagnóstico precoz de la HCA.³⁶

Rafli van de Laar et al, presentaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar si la PCR predice con exactitud la HCA, corioamnionitis clínica y / o sepsis neonatal en mujeres con RPM < 37 semanas. Incluyó ocho estudios de cohorte con 557 mujeres con RPM antes de la semana 36.6 de gestación, cuatro estudios para corioamnionitis clínica (330 pacientes) y cuatro

para corioamnionitis histológica (227 pacientes), ninguno de los artículos seleccionados cumplió con los criterios para el uso de la PCR como predictor de la sepsis neonatal. Por lo anterior se concluyó que es imposible presentar resultados globales dado la marcada heterogeneidad de los estudios, además, no hay una clara evidencia para apoyar el uso de la PCR como una prueba de diagnóstico preciso para corioamnionitis histológica.³⁷

La evidencia incluida en las revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas muestra que la utilidad de la PCR materna como marcador fetal de infección en RPM siguen siendo controversial debido a las diferentes metodologías y modelos de estudio en general, las evidencias recogidas fueron controvertidas contribuyendo a disminuir el interés hacia el papel de este marcador y considerando a la PCR como una prueba no adecuada para diagnosticar corioamnionitis o sepsis neonatal. Si se desea usar una única muestra de PCR para el diagnóstico de corioamnionitis, lo apropiado sería utilizar puntos de corte de al menos 20 mg/L.

2.5.1.2 Proteína C reactiva seriada. El uso de mediciones seriadas de la PCR, la variación en el tiempo y la diferencia entre valores iniciales, intermedios y finales de PCR conocido como delta de PCR ha sido poco estudiada en la predicción diagnóstica de corioamnionitis en pacientes con RPM.⁴³

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Francia, que quería evaluar múltiples marcadores serológicos maternos (PCR, IL 6, MMP 10) en la predicción de HCA, incluyó 121 pacientes ingresadas con diagnóstico de RPM antes de 12 horas, entre las 24 y 34 semanas. El periodo de reclutamiento fue entre el 2008 y 2010, evaluaba variables clínicas y paraclínicas. Los parámetros clínicos (criterios de Gibbs) eran evaluados inicialmente 2 veces por día durante 2 días y posteriormente diariamente. Los marcadores séricos fueron tomados 2 veces por día por 2

días, posteriormente cada día desde el día 3 al día 7, después cada 2 días entre el día 8 al día 14, posteriormente 2 veces por semana desde el día 15 al 21 y finalmente 1 vez por semana hasta el parto.

Estas mediciones serológicas se presentaron en delta de cada variable en un intervalo de tiempo comprendido entre 24 y 72 horas, se observó aumento significativo en PCR e IL 6 maternos en el grupo con HCA, lo que fue estadísticamente significativo 2 días antes del parto, con OR de 1,0045, IC95% (1,0005 a 1,0085; $p=0,031$). Al realizar el análisis multivariado se evidenció un OR de 1,0029, IC95% (0,9989 a 1,0069; $p=0,154$) que no es estadísticamente significativo. Concluyen que la PCR materna fue un predictor pobre para identificación de las mujeres con invasión microbiana de la cavidad amniótica y HCA.⁴¹ Ningún marcador aislado es probable que sea de valor clínico al obstetra para definir cuando tiene que inducir el trabajo de parto, aún falta estudios que evalúen la variación en el tiempo de estos marcadores serológicos.^{38,}

75

2.5.1.3 Otros reactantes de fase aguda. Al evaluar solo la velocidad de sedimentación globular (VSG) para el diagnóstico de corioamnionitis considerando como punto corte en VSG > a 52 mm/hr, tiene sensibilidad: 66,7% y especificidad: 60,0%.³⁹

Una nueva proteína inflamatoria de fase aguda se está estudiando para el diagnóstico de infección ovular, la procalcitonina, que tiene una sensibilidad que varía desde 50,0 a 92,0% y especificidad de 55,2 a 68,4% en el diagnóstico de infección histológica, con punto de corte 0,054 ng/mL.^{39, 40, 41, 41}

2.5.2 Estudios de líquido amniótico

El diagnóstico basado en muestras de líquido amniótico, que miden marcadores de infección e inflamación o detección de microorganismos de forma invasiva; por ejemplo: conteo de leucocitos, glucosa, esterasa leucocitaria, interleuquina 6 (IL 6), matriz metaloproteinasa, coloración Gram y cultivo de líquido amniótico.⁴² La sensibilidad y especificidad de cada uno de estos se muestra en la tabla 6.^{24, 26, 43 44}

El cultivo de líquido amniótico es el estándar de oro para el diagnóstico de corioamnionitis clínica, pero dada la demora en la oportunidad de estos resultados de laboratorios, la decisión, en la mayoría de los casos, respecto al manejo de las pacientes se toma sin la identificación o aislamiento del microorganismo, basándose en los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes, que sumados tienen una S: 90%, E: 80% y tasa de falsos positivos: 67% esta última aumenta cuando la amniocentesis es traumática definida por la presencia de más de 1000 glóbulos rojos/mm3 en muestras de líquido amniótico.^{45 46}

Tabla 6.

Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en el líquido amniótico.^{49, 50, 51}

Parámetro	Sensibilidad %	Especificidad %.
Gram de líquido amniótico positivo	24	99
Niveles de glucosa (menor a 15 mg/dl)	57	74
Conteo de células blancas (> a 30 /cc)	57	78
Esterasa leucocitaria positiva	85 a 91	95
Interleucina 6 (mayor a 8 ng/ml)	81	75
Matrix metaloproteinasa: positivo	90	80

Nota. Tomado de: Romero et al.⁵⁰

Los hallazgos histológicos y resultados bacteriológicos son concordantes en alrededor del 70% de las placentas examinadas; si el diagnóstico se basa en cultivo positivo, la histología tiene una sensibilidad entre 83-100% y una especificidad del 23-52%,⁴⁷ esto se puede explicar porque hay cambios inflamatorios de las membranas que pueden resultar de injurias no infecciosas (hipoxia, trauma, meconio y alérgenos) o por la dificultad en los estudios de aislar los microorganismos de la cavidad amniótica.⁵¹

Por otra parte, los diferentes estudios que han evaluado la glucosa y el cultivo en líquido amniótico con el fin identificar su utilidad en el diagnóstico de infección ovular, han encontrado los siguientes hallazgos: niveles de glucosa inferior a 15 mg/dL muestran una sensibilidad de 69,2% y una especificidad del 96,0% para la predicción de infección dado.⁴⁸

Un metaanálisis que estudió la tinción de Gram y niveles de glucosa en líquido amniótico, tomando como estándar de oro para diagnóstico el cultivo de líquido amniótico mostro los siguientes hallazgos: Sí la tinción Gram es positiva más glucosa en líquido amniótico menor a 15 mg/dL tienen sensibilidad del 88%, IC95% (72 a 96) y especificidad del 87%, IC95% (82 a 90), mientras que sí la tinción Gram es negativa con resultado menor a 15 mg/dl de glucosa en líquido amniótico tiene una sensibilidad del 62%, IC95% (44 a 77) y una especificidad del 80%, IC95% (78 a 85). Este estudio concluye que la tinción de Gram y niveles de glucosa en líquido amniótico proporciona una mejora sustancial al rendimiento diagnóstico de corioamnionitis subclínica.⁴⁹

En otros estudios que evaluaron la concentración de glucosa en líquido amniótico considerando diferentes puntos de corte, al tomar valores de 25 mg/dl tiene sensibilidad 81,8% y especificidad: 91,4%, pero aumenta la tasa de falsos positivos de 75,0%.⁵⁰ Al evaluar los niveles de glucosa en líquido amniótico para HCA en pacientes con RPM pretérmino; la sensibilidad,

especificidad y valor predictivo positivo para predecir HCA fueron 73,3%, 88,1% y 68,8%, respectivamente, mientras que el cultivo positivo de líquido amniótico tenía una sensibilidad 43,8%, una especificidad: 79,5%, y valor predictivo positivo de 43,8% en el diagnóstico de HCA. Concluye que la glucosa en líquido amniótico fue más sensible que la tinción Gram y el cultivo en la predicción de corioamnionitis histológica.⁵¹

Un estudio que evaluó tanto glucosa, tinción Gram, recuento de células blancas e IL 6 en líquido amniótico en pacientes con RPM pretérmino evidenció que la prueba más sensible para la detección de la invasión microbiana a la cavidad amniótica era la IL 6 (corte de 7,9 ng/ml) con una sensibilidad: 80,9%; para el recuento de glóbulos blancos 57,1%; para glucosa 57,1%; para la tinción Gram 23,8%; la prueba más específica para la detección de la invasión microbiana fue la tinción de Gram de líquido amniótico con una especificidad: para la tinción de Gram de 98,5%, para el conteo de células blancas del 77,9%; para la IL 6: 75,0%, para la glucosa 73,5%.

52

Los anteriores estudios concluyen que la medición de glucosa en líquido amniótico es útil como predictor de corioamnionitis clínica al compararlo con el cultivo de líquido amniótico y es una prueba que proporciona una mejora sustancial en el rendimiento diagnóstico de corioamnionitis subclínica e histológica.^{49, 50, 51, 52}

Se comentó anteriormente la utilidad del uso de la tinción de Gram como ayuda diagnóstica en la infección intraamniótica. Al revisar la literatura se encuentra que por sí solo, la tinción de Gram en líquido amniótico tiene una sensibilidad de 65,0% y una especificidad de 99,0%.⁴⁹ en otros estudios presentan valores diagnósticos al comparar coloración Gram y cultivo en pacientes con embarazos pretérmino y RPM, con una sensibilidad que va desde 44,8 a 80,0%

una especificidad que va de 92,0% a 99,1%.^{49, 53, 54, 55} Estos estudios soportan el uso de tinción de Gram en muestra de líquido amniótico como prueba útil en el diagnóstico de infección ovular.

El recuento de leucocitos en líquido amniótico y la esterasa leucocitaria, también se han usado como pruebas para el diagnóstico de infección ovular, encontrando que la esterasa leucocitaria es una prueba rápida y a la vez simple con una sensibilidad en el diagnóstico de corioamnionitis del 81 al 91% y especificidad del 95% al 100%.^{56, 57, 58, 59 60}. Mientras que el conteo de células blancas mayor a 30 células / mm³ en líquido amniótico tiene una sensibilidad del 57 al 66% y especificidad del 78% al 85% para la predicción de colonización bacteriana del líquido amniótico,^{52, 54} se puede concluir que tanto el recuento de leucocitos y la esterasa leucocitaria tiene el potencial de ser herramientas muy valiosa en la evaluación del líquido amniótico en pacientes con sospecha de IAI.^{56, 57} El uso de la tira reactiva de esterasa leucocitaria es una prueba de detección rápida y de bajo costo para el diagnóstico de infección ovular.⁵⁷

La interleuquina 6 (IL-6), es una proteína que se produce en respuesta a la presencia de microorganismos durante el curso de un proceso inflamatorio, ésta se ha usado como un marcador de procesos infecciosos en pacientes con RPM⁶¹ y se ha estudiado tanto a nivel hematológico y en líquido amniótico mostrando los siguientes resultados: sí se compara con cultivo positivo de líquido amniótico tiene una Sensibilidad 85,3%, IC95% (68,9 a 95,1), y una especificidad: 78,8% IC95% (67,0 a 87,9).⁶² Si se compara con el estudio histopatológico de la placenta se presenta sensibilidad de 73,3%, IC95% (44,9 a 92,1) y especificidad de 63,6%, IC 95% (30,9 a 88,9), valor predictivo positivo: 73,3%, IC 95% (44,9 a 92,1) y valor predictivo negativo: 63,6%, IC 95% (30,9 a 88,9).^{62, 63.}

La matrix metaloproteinasa-8 (MMP-8), es una enzima que es detectada en sitios donde hay inflamación y se ha estudiado en líquido amniótico de pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica. Una concentración elevada de MMP 8 en líquido amniótico es un sensible y fuerte predictor de IAI (sensibilidad: 90 %, especificidad del 80 %, valor predictivo positivo del 77 %); por tanto, un factor de riesgo para resultados adversos maternos y neonatales.⁶⁴

Un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas que incluyó 141 mujeres con RPM evaluó la eficacia de la detección de metaloproteinasa-8 (MMP-8) en líquido amniótico como predictor de IAI y el cultivo. Encontró, que las pacientes con resultado positivo en la prueba de MMP-8 (punto de corte 20 ng/mL) tuvieron una mayor probabilidad de infección intraamniótica o inflamación (77%). También se observó una mayor probabilidad de infección comprobada del líquido amniótico 33% vs 3%; ($p=0,001$) y mayor probabilidad de presentar resultados adversos comparado con aquellos que tenían un resultado negativo para la prueba de MMP-8. Los resultados positivos con la prueba MMP-8 indican sensibilidad del 90%, IC95% (80,3 a 99,3), especificidad del 75%, IC95% (62,9 a 80;0), valor predictivo positivo del 77,0% y un valor predictivo negativo del 92,0% con LR positivo de 4,6, IC95% (2,9 a 7,1), LR negativo de 0,12 IC95% (0,06 a 0,3) para la identificación de la IAI o inflamación, y se constituye en un predictor independiente de los intervalos del trabajo de parto y momento del parto con OR 3,7, IC 95% (2,4 a 5,9) y de la morbilidad neonatal OR 3,1, IC95% (1,2 a 7,9).⁶⁴ Al comparar MMP-8 con los hallazgos histopatológicos de las placentas encontramos sensibilidad de 90%, IC95% (79,9 a 96,2) y especificidad de 65%, IC95% (61.3 a 67).⁶⁵

2.6 Diagnóstico histológico de infección ovular

Los criterios histopatológicos de infección ovular fueron definidos por Khong y colaboradores en el protocolo de Ámsterdam, del Colegio Americano de Patología, publicado en 2016. Esta clasificación histológica se basa en el compromiso y respuesta inflamatorio materna y si hay o no respuesta inflamatoria fetal.⁶⁶

Se debe especificar localización y características de la respuesta inflamatoria en la placenta, el describir la topografía de la inflamación permitirá separar la respuesta inflamatoria materna de la fetal. Esto es importante porque hay evidencia que los resultados fetales adversos son más frecuentes asociados con la respuesta inflamatoria fetal.⁶⁷ Según la localización de la respuesta inflamatoria el Colegio Americano de Patología basándose en los criterios de la Sociedad de Patología Pediátrica los define en estadios y grados.^{70, 68}

2.6.1 Estadios de la respuesta inflamatoria materna

Según la evolución de la enfermedad se clasifica como estadio I a la subcoriñitis aguda o coriñitis aguda, la primera indica la presencia de infiltrado polimorfonuclear neutrófilo en el espacio intervelloso subcorial, debajo de la capa del coriñ en ausencia de inflamación en otro lugar; La coriñitis, es un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo en la placa coriñica; se permite el infiltrado inflamatorio en la mitad inferior de la placa coriñica, representa una etapa temprana de la respuesta materna a la infección del líquido amniótico^{66, 68}. El estadio II hace referencia a lo que formalmente se denomina corionamnionitis aguda, indica la invasión inflamatoria polimorfonuclear neutrófilo que compromete tanto la capa trofoblástica de

la membrana coriónica como la membrana amniótica.^{66, 68} El estadio III (corioamnionitis necrotizante) indica degeneración de neutrófilos, con cariorrexis, engrosamiento eosinofílico de la membrana basal amniótica y, al menos, degeneración del epitelio amniótico focal.^{66, 68} De la misma manera que la progresión de la inflamación, la intensidad de la respuesta inflamatoria materna se mide en grados de respuesta inflamatoria materna, representados por el número o agrupación de células inflamatorias en: grado I o leve a moderada indica la presencia de neutrófilos maternos individuales o agrupados en pequeños racimos infiltrando difusamente el amnios, la placa coriónica, el corión y la fibrina subcoriónica.^{66, 68} El grado II o severo evidencia la presencia de tres o más microabscesos localizados entre el corión y la decidua en las membranas ovulares o por debajo de la membrana coriónica, o la presencia de una banda continua conformada de neutrófilos con una amplitud de diez (10) células ocupando más de la mitad de la fibrina subcoriónica o con extensión mayor a un rollo de membranas.^{66, 68}

2.6.2 Estadios de la respuesta inflamatoria fetal

El compromiso fetal se clasifica igualmente en estadios que demarcan la progresión natural de la enfermedad: el estadio I o vasculitis coriónica con o sin flebitis umbilical indica respuesta inflamatoria fetal, se evidencia por la presencia de infiltrados polimorfonuclear neutrófilo en la pared de alguno de los vasos del plato coriónico (vasculitis coriónica); o compromiso inflamatorio de la vena umbilical (flebitis umbilical).^{66, 68} El estadio II o vasculitis o arteritis umbilical: indica una infiltración inflamatoria de neutrófilos en la pared de una o de las dos arterias umbilicales (arteritis umbilical). En los dos estadios previos el compromiso de la gelatina de Wharton se acepta si el infiltrado no forma agregados en banda concéntrica, anillos o halos

alrededor de la vena umbilical.^{66, 68} El estadio III o funisitis necrotizante o perivasculitis umbilical concéntrica indica la presencia de neutrófilos, restos celulares, precipitados eosinófilos o mineralización dispuestos en una banda, anillo o halo concéntrico alrededor de uno o más vasos umbilicales.^{66, 68} La intensidad de la respuesta inflamatoria fetal se mide al igual que la materna en grados de respuesta inflamatoria así: grado I o: leve a moderado indica escasa infiltración de neutrófilos en la porción subendotelial o intramural de algún vaso coriónico o umbilicales.^{66, 68} El grado II o severo hace referencia a la presencia de neutrófilos agrupados en los vasos de la placa coriónica o del cordón umbilical asociado a atenuación o degeneración de las células del musculo liso vascular hacia el lado que se ubica más cercano a la cavidad amniótica. Este grado de respuesta inflamatoria fetal está relacionado con trombos recientes en el contexto de una vasculopatía trombótica fetal.^{66, 68}

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Evaluar el rendimiento diagnóstico del cambio de la PCR entre el ingreso y cada 24 horas, hasta el parto con el diagnóstico histopatológico de corioamnionitis en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino con indicación de manejo expectante.

3.2 Objetivos específicos

Evaluar los indicadores diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivos, razones de verosimilitud, concordancia más allá del azar) de la PCR al ingreso para el diagnóstico de infección ovular histopatológica en pacientes con ruptura de membranas pretérmino y manejo expectante.

Establecer cuál estrategia de análisis del cambio de PCR tiene mejores indicadores de rendimiento diagnóstico: cambio absoluto, cambio relativo o incremento por arriba de 10 ó 20 mg/L.

Comparar el cambio en las variables clínicas indicadoras de infección ovular con el cambio de PCR en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino y manejo expectante.

4. Materiales y métodos

4.1 Tipo de estudio

Se plantea realizar un estudio de tecnología diagnóstica de tipo retrolectivo, con muestreo longitudinal que incluye mujeres embarazadas hospitalizadas con diagnóstico de RPM pretérmino con indicación de manejo expectante.

4.2 Población y muestra

La población objeto de este trabajo son las pacientes obstétricas que se atendieron en el Hospital Universitario de Santander con diagnóstico de ruptura espontánea de membranas entre la semana 22 y 34 6/7 semanas de gestación, y dilatación por debajo de 4 cm, con indicación de manejo expectante según las guías de manejo nacional.¹⁰

En la tabla 7 se encuentran los posibles tamaños de muestra para estimar diversos posibles incrementos de la incidencia de la infección ovular dada una prevalencia esperada de esta infección entre quienes no muestran incremento de la PCR y un riesgo hipotético entre quienes sí muestran dicho incremento, bajo errores alfa de 0,05 y beta de 0,20.

Tabla 7.
Tabla de poder

Prevalencia de HCA sin elevación de la PCR	Riesgo relativo			
	1.5	2.0	2.5	3.0
10%	787	237	121	77
20%	339	98	48	29
30%	190	52	24	13
40%	115	29	12	12
50%	71	15	15	15
60%	41	20	20	20
70%	19	19	19	19

Se decide partir de la hipótesis que un aumento de la PCR en un 20% en las últimas 48 horas antes del parto implica un riesgo relativo de 2.0 para infección ovular histopatológica, por lo que es necesario evaluar 98 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes embarazadas con cálculo de edad gestacional por fecha de última regla confiable o ecografía > 22 semanas.

2. Que sea atendida en el Hospital Universitario de Santander con diagnóstico de ruptura espontánea pretérmino de membranas, diagnóstico realizado por cualquiera de una de las siguientes técnicas:

- Hallazgo positivo en especuloscopia
- Prueba Amniosure[®] positiva
- Prueba de colorante positiva

3. Dilatación menor a 4 cm.
4. Feto o fetos vivos.
5. Que el parto y nacimiento sea atendido en la institución después de la semana 24 y antes de la semana 34 y 6 días y que permanezcan en la institución mínimo 48 horas antes del parto.
6. Sin evidencia clínica al ingreso de infección ovular.

Como criterios de exclusión se consideran:

1. Pacientes que no tengan indicación de manejo expectante, ya sea al ingreso o durante el seguimiento:
 - a. Estado fetal no satisfactorio o sufrimiento fetal agudo.
 - b. Desprendimiento prematuro de la placenta.
 - c. Placenta previa.
 - d. Hemorragia de II o III trimestre.
 - e. Desarrollo de trabajo de parto pretérmino y parto antes de las 48 horas de vigilancia.
 - f. Infecciones por VIH.
2. Hallazgos durante el seguimiento de proceso infeccioso en cavidad amniótica por métodos invasivos que obliguen a terminar la gestación antes de la segunda toma de PCR.
3. Pacientes en cuyos datos clínicos y de laboratorio no estén reportados por el al área de epidemiología y estadística de la institución Hospital Universitario de Santander

4.3 Recolección de la muestra

Las pacientes de la muestra se tomaron de aquellas que consultaron al servicio de urgencias de sala de partos. Los datos que necesitó esta investigación se solicitaron al área de epidemiología y estadística de la institución E.S.E. Hospital Universitario de Santander y se entregó la información de manera anonimizada en una base de datos con los datos que se le solicitó de manera puntual a dicha institución.

Se solicitó el permiso al coordinador del área de epidemiología y estadística de la E.S.E. Hospital Universitario de Santander. Dicha área hizo la búsqueda por ingresos a la institución con código diagnóstico de ingreso y egreso que tengan CIE10: O42, para ruptura prematura de membranas y usaron el instrumento de medición e hicieron entrega de la información en una base de datos anónima y de ahí se revisó quienes cumplen o no con los criterios de inclusión y exclusión y se analizó toda la información de aquellos que cumplan, desconociendo toda información personal diferente a los datos a estudiar por parte de los investigadores.

4.4 Variables a estudiar

De acuerdo con la información suministrada de manera anonimizada por parte de epidemiología y estadística, se tuvo en cuenta tres grupos de variables. El primer grupo se obtuvo de la atención clínicas de las pacientes atendidas en el servicio de urgencias de sala de partos del Hospital Universitario de Santander, el segundo las variables de laboratorios se tomaron al ingreso y posteriormente cada 24 horas hasta el momento del parto y reportados por

el servicio de laboratorio clínico y el tercero corresponde a la información brindada por el reporte del servicio de patología de las placentas.

Tabla 8.
Variables.

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio.	Valores limites
Edad	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número de años cumplidos al momento del parto	Número absoluto
Ocupación	Cualitativa, discreta, nominal.	Profesión u oficio realizado por la paciente	
Estado civil	Cualitativa, discreta, nominal.	Estado conyugal de la paciente al momento del ingreso	0. Soltera. 1. Casada. 2. Unión libre 3. Viuda 4. Divorciada
Escolaridad	Cualitativa, discreta, nominal.	Nivel académico alcanzado por el paciente	0. Ninguna. 1. Básica primaria. 2. Básica secundaria 3. Media académica 4. Universitaria
Lugar de procedencia	Cualitativa, discreta, nominal	Lugar donde actualmente reside la paciente	0. Rural. 1. Urbana.
N. Gestaciones.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de embarazos	Número absoluto
N. Partos.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de partos.	Número absoluto
N. Cesáreas.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de cesáreas.	Número absoluto
N. Abortos.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de abortos.	Número absoluto

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio.	Valores limites
N. Gemelares.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de embarazos gemelares.	Número absoluto
N Ectópicos.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de ectópicos.	Número absoluto
Nacidos vivos.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de nacidos vivos	Número absoluto
Mortinatos.	Cuantitativa, discreta, de razón.	Número total de mortinatos.	Número absoluto
Edad gestacional	Cuantitativa, continua, de razón	Tiempo de embarazo dado en semanas que se tomaran por fecha de última regla confiable o biometría fetal por ecografía.	Número absoluto
Control prenatal	Cuantitativa, continua, de razón	Número de controles prenatales (CPN) registrados en carnet de CPN	Número absoluto
Tiempo de ruptura de membranas al ingreso	Cuantitativo, continua, de razón.	Tiempo en horas desde el inicio que refiere la paciente la ruptura hasta el ingreso.	Número absoluto
Frecuencia cardíaca materna	Cuantitativa, continua, de razón	Número de latidos cardíaco durante un minuto.	Número absoluto
Temperatura axilar	Cuantitativa, continua, de razón	Grados centígrados medidos por termómetro electrónico o de mercurio a nivel axilar	Número absoluto
Sensibilidad uterina	Cualitativa, discreta, nominal.	Dolor o disconfort abdominal a la evaluación clínica.	0. Si 1. No.

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio.	Valores limites
Frecuencia cardiaca fetal	Cuantitativo, discreta, interválico	Número de latidos cardiacos fetales registrados por fonendoscopio, Doppler o monitoria fetal	Número absoluto
Características del líquido amniótico.	Cualitativa, discreta, nominal	Aspecto del líquido amniótico al momento de ser evaluado por el clínico	0. Claro. 1. Oscuro. 2. Meconiado. 3. Fétido. 4. Purulento.
Tiempo de ruptura de membranas al parto	Cuantitativo, continua, de razón.	Tiempo en horas desde el inicio que refiere la paciente la ruptura hasta el parto.	Número absoluto
Leucocitos.	Cuantitativa, discreta, interválica	Recuento de leucocitos en hemograma tomado en las últimas 24 a 48 horas.	Número absoluto
Proteína C reactiva (PCR), al ingreso 24, 48 y 72 horas	Cuantitativa, discreta, de razón	Valor de PCR en laboratorio tomado al ingreso y en las últimas 24, 48 y 72 horas antes del parto.	Número absoluto
Gram de líquido amniótico	Cualitativo, discreto, nominal.	Presencia de bacterias en líquido amniótico detectado por coloración gram de líquido amniótico	0. Negativo. 1. Positivo.
Cultivo de líquido amniótico	Cualitativo, discreto, nominal.	Crecimiento de uno o varios grupos de bacterias en medios de cultivo de líquido	0. Negativo. 1. Positivo.

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio.	Valores limites
		amniótico	
Niveles de glucosa de líquido amniótico	Cuantitativo, continuo, interválico	Valores de glucosa en miligramos sobre decilitros, en líquido amniótico	Número absoluto
Esterasa leucocitaria	Cualitativo, discreto, nominal.	Tira reactiva positiva en líquido amniótico para esterases leucocitarias.	0. Negativo. 1. Positivo.
Conteo de células blancas	Cuantitativo, discreto intervalico.	Recuento de leucocitos en líquido amniótico.	Número absoluto
Corioamnionitis Histopatológica	Cualitativo, discreto, nominal.	Hallazgos en el estudio histopatológico de las membranas amnióticas, corionicas o ambas con cambios inflamatorios e infiltrados polimorfonucleares y su clasificación según su severidad	1. Si. 2. No
Funisitis	Cualitativo, discreto, nominal	Hallazgos en el estudio histopatológico del cordón umbilical, con infiltrados polimorfonucleares en la gelatina de Warthon	0. Si 1. No

4.5 Análisis estadístico

Se hizo una descripción para cada variable nominal u ordinal por medio de proporciones (porcentajes), las discretas o continuas por medio de media y desviación estándar si tienen distribución normal o mediana y recorrido intercuartil (RIQ) si no lo es. Las observaciones se estratificaron en base a la presencia o ausencia de HCA. Las diferencias se evaluaron con las pruebas estadísticas chi cuadrado, t de student o de Kolgomorov-Smirnoff dependiendo de la naturaleza de cada variable y la distribución de las continuas o discretas; se consideraron significativo si $\alpha < 0,05$.

El cambio de los niveles de PCR desde el ingreso a cada 24 horas se hizo de cuatro maneras: cambio absoluto, cambio relativo o incremento por arriba de 10 ó 20 mg/L. Los cambios absoluto y relativo se analizaron entre el valor de ingreso y las muestras a las 24, 48 y 72 horas antes del parto, inicialmente como $t_{72} - t_0$, luego como $t_{72} - t_{48}$ y $t_{48} - t_{24}$, estableciendo las diferencias según la prueba paramétrica o no paramétrica que sea pertinente; en segundo lugar, se intentó realizar curva ROC para establecer si estas medidas discriminan entre CAH y no CAH pero los resultados no permitieron establecer el mejor punto de corte para ambos tipos de valores. Finalmente, se hizo análisis de la variación global con modelos de regresión lineal múltiple, ANOVA o ANCOVA, según fuese necesario dado que visto en conjunto es un fenómeno de mediciones repetidas. Para evaluar el incremento por arriba de 10 ó 20 mg/L, se estimó la proporción de pacientes que a las 24, 48 y 72 horas superen uno u otro de estos umbrales; las diferencias entre los dos grupos se evaluarán por medio de chi cuadrado.

En caso que se encuentren puntos de corte relevantes, ya sea con la estrategia de análisis de cambio absoluto o relativo o de superar uno u otro umbral, se estimaron los indicadores de

rendimientos con sus intervalos de confianza del 95%: sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivos, razones de verosimilitud y concordancia más allá del azar.

4.6 Resultados e impacto de la investigación.

Los resultados intentaron resolver la duda si el uso pertinente de la PCR como valor único o su variación en el tiempo son útiles en el diagnóstico de infección ovular y tendrá un impacto costo beneficio en la necesidad o no de solicitarlo.

Durante la búsqueda sistemática no se encontró literatura o precedente de estudios similares al que se está realizando, lo cual resulta innovador y despierta a que se realicen estudios iguales o parecidos, para comprobar o descartar la hipótesis.

4.7 Factibilidad.

La investigación es viable y factible, puesto que cuenta con la disponibilidad de los recursos necesarios para alcanzar los objetivos trazados por el investigador, así:

- Factibilidad humana u operacional: Se cuenta con el recurso humano idóneo y capacitado para la realización del presente proyecto de investigación, además del apoyo del personal que labora en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y los tutores de la universidad quienes son los orientadores en el proceso.

- Factibilidad técnica o tecnológica: Se cuenta con la disponibilidad de métodos, procedimientos y herramientas técnicas para llevar a cabo la realización del proyecto.

- Factibilidad legal: Este proyecto de investigación está sujeto a lineamientos y normas vigentes de ética de investigación.

- Factibilidad de tiempo: Se cuenta con la disponibilidad de tiempo por parte del investigador y sus colaboradores (tutores) para lo planeado y llevar a cabo la investigación.

- Factibilidad económica: el investigador cuenta con el recurso económico necesario para llevar la inversión, definido en presupuesto, para lo que se necesite en este proyecto.

- Factibilidad institucional: Será el primer soporte institucional en correlación al tema de investigación a llevarse a cabo en esta de investigación.

4.8 Aspectos éticos

Este estudio de investigación es regido bajo principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) de la Asociación Médica Mundial y el informe de Belmont, donde se establece el principio de privacidad de la persona que participa en la investigación y confidencialidad de su información personal, además del respeto a los derechos. Se garantizo el anonimato, la privacidad y la total confidencialidad de la información personal, según lo establece el decreto 1377 de 2013, el cual reglamenta la ley 1581 del 2012 del congreso de la república, así como la resolución de rectoría de la UIS No. 1227 del 22 de agosto de 2013. Los principios éticos a nivel nacional se basan en la resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud. Para esto se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Respeto y autonomía: La participación en el estudio no requirió autorización de las pacientes, la información se basó en datos que la institución entregó de manera anonimizada en una base de datos con los datos que se le solicitaron de manera puntual de atención clínica y de laboratorios, así como reportes de patología, no se expuso a ningún paciente a terapéutica diferente a la establecida en el manejo de pacientes de la institución.

- Beneficencia / No maleficencia: Esta investigación se clasifica como “investigación sin riesgo”, según el numeral b el artículo 11, de la Resolución 008430 de octubre de 1993 del

Ministerio de Salud de la República de Colombia. Los investigadores que hacen parte del estudio son idóneos para hacerlo garantizando el bienestar de los participantes.

Es posible que en el momento de la realización del estudio (antes o durante la atención por el especialista de la paciente, o después de la lectura de patología), revele proceso infeccioso en la placenta u otra patología que requiera manejo. En este caso primará la atención del menor y se notificó al servicio de neonatología y a la paciente.

- Justicia: El estudio se realizó a todas las pacientes que ingresen con ruptura prematura de membranas pretérmino y que terminaron su gestación antes de la semana 34 y 6 días y después de semana 22. Y no se realizó discriminación por razones de raza o creencias religiosas. Ninguno de los participantes en el estudio recibió beneficios económicos, sociales, o laborales como pago por su participación.

- Confidencialidad. Solamente los investigadores tenían acceso a la información obtenida. En la publicación de los resultados no se utilizaron nombres ni cualquier otro dato que pueda identificar personalmente a cualquier participante.

La recolección de los datos fue realizada por los investigadores, como personas idóneas del área de salud. Proceso en el que no se atentó contra la integridad de la madre o el menor.

4.9 Tratamiento de datos

Ley 1581 de 2012 Protección de datos personales:

- Autorización, tratamiento que se le dio a los datos: En todos los casos se mantuvo la reserva de la identidad de las pacientes, para respetar la ley aquí citada que se refiere al habeas

data. Para tal efecto se tabularon los datos en una base anónima entregada directamente por epidemiología y estadística de la E.S.E. Hospital Universitario de Santander.

- Principios: confidencialidad, seguridad, acceso y circulación restringida, transparencia, veracidad y calidad, libertad, finalidad y legalidad.

Resolución 08430 de 1993 Ministerio de salud. Este protocolo y su ejecución son vigilados por los profesores, aceptados por los comités de ética de la UIS (CEINCI), del HUS, donde se llevará a cabo dicho proyecto.

4.10 Investigadores

Este trabajo de investigación es propuesto por Alfonso González Roballo, Residente de Ginecología y Obstetricia de último año de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el doctor Alexander González Galvis, Profesor cátedra de la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander

Alfonso González Roballo, hace parte del grupo de investigación GINO, adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. Dentro del estudio fue el encargado de la dirección y conducción general además del análisis de los datos obtenidos de una base de datos anónima entregada por la E.S.E. Hospital Universitario de Santander y la generación de los informes.

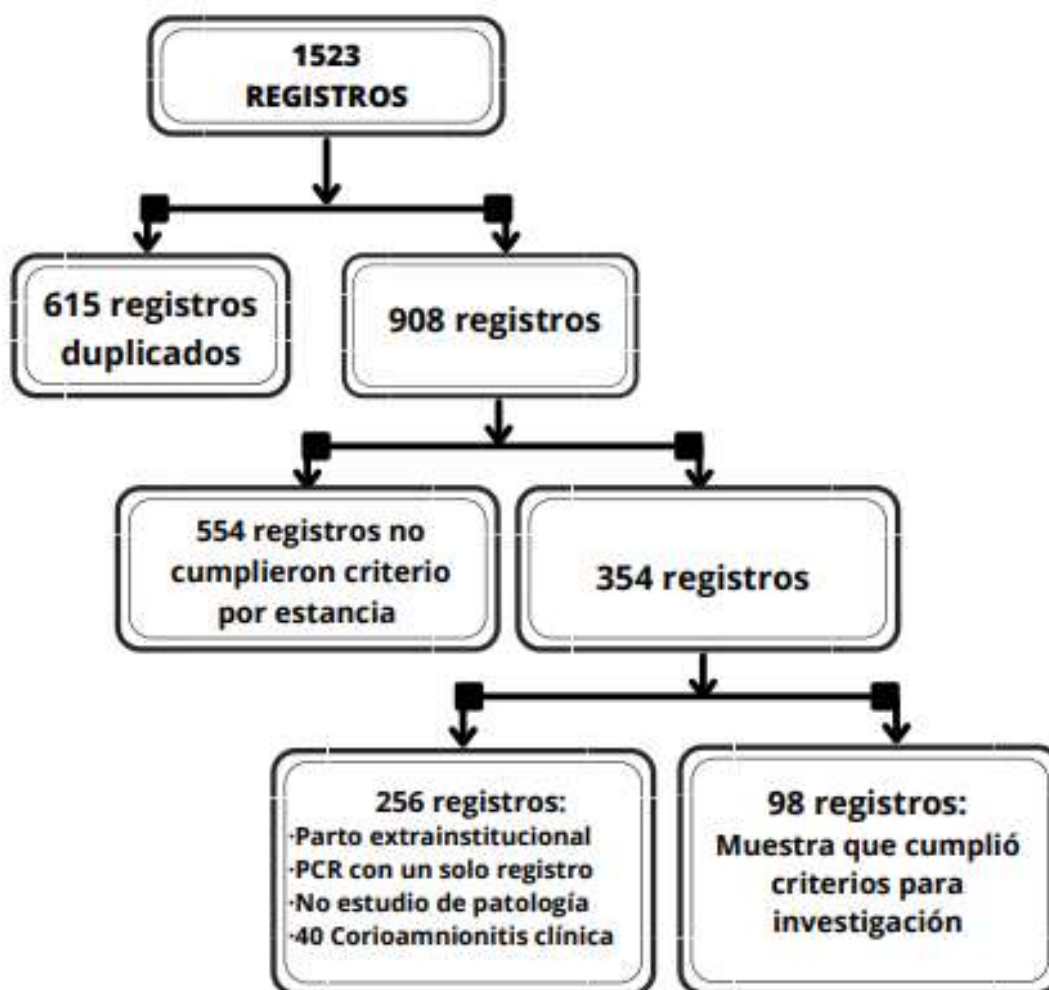
El doctor Alexander González Galvis es especialista en Ginecología y Obstetricia y es el tutor del proyecto, coordinó todo lo referente a la obtención de la información y al control de calidad de dicha información.

5. Resultados

Entre enero de 2013 y junio de 2021, se registraron con el código diagnóstico CIE 10: O42 (ruptura prematura de las membranas) 1523 ingresos al HUS. Se estudiaron 98 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). 40 pacientes desarrollaron corioamnionitis clínica y se terminó la gestación por esta causa.

Figura 1.

Diagrama de recolección de las pacientes.



En la tabla 1, se aprecian las características sociodemográficas de las pacientes estudiadas. La edad promedio fue de 27 (DE 7) años, siendo el grupo más frecuente el de 20-25 años con un 33,7% de las madres. La procedencia de las pacientes en su mayoría (63,3%) fue urbana, la ocupación preponderante fue ser ama de casa que vive en unión libre; y 40,8% con nivel académico hasta media académica.

Tabla 9.

Variables sociodemográficas maternas (N=98 pacientes).

VARIABLE		N	%
edad materna (años)	≤ 19 años	17	17,3
	20 a 25	33	33,7
	26 a 30	17	17,4
	31 a 35	15	15,3
	≥ 36 años	16	16,3
Ocupación	Ama de casa	75	76,5
	Trabajo remunerado	11	11,2
	Estudiante	8	8,2
	Cesante	2	2,0
	Habitante de calle	2	2,0
Estado civil	Soltera	22	22,4
	Casada	16	16,3
	Unión libre	60	61,2
Escolaridad	Ninguna	2	2,0
	Básica primaria	18	18,4
	Básica secundaria	34	34,7

	VARIABLE	N	%
Procedencia	Medía académica	40	40,8
	Universitaria	4	4,1
	Rural	36	36,7
	Urbana	62	63,3

La mayoría de pacientes fue múltipara (55,1%), con una mediana de 2 gestaciones (RIQ 1 a 3) Tabla 2. La edad gestacional al momento de la RPM iba desde 23,0 semanas hasta 34,6 semanas (mediana 30,5 semanas, RIQ 27,0 a 32,2 semanas); el grupo más frecuente estuvo entre 27,0 a 31,0 semanas (48,0%). Los controles prenatales (CPN) de las pacientes tenían una mediana de 3 CPN (RIQ: 2 a 5 CPN). El tiempo de RPM hasta la consulta tenía una mediana de 9,8 horas (RIQ: 5,0 a 21,0 horas) y la mediana de tiempo hasta el parto fue de 89,5 horas (RIQ: 65,5 a 158,0 horas).

Tabla 10.

Características clínicas de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino (N=98 pacientes).

Variable	Rango
Paridad	
Mediana (RIQ)	2 (1 a 3) 1 a 7
Nulíparas n(%)	33 (33,7%)
Múltiparas (1-4) n(%)	54 (55,1%)
Gran múltipara (>4) n(%)	11 (11,2%)
Número de CPN	
Mediana (RIQ)	3 (2 a 5) 0 a 9

Variable	Rango	
Edad gestacional en Semana		
Mediana (RIQ)	30,5 (27,0 a 32,2)	23,0 a 34,6
23 a 26 semanas n(%)	23 (23,8%)	
27 a 31 semanas n(%)	47 (48,0%)	
32 a 34,6 semanas n(%)	28 (28,6%)	
Tiempo de RPM al ingreso (horas)		
Mediana (RIQ)	9,8 (5,0 a 21,0)	0,5 a 552,0
Tiempo de RPM al parto (horas)		
Mediana (RIQ)	89,5 (65,5 a 158,0)	48,0 a 871,0

Las variables de Gibbs, son criterios clínicos para diagnóstico de corioamnionitis clínica. La mediana de la temperatura materna fue 36,5°C, (RIQ: de 36,0 a 36,7°C), no hubo registro de fiebre (temperatura máxima de 37,7°C); ninguna paciente presento sensibilidad uterina y solo 1 (1,0%) presento salida de líquido purulento. La frecuencia cardiaca (FC) materna osciló entre 60 a 117 Lpm, con una mediana de 85 Lpm (RIQ de 60 a 117 Lpm), mientras que la FC fetal mínima y máxima fue de 115 y 170 Lpm, respectivamente, con una mediana de 145 Lpm (RIQ de 140 a 150 Lpm). El recuento leucocitario tenía una mediana: $13,5 \times 10^3$ cel/mL (RIQ: 10,6 a $16,4 \times 10^3$) (Tabla 3). Cabe resaltar que ninguna paciente debía cumplir los criterios de Gibbs (criterio de exclusión).

Tabla 11.

Variables de Gibbs en las gestantes con ruptura prematura de membranas (N=98 pacientes).

Variable	Rango.
Temperatura materna	

Mediana (RIQ)	36,5°C (36,0°C a 36,7 °C)	36,0°C a 37,7°C
Sensibilidad uterina n(%)	0 (-)	
FC materna (Lpm)		
Mediana (RIQ)	85 (78 a 95)	60 a 117
FC Fetal (Lpm)		
Mediana (RIQ)	145 (140 a 150)	115 a 170
Líquido amniótico purulento		
n (%)	1 (1,0%)	0
Leucocitos (cel/mL)(x10 ³)		
Mediana	13,5 (10,6 a 16,4)	4,1 a 40,1

La proteína C reactiva (PCR) al ingreso a la institución tuvo una mediana de 6,5 mg/dL (RIQ de 3,4 a 11,4 mg/dL). La mediana de PCR 72 horas antes del parto fue de 5,9 mg/dL (RIQ: de 2,9 a 10,5 mg/dL). Los resultados de la PCR 48 horas antes del parto iban de 0,3 hasta 97 mg/dL, con una mediana de 5,7 mg/dL (RIQ de 3,3 a 10,1 mg/dL); finalmente, la PCR medida 24 horas antes del parto tenía valores que oscilan de 0,3 a 92,7 mg/dL, con una mediana de 4,8 mg/dL (RIQ de 2,3 a 10,0 mg/dL) (Tabla 4).

Tabla 12.

Valores de PCR.

Variable (mediana e RIQ)	Rango	
PCR al ingreso (mg/L)	6,5 (3,4 a 11,4)	0,3 a 49,7
PCR 72 horas antes del parto (mg/L)	5,9 (2,9 a 10,5)	0,3 a 49,0
PCR 48 horas antes del parto (mg/L)	5,7 (3,3 a 10,1)	0,3 a 97,0
PCR 24 horas antes del parto (mg/L)	4,8 (2,3 a 10,0)	0,3 a 92,7

A 21 pacientes (21,4%), se les realizó estudios invasivos de líquido amniótico, el reporte de Gram y cultivo de líquido amniótico en todas las pacientes fue negativo. La glucosa en líquido amniótico tuvo una mediana de 22,1 mg/dL (RIQ de 15,7 a 25,6 mg/dL). El conteo de células blancas en líquido amniótico tenía una mediana de 52 células/mm³ (RIQ de 1 hasta 260 células/mm³) (Tabla 5).

Tabla 13.

Variables de líquido amniótico

Variable (mediana e RIQ)	Rango	
Glucosa en líquido amniótico (mg/dL)	22,1 (15,7 a 25,6)	0,7 a 170,0
Leucocitos en líquido amniótico	52 (1 a 260)	0 a 36.519

Se encontró infección de membranas ovulares histológica en 50 de las 98 pacientes (prevalencia: 51,0%); dentro de estas 19 presentaban funisitis, es decir, el 38,0% de las que tenían infección ovular histopatológica. Al comparar las variables sociodemográficas (edad, ocupación, estado civil, escolaridad y procedencia.) no hubo diferencias estadísticas entre las pacientes con corioamnionitis histológica y las que no la presentaron (Tabla 6).

Tabla 14.

Características sociodemográficas (N=98 pacientes).

Características.	Sin corioamnionitis (n=48)	Corioamnionitis histológica (n=50)	Valor de p
Mediana de edad materna (años) – RIQ	25 (22 a 34)	25 (21 a 32)	0,386

Características.	Sin corioamnionitis (n=48)	Corioamnionitis histológica (n=50)	Valor de p
Ocupación n (%)			0,460
<i>Ama de casa</i>	37 (77,1%)	38 (76,0%)	
<i>Trabajo remunerado</i>	4 (8,3%)	7 (14,6%)	
<i>Estudiante</i>	4 (8,3%)	4 (8,0%)	
<i>Cesante</i>	1 (2,1%)	1 (2,0%)	
<i>Habitante de calle</i>	2 (4,2%)	0 (-)	
Estado civil n (%)			0,166
<i>Soltera</i>	12 (25,0%)	10 (20,0%)	
<i>Casada</i>	11 (23,0%)	5 (10,0%)	
<i>Unión libre</i>	25 (52,1%)	35 (70,0%)	
Escolaridad			0,791
<i>Ninguna</i>	1 (2,1%)	1 (2,0%)	
<i>Básica primaria</i>	8 (16,7%)	10 (20,0%)	
<i>Básica secundaria</i>	16 (33,3%)	18 (36,0%)	
<i>Medía académica</i>	22 (45,8%)	18 (36,0%)	
<i>Universitaria</i>	1 (2,1%)	3 (6,0%)	
Procedencia rural	16 (33,3%)	20 (40,0%)	0,494

En la tabla 7, se aprecian las características clínicas entre las pacientes con y sin infección ovular. se espera que las pacientes con infección de membranas ovulares sean de menor edad gestacional, pero no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,171$; chi-cuadrado) entre la edad gestacional de las embarazadas con corioamnionitis histológica (29,4 semanas; RIQ 27,0 a 31,3) y aquellas sin corioamnionitis histológica (31,0 semanas; RIQ: 28,2 a 32,6). La mayoría de pacientes fue multípara (55,1%); no se observó diferencia estadística significativa

($p=0,529$; chi-cuadrado) entre la paridad con corioamnionitis y sin corioamnionitis histológica. Tampoco hubo diferencias estadísticas en cuanto a número de CPN, la latencia en horas desde la RPM al ingreso a urgencias, ni al parto.

Tabla 15.

Características clínicas (N=98 pacientes).

Variable	Sin corioamnionitis (n=48)	Corioamnionitis histológica (n=50)	Valor de p
Paridad			
Mediana (RIQ)	2 (1 a 3)	2 (1 a 4)	0,529
Nulíparas n (%)	18 (37,5%)	15 (30,0%)	
Múltiparas (1-4) n (%)	27 (56,2%)	27 (54,0%)	
Gran múltipara (>4) n (%)	3 (6,2%)	8 (16,0%)	
Número de CPN*	3 (2 a 4)	4 (2 a 5)	0,378
Edad gestacional, semana*	31,0 (28,2 a 32,6)	29,4 (27,0 a 31,3)	0,171
Horas de RPM al ingreso*	8,8 (5,3 a 24,0)	10,0 (5,0 a 20,5)	0,725
Horas de RPM al parto*	95,3 (65,3 a 178,3)	89,0 (67,0 a 146,0)	0,419

*Mediana y RIQ

La tabla 8, muestra un comparativo entre las variables de Gibbs en las pacientes con y sin corioamnionitis histológica, ninguna paciente tuvo fiebre, no hubo diferencias estadísticas en los valores de temperatura, entre las pacientes ($p=0,291$; chi-cuadrado). Ninguna paciente presentó sensibilidad uterina en ninguno de los grupos y solo una paciente (2,0%) presentó salida de líquido purulento en el grupo de corioamnionitis histológica sin diferencia estadística. Tampoco, hubo diferencia estadística en la frecuencia cardíaca materna y fetal entre los dos grupos. Se

observó diferencia significativa ($p=0,009$; chi-cuadrado) entre el recuento leucocitario de las pacientes con corioamnionitis histológica ($14,2 \times 10^3$ cel/mL; RIQ: 10,8 a 18,7) y sin corioamnionitis histológica ($12,3 \times 10^3$ cel/mL; RIQ: 10,6 a 15,1).

Tabla 16.

Variables de Gibbs

Variable	Sin corioamnionitis n= 48	Corioamnionitis histológica n= 50	Valor de p
Temperatura materna*	36,5°C (36,0°C a 36,6°C)	36,5°C (36,0°C a 36,7°C)	0,291
Sensibilidad uterina n(%)	0 (-)	0 (-)	
FC materna (Lpm) *	85 (78 a 93)	85,5 (80 a 95)	0,456
FC Fetal (Lpm) *	145 (140 a 150)	145 (138 a 151)	0,864
Líquido amniótico purulento n(%)	0 (-)	1 (2,0%)	0,720
Leucocitos (cel/mL)($\times 10^3$) *	12,3 (10,6 a 15,0)	14,2 (10,8 a 18,7)	0,009

*Mediana y RIQ

Se evaluó la proteína C reactiva (PCR), como valores absolutos al ingreso, 72, 48 y 24 horas antes del parto, y se comparó dichos valores entre las pacientes que presentaron infección de membranas ovulares contra las que no la presentaban. En la Figura 2a, se aprecia los valores de la PCR (mg/dL) al ingreso y su comparación con las horas de RPM al ingreso. Seguido, en la Figura 2b, la variable se usó con el logaritmo de PCR al ingreso (Log PCR) para un análisis gaussiano y así se evaluó su comportamiento según las horas de RPM al ingreso. Por último, al comparar los valores de PCR al ingreso entre las pacientes con y sin corioamnionitis, no hubo

diferencias estadísticas entre los valores absolutos de PCR al ingreso y el tiempo de RPM al ingreso (Figura 3 y 4).

Figura 2. A) PCR vs tiempo RPM al ingreso; b) LogPCR vs tiempo RPM ingreso.

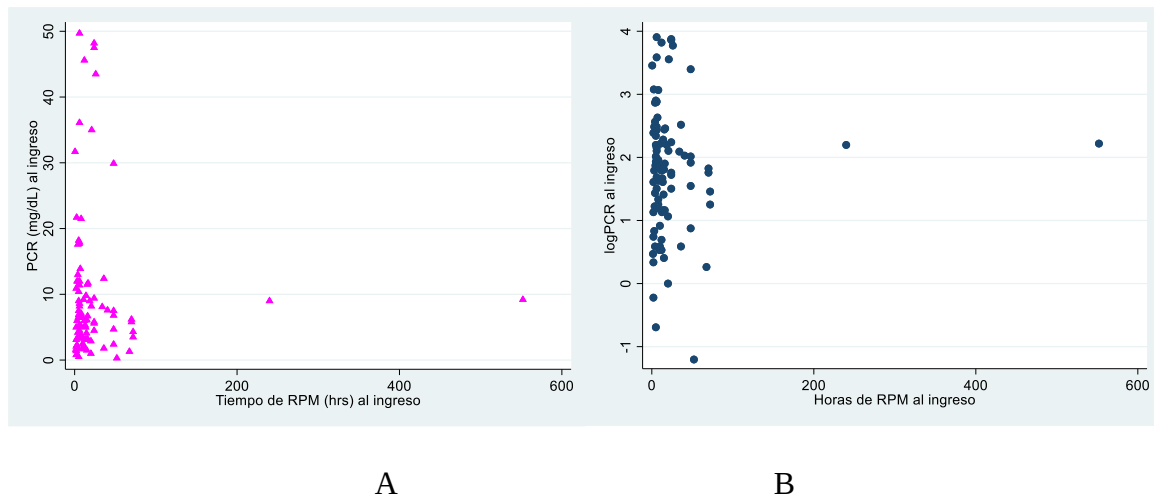


Figura 3. PCR vs tiempo RPM al ingreso, con y sin corioamnionitis

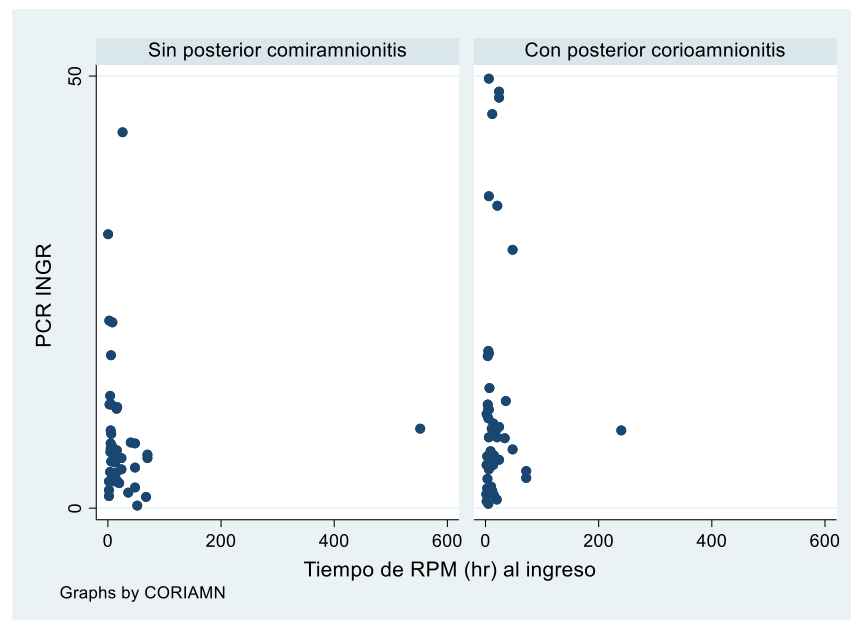
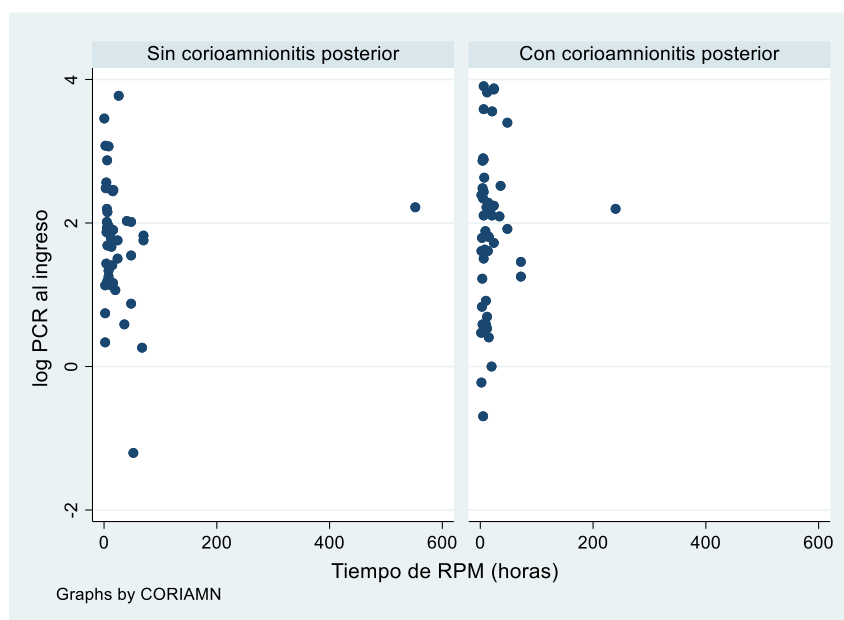


Figura 4. LogPCR vs tiempo RPM al ingreso, con y sin corioamnionitis



El valor de PCR al ingreso tenía una mediana de 7,5 mg/dL (3,4 a 12,0 mg/dL) en las pacientes con corioamnionitis y una mediana de 6,4 mg/dL (3,4 a 8,8 mg/dL) en las pacientes sin corioamnionitis; no se observó diferencia significativa ($p=0,369$) en el valor al ingreso de proteína C-reactiva entre las pacientes que sí o no desarrollaron corioamnionitis histológica. La PCR medida a las 72, 48 y 24 horas antes del parto, tampoco mostró diferencias estadísticas entre las que presentaron o no infección ovular histopatológica; en la población de pacientes con diagnóstico de RPM pretérmino con manejo expectante (Tabla 9).

Tabla 16.

Valores de PCR (Ingreso, -72, -48, -24 horas antes del parto)

Variable	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis histológica	Valor de p
PCR ingreso*	6,4 (3,4 a 8,8)	7,5 (3,4 a 12,0)	0,369

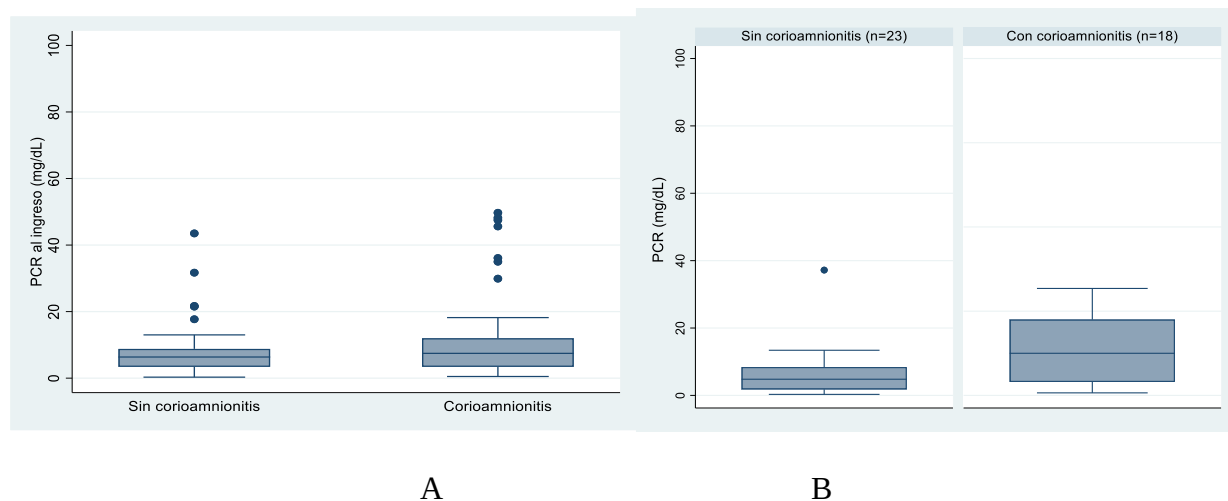
Variable	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis histológica	Valor de p
PCR -72 Hrs al parto*	4,8 (1,8 a 8,4)	5,0 (1,6 a 9,0)	0,895
PCR -48 Hrs al parto*	4,6 (3,3 a 8,6)	6,0 (3,9 a 12,1)	0,094
PCR -24 Hrs al parto*	4,6 (2,8 a 7,7)	5,6 (2,2 a 14,3)	0,145

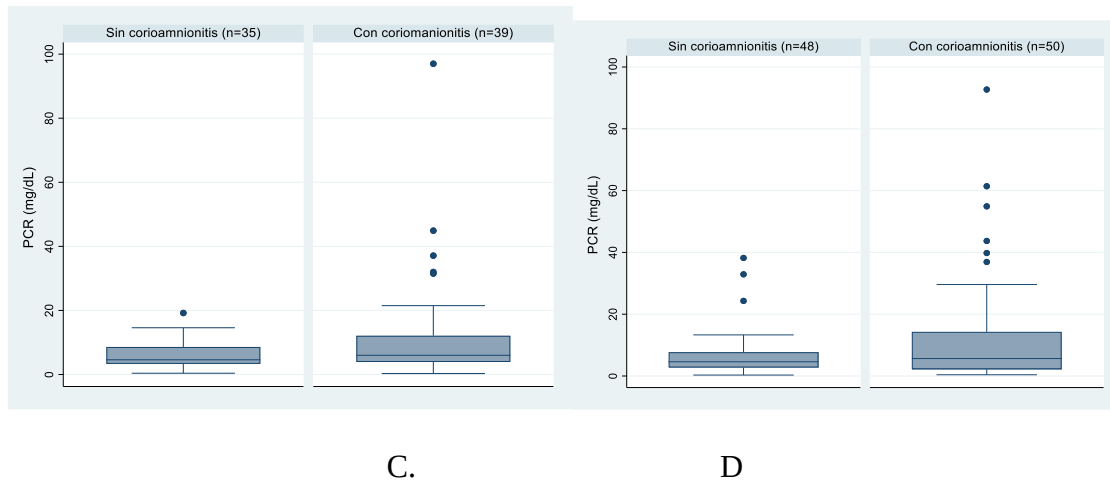
*Mediana y RIQ

En la Figura 5, a partir de gráficos de cajas, se aprecian los valores de PCR en los intervalos descritos anteriormente. En ellos, se puede observar cómo se agrupan y dispersan los datos al comparar los valores con la presencia o no de corioamnionitis histológica, ante lo cual no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Figura 5.

Valores de PCR con y sin corioamnionitis. a) PCR al ingreso. b) PCR-72 hrs al parto, c) PCR -48 hrs al parto, y d) PCR -24 hrs al parto.





El delta de PCR, es una variable aritmética que intenta describir el cambio relativo de la PCR a través del tiempo, que mide la diferencia entre la PCR de ingreso y las PCR tomada 72 ó 48 ó 24 horas antes del parto o entre ellas mismas y la dividimos sobre el tiempo en horas que transcurrió desde la hospitalización hasta el momento de la toma de PCR o el tiempo entre ellas mismas, y analizamos el comportamiento de estos valores entre las pacientes con y sin corioamnionitis histológica y se ajustó por el tiempo de RPM al momento de la toma y el tiempo de RPM al ingreso.

En la tabla 10 se muestra el modelo de regresión quantílica, indica que no hay relación entre la presencia de corioamnionitis y el delta de PCR, aún después de ajustar por las medidas repetidas que representa un pacientes en la que se evaluó más de un intervalo, el tiempo de RPM al momento de la consulta, y el tiempo de RPM que llevaba las pacientes al momento de la primera toma de comparación; así, hay un cambio por hora de los valores de PCR de 0.027 mg/hr entre las pacientes con corioamnionitis, pero este valor no es significativo ya que su IC95% oscila entre -0.005 y 0.059 mg/hr ($p=0.100$).

Tabla 17.
Análisis multivariado Delta de PCR

Variable.	Delta de PCR	IC	Valor de p
Corioamnionitis	0.027	-0.005 a 0.059	0.100
Caso	-0.0004	-0.0008 a 0.0001	0.159
Tiempo RPM al ingreso	0.0002	-0.0005 a 0.001	0.671
Tiempo RPM al momento de la toma de PCR	0.0002	0 a .0003	0.042

6. Discusión

El diagnóstico temprano y la predicción de infección de membranas ovulares en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino tiene un predominante valor clínico, debido a que se logra prevenir complicaciones maternas y fetales. Hasta el momento no hay un método no invasivo que sea contundente en el diagnóstico de la infección de membranas ovulares, además los estudios actuales son controversiales, especialmente en el grupo de pacientes con RPM pretérmino que se decide manejo conservador^{70, 71}.

La hipótesis de este estudio fue evaluar si el uso de la PCR, como valor único o delta, es útil en el diagnóstico de infección ovular. Se investigó el valor de la proteína C reactiva (PCR) como valor único al ingreso y en un lapso de 72, 48 y 24 horas antes del parto y su variación en el tiempo (delta de PCR) con el fin de predecir corioamnionitis histológica en pacientes con RPM pretérmino en manejo expectante. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en los valores absolutos de PCR y su variación en el tiempo (delta de PCR) entre las pacientes con y sin corioamnionitis histológica después de ajustar por variables confusas.

La fortaleza del presente estudio radica en su carácter innovador, ya que durante la búsqueda sistemática de información no se encontró literatura o precedente de estudios donde se evalué la variación de la PCR respecto al tiempo (delta de PCR). Esto permite abrir una discusión académica en la que se realicen estudios iguales o parecidos para profundizar en el tema. Además, esta investigación intenta descubrir el valor diagnóstico de un método no invasivo, de bajo costo y de uso rutinario en las instituciones de salud.

El estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel de complejidad (institución pública más grande del nororiente colombiano) sitio de remisión frecuente y con manejo de pacientes

con ruptura prematura de membranas pretérmino. El tiempo de análisis fue de ocho años y medio, desde enero de 2013 hasta junio de 2021, durante este periodo se estudiaron todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, llegando a una muestra final de 98 pacientes, un número representativo si se considera que el tamaño de la muestra es superior a otros estudios parecidos a este (tabla 11), lo que le da un peso al estudio para darle relevancia a sus resultados. El estudio se puede ver no como una base autónoma para inferencia y acción, sino como un aporte a la literatura.

Tabla 18.

Número de participantes en los diferentes estudios.

Estudio (referencia)	Número de participantes	Prueba índice	Estándar de referencia.
Wiwanitkit et al 2005 (32)	466*	PCR	Corioamnionitis histológica.
Nowak et al 2007 (33)	80	PCR	Corioamnionitis histológica.
Sereepapong W et al 2001 (34)	126	PCR	Corioamnionitis histológica.
Kim et al 2016 (35)	181	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis
Stepan et al 2016 (36)	427	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis
Popowski et al 2011 (37)	297*	PCR	Corioamnionitis histológica.
Perrone et al 2012 (38)	66	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis
Le Ray et al 2015 (41)	121	PCR	Corioamnionitis histológica
Amirabi et al 2012 (42)	71	PCR	Corioamnionitis histológica
Oludag et al 2014 (45)	32	PCR	Corioamnionitis histológica.
Thornburg et al 2016 (43)	48	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis
Asadi et al 2019 (69)	75	PCR	Corioamnionitis histológica
Park et al 2019 (70)	82	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis

Estudio (referencia)	Número de participantes	Prueba índice	Estándar de referencia.
Etyang et al. 2020 (71)	1717*	PCR	Corioamnionitis histológica y funisitis

*Revisión sistemática y/o metaanálisis

Ahora bien, las limitaciones de este estudio están sujetas a la naturaleza del mismo, puesto que es un estudio retrospectivo y el análisis es dado por historias clínicas, pruebas de laboratorio y patología; sin evaluar prospectivamente el paciente. Se evaluaron valores de proteína C reactiva al ingreso y a las 72, 48 y 24 horas antes del parto, pero no se evaluaron valores previos a las 72 horas o cada 24 horas desde el ingreso. La selección de las pacientes dependió de la base de datos con código diagnóstico CIE 10 aportada por epidemiología de la institución. La selección se dio independiente del hallazgo de corioamnionitis histológica y no influyó en la recolección de los datos.

La prevalencia de corioamnionitis histológica fue de un 51% comparable con los estudios previos (8,5 a 68,0%) como los de Wiwanitkit³², kim³⁵, Stepan³⁶, Popowski³⁷, y Le Ray⁴¹, con una amplia variabilidad diagnóstica en la infección histológica de membranas ovulares. La media de la edad de las gestantes en el estudio fue de 27 años, similar a las edades reportadas por otros autores que varían entre 24 y 30 años^{32,33,34,35,37,41}. La mediana de la edad gestacional de las pacientes estudiadas fue de 30,5 semanas (RIQ 27,0 a 32,2 semanas), siendo más frecuente el grupo de 27 a 31 semanas, similar a lo reportado por la mayoría de autores^{32,36,37,41}.

La única variable que tuvo una diferencia estadística significativa en nuestro estudio fue el recuento de leucocitos en sangre, al evaluar estudios comparativos encontramos que hay heterogeneidad en los estudios y variación muy amplia en los valores de punto de corte para el recuento de leucocitos con sensibilidad que varía de 16 a 39 % con valor predictivo positivo

entre el 84 al 89 % (Doty, Morgen et al³⁰). Además, la leucocitosis materna se encuentra con frecuencia en ausencia de infección manifiesta, por ejemplo, uso de corticoides antenatales y el trabajo de parto en sí mismo^{30,33,34}.

A la fecha no hay evidencia contundente que apoye el uso de marcadores séricos de respuesta inflamatoria en el diagnóstico de infección ovular, su uso es controversial dada la heterogeneidad en los resultados. Para nuestro estudio se identificó que los valores absolutos de PCR tomados al ingreso y a las 72, 48 y 24 horas antes del parto no son útiles para el diagnóstico de infección ovular histológica. Por otro lado, la variación en el tiempo de la PCR (Delta de PCR), tampoco mostró asociación significativa entre el nivel de PCR/tiempo y la corioamnionitis histológica. Al comparar con estudios que evalúan valores puntuales de PCR hay algunos que tampoco encontraron utilidad en los niveles PCR^{32,34,36,41,42} y en contraposición estudios que sí encontraron diferencias estadísticas^{35, 37, 38, 45}. Dichos estudios son heterogéneos en sus resultados, con una alta tasa de falsos positivos y negativos, con valores de sensibilidad y especificidad muy variables de 27 a 88% y de 47 a 96% respectivamente; lo cual evidencia que los niveles puntuales de proteína C-reactiva no tienen una buena predicción en la detección de corioamnionitis histológica.

Debido a la falta de evidencia que lo confirme y debido a que se necesita poblaciones superiores, se recomienda realizar investigaciones que analicen los estudios existentes en un comparativo, tipo revisión sistemática o metaanálisis. Por el momento no recomendamos el uso rutinario de la PCR (puntual, ni delta de PCR) en el diagnóstico de infección de membranas ovulares histológico en pacientes con ruptura pretérmino de membranas que se decide manejo conservador.

7. Conclusiones

Para concluir, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores absolutos de PCR y el delta de PCR entre las pacientes con y sin corioamnionitis histológica después de ajustar por variables confusoras. Por otro lado, a la fecha no hay evidencia contundente que apoye el uso de marcadores séricos de respuesta inflamatoria en el diagnóstico de infección ovular, su uso es controversial dada la heterogeneidad en los resultados. Asimismo, en este estudio se identificó que los valores absolutos de PCR tomados al ingreso y a las 72, 48 y 24 horas antes del parto no son útiles para el diagnóstico de infección ovular histológica. Por último, la variación en el tiempo de la PCR (Delta de PCR), tampoco mostró asociación significativa entre el nivel de PCR/tiempo y la corioamnionitis histológica.

8. Recomendaciones

Debido a la falta de evidencia que lo confirme y debido a que se necesita poblaciones superiores, se recomienda realizar investigaciones que analicen los estudios existentes en un comparativo, tipo revisión sistemática o metaanálisis. Por el momento no recomendamos el uso rutinario de la PCR (puntual, ni delta de PCR) en el diagnóstico de infección de membranas ovulares histológico en pacientes con ruptura pretérmino de membranas que se decide manejo conservador. Por último, se deja este documento como innovación e incentivo a que sigan las investigaciones del tema tratado por parte de la institución que enriquezca la literatura académica ya que no hay soporte, a lo que este quedaría como guía de apoyo.

Referencias bibliográficas

1. Cdc.gov[Internet]. Atlanta 2010, [actualizado noviembre de 2011, citado 6 marzo de 2017]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_02.pdf.
2. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9(6):459-470.
3. Moroz LA; Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and biologic pathways of spontaneous preterm birth. *Am J obstet Gynecol.* 2014; 210(6):555.e1-555.e5.
4. Czik, M.J. et al. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011; 17(9):1304–1311.
5. Yoon, Romero R, Bo Hyun, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(5):1130–1136.
6. Gibbs RS et al. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988; 72(6):823–828.
7. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36(4):795–808
8. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995; 22(2):281–342.
9. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4):1092–1095.

10. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio. Guías No. 11-15 ISBN: 978-958-57937-4-3 Bogotá. Colombia Abril de 2013
11. Malloy MH, Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. J Perinatol. 2014; 34(8):611-615.
12. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol 2015; 213(4):S29–S52.
13. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191(1):211-216.
14. Moraes Castro Mario, Cancela María José, Repetto Marizell, Gutiérrez Carmen, Fiol Verónica, Piriz Gabriela et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. Rev. bol. ped. 2008; 47(1):53-59.
15. Ortiz Javier U, Rebolledo Mario A, Alvarado Ricardo. Correlación entre corioamnionitis histológica y clínica en pacientes con ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 1999; 50(3):139-143.
16. María Olivia Koch, Martín Fidel Romano, Mariela Lucia Jara, Mariana Dolores Sciangua. Corioamnionitis. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 180 – Abril 2008.
17. Seaward Pg, Hannah ME, Myhr TL, et al. International Multicenter Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and

postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(5):1024-1029.

18. Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(3):562-568.

19. Grisell Argilagos Casasayas, Jorge Félix Arañó Piedra, et al. Factores de riesgo en la corioamnionitis. *Revistas Santiago de cuba.* 2011; 15:5-11.

20. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010; 37(2):339-354.

21. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2005; 32(3):571–600.

22. Gibbs R.S, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164(5):1317–1326.

23. Dashe J.S, Rogers B.B, McIntire D.D, et al. Epidural analgesia and intrapartum fever: placental findings. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(3):341–344.

24. Katherine T Chen, MD, MPH, Intrapartum fever, UPTODATE, Jan 07, 2016.

25. Apantaku O, Mulik V. Maternal intra-partum fever *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(1):12-15.

26. Smulian JC, Shen-Schawar S, Vintiels AM, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Gynecol Obstet.* 1999; 94(6):1000-1005.

27. Doty, Morgen et al. Correlation between clinical diagnosis of chorioamnionitis and placental histologic evidence of inflammation. *Placenta,* 36(9):A25-A26.

28. Carolina Pinzon, Alexander González. Rendimiento de los criterios de Gibbs en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Repositorio Institucional Universidad Industrial de Santander 2013-01-25T20:17:23Z <http://hdl.handle.net/123456789/10139>.
29. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005; 13(3):179-181.
30. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G. Intrauterine infections. I. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 1998; 69(8):615–622
31. Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachai S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84(1):S360–S366.
32. Kim SA, Park KH, Lee SM. Non-Invasive Prediction of Histologic Chorioamnionitis in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Yonsei Med J*. 2016; 57(2):461-468.
33. Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M. Maternal Serum C-Reactive Protein in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS ONE*. 2016; 11(3):e0150217.
34. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 7:11-26.

35. Perrone G, Anceschi MM, Capri O, Galoppi P, Pizzulo S, Buccheri M, Pascone R, Nofroni I, Brunelli R. Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74(2):95-99.
36. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG*. 2007; 114(7):796-801.
37. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of Creactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147(2):124-129.
38. Le Ray I, Mace G, Sediki M, Lirussi F, Riethmuller D, Lentz N, Ramanah R, Hoyek T, Spagnolo G, Laurent N, Goirand F, Sagot P, Bardou M. Changes in maternal blood inflammatory markers as a predictor of chorioamnionitis: a prospective multicenter study. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73(1):79–90.
39. Thornburg LL, Queenan R, Procalcitonin for prediction of chorioamnonitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(13):2056-2061.
40. Rozino D, Sananes N, Lacaux T, Youssef C, Gaudineau A, Lecointre L, Langer B. Evaluation of the interest of procalcitonin in the diagnosis of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. An observational and prospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016; 45(7):745-753.
41. Oludag T, Gode F, Caglayan E. Value of maternal procalcitonin leves for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Research*. 2014; 40(4):954-960.

42. Oh KJ, Park KH, Kim SN, et al. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta*. 2011;32(10):732-736.
43. Romero R, Yoon BH, Mazor M, 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(4):839-851.
44. Riggs JW, Blanco JD. Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection. *Semin Perinatol*. 1998; 22(4):251-259.
45. Kim KW, Romero R, Park HS, et al. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(3):292.e1-5
46. Alan Thervener, N Tita. Intraamniotic infection (chorioamnionitis). Uptodate, April 2015.
47. Queiros da Mota V, Prodhom G, Yan P, et al. Correlation between placental bacterial culture results and histological chorioamnionitis: a prospective study on 376 placentas. *Journal of Clinical Pathology*. 2013; 66(3):243-248.
48. González-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C, Gasser I, Bermejo B, Cabero L. Amniotic fluid glucose and cytokines values in the early diagnosis of amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Med*. 1999; 8(4):155-158.
49. Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS. Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(2):116-122.

50. Hasegawa I, Murakawa H, Utsumi T, Imai T, Tanaka K, Fujimori R. Significance of the glucose concentration in amniotic fluid for the prediction of chorioamnionitis in preterm labor. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1994; 46(3):235-239.
51. Dildy GA, Pearlman MD, Smith LG, Tortolero Luna G, Faro S, Cotton DB. Amniotic fluid glucose concentration: a marker for infection in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1994; 1(4):166-172.
52. Romero R, Yoon BH, Mazor M, 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(4):839-51.
53. Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 1985; 66(3):316-321.
54. Romero R, Yoon BH, et al. The diagnostic and pronostic value of amniotic fluid White blood cell count, glucose, interleukin-6 and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(4):805-816.
55. Romero R, Emamian M, Quintero R, et al. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159(1):114-119.
56. Egley CC, Katz VL, Herbert WN. Leukocyte esterase: a simple bedside test for the detection of bacterial colonization of amniotic fluid. *Am j Obstet Gynecol*. 1988; 159(1): 120-122.
57. Hoskins IA, Johnson TR, Winkel CA. Leukocyte esterase activity in human amniotic fluid for the rapid detection of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157(3):730-732.

58. Romero R, Emamian M, Wan M, et al. The value of the leukocyte esterase test in diagnosing intraamniotic infection. *Am J Perinatol*. 1988; 5(1):64-69.
59. Daniel WG, William JM. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992; 167(4)Part 1:1092-1095.
60. Carroll SG, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Amniotic fluid gram stain and leukocyte count in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diagn Ther*. 1996; 11(1):1-5.
61. Teresa Cobo, Marian Kacerovsky, Montse Palacio, Helena Hornychova, David M. Hougaard, Kristin Skogstrand & Bo Jacobsson. A prediction model of histological chorioamnionitis and funisitis in preterm prelabor rupture of membranes: analyses of multiple proteins in the amniotic fluid. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(10):1995–2001.
62. Piya Chaemsaitong, Roberto Romero, Steven J. Korzeniewski, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(3):360–367.
63. Roberto Romero, Nicholas Kadar, Jezid Miranda et al. The diagnostic performance of the Mass Restricted (MR) score in the identification of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation is not superior to amniotic fluid interleukin-6. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(8):757–769.

64. Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK, et al. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(3):292e1–5.
65. Pettker M BI, Magloire L, Sfakianaki A, Hamar B, and Buhimschi, C. Value of Placental Microbial Evaluation in Diagnosing Intra-amniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:739–49.
66. Khong et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(7):698–713.
67. Been JV, Lieverse S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013; 162(2):236–242.e2.
68. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2003; 6(5):435–448.
69. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2019; 147(1):83–8.
70. Park JW, Park KH, Lee JE, Kim YM, Lee SJ, Cheon DH. Antibody microarray analysis of plasma proteins for the prediction of histologic chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Reprod Sci.* 2019.

71. Angela Koech Etyang, Geoffrey Omuse, Abraham Mwaniki Mukaindo and Marleen Temmerman. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMJ*. 2020; 141(9): 2-14

Anexos

Anexo 1. Instrumento de medición:

Variable	Valores limites
Número consecutivo	
Edad	
Ocupación	
Estado civil.	0Soltera: 1Casada: 2Unión libre: 3Viuda: 4Divorciada:
Escolaridad	0Ninguna: 1Básica primaria: 2Básica secundaria: 3Medía académica: 4Universitaria:
Lugar de procedencia	Rural: 0 Urbana: 1
Gestaciones.	
Partos.	
Cesáreas.	
Abortos.	
Gemelares.	
Ectópicos.	
Nacidos vivos.	
Mortinatos.	
Edad gestacional	
(Mayor de 22 semanas	
Menor de 34.6	
semanas)	
Número de control prenatal	
Frecuencia cardiaca materna	
Frecuencia	

respiratoria	
Temperatura axilar	
Tiempo de ruptura de membranas al ingreso	
Sensibilidad uterina	Si: 0 No: 1
Frecuencia cardiaca fetal:	
Características del líquido amniótico.	0 Claro: 1 2 3 Fétido: 4 Purulento: Oscuro: Meconiado:
Tiempo de ruptura de membranas al parto	
Leucocitos.	
Proteína C reactiva	Ingreso: 24 horas. 48 horas. 72 horas.
(PCR)	
Gram de líquido amniótico.	Negativo: Positivo:
Cultivo de líquido amniótico	Negativo: Positivo:
Niveles de glucosa de líquido amniótico	
Esterasa leucocitaria.	Negativo: Positivo:
Conteo de células blancas	
Corioamnionitis	Si: No:
Respuesta fetal	
Estadio	Grado
Respuesta materna	

	Estadio	Grado
Funisitis	Si:	No:

Anexo 2. Ficha técnica de la PCR realizada en el HUS

CRPL3
C-Reactive Protein Gen.3

Información de pedido

REF	CONTENT	ID del sistema	Analizadores adecuados para el cobas c pack
0495842 190	C-Reactive Protein Gen.3 (250 pruebas)	07 6993 2	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
11355279 216	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL)	Código 656	
11355279 160	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL, para los EE.UU.)	Código 656	
10557897 122	Precinorm Protein (3 x 1 mL)	Código 302	
10557897 160	Precinorm Protein (3 x 1 mL, para los EE.UU.)	Código 302	
11333127 122	Precipath Protein (3 x 1 mL)	Código 303	
11333127 160	Precipath Protein (3 x 1 mL, para los EE.UU.)	Código 303	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	Código 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	Código 391	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, para los EE.UU.)	Código 391	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	Código 392	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	Código 392	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, para los EE.UU.)	Código 392	
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 mL)	ID del sistema 07 6869 3	

cobas®

Español

Información del sistema

Analizadores cobas c 311/501:

CRPL3: ACN 210

Analizadores cobas c 502:

CRPL3: ACN 8210

Uso previsto

Prueba inmunoturbidimétrica in vitro para la determinación cuantitativa de la proteína C reactiva (CRP por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Características: 2,3,4,5,6,7,8

La proteína C reactiva es la proteína de fase aguda clásica de las reacciones inflamatorias. Se sintetiza en el hígado y se compone de cinco cadenas polipeptídicas idénticas en forma de un anillo de cinco eslabones con un peso molecular de 105000 daltons. La CRP es el reactante de fase aguda más sensible y su concentración aumenta muy rápidamente en procesos inflamatorios. Los complejos de CRP activan la vía clásica de complemento. La respuesta de la CRP frecuentemente precede a los síntomas clínicos, incluyendo la fiebre. En individuos normales sanos, sólo se detectan vestigios de CRP con niveles de hasta 5 mg/L. Al iniciarse la respuesta de fase aguda, la concentración sérica de la CRP aumenta rápida y acentuadamente. Las concentraciones aumentan tras 6 a 12 horas, mientras que el valor máximo se alcanza pasadas 24 a 48 horas. Los niveles superiores a 100 mg/L son consecuencia de serios estímulos tales como traumatismos de gran magnitud e infecciones severas (sepsis). La respuesta de la CRP puede ser menos acentuada en pacientes con hepatopatías. La determinación de CRP sirve para reconocer procesos inflamatorios sistémicos, para evaluar el éxito del tratamiento de infecciones bacterianas con antibióticos, para detectar infecciones intrauterinas en caso de amniorexis prematura, para diferenciar entre las formas activa e inactiva de enfermedades con infecciones concomitantes, como p.ej. en pacientes con lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa, para evaluar la actividad de enfermedades reumáticas y la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para el reconocimiento precoz de complicaciones postoperatorias (infección de una herida, trombosis, neumonía) y para distinguir entre una infección y una reacción de rechazo tras el trasplante de médula ósea. El seguimiento postoperatorio de los niveles de CRP permite comprobar si el paciente se recupera normalmente (los niveles disminuyen hasta ser normales) o si sufre complicaciones inesperadas (los niveles permanecen altos). La medición de los cambios en la concentración de CRP proporciona informaciones útiles para diagnosticar el grado de agudeza y seriedad de la enfermedad. Asimismo permite establecer hipótesis acerca de su origen. Generalmente, la persistencia de altas concentraciones séricas de CRP significa un

pronóstico grave que suele indicar la presencia de una infección incontrolada.

Principio del test^{9,10}

Prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas.

La CRP humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-CRP. El precipitado se determina por turbidimetría.

Reactivos - Soluciones de trabajo

R1 Tampón TRI-S® con albumina de suero bovino; conservantes

R2 Partículas de látex recubiertas con anticuerpos de ratón anti-CRP en tampón de glicina, inmunoglobulinas (de ratón); conservante

a) TRIS = Tris (hidroximetil)-aminometano

R1 está en la posición B y R2 en la posición C.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: uso exclusivamente bajo prescripción.

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso.

Mezclar bien el cobas c pack antes de colocarlo en el analizador.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

Conservación y estabilidad

CRPL3

Sin abrir, a 2-8 °C:

En uso y refrigerado en el analizador:

Diluyente NaCl al 9 %

véase la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cobas c pack.

12 semanas

000495 6842190x50 1/6 0

CRPL3

C-Reactive Protein Gen.3

cobas®

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del **cobas c pack**.

En uso y refrigerado en el analizador:

12 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero.

Plasma tratado con heparina de liño, EDTA di y tripotásico.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Estabilidad:¹¹
11 días a 15-25 °C
2 meses a 2-8 °C
3 años a (-15)-(-25) °C

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Consultar la sección "Información de pedido"
- Equipo usual de laboratorio

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Aplicación para suero y plasma

Definición del test para el analizador cobas c 311

Tipo de test 2 puntos
finales

Tiempo de reacción / Puntos de medición 10 / 8-18

Longitud de onda (sub/princ) 800/570 nm

Dirección de la reacción Aumentando

Unidades mg/L (nmol/L, mg/dL)

Pipeteo de reactivo Diluyente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volúmenes de muestra Muestra Dilución de muestra
Muestra Diluyente (NaCl)

Normal 2 µL – –
Disminuido 4 µL 25 µL 75 µL

Aumentado 2 µL – –

Definición del test para el analizador cobas c 501

Tipo de test 2 puntos
finales

Tiempo de reacción / Puntos de medición 10 / 13-29

Longitud de onda (sub/princ) 800/570 nm

Dirección de la reacción Aumentando

Unidades mg/L (nmol/L, mg/dL)

Pipeteo de reactivo Diluyente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volúmenes de muestra Muestra Dilución de muestra
Muestra Diluyente (NaCl)

Normal 2 µL – –
Disminuido 4 µL 25 µL 75 µL
Aumentado 2 µL – –

Definición del test para el analizador cobas c 502

Tipo de test 2 puntos
finales

Tiempo de reacción / Puntos de medición 10 / 13-29

Longitud de onda (sub/princ) 800/570 nm

Dirección de la reacción Aumentando

Unidades mg/L (nmol/L, mg/dL)

Pipeteo de reactivo Diluyente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volúmenes de muestra Muestra Dilución de muestra
Muestra Diluyente (NaCl)

Normal 2 µL – –
Disminuido 4 µL 25 µL 75 µL
Aumentado 4 µL – –

Calibración

Calibradores S1: H₂O
S2: C.f.a.s. Proteins
Multiplicar el valor del calibrador C.f.a.s. Proteins específico del lote por los factores indicados abajo a fin de determinar las concentraciones estándar de la curva de calibración de seis puntos.
S2: 0.10000 S5: 2.0000
S3: 0.3325 (c 501/502) S6: 4.0000
0.3500 (c 311)
S4: 1.0000
Modo de calibración spline de 6 puntos

000495 6942100250 110 0

CRPL3

C-Reactive Protein Gen 3

cobas®

Intervalo de calibraciones

- Calibración completa
- con cada lote de reactivos
- si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a un método interno que puede rastrearse a la preparación de referencia CRM 470 (RPPHS = Reference Preparation for Proteins in Human Serum).¹²

Control de calidad

Ejecutar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factores de conversión: mg/L x 9.52 = nmol/L mg/dL x 95.2 = nmol/L
mg/L x 0.1 = mg/dL mg/dL x 10 = mg/L
mg/dL x 0.01 = g/L g/L x 100 = mg/dL

Limitaciones del análisis - Interferencias

Criterio: Recuperación dentro de $\pm 10\%$ de los valores iniciales con una concentración de CRP de 5.0 mg/L (47.6 nmol/L).

Ictericia:¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para la bilirubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 60 mg/dL o 1026 μ mol/L).

Hemólisis:¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 622 μ mol/L o 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹³ Sin interferencias significativas hasta el índice L de 1000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Los factores reumatoideos hasta 1200 UI/mL no interfieren en el test.

Efecto prozona (high-dose hook): No se obtienen resultados falsos con concentraciones de CRP de hasta 1200 mg/L (11424 nmol/L).

Fármacos: No se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{14,15}

Fármacos: Pueden obtenerse valores de CRP falsamente disminuidos obtenidos de muestras de pacientes tratados con carboxipenicilinas.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).¹⁶

Aunque las determinaciones se han efectuado intentando minimizar las interferencias causadas por anticuerpos humanos anti- α -tán, se pueden obtener resultados erróneos para muestras de pacientes en tratamiento con dichos anticuerpos monoclonales o bien que los hayan recibido para el diagnóstico.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

ACCIÓN REQUERIDA

Programación de lavado especial: Se requieren ciclos de lavado especial en caso de combinar ciertas pruebas en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metodología NaOH-SMS-SmpCin142-SOCS. Para mayor información consulte el manual del operador. Analizador cobas c 502. Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de cobas link de modo que no se requiere la entrada manual de los datos.

En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.3-350 mg/L (2.9-3333 nmol/L)

Determinar las muestras con concentraciones superiores a través de la función de repetición. En este caso, las muestras se diluyen a 1:2. Los resultados de las muestras diluidas por la función de repetición se multiplican automáticamente por 2.

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco y Límite de Detección

Límite de Blanco = 0.2 ng/L (1.9 nmol/L)

Límite de Detección = 0.3 mg/L (2.9 nmol/L)

Tanto el Límite del Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite del Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Límite de cuantificación (sensibilidad funcional)

0.6 mg/L (5.7 nmol/L).

El Límite de Cuantificación se determinó a partir del resultado del análisis de la sensibilidad funcional. El Límite de Cuantificación (sensibilidad funcional) es la menor concentración de CRP cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación interensayo $< 20\%$. Se ha determinado empleando muestras con concentraciones bajas de proteína C reactiva.

Valores teóricos

Intervalo de referencia consensual para adultos:¹⁷ < 5 mg/L (< 47.6 nmol/L)

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión se determinó empleando muestras humanas y controles según un protocolo interno con repetibilidad ($n = 21$) y precisión intermedia (3 alícuotas por serie, 1 serie por día, 21 días). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Repetibilidad	Meda	DE	CV
	mg/L (nmol/L)	mg/L (nmol/L)	%
CRP T Control N	3.35 (32.4)	0.04 (0.4)	1.2
Precipath Protein	44.4 (422)	0.6 (5)	1.3
Suero humano 1	0.57 (5.71)	0.02 (0.19)	3.6
Suero humano 2	1.56 (15.2)	0.03 (0.3)	1.6
Suero humano 3	43.2 (411)	0.5 (5)	1.2
Precisión intermedia	Meda	DE	CV
	mg/L (nmol/L)	mg/L (nmol/L)	%
CRP T Control N	3.06 (29.1)	0.09 (0.9)	2.9
Precipath Protein	43.6 (415)	0.8 (8)	1.9
Suero humano 1	0.51 (4.86)	0.06 (0.57)	11.1
Suero humano 2	1.44 (13.7)	0.06 (0.6)	3.9
Suero humano 3	41.3 (393)	0.7 (7)	1.7

0004956942190050 1/9 0

CRPL3

C-Reactive Protein Gen.3

cobas®

Comparación de métodos

Se han comparado los valores de CRP en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (y) con los obtenidos con el test Tina-quant CRP (Latex) en un analizador Roche/Hitachi 917 (x).

Número de muestras (n) = 68

Passing/Bablok¹⁶

$$y = 1.014x + 0.106$$

$$r = 0.987$$

Regresión lineal

$$y = 1.008x + 0.422$$

$$r = 0.999$$

La concentración de las muestras se situó entre 0.220 y 208 mg/L (2.09-1980 nmol/L).

Se han comparado los valores de CRP en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (y) con los obtenidos con el reactivo CRPL2 en un analizador COBAS INTEGRA 800 (x).

Número de muestras (n) = 69

Passing/Bablok¹⁶

$$y = 0.941x + 0.166$$

$$r = 0.983$$

Regresión lineal

$$y = 0.928x + 1.28$$

$$r = 0.998$$

La concentración de las muestras se situó entre 0.525 y 221 mg/L (5.00-2104 nmol/L).

Referencias bibliográficas

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995:234-236.
- Thomas L. Labor und Diagnose, 7. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2008;1010-1021.
- Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. Pa: WB Saunders Co 2001;332-333.
- Thomas L, Messenger M. Pathobiochemie und Labordiagnostik der Entzündung. Lab med 1993;17:179-194.
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. Pathology 1991;23:118-124.
- Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, et al. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. Eur J Pediatr 1990 Mar;149(6):424-427.
- Vergis N. Should CRP be used as a marker of infection in patients with liver cirrhosis? Clin Lab Int 2007;6:12-13.
- Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. Intensive Care Medicine 2006;32:1344-1351.
- Price CP, Trull AK, Berry D, et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. J Immunol Methods 1987;99:205-211.
- Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. J Clin Lab Anal 1998;12:137-144.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2, Jan. 2002.
- Baudner S, Biervenu J, Bliup-Jensen S, et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins CRM470. Report EUR 15243 EN 1993;1-186.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.

- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:517-520.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT

Contenido del estuche

→

Volumen tras reconstitución o mezcla

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

Distribuidor en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



