

CORIOAMNIONITIS

Oscar Eduardo Mendoza R. MD*, Francisco Briceño Palomino**, Nataly Ramos Franco **, Diego Rodríguez Guerra **, Nicolás Rodríguez Niño **

Resumen

La corioamnionitis es una patología de difícil diagnóstico certero, por lo que constituye un problema para los médicos que se ven abocados a su manejo. No solo produce alteraciones en el transcurso usual de los embarazos sino que causa alta morbimortalidad en los recién nacidos. El presente escrito muestra en forma general la fisiopatología, los hallazgos clínicos y paraclínicos de la enfermedad y su manejo, con la finalidad de realizar una actualización breve del estado del arte que impacte en los especialistas que se enfrentan a las maternas con probables infecciones intraamnióticas.

Palabras clave: corioamnionitis, embarazo, recién nacido, ruptura prematura de membranas.

Abreviaturas: SIRF, síndrome de respuesta inflamatoria fetal; RPM, ruptura prematura de membranas; RN, recién nacido (s).

CHORIOAMNIONITIS

Abstract

Accurate diagnosis of chorioamnionitis is difficult thus poses a problem for physicians who are faced to manage this condition. It not only alters normal progress of pregnancy but causes high morbidity and mortality in newborns. This paper provides an overall description of pathophysiology, clinical findings and laboratory work and management of this infection, seeking to provide a brief update of the state-of-the-art in order to impact specialists who treat pregnant women with probable intra-amniotic infections.

Key words: chorioamnionitis, pregnancy, newborn, premature rupture of membranes.

Fecha recibido: mayo 8 de 2013 - Fecha aceptado: julio 8 de 2013

* Profesor Asistente. Secretario académico, Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

** Estudiantes IX Semestre, Semilleros de Investigación. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

Introducción

Aunque la definición varía según los criterios utilizados para realizar su diagnóstico (clínicos, microbiológicos o histológicos), en esencia es un cuadro inflamatorio agudo en una o en ambas capas de las membranas placentarias (corion y amnios).¹ Dicha infiltración leucocitaria ha sido determinada en diferentes estudios como la respuesta a una agresión de origen infeccioso.¹⁻³ La corioamnionitis es la principal causa de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación, así como el detonante en mayor proporción de partos prematuros con las subsecuentes consecuencias neonatales que trae consigo la inmadurez del recién nacido.³

En general 1 a 4% de los nacimientos en Estados Unidos se ven complicados por dicho cuadro; su frecuencia varía dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados⁴, manejando una incidencia entre 1 y 3% de todos los embarazos a término y de 10 a 15% de los pretérmino bajo criterios clínicos^{5,6}; 40% entre 24 y 28 semanas, 30% entre 28 y 32, 20% entre 30 y 36, y 10% en embarazos mayores de 37 semanas bajo criterios histopatológicos,^{2,3} asociándose con 20 a 40% de sepsis y neumonía neonatal cuando se diagnostica a través de este medio.⁷ En Colombia se ha reportado una frecuencia del 7 al 12% en todos los embarazos y una prevalencia de 3% en pretérmino, siendo responsable al menos de un tercio de los partos prematuros.³

Los fetos expuestos in útero al proceso inflamatorio de la placenta desencadenan un cuadro sistémico en el 50% de los casos, denominado síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SIRF).⁷ En cuanto a los síntomas maternos, cabe resaltar que alrededor de 80% de las gestantes son asintomáticas, pues sólo el 15% con corioamnionitis presentan cuadros de amenaza de parto pretérmino y el 30% de la RPM se asocia con síntomas de corioamnionitis clínica.⁸ Esto revela la baja sensibilidad de la sintomatología materna, por lo que muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SIRF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo.⁹

Factores de riesgo

En este contexto se han logrado identificar varios factores que se asocian con mayor riesgo para el desarrollo de corioamnionitis, dentro de los cuales están^{5,6}:

- Ruptura prolongada de membranas (>12 horas).
- Trabajo de parto prolongado.
- Nuliparidad.
- Múltiples tactos vaginales (>7 después de la ruptura de membranas).
- Líquido amniótico meconiado.
- Fumar.
- Abuso de alcohol y drogas.
- Estados de inmunosupresión.
- Anestesia epidural.
- Colonización por gérmenes patógenos.

Así mismo se ha logrado determinar que el haber presentado una infección intra-amniótica en un embarazo previo no se asocia con un posible nuevo caso de infección en una gestación posterior.^{5,8}

Etiología

La corioamnionitis se presenta con mayor frecuencia como resultado del ascenso de bacterias de la vagina y el cuello uterino y la forma más común de debutar en la clínica es como un cuadro de RPM.¹⁰ Existen modos menos comunes de transmisión, como la diseminación hematógena o después de procedimientos invasivos como la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas.⁵

Se han realizado estudios que buscan determinar los principales agentes causales de la corioamnionitis por medio del cultivo del líquido amniótico de los casos. Algunos de los patógenos más identificados incluyen *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*,

Neisseria gonorrhoeae, *Streptococcus del grupo B* y *Trichomonas vaginalis* (Tabla 1).¹¹⁻¹³ Sin embargo, además de las bacterias también podemos encontrar otros agentes infecciosos como citomegalovirus, adenovirus, enterovirus, virus sincitial respiratorio y el virus de Epstein-Barr.^{14,15}

Por otra parte, los organismos fúngicos, incluyendo varias especies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida glabrata*), tienen también una asociación con la aparición de corioamnionitis^{16,17}, aunque hay que resaltar que solo el 0,8% de estas infecciones vaginales ascienden al útero y aún después de la colonización uterina resulta poco probable que se instaure una corioamnionitis aguda.¹⁶ Sin embargo, luego de que las infecciones micóticas alcanzan el líquido amniótico el riesgo de presentarse un parto prematuro aumenta en forma dramática, llegando a 75% cuando existe funisitis (término que describe la inflamación del cordón umbilical).¹⁷ Además hay un mayor riesgo de mortalidad en los neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer (<1.500 g) y candidiasis sistémica congénita.¹⁶

Tabla 1. Microorganismos aislados en pacientes con RPM

Microorganismo	Frecuencia de microorganismos aislados en L.A (+). n (por ciento)
<i>Ureaplasma parvum</i> o <i>urealyticum</i>	27 (67.5)
<i>Mycoplasma hominis</i>	6 (15.0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (10.0)
<i>Streptococcus viridans</i>	4 (10.0)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4 (10.0)
<i>Peptostreptococcus</i>	4 (10.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (7.5)
<i>Enterococcus</i> sp.	3 (7.5)
<i>Bacteroides</i>	2 (5.0)
<i>Fusobacterium</i>	1 (2.5)
<i>Candida albicans</i>	1 (2.5)
<i>Flora mixta</i>	17 (42.5)

Adaptada de: Ovalle A. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes.¹³

Por último, es pertinente resaltar reportes de casos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina como agente patógeno en corioamnionitis^{18,19}, ya que puede ser la causa de infección en pacientes que se deterioran a pesar del tratamiento; dicho germen debe ser sospechado por el médico tratante en pacientes con más de tres ingresos al servicio de ginecología, al igual que en las trabajadoras del área de la salud.¹⁹

Ureaplasma* y *Mycoplasma

A pesar de la abundante literatura que existe sobre estos gérmes, el desarrollo de investigaciones para tratar de entender y así poder describir su interacción con el huésped ha sido un trabajo lento, que hasta la última década gracias a la implementación de técnicas moleculares, ha arrojado información válida sobre su patogenicidad.²⁰ Ambas pertenecen a la familia *Mycoplasmataceae*, por lo que comparten una serie de características como ser del género *Mollicutes*, tener genomas pequeños (aquellos que poseen menos de 580 pares de bases) y presentar resistencia a las penicilinas y a otros antibióticos betalactámicos debido a ser microorganismos carentes de pared celular.²¹

Las dos especies de *Ureaplasma* que causan infección en los seres humanos son *Ureaplasma parvum* (serotipos 1, 3, 6 y 14) y *Ureaplasma urealyticum* (serotipos 2, 4, 5, 7 y 13),^{21,22} por parte de *Mycoplasma* encontramos a *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium* en menor proporción.²¹ Si bien ambos microorganismos están relacionados fenotípicamente, los *Ureaplasmas* se distinguen del resto de especies de *Mycoplasma* por su capacidad para hidrolizar urea para así generar el 95% de su ATP.^{23,24}

Aunque los primeros estudios para la tipificación de *Ureaplasmas* en líquido amniótico y hemocultivos de neonatos no lograron determinar un serotipo en particular²⁵, en los últimos años con la implementación del análisis molecular para el aislamiento de genes productores de antígenos proteicos y su posterior inoculación en gestaciones de ovejas, han demostrado que el serotipo 6 de *Ureaplasma parvum* tiene mayor grado de virulencia y se asocia con corioamnionitis histológica severa.²⁶⁻²⁸ Dicho microorganismo antes

conocido como *Ureaplasma no urealyticum* fue y es reportado en múltiples estudios aún como *Ureaplasma urealyticum*, pero en la última década gracias a que la microbiología moderna está tomando el material genético y no sus características fenotípicas para describir y comprender a la bacteria, esta se ha podido independizar como subespecie.^{29,30} Posterior al desarrollo de métodos genéticos de estudio el *Ureaplasma urealyticum* fue relegado al segundo lugar como agente etiológico para ser sobrepasado por el *Ureaplasma parvum*.^{31,32}

Estudios de cohorte como los realizados por Kacerovsky y Tosner en 2009, donde *Ureaplasma urealyticum* fue detectado en el 68% (152/225) y *Mycoplasma hominis* en el 28% (63/225) de pacientes con RPM entre la 24 y la 36 semana de gestación y en el grupo de control *Ureaplasma urealyticum* se encontró en el 17% (38/225) y *Mycoplasma hominis* en 15% (35/225) de las mujeres embarazadas³³, contrastan con los hallazgos descritos por Namba y Hasegawa en 2010, donde los porcentajes de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* fueron del 6,1% y 13,7%, sumado a la presencia del *Ureaplasma parvum*, que se encontró en 57% de los pacientes con RPM.³⁴ Estos estudios permiten corroborar que la presencia de *Ureaplasma parvum* es mayor en porcentaje a la de su congénere.^{33,34}

Al igual que *Ureaplasma spp* los *Mycoplasmas* (*Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium*) son el segundo germen en importancia para la primoinfección cervicouterina y de las membranas coriónicas.³⁵⁻³⁸

En resumen *Ureaplasmas spp* son los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia en líquido amniótico o muestras coriónicas a través de diferentes estudios con décadas de diferencia, como los expuestos por Roberto Romero en 1992³⁸ y Si Eun Lee en 2008³⁹, y siendo gérmenes categorizados como “fastidiosos” pues necesitan condiciones especiales para su cultivo y no son detectables mediante la tinción de Gram al carecer de pared celular, es indispensable implementar técnicas moleculares para su identificación como es el caso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

que además de ser un método rápido y sensible, se puede llevar a cabo en todo tipo de muestras clínicas (líquido amniótico^{40,41}, secreciones del tracto urogenital^{42,43}, muestras coriónicas^{44,45}, aspirado traqueal^{46,47} y líquido céfallo-raquídeo⁴⁸ en el neonato).

Fisiopatología de la corioamnionitis

Las membranas coriales se encuentran conformadas por dos capas principales (corion y amnios) que delimitan la cavidad amniótica, las cuales están constituidas por diversos tipos de células y por matriz extracelular. Cumplen con funciones como la homeostasis y metabolismo del líquido amniótico, síntesis y secreción de moléculas (metaloproteínas de matriz e inhibidores tisulares de las metaloproteínas), recepción de señales hormonales maternas y fetales, protección frente a la infección y traumatismos abdominales maternos, así como un adecuado desarrollo del feto.⁴⁹⁻⁵¹

Características de la respuesta inflamatoria placentaria

El proceso inflamatorio transcurre hacia la RPM pues produce un engrosamiento de las capas compacta, fibroblástica, esponjosa y reticular del amnios y el corion, que se debe a una desorganización del colágeno así como el marcado edema y depósito de material fibrinoide.⁵² Todo esto ocasionado porque en la infección de las membranas coriales se producen productos bacterianos (fosfolipasa A2, fosfolipasa C, lipopolisacáridos) que pueden estimular la síntesis de prostaglandinas E2 y F2 α y de metaloproteasas de matriz, en especial MMP-1, MMP-2, MMP-7 y MMP-9 por el amnios, corion y la decidua. La participación de colagenasas bacterianas, así como la producción de citocinas, incluyendo interleucinas 1, 2, 6, 8 y 16, factor de necrosis tumoral y la proteína quimiotáctica de monocito-1, genera un infiltrado inflamatorio del sistema inmune celular (neutrófilos, monocitos y eosinófilos).⁵³⁻⁵⁸

Todo esto ocasiona apoptosis desproporcionada, llevando en forma gradual a una distensión de las MC mediada por la elevación de IL-8 y de una citocina

llamada factor amplificador de células pre-B, las cuales también activan a las MMP, facilitando la ruptura de membranas que ya presentaban una disminución dramática de su resistencia.^{59,60}

Características de la respuesta inflamatoria fetal

Como parte de esta respuesta placentaria, va de la mano el SRIF que se inicia como un proceso multifocal, en donde la edad gestacional y el compromiso temprano y severo de la placenta determinan el pronóstico fetal⁶¹, pues a mayor respuesta inflamatoria placentaria y menor edad gestacional es superior la prevalencia de fetos con posterior SRIF⁶², que se define con valores de interleucina 6 (IL6) mayores de 11 pg/ml.⁶³

Todo este proceso originará funisitis, que va acompañada de la regulación positiva de moléculas de adhesión de leucocitos, como la ICAM-1, E-selectina y VCAM-1,⁶⁴ esto desarrolla una activación endotelial que da lugar a una lesión multiorgánica que compromete al sistema hematopoyético, adrenales, corazón, cerebro, aparato respiratorio y piel en el feto⁶⁵, lo cual además a nivel de la placenta promueve la formación de trombos que pueden embolizar hacia el feto y causar accidentes isquémicos. El grado de funisitis va de la mano con el compromiso y pronóstico fetal^{65,66}

Manifestaciones clínicas de la gestante

Las manifestaciones clínicas de la corioamnionitis presentan grandes variaciones según cada paciente, sin embargo es posible encontrar signos y síntomas inespecíficos como fiebre materna (>37,5°C), dolor abdominal o vaginal y taquicardia materna (>100/min) y fetal (>160/min).⁶⁷

Dentro de estos, la fiebre materna es el signo clínico más importante pues se presenta en más del 90%,^{68,69} mientras que otros signos como las taquicardias materna o fetal se han reportado entre 50 a 80% y 40 a 70%.⁶⁸ En cuanto al dolor abdominal, ocurre entre 4 y 25% de las pacientes con la enfermedad y el dolor vaginal en menos del 16%.⁶⁹

Debido a que la sintomatología es inespecífica al punto de que se puede encontrar en la embarazada con otros procesos infecciosos, es posible que los cuadros de corioamnionitis debuten con trabajo de parto prematuro o más frecuente, con ruptura de membranas como primer hallazgo clínico de la enfermedad.⁷⁰

Diagnóstico

Diagnóstico clínico: hace ya varios años Gibbs y cols. describieron unos hallazgos en las maternas que aumentan la probabilidad diagnóstica de corioamnionitis, los cuales han sido conocidos como los criterios de Gibbs, y son:⁶⁷

1. Fiebre materna > 37,8° C.
2. Dos o más de los siguientes criterios clínicos menores:
 - Taquicardia materna (>100/min).
 - Taquicardia fetal (>160/min).
 - Leucocitosis materna (>15,000/mm³).
 - Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal o dinámica uterina).
 - Leucorrea vaginal maloliente.

Todos esos signos clínicos han sido evaluados y estandarizados por múltiples estudios, los cuales han aportado su valor estadístico (**Tabla 2**) y aunque el punto de corte para la fiebre materna varía a través de varios estudios, la literatura más reciente en general establece que para que sea más específica como signo debe ser una temperatura mayor de 38,0° C.^{69,70}

Diagnóstico paraclínico: el uso de herramientas paraclínicas suele ser de gran ayuda, en especial cuando los signos y síntomas son dudosos. Dentro de estas resaltan las pruebas de laboratorio. El hemograma completo se considera como positivo cuando se evidencia leucocitosis materna mayor de 15.000/ml, con desviación a la izquierda (predominio PMN) o cayadema mayor de 9%. Dicha alteración se reporta entre 70 y 90% de casos de corioamnionitis clínica, con una sensibilidad del 67% y especificidad del 82%. Siempre se debe te-

Tabla 2. Parámetros clínicos para determinar corioamnionitis

Pruebas	Resultados que sugieren corioamnionitis	Comentarios
Fiebre	Temperatura >38,0°C	95-100% de sensibilidad 27
Taquicardia materna	>100/min	50-80% de sensibilidad 27
Taquicardia fetal	>160/min	40-70% de sensibilidad
Sensibilidad	Sensibilidad uterina a la palpación	4-25% de sensibilidad
Flujo vaginal	Flujo maloliente	5-22% de sensibilidad

Adaptado de: Alan T.N. Tita, Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis, Revista Clin Perinatol 2010, Vol. 37 339-354.²

ner en cuenta que la leucocitosis aislada en ausencia de otros signos y síntomas tiene un valor limitado debido a que puede ser inducida por otras causas.⁷¹

Otros exámenes sanguíneos incluyen biomarcadores como niveles altos de proteína C reactiva, las MMP, lipopolisacárido-proteína de unión y las interleucinas 6 y 8, aunque estos se asocian con un mayor riesgo de corioamnionitis en el marco de la RPM, su utilidad definitiva para el diagnóstico o predicción de la patología aún está abierta a controversia por su cuestionada sensibilidad y falta de ensayos clínicos que los sustenten.⁷²

Las pruebas en líquido amniótico obtenido casi siempre por amniocentesis, una parte se utiliza para evaluar los parámetros que nos orientan hacia la presencia de una infección (**Tabla 3**) y el restante se emplea para cultivos con la intención de aislar el posible agente infeccioso, siendo éste último método considerado como el estándar de oro para el diagnóstico.⁷³

Manejo

Debido a que muchas pacientes debutan con RPM, se debe buscar la conducta óptima al individualizar cada una de los pacientes, dependiendo de si existe confirmación o sospecha de infección de las MC y de la edad gestacional confirmada por datos de amenorrea y ecografía.⁷⁴ En el manejo de la RPM antes de las 24

Tabla 3. Líquido amniótico, clínica y diagnóstico de laboratorio en corioamnionitis

Parámetros del líquido amniótico		
Prueba	Resultados que sugieren corioamnionitis	Comentarios
Cultivo	Crecimiento microbiano	Estándar de oro para el diagnóstico
Tinción de Gram	Bacterias en sangre (>6 por campo)	24% de sensibilidad, 99% de especificidad
Nivel de glucosa	<15 mg/dl	Afectados por la madre: hiperglucemia 57% de sensibilidad, 74% de especificidad
IL-6	> 7,9 ng/ml	81% sensible, 75% especificidad
MMP	Positivo	90% sensibilidad y 80% especificidad
Conteo de glóbulos blancos	> 15.000/ml	57% de sensibilidad, 78% de especificidad
Leucocitos esterasa	Positivo (tiras reactivas)	85-91% de sensibilidad, 95-100% de especificidad

Adaptado de: Alan T.N. Tita, Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis, Revista Clin Perinatol 2010 Vol. 37 339-354.⁵

semanas de gestación se debe evaluar el volumen de líquido amniótico presente en la cavidad y si es posible tomar cultivo de este, pues en caso de ser positivo se debe desembarazar.⁷⁴ Las posibles complicaciones para la gestante y el feto en este tiempo gestacional son corioamnionitis, endometritis, muerte fetal, hipoplasia pulmonar, desprendimiento de placenta y hemorragia posparto.⁷⁵

El manejo de la RPM entre las semanas 24 a 34 busca prolongar y conservar la gestación el mayor tiempo posible, con el fin de disminuir la morbimortalidad neonatal a causa de la prematuridad. Si existe sospecha de infección amniótica se debe realizar amniocentesis y cultivo de líquido amniótico. Se procede a desembarazar al confirmar la infección o al estar seguro de la madurez pulmonar fetal.⁷⁶

Medidas generales ante la sospecha clínica: se debe hospitalizar a la gestante para monitorear el bienestar materno y fetal, complementándolo con un perfil biofísico. Las pacientes se deben encontrar en estricto reposo. Se toman medidas anticoagulantes y se administra esquema de maduración pulmonar fetal (corticoides), ya que estos medicamentos disminuyen la posibilidad de dificultad respiratoria en el recién nacido hasta en 56%.⁷⁷ Se recomienda iniciar terapia antibiótica debido a que el uso de antibióticos de amplio espectro reduce en forma significativa la morbilidad y mortalidad neonatal, disminuyendo los casos de sepsis neonatal cuando se compara con su uso exclusivo en posparto.⁷⁸⁻⁸⁰

El esquema recomendado por el *National Institute for Child and Human Development Maternal-Fetal Medicine* es⁸¹:

- Ampicilina: 2 g IV cada 6 horas, por 48 horas.
- Amoxicilina: 250 mg VO cada 8 horas, por 5 días.
- Eritromicina: 250 mg IV cada 6 horas durante la hospitalización y luego continuar con la administración oral cada 12 horas (en Colombia no hay IV, por lo que se recomienda dar vía oral tabletas de 500 mg cada 8 horas).

Se insiste en desembarazar ante el diagnóstico confirmado de infección intrauterina o al asegurar la maduración pulmonar fetal.⁷⁶ El manejo de la RPM después de la semana 34 de gestación teniendo en cuenta que ya hay madurez pulmonar fetal y con diagnóstico confirmado de RPM, debe siempre desembarazarse por la vía más adecuada.⁸¹ Cuando haya sospecha de una RPM con tiempos de latencia superiores a 12 horas, se debe iniciar ampicilina 2 g IV como dosis inicial y 1 g IV como mantenimiento, hasta el momento del parto.⁸¹ El manejo antibiótico postparto solo debe persistir cuando se encuentren criterios de infección diseminada intrauterina, hasta la mejoría clínica y subclínica de la paciente.⁷⁶

Referencias

1. Cobo T, Plaza A., Palacio M. *Corioamnionitis clínica*. En: Protocolos de medicina fetal y perinatal. Barcelona: Hospital Universitari;2008. p. 1 - 3.
2. Tita AT, Andrews W. *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis*. Clin Perinatol. 2010 Jun; 37(2):339-54.
3. Espitia de la Hoz FJ. *Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica*. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2008. 59(3): 231-7.
4. Rivera R., C.F., Smirnow M., Aguilera J., Larraín A. *Fisiopatología de la rotura prematura de las membranas ovulares en embarazos de pretérmino*. Rev Chil Obstet Ginecol. 2004. 69 (3):249-55.
5. Czik MJ, McCarthy FP, Murphy KE. *Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment*. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep; 17(9):1304-11.
6. Redline RW. *Inflammatory response in acute chorioamnionitis*. Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Feb; 17(1):20-5.
7. Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. *Chorioamnionitis--a complex pathophysiological syndrome*. Placenta, 2010. 31(2):113-20.
8. Rincón Ricote MI, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca Teres F, González González A. *Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal*. Rev Chil Obstet Ginecol. 2010; 75(3): 172-8.
9. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. *Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery*. Am J Obstet Gynecol. 2007 Jun; 196(6): 524.e1-5.
10. Newton ER. *Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis*. Clin Perinatol. 2005 Sep; 32(3):571-600.
11. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. *The role of inflammation and infection in preterm birth*. Semin Reprod Med. 2007 Jan; 25(1):21-39.
12. Goldman AS, Schmalstieg FC. *The pathogenesis of chorioamnionitis*. J Pediatr. 2008 Jul; 153(1):3-4.
13. Ovalle A, Gómez R, Martínez R, Rubio R, Valderrama O, Lira P, Romero R. *Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract*. J Perinat Neonat Med 1997; 2: 123-6.
14. Baschat AA, Towbin J, Bowles NE, Harman CR, Weiner CP. *Prevalence of viral DNA in amniotic fluid of low-risk pregnancies in the second trimester*. Maternal-fetal & neonatal medicine J Matern Fetal Neonatal Med. 2003 Jun; 13(6):381-4.
15. Tsekoura EA, Konstantinidou A, Papadopoulou S, Athanasiou S, Spanakis N, Kafetzis D, et al. *Adenovirus genome in the placenta: association with histological chorioamnionitis and preterm birth*. J Med Virol. 2010 Aug; 82(8):1379-83.
16. Asemota OA, Nyirjesy P, Fox R, Sobel JD. *Candida glabrata complicating in vitro pregnancy: successful management of subsequent pregnancy*. Fertil Steril. 2011 Feb; 95(2):803.e1-2.
17. Meizoso T, Rivera T, Fernández-Aceñero MJ, Mestre MJ, Garrido M, Garaulet C. *Intrauterine candidiasis: report of four cases*. Arch Gynecol Obstet. 2008 Aug; 278(2):173-6.
18. Fowler P. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus chorioamnionitis: a rare cause of fetal death in our community*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2002 Feb; 42(1):97-8.
19. Geisler JP, Horlander KM, Hiatt AK. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus as a cause of chorioamnionitis*. Clin Exp Obstet Gynecol. 1998; 25(4):119-20.
20. Bjartling C, Osser S, Persson K. *The association between mycoplasma genitalium and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy*. BJOG. 2010 Feb; 117(3):361-4.
21. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. *Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis*. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Aug; 14(4):190-9.

22. Robertson JA, Stemke GW, Davis JW Jr, Harasawa R, Thirkell D, Kong F. *Proposal of Ureaplasma parvum sp. nov. and emended description of Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002 Mar; 52(Pt 2):587-97.
23. Smith DG, Rusell WC, Ingledew WJ, Thirkell D. *Hydrolysis of urea by Ureaplasma urealyticum generates a transmembrane potential with resultant ATP synthesis.* *J Bacteriol.* 1993 June; 175(11): 3253-58.
24. Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass JS, Heiner CR, Chen EY, Cassell GH. *The complete sequence of the mucosal pathogen Ureaplasma urealyticum.* *Nature.* 2000 Oct 12; 407(6805):757-62.
25. Zheng X, Watson HL, Waites KB, Cassell GH. *Serotype diversity and antigen variation among invasive isolates of Ureaplasma urealyticum from neonates.* *Infect Immun.* 1992 August; 60(8): 3472-74.
26. Monecke S, Helbig JH, Jacobs E. *Phase variation of the multiple banded protein in Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum.* *Int J Med Microbiol.* 2003 Jun; 293(2-3):203-11.
27. Zimmerman CU, Stiedl T, Rosengarten R, Spersger J. *Alternate phase variation in expression of two major surface membrane proteins (MBA and UU376) of Ureaplasma parvum serovar 3.* *FEMS Microbiol Lett.* 2009 Mar; 292(2):187-93.
28. Knox CL, Dando SJ, Nitsos I, Kallapur SG, Jobe AH, Payton D, et al. *The severity of chorioamnionitis in pregnant sheep is associated with in vivo variation of the surface-exposed multiple-banded antigen/gene of Ureaplasma parvum.* *Biol Reprod.* 2010 Sep; 83(3):415-26.
29. Kong F, Gilbert GL. *Postgenomic taxonomy of human ureaplasmas – a case study based on multiple gene sequences.* *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep; 54(Pt 5):1815-21.
30. McIver CJ, Rismanto N, Smith C, Naing ZW, Rayner B, Lusk MJ, et al. White P., Rawlinson W., *Multiplex PCR Testing Detection of Higher-than-Expected Rates of Cervical Mycoplasma, Ureaplasma, and Trichomonas and Viral Agent Infections in Sexually Active Australian Women.* *J Clin Microbiol.* 2009 May; 47(5):1358-63.
31. Kasper DC, Meschtler TP, Reischer GH, Witt A, Langgartner M, Pollak A, et al. *The bacterial load of Ureaplasma parvum in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response.* *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Jun; 67(2):117-21.
32. Larsen B, Hwang J. *Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look.* *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010; 2010. pii: 521921.
33. Kacerovský M, Pavlovský M, Tosner J. *Preterm premature rupture of the membranes and genital mycoplasmas.* *Acta medica (Hradec Králové).* 2009. 52(3):117-20.
34. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K. *Placental features of chorioamnionitis colonized with Ureaplasma species in preterm delivery.* *Pediatr Res.* 2010 Feb;67 (2):166-72.
35. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. *Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy.* *BJOG.* 2009 Sep; 116(10):1315-24.
36. Ekiel AM, Pietrzak B, Kamiński P, Dolezych H, Jóźwiak J, Martirosian G. *Prevalence of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas in women after kidney transplantation.* *Transplantation,* 2009. 87(6): 848-51.
37. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Hardick J, Quinn TC. *Mycoplasma genitalium as a Contributor to the Multiple Etiologies of Cervicitis in Women Attending Sexually Transmitted Disease Clinics.* *Sex Transm Dis.* 2009 Oct; 36(10):598-606.
38. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. *Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance.* *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 167(4 Pt 1):1086-91.
39. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. *The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency.* *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 198(6): 633e1-8.
40. Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS, Jun JK. *Clinical implications of detection of Ureaplasma urealyticum in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction.* *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov; 183(5):1130-7.
41. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, Jun JK. *The clinical significance of detecting Ureaplasma urealyticum by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor.* *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct; 189(4):919-24.
42. Teng K, Li M, Yu W, Li H, Shen D, Liu D. *Comparison of PCR with culture for detection of Ureaplasma urealyticum in clinical samples from patients with urogenital infections.* *J Clin Microbiol.* 1994 Sep; 32(9):2232-4.
43. Blanchard A, Hentschel J, Duffy L, Baldus K, Cassell GH. *Detection of Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid, and in the respiratory tract of newborns.* *Clin Infect Dis.* 1993 Aug; 17 Suppl 1:S148-53.
44. Egawa T, Morioka I, Morisawa T, Yokoyama N, Nakao H, Ohashi M, Matsuo M. *Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis presence in umbilical cord is associated with pathogenesis of funisitis.* *Kobe J Med Sci.* 2007; 53(5):241-9.
45. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, Hauth JC. *The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants.* *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):43.e1-5.
46. Cunliffe NA, Fergusson S, Davidson F, Lyon A, Ross PW. *Comparison of culture with the polymerase chain reaction for detection of Ureaplasma urealyticum in endotracheal aspirates of preterm infants.* *J Med Microbiol.* 1996 Jul; 45(1):27-30.
47. Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CC, Duffy L, Cassell GH. *Lung pathology in premature infants with Ureaplasma urealyticum infection.* *Pediatr Dev Pathol.* 2002 Mar-Apr; 5(2):141-50.
48. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. *Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage.* *J Perinatol.* 2008 Nov; 28(11):759-65.
49. *Desarrollo de tejidos y organos del cuerpo. En: Moore KL. Embriología clínica.* Barcelona: Elsevier; 2009. p. 74 - 97.
50. Las Heras J, Dabancens A, Cerón-Ferré M. *Placenta y anexos embrionarios.* En: Pérez Sánchez A. *Obstetricia.* 3a. ed. Santiago: Editorial Mediterráneo; 1999. p. 118-36.
51. *La placenta y las membranas fetales.* En: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetricia.* Buenos Aires: Médica Panamericana; 2001. p. 72 - 91.
52. Malak TM, Bell SC *Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site.* *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 May; 101(5):375-86.
53. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Naccasha N, Pacora P, Berman S, Maymon E, et al. *Maternal intravascular inflammation in preterm premature rupture of membranes.* *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Mar; 11(3):171-5.
54. Athayde N, Romero R, Maymon E, Gomez R, Pacora P, Yoon BH, Edwin SS. *Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity.* *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan; 182(1 Pt 1):135-41.
55. Keelan JA, Yang J, Romero RJ, Chaiworapongsa T, Marvin KW, Sato TA, Mitchell MD. *Epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78 is present in fetal membranes and amniotic fluid at increased concentrations with intra-amniotic infection and preterm delivery.* *Biol Reprod.* 2004 Jan;70(1):253-9.
56. Buhimschi IA, Kramer WB, Buhimschi CS, Thompson LP, Weiner CP. *Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membranes.* *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 182(2):458-64.
57. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Athayde N, Edwin S, Yoon BH. *Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes and intrauterine infection.* *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul; 183(1):94-9.
58. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Gomez R, Seubert DE. *Matrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection.* *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun; 182(6):1545-53.
59. Bryant-Greenwood GD, Millar LK. *Human fetal membranes: their preterm premature rupture.* *Biology of Reproduction.* Biol Reprod. 2000 Dec; 63(6):1575-9.

60. Ognjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. *The effects of pre-b-cell colony enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis*. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct; 189(4):1187-95.
61. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, Chi JG. *Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response*. Am J Obstet Gynecol. 2001 Aug; 185(2):496-500.
62. Cornette L. *Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome*. Semin Fetal Neonatal Med. 2004 Dec; 9(6):459-70.
63. Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. *Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age*. Hum Pathol. 2002 Mar; 33(3):335-40.
64. Kim CJ, Yoon BH, Kim M, Park JO, Cho SY, Chi JG. *Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord*. Pathol Int. 2001 Nov; 51(11):861-5.
65. Craven CM, Ward K. *Fetal endothelial cells express vascular cell adhesion molecule in the setting of chorioamnionitis*. Am J Reprod Immunol. 2000 May; 43(5):259-63.
66. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, Speer CP. *Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis*. Pediatr Res. 2005 Feb; 57(2):263-9.
67. Newton ER, Prihoda TJ, Gibbs RS. *Logistic regression analysis of risk factors for intra-amniotic infection*. Obstet Gynecol. 1989 Apr; 73(4):571-5.
68. Gibbs RS, Duff P. *Progress in pathogenesis and management of clinical intra-amniotic infection*. Am J Obstet Gynecol. 1991 May; 164(5 Pt 1):1317-26.
69. Fahey JO. *Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature*. J Midwifery Womens Health. 2008 May-Jun; 53(3):227-35.
70. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. Obstet Gynecol. 2007 Apr; 109(4):1007-19.
71. Hoskins IA, Johnson TR, Winkel CA. *Leukocyte esterase activity in human amniotic fluid for the rapid detection of chorioamnionitis*. Am J Obstet Gynecol. 1987 Sep; 157(3):730-2.
72. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. *Accuracy of C-reactive 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 Dec; 147(2):124-9.
73. Tita AT, Andrews WW. *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis*. Clin Perinatol. 2010 Jun; 37(2):339-54.
74. Newton ER. *Preterm labor, preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis*. Clin Perinatol. 2005 Sep; 32(3):571-600.
75. Rojas JL, Sayago CA, Rodríguez Daza H. *Ruptura prematura de membranas. En: Rojas Mora AE, Parra Duarte SA. Revisión de temas y pautas de tratamiento en ginecología y obstetricia. 2ª ed. Bogotá: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; 2008. p. 327-37.*
76. Mercer BM. *Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management*. Obstet Gynecol Clin North Am. 2005 Sep; 32(3):411-28.
77. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. *Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group*. Lancet. 2001 Mar 31; 357(9261):979-88.
78. Hopkins L, Smaill F. *Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection*. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003254.
79. Coto Cotallo GD, Ibañez Fernández A. *Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal*. Bol Pediatr. 2006. 46(1): 125-34.
80. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. *A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection*. Obstet Gynecol. 1988 Dec; 72(6):823-8.
81. Klein LL, Gibbs RS. *Infection and Preterm Birth*. Obstet Gynecol Clin North Am. 2005 Sep; 32(3):397-410.