

Consideraciones sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal

Considerations on fetal inflammatory response syndrome

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Considerando que la infección intraútero es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad perinatal, con esta revisión de la bibliografía se pretende ofrecer a los obstetras, algunos conocimientos sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, que permitan su identificación adecuada. Se incluyen, además, los aspectos de dicha entidad clínica relacionados con el parto pretérmino, la corioamnionitis y las complicaciones que dañan al producto de la concepción y al recién nacido, a corto y largo plazo, así como los medios de diagnóstico invasivos, menos invasivos y no invasivos, y la utilidad de la intervención temprana. Por último, se concluyó que la garantía de una atención multidisciplinaria posibilitará el logro de una reducción en la morbilidad y mortalidad perinatal, causadas por esta afección.

Palabras clave: síndrome de respuesta inflamatoria fetal, infección intraútero, parto pretérmino, corioamnionitis, embarazo, feto, recién nacido, hospitales maternos.

ABSTRACT

Considering that intrauterine infection is one of the most important causes of perinatal morbidity and mortality, this literature survey is aimed at providing some knowledge of the fetal inflammatory response syndrome for obstetricians, which allows its adequate identification. Aspects of this clinical entity related to preterm delivery, chorioamnionitis and complications that damage the conceptus and the newborn in the short and long term are also included, as well as invasive, less invasive and non invasive diagnostic means and the usefulness of the early intervention. Finally, it was concluded that the guarantee of a multidisciplinary care will enable the achievement of a reduction in perinatal morbidity and mortality caused by this condition.

Key words: fetal inflammatory response syndrome, intrauterine infection, preterm delivery, chorioamnionitis, pregnancy, fetus, newborn, maternity hospitals.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria del adulto fue descrito por Bonney, en 1991, como la respuesta del organismo ante los diferentes estados morbosos, determinada mediante parámetros clínicos. Sin embargo, en los niños la entidad clínica presentaba características propias, por lo que se estableció, entonces, una definición más compleja que comprendía los pacientes de todos los grupos etarios: el síndrome de respuesta inflamatoria agudo.^{1,2}

En cambio, el producto del embarazo se encuentra en un entorno aislado donde interactúan un grupo de elementos defensivos del medio interno, por lo que en condiciones normales no tienen por qué existir microorganismos dentro de las

membranas ovulares o relacionados con estas; de igual manera, el líquido amniótico es considerado estéril --similar al líquido cefalorraquídeo--, según el criterio de Prevedourakis, en consecuencia, se califica como patológica la presencia de cualquier microbio en dicho líquido. Con referencia a lo anterior, para evaluar el estado microbiológico de la cavidad amniótica se emplea el método de amniocentesis transabdominal.²⁻⁴

Por otra parte, se define la infección intraamniótica como la presencia de un cultivo positivo, independientemente de la ausencia de manifestaciones supurativas, a lo cual se añade el concepto de corioamnionitis, si aparecen elementos clínicos del proceso infeccioso. Bobitt y Ledger fueron los primeros en plantear la relación entre la infección subclínica y parto pretérmino mediante el estudio del líquido amniótico y Garite después confirmó la presencia de bacterias en el líquido amniótico de pacientes con rotura de membranas.

Teniendo en cuenta la evolución de estos conceptos en las ciencias médicas, en 1997 Romero describió el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS, por sus siglas en inglés), en el que se reconoce la activación de mecanismos de inmunidad en el feto, caracterizada por la presencia de cambios hematológicos agudos, unido a una elevación de citoquinas, lo cual constituyó una nueva observación sobre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pero aplicado en la medicina fetal.^{5,6}

Con esta revisión bibliográfica se exponen algunos de los nuevos conocimientos sobre el FIRS, además de su interrelación, en el marco de la perinatología, con el parto pretérmino, la rotura prematura de las membranas, la infección neonatal y la encefalopatía, entre otras complicaciones que pueden conducir a la muerte fetal o neonatal.

DESARROLLO

La infección dentro de la cavidad uterina se relaciona básicamente con la prematuridad y la rotura prematura de las membranas, lo cual se asocia a un aumento de la morbilidad perinatal y materna, demostrado a escala mundial.

Al respecto, las infecciones intrauterinas pueden clasificarse de distintas maneras, de las cuales poseen particular importancia las categorías intraamniótica o extraamniótica, en el caso de que se presente infección del líquido amniótico o no, lo que se demuestra mediante la existencia de un cultivo positivo de dicho líquido. Igualmente, el término corioamnionitis se establece ante la presencia de signos y síntomas supurativos, para referir una categoría de mayor gravedad, pero si un paciente tiene una corioamnionitis y hay fiebre consecutiva en las primeras 48 horas después del parto, se establece el diagnóstico precoz de una endometritis.¹⁻³

Es conocida la relación entre infección y parto pretérmino, pues se ha referido que 15 % de las gestantes con partos pretérminos pueden presentar cultivos de líquido amniótico positivos --cifra que aumenta en 25 a 30 % de las que definitivamente tienen un parto pretérmino--. Se señala, además, que la infección amniótica suele aparecer en 30 a 50 % de los embarazos pretérminos asociados a rotura de las membranas, lo cual se incrementa en las pacientes con disminución del volumen del líquido amniótico y, según Ghora, como consecuencia favorece el ascenso del inóculo bacteriano desde el medio vaginal. Por otro lado, la pérdida de oligoelementos como el zinc también propiciará la infección ascendente, debido a las propiedades bactericidas de este.⁵

Se ha planteado que los microorganismos pueden alcanzar el medio intrauterino siguiendo las vías ascendente, hematógena y retrógrada, desde la cavidad peritoneal, y al ser arrastrados a este mediante la realización de procedimientos invasivos como la amniocentesis. Las 2 últimas vías de infección tienen escasa frecuencia.^{7,8}

La vía de diseminación hematógena se presenta en los casos de infecciones sistémicas en la madre que producen la diseminación desde la circulación materna al espacio intervelloso de donde después alcanza las vellosidades y la circulación fetal. Por su parte, la más frecuente es la vía ascendente que se produce desde la vagina y el cuello uterino, lo cual ha quedado demostrado por la presencia de una mayor corioamnionitis hística.⁹⁻¹¹

Asimismo, en los casos de neumonía congénita y muerte neonatal es muy frecuente la presencia de inflamación de las membranas ovulares. Por último, en embarazos gemelares es más frecuente la corioamnionitis hística en el primer gemelo.

El conocimiento de las vías de diseminación y diferentes estructuras que se van involucrando en el proceso infeccioso permite categorizarlas por etapas, a saber:

- Etapa I: Proliferación de gérmenes en la vagina y el cuello uterino.
- Etapa II: Invasión de la decidua por los microorganismos, por lo que se presenta una reacción inflamatoria marcada, dada en una deciduitis puede devenir corionitis (producir invasión de los vasos fetales: coriovasculitis).
- Etapa III: Infección del amnios (amnionitis). Se debe aclarar que no es necesaria la rotura de membranas para que se produzca este proceso morboso, pues el ascenso de los microorganismos puede producirse con membranas sanas, según lo referido por Black.
- Etapa IV: Invasión del feto por diferentes localizaciones, lo que puede originar infección localizada o sistémica, que ponen en peligro la vida del feto o recién nacido. Cuando la infección alcanza la decidua parietal y, posteriormente, se disemina a la basal, ha ocurrido otro mecanismo que permite alcanzar el espacio intervelloso y después producir la infección sistémica fetal.¹²⁻¹⁴

Entre los mecanismos que conducen a la infección intraamniótica se conoce que el inóculo bacteriano puede ascender con membranas intactas, pero si estas se rompen, los mecanismos de la infección son más frecuentes y las posibilidades de que esta ocurra aumentan a medida que se incrementa el periodo de latencia, lo cual es más usual en embarazos pretérminos. Por otro lado, en la gestación pretérmino es característica la infección subclínica, y se hace mayor la cantidad de manifestaciones clínicas que evidencian una corioamnionitis cuando el número de colonias aumenta su concentración por encima de 10^{-5} por mililitro de líquido amniótico. Es conocido que las actividades de proteasa, colagenasa y elastasa, en el huésped, el microorganismo, o ambos, producen debilidad de las membranas, lo que facilita su rotura.¹⁵

La relación directa en la patogenia de esta entidad establece que las bacterias liberan un grupo de toxinas, según su ciclo biológico, que estimulan a los monocitos y macrófagos, en la producción de citoquinas interleukin 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral, por el amnios, el corion y la decidua que estimulan la liberación de prostaglandinas. Determinados estudios aseguran que el factor de necrosis tumoral no aparece en el líquido amniótico normal, pero sí cuando se presenta un estado de infección. También se señala la participación del factor de actividad plaquetaria (FAP), en relación con la infección intraamniótica, también activados por macrófagos.

Estos hechos evidencian que una vez que se produce la infección en el líquido amniótico, el feto queda expuesto a la posibilidad de daño, que repercute en su bienestar o se presenta como causa de sepsis grave en el neonato, con el riesgo de secuelas o muerte.

Las infecciones intrauterinas también pueden clasificarse en intraamnióticas o extraamnióticas, determinadas por la presencia de infección del líquido amniótico o no. En el orden práctico, se utiliza este término para ubicar la presencia de un cultivo positivo, es decir, la presencia de microorganismos en el líquido amniótico, lo cual debe siempre diferenciarse de la existencia de corioamnionitis, dada por manifestaciones clínicas supurativas, como ya se explicó previamente.

Cabe agregar que es importante conocer que la corioamnionitis hística está definida como la infiltración de las membranas por agentes polimorfonucleares, en los que se puede apreciar diferente intensidad en la toma subcoriónica y coriónica, y el cordón umbilical constituye la última estructura tomada de los anexos ovulares (funisitis).

De igual manera, los patólogos consideran la inflamación placentaria como equivalente de infección intraamniótica, por lo que quedó definida en el *Johns Hopkins Hospital* como la presencia de 4 o más agentes polimorfonucleares por campo, de gran aumento en la placa coriónica. Además, se demostró que la corioamnionitis hística es más frecuente en el trabajo de parto pretérmino, una menor edad gestacional y los productos conceptuales menores de 1 kg; igualmente, su frecuencia es mayor cuando aumenta el periodo de latencia por encima de 24 horas en las roturas de membranas y si existen oligoamnios. En estos casos hay pérdida de la imagen perifetal en la ecografía y la posibilidad de que el inoculo bacteriano ascienda es mayor. Por esta razón, y básicamente en embarazos a términos, algunos especialistas recomiendan esperar latencia hasta las 72 horas, siempre que el volumen de líquido amniótico se mantenga en los límites normales.¹⁶

Tomando en cuenta las explicaciones anteriores, se consideró adecuado recomendar el uso de la siguiente clasificación, debido a sus ventajas didácticas y la secuencia de hechos de la patogenia en cuanto a las diferentes formas de infección.

Síndrome de infección de líquido amniótico:

- a) Infección ovular
- b) Corioamnionitis
- c) Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS)

El término FIRS, introducido recientemente, está dado por la presencia intraútero de una reacción inflamatoria sistémica combinada con la presencia de alteraciones hemoquímicas, y fue descrito en 1997 en una grávida con trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas, aunque actualmente esta condición es aceptada en cualquier momento de la gestación en que se presenten las alteraciones señaladas.

Se describe que aproximadamente una tercera parte de las pacientes con infecciones intraamnióticas tienen bacteriemia fetal, aunque se considera que una proporción mayor, estimada entre 20 y 50 %, presenta una respuesta inflamatoria sistémica, en la que es característica la elevación de citoquinas, factores de crecimiento y metaloproteasas en sangre fetal. Esta entidad se relaciona con la presencia de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, depresión al nacer, infección neonatal grave, encefalopatía neonatal y parálisis cerebral, entre otras complicaciones que pueden conducir a la muerte fetal o neonatal. Una consideración cronológica relacionada con su evolución es que un número importante de pacientes, cuyos productos de la concepción están afectados con FIRS, perecen en las 48 horas luego de haberseles realizado el diagnóstico.

Además de la infección, se ha planteado que el síndrome puede ser desencadenado por otras condiciones como alteraciones inmunes e isquemias, entre otros, de manera que se evidencia la negatividad de cultivos del líquido amniótico, lo que descarta la presencia de infección.

En la infección intraamniótica como causa de FIRS, se ha señalado la correlación entre el aumento de la infección materna y neonatal, lo que se asocia al aumento de citoquinas en el líquido amniótico y cordón umbilical, y que serán la expresión del cuadro clínico fetal o neonatal.

La expresión histopatológica de la respuesta inflamatoria fetal es la presencia de funisitis (inflamación del cordón umbilical), y se ha demostrado que los recién nacidos con funisitis tienen un riesgo elevado de afecciones como: infección neonatal precoz, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y leucomalacia periventricular. En esta entidad clínica, el daño de las estructuras del cordón umbilical no solo se relaciona con la intensidad del proceso morboso --si se tiene en cuenta que la afección de la vena se relaciona más con una infección precoz y el daño arterial indica infección establecida--, sino que, además, la elevada concentración de citoquina ha sido un tema controversial en cuanto al origen (si es fetal o placentario). Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con corioamnionitis han mostrado mayor concentración de citoquinas en la arteria, lo cual reafirma su origen fetal.

Diagnóstico ^{2,7, 17-24}

Uno de los grandes problemas en la identificación de esta entidad clínica está relacionado con el diagnóstico invasivo mediante cordocentesis, para la determinación del interleukin-6 en concentraciones mayores de 10 pg/mL, y recientemente se ha utilizado, también, la comprobación de niveles elevados de proteína C reactiva en el feto, mediante muestras tomadas del cordón umbilical; sin embargo, teniendo en cuenta la alta correlación entre infección e inflamación de la cavidad amniótica y los hallazgos de microorganismos en el líquido amniótico, resulta adecuado el diagnóstico mediante un cultivo positivo del líquido amniótico.

Actualmente, y después del desarrollo de la proteómica y sus aportes a la medicina perinatal, se han esclarecido los mecanismos patógenos de esta entidad y su relación con la presencia del parto pretérmino, utilizando el líquido amniótico como fuente para el estudio de marcadores proteicos. Se ha referido, además, que la gran mayoría de los neutrófilos presentes en el líquido amniótico son de origen fetal.

Los estudios de Irina Buchimchi han sido un gran aporte para esclarecer aspectos del tema, no obstante, se requiere de la disponibilidad de la tecnología adecuada para este fin.

Se considera que el líquido amniótico es una fuente relevante en el estudio de la proteómica y se señala que aproximadamente 99 % de los neutrófilos presentes en el líquido amniótico son de origen fetal, lo cual es una manifestación de la respuesta de este al proceso inflamatorio intraamniótico.

En investigaciones actuales, basadas en el estudio del líquido amniótico como fuente de información, se ha utilizado la espectrometría de masa combinada con cromatografía y la aplicación del método SELDI-TOF, que constituyen distintas variantes de fuentes de ionización- Estas se destacan por su aplicabilidad a los péptidos y proteínas, la ionización por el método electrospray (ESI) y la desorción/ionización mediante laser o SELDI (Surface -Enhanced Laser Desorción/Ionización), que cuando está asistida por una

matriz se conoce como MALDI (Matrix Asisted Laser Desorpcción/Ionization), es decir en el estudio de proteómica con fluidos se emplea el método SELDI y con tejido, el MALDI.

Estas investigaciones han facilitado la introducción de dichos biomarcadores en líquido amniótico, entre ellos: neutrófilo defensor 2, neutrófilo defensor 1, calgranulin C, calgranulin A y calprotector, que es un compuesto de calgranulin A con el B.

Este método permite el análisis anticipado de la infección fetal o neonatal, o ambas, por medio de la determinación de los biomarcadores, con lo cual se demuestra:

- Una aparición secuencial de estos en el proceso inflamación-infección, como sigue: defensor 2, defensor 1, calgranulin C, calgranulin A.
- La intensidad de la inflamación aguda está relacionada con la gravedad del daño producido en amnios, corion, decidua y cordón umbilical, lo cual se asocia a la aparición de los biomarcadores, que en su secuencia de aparición presentan un grado máximo.
- La presencia de los biomarcadores con secuencia de aparición máxima, es decir, los 4 componentes se asocian a infección fetal o neonatal, o ambas, confirmada.
- Estos marcadores presentan mayor exactitud que otros medios de diagnóstico de la infección y el parto pretérmino.
- El tiempo para determinar el defensor 1, el 2 y las categorías del calgranulin C y el A es de 15 minutos.

Relación de marcadores de proteómica y funisitis

Las funisitis son manifestaciones del proceso infeccioso sobre el cordón umbilical y se han relacionado con la morbilidad y mortalidad neonatal precoz, así como con las alteraciones del desarrollo neurológico.

Con respecto a lo anterior, el calgranulin C tiene una mayor relación con la presencia de funisitis y la aparición precoz de infección neonatal, mientras que la expresión máxima en la manifestación de los biomarcadores está dada por la existencia del calgranulin A que representa criterios de infección establecida.

La aparición de los biomarcadores en la evolución de la inflamación intraamniótica es primeramente caracterizada por la presencia de los defensores y, posteriormente, de las calgranulinas. Cuando se manifiestan con la intensidad o el valor máximo por la existencia del calgranulin A, la aparición del parto pretérmino es breve y puede considerarse inminente.

Esta secuencia ha sido definida mediante su participación en el proceso inflamación-infección amniótica- parto pretérmino y rotura prematura de las membranas.

Los estudios sobre el tema describen la denominación del calgranulin C (también conocido como S100A12), que pertenece al grupo calgranulin, molécula de bajo peso, y que está presente en granulocitos, monocitos y células epiteliales, cuya aparición en algunas áreas se identifica con procesos inflamatorios crónicos o agudos. Recientemente se conoce como un ligando que interacciona con el RAGE (receptor transmembranoso), la cual se presenta en diferentes tipos de células como macrófagos, células endoteliales, neuronas y células de músculo liso. Esta unión o fijación, activa senderos como el kappa B, MAP cinasa y la especie de oxígeno reactiva --todos con gran manifestación en el proceso inflamación e infección--, lo que permite concluir que el estudio de la proteómica, si se toma el líquido amniótico como fuente, ha permitido distinguir las gestantes con complicación de inflamación intraamniótica, y así facilitar el empleo de métodos diferentes y precoces de tratamiento.

Teniendo en cuenta la clasificación del síndrome de infección del líquido amniótico en sus diferentes etapas, descrito en párrafos anteriores, se propone la clasificación de Gibbs modificada que, al seguir la misma secuencia, permite lograr una atención adecuada y la correcta toma de decisiones.

Criterios de Gibbs modificados (se emplean 2 o más):

- Fiebre materna (temperatura mayor de 37,5 °C)
- Leucocitosis por encima de 15 por 10⁹/L
- Pérdida de líquido amniótico de aspecto purulento o fétido a través del orificio cervical externo
- Sensibilidad uterina (dolor)
- Taquicardia materna (mayor de 100 latidos por minuto)
- Taquicardia fetal (mayor de 150 latidos por minuto)
- Proteína C reactiva alterada (cualitativa o cuantitativa)

Implicaciones del síndrome de respuesta inflamatoria fetal ²⁵⁻³³

Las observaciones epidemiológicas definen la relación de la infección intrauterina con el daño cerebral, lo cual quedó definido mediante un estudio colaborativo perinatal en los Estados Unidos, para establecer la estrecha correspondencia de la corioamnionitis clínica con la aparición de parálisis cerebral. Se notifica que una tercera parte de los pacientes con parálisis cerebral, presentaron precozmente lesiones neurológicas, manifestadas por convulsiones, daño multiorgánico y muerte neonatal. Estas nuevas interpretaciones han permitido llegar al esclarecimiento de que la primera causa de encefalopatía hipóxica isquémica está estrechamente vinculada a la infección y no a la asfixia intraparto.

Por estas afirmaciones, es razonable que en los momentos actuales se plantee el término encefalopatía neonatal, que permite incluir otras causas no relacionadas con la presencia de asfixia, entre las que se señalan la infección, el trauma, las alteraciones metabólicas, las malformaciones congénitas, los infartos cerebrales, el hipotiroidismo, las alteraciones de la coagulación, los desórdenes genéticos, entre otros.

La leucomalacia periventricular es otra lesión relacionada con la infección intrauterina y el daño fetal, en la que se produce una necrosis de la sustancia blanca próxima a los ventrículos cerebrales. Su frecuencia puede alcanzar de 20 a 25 % de los recién nacidos con peso inferior a los 1 500 gramos. Actualmente, se ha establecido un consenso internacional de considerar la fuerte relación existente entre esta entidad clínica y la presencia de infecciones intrauterinas. Por otra parte, diferentes estudios asocian la leucomalacia con un aumento de las concentraciones de citoquinas, dadas por el interlukin 1, el 6 y el factor de necrosis tumoral.

Puede resumirse que existe una relación entre la infección intrauterina, la corioamnionitis, el FIRS y la presencia de encefalopatía neonatal, parálisis cerebral y leucomalacia. Todo el proceso de infección incrementa, además, los indicadores de mortalidad fetal y neonatal.

La displasia broncopulmonar es una complicación que se ha vinculado al recién nacido prematuro, quien es dependiente de oxígeno durante varias semanas, por lo que en los estudios radiográficos aparecen imágenes con densidades lineales y áreas de hiperlucencia. Actualmente se reconoce como una enfermedad pulmonar crónica y se le atribuyen otras causas como: el tratamiento con grandes volúmenes de líquido en las primeras horas después del nacimiento, la persistencia del ductus arterioso, el reflejo gastroesofágico y la infección perinatal.

Los elementos básicos en la aparición de la displasia broncopulmonar se relacionan con:

1. Utilización de presiones inspiratorias altas que predisponen al enfisema intersticial.
2. Aumento de la concentración de oxígeno en la mezcla inspirada que propicia daño alveolar por la inactivación de sistemas enzimáticos celulares y daño del ácido desoxirribonucleico DNA, así como la aparición de peroxidación lipídica.
3. Inflamación del pulmón, con la alteración de la formación de factores de crecimiento, que son los reguladores de las funciones de este órgano, y la consecuente aparición de alteraciones de la alveolización, la fibrosis y el enfisema pulmonar, con necrosis de neumocitos de tipo I, los que se sustituyen por los de tipo II. Se produce, finalmente, un proceso fibroplástico y de atelectasia difusa que deviene en disminución del volumen pulmonar, distensibilidad pulmonar y aumento de la resistencia, con la alteración consecuente de la ventilación/perfusión y cortocircuito pulmonar de derecha a izquierda, para producir una insuficiencia respiratoria obstructiva y restrictiva. Todo lo que explica la hipoxemia marcada y la necesidad de oxígeno complementario.

Respecto a los fenómenos adaptativos cardiovasculares, se conoce que la reacción inflamatoria puede generar daño multiorgánico, de la cual aparece una capacidad adaptativa que forma alteraciones hemodinámicas secundarias, una de las más representativas es la depresión miocárdica como consecuencia de la lesión inflamatoria.

En el paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, unida a manifestaciones de choque séptico, es conocida la presencia de su estado hiperdinámico expresada en un aumento del índice cardíaco, solo a 10 % se le atribuye la presencia de comportamiento hipodinámico que expresa, en muchos casos, la etapa final de la enfermedad.

El trabajo reciente de Mortimer Arreaza expone con profundidad estos cambios, en los que la corioamnionitis hística se asoció con la disminución de la presión media diastólica y los niveles de interleukin 6 se relacionaron con las cifras de presión arterial media. Se especula la posibilidad de que estos cambios se presenten dentro del útero y contribuyan en la aparición de leucomalacia periventricular y parálisis cerebral.

Con referencia al índice de Tie, ha sido reconocido como el elemento evaluador no invasivo de la función cardíaca en fetos que evolucionan con infección intraútero, mediante el uso del Doppler pulsado, pues se evalúa la duración del periodo isovolumétrico, dado por contracción y relajación, así como la duración del periodo eyectivo de los ventrículos cardíacos.

Estos tiempos pueden medirse en ventrículo izquierdo por las ondas de entrada visualizada en el Doppler a nivel de válvula mitral y la onda de salida en la válvula aórtica. La medición del ventrículo derecho se evalúa por las ondas de salidas de las válvulas tricúspide y pulmonar, lo que permite la evaluación isovolumétrica de contracción y relajación, y el tiempo de eyección. Se interpretará como una función miocárdica anormal la presencia de prolongación de los periodos isométricos y el acortamiento del periodo de eyección.

La aplicación del índice de Tie permitirá la evaluación de la función ventricular izquierda de forma no invasiva en fetos con FIRS.

De hecho, la onda Doppler refleja que el periodo de llenado ventricular tiene una fase temprana E, dada por la relajación ventricular, y una fase A tardía, dada por la velocidad de flujo al contraerse la aurícula. En condiciones fisiológicas la onda E es de mayor velocidad que la A, pero cuando existe alteración del llenado ventricular, esta relación se invierte. Este método debería tener mayor connotación entre los especialistas de la materia, si se tiene en cuenta su importancia no solo para el diagnóstico, sino en la

interpretación de otras complicaciones, que pueden explicarse después de conocer la presencia de disfunción ventricular en estos fetos.

Por otra parte, las observaciones recientes señalan que la disfunción ventricular diastólica es la causa de que estos fetos no logren mantener un trabajo cardíaco adecuado, impidiendo una eficiente perfusión cerebral, que facilita la hipotensión e isquemia cerebral en vida intrauterina, y crearse las condiciones para que se presente la leucomalacia periventricular.

La conducta en general está dirigida a la interrupción del embarazo, si se tiene en cuenta que con este acontecimiento, el medio interno constituye un daño para el feto.

Es necesario evaluar en cada caso, con carácter individual, la vía del parto, así como considerar el peso fetal, las condiciones cervicales y la categoría en el síndrome de infección del líquido amniótico. La condición de corioamnionitis establece mayor rapidez para la salida del feto del vientre materno, por tanto, si la paciente no está en trabajo de parto, resulta necesario la presencia de un test cervical favorable que asegure buena respuesta a la inducción, de lo contrario la extracción mediante cesárea estará indicada, debe recordarse que la hipertermia, que en muchos casos va unida a la corioamnionitis, es extremadamente peligrosa para el feto pues produce disminución del pH, con una acidosis que puede llegar a ser considerable.

La infección ovular es una categoría humoral en el síndrome de infección del líquido amniótico que establece, a su vez, una condición que indica la interrupción del embarazo. En cualquiera de las categorías debe tenerse en cuenta que las pacientes no podrán ser sometidas a trabajo de parto laborioso, ni a inducciones que no aseguren una respuesta adecuada. La vigilancia adecuada del bienestar fetal deberá ser una condición, si se considera que la infección puede generar daño placentario y la aparición de asfíxia.

De igual manera, el uso adecuado de los antimicrobianos es uno de los pilares adecuados en el control de la infección, y en el caso de un cultivo positivo del líquido amniótico que muestre la sensibilidad antimicrobiana, la selección del agente debe ser especificada. Si no se cuenta con este resultado, deberá tenerse en cuenta una cobertura amplia para las bacterias gramnegativas y grampositivas, así como la posibilidad de que esté presente un agente anaerobio, por lo que deberá utilizarse la clindamicina o el metronidazol para este fin.

El pronóstico perinatal de estos pacientes es desfavorable, por lo cual es necesario establecer, al momento de la interrupción, **en el caso de síndrome de infección del líquido amniótico en cualquiera de sus categorías**, la condición para de FIRS, lo que implica que el neonatólogo, de forma apremiante, indique el tratamiento con antimicrobianos y que mantenga una estrecha vigilancia para el diagnóstico precoz y la intervención temprana de las complicaciones.

CONCLUSIONES

Es conocida la interrelación de la infección intraútero con la aparición de complicaciones para el feto o neonato. Recientemente la introducción del síndrome de respuesta inflamatoria fetal ha permitido esclarecer estos acontecimientos. Por otra parte, los métodos invasivos para su diagnóstico limitaron las investigaciones sobre esta entidad clínica; sin embargo, se están empleando otras modalidades menos invasivas y no invasivas para identificar dicho síndrome.

Resulta necesario, entonces, el uso adecuado de los antimicrobianos, el seguimiento correcto con pruebas de bienestar fetal y la extracción oportuna del producto de la concepción, como premisa para reducir las complicaciones neonatales a corto y largo plazo. Asimismo, deberá ser un propósito de la perinatología esbozar su diagnóstico en tiempo y establecer en cada caso el pronóstico, según las circunstancias que puedan facilitar el trabajo de los neonatólogos en el rescate y la rehabilitación de estos recién nacidos, de manera que se reduzca la morbilidad grave y la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero R, Mazor M. Infección y trabajo de parto pretérmino. En: Trabajo de parto pretérmino. Cirugía Ginecológica. La Habana: Editorial Revolucionaria. 1988; 3: 537-65.
2. Gómez Mora R. Infección intrauterina y daño neurológico fetal. En: Cabero Roura L. Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 77-82.
3. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Ávila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 61: 817-24.
4. Gibbs RS. Premature rupture of the membranes. En: Danforth´s. *Obstetrics and gynecology.* 9 ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 281-97.
5. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(1):186-93.
6. [Goldenberg RL](#), Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371 (9606):75-84.
7. Nápoles Méndez D, Cutié León ER. Nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico en la distocia de fase latente del trabajo de parto [tesis doctoral]. Santiago de Cuba: Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", 2008 [citado 17 Jul 2012]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/83/1/Danilo_Napoles.pdf
8. Marcell Rodríguez L, González Ramírez VE. Relación de las citoquinas proinflamatorias con la corioamnionitis subclínica y el parto pretérmino. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2011; 37(4): 562-76.
9. Machado J, Rocha L, Barrilari S, Pucci K, Reis M, Castro E, et al. Influence of maternal and fetal interurrences on the different degrees of chorioamnionitis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(4): 153-57.
10. 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 Ginecol Obstet.* 2010; 75(3): 172-78.
11. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J. Corioamnionitis: Repercusión perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venezuela.* 2010; 70(4): 233-9.

12. Correa AD, Motta BS, Reis D, Pinheiro D, Murta É, Cardoso JP, et al. Chorioamnionitis: case report and review. *Rev Med Minas Gerais*. 2009; 19(4 Supl 3): 53-7.
13. Argilagos Casasayas G, Arañó Piedra J, Pérez Reina M, Morando Flores D, Hierrezuelo Gonzales G. Impacto maternoperinatal de la corioamnionitis. *MEDISAN*. 2012 [citado 17 Jul 2012]; 16(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_1_12/san07112.pdf
14. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schended D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6 and 12, tumor necrosis factor- α , interferon- γ and granulocyte macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol*. 2007; 86: 1103-10.
15. Jacobsson BO, Altonen R, Rantakokko L, Jalava K, Morken NH, Alonen A. Quantification of ureoplasmaealyticum DNA in the amniotic fluid from patients in PTL and PROM and its relation to inflammatory cytokine levels. *Acta Obstet Gynecol*. 2009; 88: 63-70.
16. Cunningham EG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC. Parto pretérmino. En: *William's Obstetricia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 592-621.
17. Buhimschi IA, Buhimschi CS. Proteomics of the amniotic fluid in assessment of the placenta – relevance for preterm birth. *Placenta*. 2008 [citado 2 Ago 2012]; 29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362148/>
18. Castagnino JM. Proteómica y sus aplicaciones en medicina humana. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2008 [citado 2 Ago 2012]; 42(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v42n2/v42n2a01.pdf>
19. Zaragoza García E, Molina García FS, Carrillo Badillo MP, Garrote Fernández de Santos A, Calpena García A. Marcadores bioquímicos y determinantes genómicos y proteómicos del parto pretérmino [citado 2 Ago 2012]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/08marcadoresbioquimicosydeterminantesezaragoza.pdf
20. Romero R, Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic JP, Friel LA, Erez O, et al. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006; 113 (Suppl 3):118-35.
21. Silberring J, Ciborowski P. Biomarker discovery and clinical proteomics. *Trends Analyt Chem*. 2010; 29: 128.
22. Madrid MV, Lanz MH, Rodríguez MH. Genómica y proteómica en enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex*. 2009 [citado 9 Ago 2012]; 51(Supl 3). Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v51s3/a02v51s3.pdf>
23. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50: 652-83.
24. Gibbs R, Minkoff H. Obstetrics and perinatal infections. En: *Danforth's. Obstetrics and gynecology*. 9 ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 501-39.

25. Lamont RF. El papel de la infección en la etiología y predicción del parto pretérmino. En: Cabero Roura L. Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 53-63.
26. Salcedo Abizanda S, Ruiz Campillo C. Repercusiones neonatales de la prematuridad. En: Cabero Roura L. Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 19-31.
27. Valerio TA, Cancelier AC, Constantino L, Petronilho F, Ritter C, Dal-Pizzol F. Inflammatory and oxidative cord blood parameters as predictors of neonatal sepsis severity. *Rev Bras Ter Intensive*. 2012; 24(1): 30-4.
28. Silveira R, Giacomini C, Procianoy R. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensive*. 2010; 22(3): 280-90.
29. Morales CM, Cancela MJ, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1 000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rev Chil Pediatr*. 2008; 79(1): 98-104.
30. Aliño Santiago M, Franco Argote O. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Pediatr*. 2010; 82(4): 52-61.
31. Roig Álvarez T, Martínez Enríquez A, Santurio Gil AM, Fernández Rodríguez AJ. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Rev Cubana Pediatr*. 2009; 81(2).
32. Arreaza Graterol M, Rojas Barrera JD, Molina Giraldo S. Síndrome de respuesta Inflamatoria fetal (FIRS): adaptación cardiovascular. *Rev Colombiana Obstet Ginecol*. 2011; 62(1): 71-81.
33. Letti Muller AI, Barrios Pde M, Kliemann LM, Valério EG, Gasnier R, Magalhaes JA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(1):26-31.

Recibido: 15 de septiembre de 2012.

Aprobado: 15 de septiembre de 2012.

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu