

**VALIDACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA.
REVISION SISTEMATICA Y META-ANÁLISIS**



Claudia Patricia Cataño Sabogal MD

Universidad del Valle
Facultad de Salud
Escuela de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
Santiago de Cali
2015

**VALIDACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA. REVISION
SISTEMATICA Y META-ANÁLISIS**



Claudia Patricia Cataño Sabogal MD

Trabajo de investigación para optar por el grado de Maestría en Epidemiología

Director de Tesis

Javier Fonseca MD MSc

Universidad del Valle

Facultad de Salud

Escuela de Salud Pública

Maestría en Epidemiología

Santiago de Cali

2015

DEDICATORIA

A mi hermoso esposo Herney Andrés siempre presente, alentando el desarrollo personal buscando la oportunidad de crecer cada día. A mi hijita Gabriela, quien comprendió el sacrificio exigido para desarrollar este trabajo. A mi familia gracias por el apoyo incondicional. A mi tutor Javier Fonseca le agradezco la infinita paciencia de acompañarme en el proceso.

RESUMEN

OBJETIVO Determinar las características operativas de las diferentes pruebas diagnósticas de corioamnionitis histológica en pacientes con gestación mayor a 20 semanas con intervalo entre la prueba índice y la prueba estándar de oro menor a 14 días

MÉTODOS Revisión sistemática de estudios cuyo objetivo fuese evaluar la validez de pruebas para la detección de corioamnionitis tomando como prueba de referencia el estudio histopatológico de la placenta, cordón umbilical y membranas ovulares.

RESULTADOS Se identificaron 29 artículos que cumplían los criterios de inclusión con un total de 4108 gestantes. Se evaluaron pruebas clínicas, séricas maternas, en fluido vaginal, en líquido amniótico, en cordón umbilical; prueba monitoría fetal y pruebas ecográficas en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La temperatura materna mayor a 38°C tiene S (27 - 42%), E (85 a 91%), LR+ (2.8 a 3.1), LR – (0.6 a 0.8), DOR (3.75 a 4.64). La taquicardia materna mayor a 120 latidos/minutos tiene S (47%), E (69%), LR+ (1.56), LR – (0.75), DOR (2.08). La taquicardia fetal mayor a 160 latidos sostenida al menos por 10 minutos tiene S (8 a 57%), E (83 a 97%), LR+ (2.2 a 2.6), LR – (0.47 a 0.94), DOR (2.82 a 12.12). El recuento de leucocitos séricos maternos con punto de corte 15000/mm³ o menor tiene S (40 a 63%), E (49 a 82%), LR+ (0.88 a 2.22), LR- (0.60 a 1.12), DOR (0.78 a 3.27). El incremento igual o mayor del 30% del recuento de leucocitos séricos desde la admisión hasta el nacimiento tiene S (23%), E (86%), LR+ (1.64), LR- (0.89), DOR (1.84). El recuento absoluto de neutrófilos séricos maternos mayores a 10865/mm³ tiene S (49%), E (85%), LR+ (3.44), LR- (0.42), DOR (8.19). La relación neutrófilo/linfocito materna > 6.48 tiene S (71%), E (77%), LR + (3.23), LR- (0.36), DOR (8.97). La presencia de mayor a 6 bandas en suero materno tiene S (14%), E (95%), LR+ (2.8), LR- (0.90), DOR (3.11). La velocidad de eritrosedimentación (VES) tiene S (66%), E (60%), LR+ (1.65), LR- (0.56), DOR (2.94). La proteína C reactiva según sus diferentes puntos de corte tiene S (12 a 92%), E (36 a 93%), LR+ (0.52 a 10.7),LR- (0.1 a 1.14), DOR (1.08 a 53.94). La procalcitonina tiene según su punto de corte S (33 a 92%), E (68 a 80%), LR+ (1.1 a 2.9), LR- (0.11 a 0.81), DOR (2.11 a 26.36). Se evaluaron las interleuquinas (IL) 1-alfa, 1-

beta, 6, 8 y 10 séricas maternas, identificando dentro del grupo de interleuquinas séricas el mejor rendimiento diagnóstico para la IL-6 > 29 pg/mL con histopatología inespecífica de corioamnionitis con S (91%), E (84%), LR+ (5.68), LR- (0.1) y DOR (56.8). El factor de necrosis tumoral- alfa sérico (TNF-alfa) >=32 pg/mL tiene S (36%), E (51%), LR+ (0.73), LR- (1.25) y DOR (0.58). La defensina en suero materno >1500 ng/mL tiene S (76%), E (94%), LR+ (12.6), LR- (0.25) y DOR (50.4). La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) sérica materna >106 ng/mL tiene S (98%), E (93%), LR+ (14), LR- (0.021) y DOR (666). El cultivo de ureaplasma en fluido vaginal tiene S (46%), E (55%), LR+ (1.02), LR- (0.97) y DOR (1.05). El cultivo de mycoplasma en fluido vaginal tiene S (4.5%), E (97%), LR+ (1.73), LR- (0.98), DOR (1.76). El recuento de leucocitos en líquido amniótico (LA) >= 20/mm³ tiene S (77%), E (96%), LR+ (19.25), LR- (0.23) y DOR (83.69). El recuento de polimorfonucleares en LA > 10 por campo de alto poder tiene S (22%), E (97%), LR+ (7.33), LR- (0.80) y DOR (9.16). El nivel de glucosa en líquido amniótico < 15 mg/dL tiene S (28%), E (94%), LR+ (4.66), LR- (0.76) y DOR (6.131). El mejor rendimiento de las interleuquinas en líquido amniótico lo tiene la IL-10 > = 10 pg/mL con S (60%), E (98%), LR+ (30), LR- (0.4) y DOR (75). La metaloproteinasa 8 (MMP-8) >20 ng/mL en LA tiene mejores características operativas que la MMP-9 >=15 ng/mL en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El índice de leucotaxis en líquido amniótico >1.6 tiene S (94%), E (75%), LR+ (3.76), LR- (0.06) y DOR (47). La coloración gram positiva en líquido amniótico tiene S (26 a 41%), E (75 a 94%), LR+ (1.64 a 4.33), LR- (0.78) y DOR (2.10 a 5.55). El cultivo de líquido amniótico positivo tiene S (28 a 59%), E (75 a 92%), LR+ (1.47 a 3.5), LR- (0.54 a 0.85) y DOR (1.72 a 4.48). Dentro de los parámetros del perfil biofísico fetal, la presencia de menos de 30 segundos de movimientos respiratorios fetales durante 30 minutos tiene S (60 a 67%), E (36 a 55%), LR+ (1.04 a 1.33), LR- (0.72 a 0.91) y DOR (1.14 a 1.84). El diámetro transversal del timo menor al percentil 5 para la edad gestacional tiene S (79 a 88%), E (35 a 81%), LR+ (1.35 a 4.7), LR- (0.11 a 0.44) y DOR (3.38 a 42.72).

Se encontraron cuatro o más artículos que evaluaron el rendimiento diagnóstico de las pruebas proteína C reactiva sérica (PCR) y del recuento de leucocitos séricos maternos, los cuales tuvieron evaluación cuantitativa con meta-análisis de pruebas diagnósticas. Para evaluar el rendimiento de PCR sérica materna se incluyeron 13 estudios evidenciando una sensibilidad combinada de 68.7% IC 95% (58 - 77) y una especificidad combinada de 77.1% IC 95% (67 - 84) para el resultado

considerado como positivo con respecto a la prueba de referencia corioamnionitis histológica. La leucocitosis materna fue evaluada en 4 artículos con una sensibilidad combinada 51% IC95% (40 - 62), una especificidad combinada 65% IC95% (50 - 78).

CONCLUSION Las pruebas clínicas fiebre, taquicardia materna y taquicardia fetal tienen alta especificidad con menor frecuencia de falsos positivos, su presencia es útil para confirmar la corioamnionitis histológica pero su ausencia no la descarta. La oportunidad de tener taquicardia fetal en gestantes con funisitis es 5 veces la oportunidad de tener taquicardia fetal en gestantes sin funisitis. El recuento de leucocitos séricos maternos con punto de corte 15000/mm³ o menor y el recuento absoluto de neutrófilos séricos maternos mayores a 10865/mm³ tienen sensibilidad y especificidad bajas con DOR bajo. La relación neutrófilo/linfocito > 6.48 tiene sensibilidad y especificidad intermedias con regular razón de verosimilitud con un aumento moderado en la ganancia diagnóstica; la presencia de más de 6 bandas tiene alta especificidad con 5% de falsos positivos, por lo cual es útil para confirmar la enfermedad. La VES no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El mayor DOR se obtuvo con PCR $\geq$ 18.7 mg/dl con LR+ alto y LR-intermedio con una alta discriminación diagnóstica – la clasificación de corioamnionitis histológica fue inespecífica en los estudios reportados con mejor rendimiento. La procalcitonina tuvo DOR intermedio con razones de verosimilitud bajas. De las interleuquinas séricas la IL-6 tiene el mejor rendimiento para el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El TNF-alfa $\geq$ 32 pg/mL no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La prueba sérica que mejor discrimina el diagnóstico corioamnionitis histológica de clasificación inespecífica es ICAM-1, seguido de IL-6 materna y de los niveles de defensina. Los cultivos en fluido vaginal de mycoplasma y ureaplasma no discriminan adecuadamente la presencia de corioamnionitis histológica. Las pruebas en líquido amniótico tienen especificidad alta con sensibilidad baja, son útiles para confirmar el diagnóstico de corioamnionitis histológica, su resultado negativo no descarta la enfermedad. La medición de interleuquinas y de leucocitos en líquido amniótico tiene un rendimiento similar con alta especificidad. La medición de MMP en líquido amniótico tiene alto porcentaje de falsos positivos y falsos negativos. El índice de leucotaxis en el líquido amniótico >1.6 tiene 6% de falsos negativos, es útil en descartar la enfermedad. La coloración gram y el cultivo del líquido amniótico tienen baja sensibilidad en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El perfil biofísico fetal no discrimina

adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El diámetro transversal del timo con sensibilidad alta tiene bajo porcentaje de falsos negativos, es útil para descartar la corioamnionitis histológica.

PALABRAS CLAVE

Corioamnionitis, infección de líquido amniótico, infección intraamniótica, corioamnionitis histológica, sensibilidad y especificidad, precisión diagnóstica

Tabla de contenido

DEDICATORIA.....	3
RESUMEN.....	5
PALABRAS CLAVE.....	8
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2. ESTADO DEL ARTE.....	13
3. MARCO TEORICO	23
3.1 Respuesta inmune	23
3.2 Cascada inflamatoria en corioamnionitis.....	26
4. OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo general	28
4.2 Objetivos específicos.....	28
5. METODOLOGIA	29
5.1 Tipo de estudio	29
5.2 Población y muestra.....	29
5.2.1 Criterios para seleccionar estudios para ésta revisión.....	29
5.2.2 Participantes de estudios primarios	30
5.3 Variables	30
5.3.1 Pruebas a evaluar	30
5.3.2 Estándar de referencia.....	33
5.3.3 Condición objetivo	33
5.3.4 Criterios de exclusión	33
5.4 Recolección de la información.....	33
5.4.1 Fuentes electrónicas	33
5.4.2 Otras fuentes (literatura gris).....	34
5.4.3 La estrategia de búsqueda.....	34
5.5 Manejo y control de la calidad de los datos.....	38
5.5.1 Selección de estudios.....	38
5.5.2 Extracción de la información y manejo de los datos.....	38
5.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	39
5.6 Plan de análisis	43
5.6.1 Medidas resumen	43
5.6.2 Manejo de los datos faltantes.....	44
5.6.3 Evaluación de la heterogeneidad	45
5.6.4 Evaluación de los sesgos de publicación	45
5.6.5 Síntesis de los datos	45
5.6.6 Análisis de subgrupos.....	46
5.6.7 Análisis de sensibilidad	46
6. CONSIDERACIONES ETICAS.....	46
7. RESULTADOS	47

7.1 Selección de los estudios	47
7.2 Características de los estudios	47
7.3 Características de los estudios excluidos	49
7.4 Riesgo de sesgo entre de los estudios	49
7.6 Resultado de los estudios individuales: Corioamnionitis histológica	50
7.6.1 Resultados de PCR sérica materna	55
7.6.2 Resultados de recuento de leucocitos séricos maternos	56
7.7 Análisis adicionales.....	56
7.7.1 Análisis de subgrupos.....	56
7.8 Análisis de Sensibilidad	56
7.9 Análisis del Sesgo de publicación	57
8. DISCUSION	57
9. CONCLUSIONES	60
10. RECOMENDACIONES.....	62
11. REFERENCIAS.....	62
12. TABLAS	74
Tabla 1. Información a extraer de los estudios pre-seleccionados.....	74
Tabla 2. Características de los estudios incluidos	75
Tabla 3. Resumen del rendimiento de las pruebas	77
13. FIGURAS.....	85
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.....	85
Figura 2. Riesgo de sesgo entre los estudios.....	86
Figura 3. Riesgo de sesgo dentro los estudios.....	86
Figura 4. Sensibilidad y especificidad del PCR Materno	88
Figura 5. Razones de probabilidad del PCR Materno.....	89
Figura 6. Curva SROC PCR materno.....	90
Figura 7. Sensibilidad y especificidad de los leucocitos séricos maternos	92
Figura 8. Razones de probabilidad de leucocitos séricos maternos.....	93
Figura 9. Curva SROC de leucocitos séricos maternos.....	94
Figura 10. Diagrama de embudo.....	94
14. ANEXOS	96
Anexo 1 – Formato de elegibilidad.....	96

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La corioamnionitis definida como inflamación / infección de las membranas ovulares después de las 20 semanas de gestación es una de las principales causas de morbilidad perinatal, siendo la principal causa de parto pretérmino espontáneo, en la mayoría de los casos asociado a la ruptura prematura de membranas(1).

La corioamnionitis se asocia con complicaciones maternas como son el incremento entre 2 a 4 veces del riesgo de endometritis, infección de la herida quirúrgica, tromboflebitis pélvica séptica, absceso pélvico y hemorragia postparto (2); y a complicaciones perinatales como son el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, parálisis cerebral, neumonía congénita, sepsis neonatal y muerte perinatal(1).

A menor edad gestacional el pronóstico de la infección intraamniótica es más sombrío por su asociación con complicaciones de la prematuridad: hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante.

Es fundamental evitar la mala clasificación del diagnóstico de corioamnionitis, para disminuir la inducción de nacimientos prematuros con diagnóstico falso positivo y para finalizar oportunamente los casos falsos negativos para evitar mayor tiempo de exposición a la infección amniótica y sus complicaciones.

Desafortunadamente el diagnóstico definitivo solo puede obtenerse después del nacimiento; mediante el estudio histopatológico de la placenta, membranas ovulares y cordón umbilical.

Se requiere realizar un diagnóstico prenatal presuntivo de corioamnionitis el cual puede ser clínico, basado en pruebas maternas séricas, en fluido vaginal, en hallazgos ecográficos, y/o en pruebas en líquido amniótico por medio de amniocentesis para estudio del citoquímico, Gram y cultivo con algunas limitaciones: los riesgos de realizar un estudio invasivo y la falta de disponibilidad para realizar cultivo de bacterias anaerobias en la mayoría de los centros, obteniendo cultivos negativos

en la mitad de los casos de corioamnionitis histológica(3,4). Con fines investigativos se ha realizado la medición de citoquinas en suero materno, secreción vaginal y en líquido amniótico con resultados discordantes(4–13). Una tecnología innovadora es el estudio de la reacción proteómica en el líquido amniótico el cual aún no está disponible en la práctica clínica para un diagnóstico más específico de corioamnionitis (14–17).

La mayor limitación es que las pruebas diagnósticas de corioamnionitis son en su mayoría inespecíficas y se alteran ante la presencia de otro tipo de inflamación.

En la literatura se encuentran revisiones narrativas sobre precisión de pruebas diagnósticas de corioamnionitis, basadas en estudios de tipo transversal, casos y controles, y de cohortes. La prueba de oro ha sido variable en éstos estudios: corioamnionitis clínica, cultivo de líquido amniótico positivo, elevación de citoquinas o corioamnionitis histológica. Se han publicado revisiones sistemáticas para algunas pruebas, pero no hay un estudio resumen de todas las pruebas diagnósticas disponibles en corioamnionitis.

El uso consciente de la medicina basada en la evidencia nos da herramientas para la toma de decisiones en la práctica clínica, y en este caso particular, busca minimizar la incidencia de mala clasificación diagnóstica.

Se requiere una revisión sistemática de la literatura que sintetice de forma ordenada estudios de alta calidad metodológica para reducir la incertidumbre que ronda el diagnóstico de corioamnionitis.

La importancia de conocer el rendimiento de las pruebas diagnósticas de corioamnionitis permitirá sugerir un protocolo más racional que incluya las pruebas con mejor rendimiento con respecto a la prueba de oro; esto facilitará su interpretación y apoyará la toma de decisiones.

2. ESTADO DEL ARTE

El parto pretérmino es la 2ª causa directa de muerte en menores de 5 años (18) y es la 1ª causa de muerte perinatal, morbilidad neonatal y discapacidad a largo plazo, entonces evitar nacimientos pretérmino mejora el pronóstico postnatal.

El parto pretérmino (entre 22 y 36 semanas y 6 días de gestación) se categoriza en 4 grupos según las semanas de edad gestacional alcanzadas al nacimiento:

- Pretérmino tardío: entre 34 y 36 semanas 6 días
- Pretérmino moderado: entre 32 y 33 semanas 6 días
- Lejos del término: entre 28 y 31 semanas 6 días
- Muy lejos del término o parto inmaduro: entre 22 y 27 semanas y 6 días

Los partos pretérmino pueden ocurrir de forma espontánea o ser inducidos dada la severidad de alguna patología materna o fetal que contraindique la prolongación del embarazo.

La incidencia de parto pretérmino espontáneo alrededor del mundo es aproximadamente 7 a 12% en países desarrollados y 14% en países en vía de desarrollo (19). La incidencia de neonatos prematuros ha aumentado en los últimos 30 años en relación al postergamiento de la maternidad a una mayor edad, con incremento en la frecuencia de embarazo asistidos con técnicas de fertilización in vitro, mayor incidencia de gestaciones múltiples, incremento en la morbilidad materna y perinatal; además los avances tecnológicos (uso de surfactante, ventilación con presión positiva) y la mayor disponibilidad de UCIN, ha permitido “rescatar” recién nacidos cada vez de menor peso y edad gestacional – dependiendo del centro asistencial el umbral puede estar entre 24 y 26 semanas de gestación (1).

El parto pretérmino tiene una etiología multifactorial con factores genéticos, nutricionales, mecánicos relacionados con sobredistensión uterina, traumáticos, psicosociales, inflamatorios, infecciosos. Entre 25 y 40% de los nacimientos pretérmino espontáneos cursan con infección bacteriana

intraamniótica (20). Entre más lejana sea la edad gestacional del nacimiento al término existe una mayor probabilidad de cursar con corioamnionitis (21).

Entre 25 y 45% de los partos pretérmino tienen cultivos positivos en el líquido amniótico, si se realizan pruebas moleculares como reacción en cadena de polimerasa para mycoplasma se pueden detectar hasta en 60% de los casos “huellas” bacterianas (3).

La corioamnionitis es definida como la inflamación de las membranas ovulares (corion y amnios) y de la placenta, la cual puede comprometer posteriormente la gelatina de Wharton (funisitis) o los vasos del cordón umbilical (vasculitis). La colonización de microorganismos o inflamación del espacio coriodecidual induce la activación de la cascada de citoquinas que lleva a la respuesta inflamatoria final, también las proteasas presentes en la pared bacteriana pueden degradar las membranas ovulares, o inducir la síntesis y liberación de prostaglandinas que generan actividad uterina y maduración cervical (22).

Los microorganismos patógenos tienen varias vías por las que pueden colonizar la cavidad amniótica: flora vaginal ascendente a través del cérvix, diseminación hematógena a través de la placenta, retrógrada desde la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, o secundaria a procedimientos invasivos en la cavidad uterina (20). De éstas la más frecuente es la ascendente.

Mendz et al (3) realizó una revisión narrativa de reporte de agentes etiológicos de corioamnionitis en 741 mujeres con parto pretérmino, de las cuales 346 (46%) tuvieron cultivo positivo en líquido amniótico, encontrando como principales agentes: ureaplasma (172 casos) (23) estreptococo agalactiae (37), fusobacterium (36), mycoplasma hominis (33), escherichia coli (25), peptoestreptococo (15).

Los agentes infecciosos reconocidos por su capacidad de diseminación hematógena a la cavidad uterina son la listeria monocytogenes, las bacterias de la flora oronasal relacionadas con enfermedad periodontal y gingivitis como Prevotella, Veillonella, estreptococo oralis, fusobacterium y peptoestreptococo. También se ha publicado diseminación hematógena de bacterias causales de

infecciones del tracto respiratorio superior como haemophilus influenza, haemophilus parainfluenza, estreptococo pneumoniae (3)(19).

La corioamnionitis se puede presentar con membranas íntegras o con ruptura prematura de membranas siendo ésta su presentación más frecuente.

La ruptura prematura de membranas es susceptible de manejo expectante intrahospitalario entre las 24 y 34 semanas según sea el umbral de edad gestacional mínima y peso neonatal mínimo para considerar la viabilidad y la disponibilidad de recursos de UCI neonatal (24).

Por debajo de las 24 semanas de gestación, la ruptura prematura de membranas tiene un pronóstico sombrío asociado a complicaciones como hipoplasia pulmonar 2º a oligohidramnios durante la fase canalicular pulmonar entre las 16 y 28 semanas lo cual trae como consecuencia un menor número de alvéolos y ramas bronquiales, con una mortalidad superior a 70% (25).

A menor edad gestacional se incrementa el riesgo de respuesta inflamatoria fetal (SIRS fetal) corioamnionitis, sepsis neonatal, muerte. Además los recién nacidos sobrevivientes están expuestos a las complicaciones asociadas a la prematurez extrema: hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro (26), enfermedad de membrana hialina, enterocolitis necrotizante (27), y a largo plazo el síndrome de distrés respiratorio del infante y la displasia broncopulmonar (25). A largo plazo los sobrevivientes al nacimiento muy lejos del término menores a 27 semanas de gestación tienen 80 veces más riesgo de presentar parálisis cerebral y 10 veces más riesgo de presentar retardo mental que los niños nacidos a término (28).

La fisiopatología del SIRS fetal ha sido ampliamente estudiada ante la presencia de bacterias en la cavidad amniótica, en el cordón umbilical o en tejidos fetales (22)(29).

En 2013, Galinsky y col realizaron una revisión narrativa basada en modelos animales sobre la activación de la cascada inflamatoria en el feto y el posterior compromiso multisistémico (24). En la cavidad amniótica la exposición de liposacáridos de la pared celular externa de las bacterias gram

negativas o la producción directa de endotoxinas y exotoxinas bacterianas, inducen receptores en la superficie de los leucocitos y de los fibroblastos, estimulando la producción de citoquinas y quimoquinas como IL -1alfa, IL -1beta, IL-6, IL 8 y Factor de Necrosis Tumoral alfa en las membranas ovulares y en el espacio coriodecidual. Estas citoquinas estimulan la producción de prostaglandinas, inician la quimiotaxis de neutrófilos, su infiltración y activación, lo cual lleva a la síntesis y liberación de metaloproteinasas (30).

Las prostaglandinas producidas por el amnios, usualmente está inactivas por una enzima deshidrogenasa producida por el corion, la cual se inactiva ante la presencia de infección, facilitando la acción de las prostaglandinas sobre miometrio y cérvix (12,31).

La exposición fetal a la corioamnionitis y a la hipoperfusión in útero incrementa el riesgo de pérdida de la autorregulación de la circulación cerebral, con activación de las microglías las cuales liberan citoquinas y radicales libres que destruyen los oligodendrocitos y aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular o parálisis cerebral que se manifiesta con discapacidad neurológica y cognitiva de diversos grados de severidad (1,21,32,33). En los nacimientos a término la corioamnionitis aumenta el riesgo de bajo apgar al nacimiento, de sepsis y también de convulsiones en las primeras 24 horas de vida. No es claro hasta qué punto la infección per se es responsable del resultado y hasta dónde lo son los estados de hipoperfusión fetal asociados al nacimiento (34).

El SIRS fetal aumenta las concentraciones de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) a nivel del hipotálamo fetal y a nivel placentario lo cual incrementa los niveles de cortisol fetal, lo cual también estimula la cascada inflamatoria.

La retinopatía del prematuro es más frecuente cuando se asocia a corioamnionitis, explicable por la hipoperfusión retiniana durante el cuadro de SIRS fetal (26). A nivel cardíaco aumenta la compliance/dilatación del ventrículo izquierdo para compensar el gasto cardíaco fetal, así como disminuye la presión arterial diastólica.

A nivel pulmonar promueve la maduración con menor número de casos de SDR pero aumenta el riesgo de injuria pulmonar por broncodisplasia por disrupción de la microvasculatura pulmonar con alvéolos de mayor tamaño y menor número, además la inflamación induce hipertrofia del músculo liso de la adventicia aumentando la resistencia de las arteriolas pulmonares llevando a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (29,35,36).

A nivel intestinal la presencia de corioamnionitis clínica aumenta el riesgo de presentar enterocolitis necrotizante la cual se diagnostica entre 5 y 10% de los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (1500 gramos). La mortalidad puede llegar al 30% de los casos (27).

La mayor morbimortalidad relacionada con corioamnionitis histológica se presenta en recién nacidos prematuros, mientras que solo 11% de los casos a término desarrollan sepsis neonatal temprana (37).

Según la presentación, la corioamnionitis puede ser clínica o subclínica:

Clínica: descrita por Gibbs en 1977, requiere la presencia de fiebre materna intraparto mayor a 100.4° F o 38° C sin otro foco infeccioso que lo explique, acompañado de al menos dos de los siguientes criterios: taquicardia materna (mayor a 100 latidos por minuto) y/o fetal (mayor a 160 latidos por minuto), hipersensibilidad uterina, líquido amniótico hipertérmico y/o con mal olor. Los síntomas y signos clínicos se relacionan con la virulencia del patógeno. La prevalencia de fiebre materna en corioamnionitis clínica entonces es próxima al 100%, seguida por taquicardia materna entre 50 a 80% de los casos, taquicardia fetal entre 40 a 70%, la hipersensibilidad uterina y fetidez del líquido amniótico son síntomas tardíos presentes en 4 a 25% de los casos. La evaluación de las características del líquido amniótico es altamente subjetiva, además el uso de analgesia peridural durante el trabajo de parto puede ocultar la hipersensibilidad uterina, inducir taquicardia materna y/o fetal; además se han reportado casos de fiebre intraparto por bloqueo simpático de la termorregulación en ausencia de corioamnionitis (38–40). La correlación entre corioamnionitis clínica e histológica es baja, menos de la mitad de los casos de corioamnionitis histológica cumplieron los criterios de Gibbs y la probabilidad de desarrollar sepsis neonatal con el diagnóstico intraparto corioamnionitis clínica es 1 en 4000 recién nacidos pretérmino tardíos (41).

La tendencia actual es investigar marcadores maternos prenatales como predictores de sepsis neonatal, con mayor impacto clínico, ya que sólo 11% de los recién nacidos a término con corioamnionitis histológica presentarán sepsis neonatal temprana (42).

Subclínica: se sospecha ante la presencia de contracciones pretérmino refractarias al uso de uteroinhibición, con membranas íntegras y con marcadores inflamatorios positivos y progresivamente en ascenso como son el recuento leucocitario y la medición de la proteína C reactiva sérica materna (43).

Se consideran marcadores inflamatorios en sangre materna el recuento de leucocitos mayor a 15000 por mm³, el leucograma con desviación a la izquierda o bandemia (recuento de bandas o cayados mayor a 500/mm³). Se debe tener en consideración que el recuento leucocitario se eleva después de la aplicación de esteroides (betametasona o dexametasona) administrados como esquema de maduración pulmonar fetal en pacientes a riesgo de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación, mientras que el recuento diferencial no cambia ni induce la presencia de cayados. Otro marcador de seguimiento frecuente es la proteína C reactiva, la cual es un reactante de fase aguda producido por el hígado que se eleva ante la presencia de inflamación. Se utiliza rutinariamente para el seguimiento de pacientes hospitalizadas con RPM en manejo expectante para la detección de corioamnionitis, sin embargo en la Revisión Sistemática realizada por Rafli van de Laar et al en 2009 no fue un buen predictor de corioamnionitis histológica (44,45). También se han descrito la elevación en suero materno de la LBP (proteína de unión de liposacáridos), de IL 6(8,16,46–50), de procalcitonina (16), y de otros marcadores moleculares como la presencia de sICAM 1 (molécula de adhesión intercelular soluble) (51).

Se han descrito marcadores ecográficos como son la ausencia de movimientos respiratorios en el perfil biofísico fetal y el acortamiento de la longitud cervical menor a 15 mm (52,53). La disminución del volumen del líquido amniótico (oligohidramnios) se considera factor de riesgo para el desarrollo de corioamnionitis, probablemente una mayor pérdida de líquido se relacione con una ruptura con mayor exposición y menos agentes bacteriostáticos en líquido amniótico (54).

En secreción vaginal de mujeres hospitalizadas en manejo expectante de ruptura prematura de membranas (RPM) entre 24 y 34 semanas de gestación se han medido niveles de PCR (4,55), interleuquina 1b (56), interleuquina 6 (47) e interleuquina 8 (57) como marcadores no invasivos de corioamnionitis tomando como referencia la colonización bacteriana intraamniótica con resultados discordantes.

Ante la incertidumbre de corioamnionitis subclínica en amenaza o trabajo de parto pretérmino refractario a la uteroinhibición se justifica la realización de amniocentesis diagnóstica para analizar el líquido amniótico con la limitante de ser un estudio invasivo que no está disponible de forma permanente, y que tiene riesgos como hemorragia, infección, ruptura de membranas, lesión del cordón umbilical; se realiza para procesar: citoquímico, gram y cultivo de forma rutinaria, y con fines investigativos otros marcadores inflamatorios.

El resultado del citoquímico y gram del líquido amniótico se obtienen el mismo día de la toma, mientras que el cultivo se reporta tardíamente a las 72 horas, en la mayoría de casos negativo, ya que los cultivos para anaerobios no se realizan de forma rutinaria y no están disponibles en todos los centros. Otra limitante es que las bacterias pueden estar presentes sólo en la decidua o el corion. El gram se realiza en una muestra sin centrifugar de líquido amniótico, se requiere la presencia de más de 10 bacterias por mm^3 para obtener un reporte positivo y no es útil para la detección de mycoplasma. El análisis citoquímico incluye: recuento leucocitario, recuento de eritrocitos, niveles de glucosa y LDH (7).

El líquido amniótico se presume estéril, la elevación del recuento leucocitario en líquido amniótico mayor a 50 leucocitos / mm^3 se considera positiva sugiriendo la presencia de inflamación o infección pero también se ha observado un incremento cuando la punción es traumática obteniendo un tapón hemático definido como más de 1000 eritrocitos/ mm^3 , por lo que ante ese hallazgo debe realizarse una corrección del recuento leucocitario. (Leucocitos corregidos= leucocitos reportados – leucocitos abstraídos. Los leucocitos abstraídos se obtienen con la fórmula: glóbulos rojos en líquido amniótico x ((leucocitos en suero materno x MCV)/(Hematocrito x 1000000)) (58). También debe tenerse en

cuenta que el recuento manual de leucocitos no es exacto con un acuerdo de aproximadamente 67% entre observadores (10). El nivel de glucosa en líquido amniótico menor a 15 mg/dl y la elevación de LDH > 410 u / litro en líquido amniótico se han descrito como signos de corioamnionitis (7,9,12,31,59–62). Han sido descritos la elevación de los niveles de procalcitonina y del complemento C3 como posibles marcadores de infección intraamniótica (60) (63). La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina, producida por las células C de la glándula tiroides. En respuesta a endotoxinas y citoquinas inflamatorias la procalcitonina también puede sintetizarse en tejidos no tiroideos como monocitos, células renales y pancreáticas, tejido adiposo y hepatocitos. Las concentraciones de procalcitonina presentan un incremento más temprano que la elevación de la proteína C reactiva, permanecen elevadas durante el proceso inflamatorio y rápidamente vuelven a su nivel cuando cesa el estímulo. También son evaluables los niveles de IL 1 – IL 6- IL8 – MMP-8 en líquido amniótico (8,13,16,30,46,63–72).

El estudio de la reacción proteómica en el líquido amniótico es una prueba descrita hace 10 años, la cual permite la identificación de proteínas biomarcadoras de inflamación intraamniótica (11,14,15,17,73). Buhimschi realizó en el año 2012 una revisión narrativa del uso de la proteómica para el diagnóstico de corioamnionitis, describe el MR score de 0 a 4 según el número de proteínas identificadas. Un puntaje 3 o 4 se considera positivo, un puntaje inferior se considera negativo. Se han estudiado 4 biomarcadores en líquido amniótico con una secuencia de aparición ya definida: defensina-2 (3.3 kDa), defensina-1 (3.4 kDa), calgranulina C o proteína S100A12 (10.4 kDa) y calgranulina A o proteína S100A8 (10.8 kDa). La identificación de calgranulina A se relaciona con mayor tiempo de exposición a corioamnionitis, mayor severidad de la infección y mayor riesgo de sepsis neonatal temprana (15)(74).

La corioamnionitis histológica es la prueba de oro, solo puede diagnosticarse con el estudio patológico de la placenta, cordón y membranas ovulares. La corioamnionitis histológica es tres veces más frecuente que la corioamnionitis clínica con cultivo de líquido amniótico positivo. Los criterios diagnósticos varían según las diferentes series (25,55,57). Además hay gran discrepancia en el reporte histopatológico entre evaluadores (75).

Según la clasificación de Salafia que incluye 4 grados de severidad: grado 1 (1 foco de inflamación aguda), grado 2 (2 a 4 focos de inflamación aguda), grado 3 (más de 4 focos de inflamación aguda no confluentes) y grado 4 (regiones confluentes de inflamación) (43,48,78–82).

Según la clasificación de Blanc existen 3 grados de severidad de la inflamación: I (subcoriónica), II (villositis, corionitis) y III (amnionitis) (49,83).

En el año 2003 Redline propuso una clasificación basada en el análisis histopatológico de 14 placentas de pacientes con diagnóstico corioamnionitis clínica y de 6 placentas de pacientes control. Participaron 6 patólogos que hicieron una revisión pre y post acuerdo con enmascaramiento. Por votación se adoptó como nuevo Gold estándar. La respuesta inflamatoria materna y fetal hasta entonces se clasificaba en 3 grados y 5 estadíos (con la que se obtuvo un acuerdo de 71%). Proponen simplificar la clasificación en 2 grados y 3 estadíos (logrando un acuerdo de 81%) (84).

Estadío: determina la progresión de la enfermedad

1(subcorionitis aguda – corionitis temprana): acumulaciones en parche o difusas de neutrófilos (escasos) en la fibrina de la placa subcoriónica y/o en la capa del trofoblasto del corion

2 (corioamnionitis aguda) mayor infiltración de neutrófilos en la placa coriónica o en el tejido conectivo de la membrana coriónica o en el amnios

3 (corioamnionitis necrotizante) degeneración de neutrófilos (cariorexis), infiltrado eosinófilo de la membrana basal, y al menos degeneración epitelial focal de la membrana amniótica

Grado: determina la intensidad

1 (leve-moderada) infiltrado difuso de neutrófilos maternos en amnios, corion, fibrina de la placa coriónica (<10 neutrófilos por campo de alto poder (CAP))

2 (severo) 3 o más microabcesos coriónicos (confluencia de al menos 10 neutrófilos x 20 células en el extendido) entre el corion y la decidua

No hay un consenso sobre los criterios para realizar el diagnóstico histológico de corioamnionitis. En el año 2009 el Proyecto Perinatal Colaborativo CPP que incluyó 44427 pacientes gestantes en varios estados de EEUU, intentó categorizar la corioamnionitis en 4 grados o estadios según la infiltración de neutrófilos en 9 lugares: arteria umbilical, vena umbilical, gelatina de Wharton, membrana amniótica, membrana coriónica, decidua capsular, amnios de la superficie placentaria, corion de la superficie placentaria, vasos de la superficie fetal. Sin embargo hubo diferencias marcadas interobservador y no fue reproducible esta clasificación (77).

La respuesta inflamatoria materna se caracteriza por la infiltración de la placa coriónica y del corioamnios por los neutrófilos maternos procedentes del espacio intervelloso y de los vasos de la decidua capsular. La respuesta inflamatoria fetal se define histológicamente por la presencia de neutrófilos dentro de las paredes musculares de las venas o de las arterias en la placa coriónica (vasculitis coriónica) y/o del cordón umbilical (funisitis); la respuesta inflamatoria fetal restringida a los vasos de la placa coriónica tiende a ser más frecuente en las placentas de prematuros, mientras que la inflamación aislada de los vasos umbilicales, particularmente de la vena, es más frecuente al término (85).

3. MARCO TEORICO

La corioamnionitis es la infección o inflamación intraamniótica la cual tiene un diagnóstico definitivo tardío posterior al nacimiento con el estudio histopatológico de la placenta, membranas ovulares y cordón umbilical. Se requiere realizar pruebas prenatales precisas con reporte oportuno que apoye la toma de decisiones, ya que ante su diagnóstico se procede a finalizar el embarazo independiente de su edad gestacional, lo cual puede repercutir en secuelas asociadas a la prematuridad (1,34).

Dada la dificultad para aislar a los principales agentes etiológicos de corioamnionitis en cultivo del líquido amniótico, se han propuesto diferentes pruebas diagnósticas las cuales miden la respuesta inflamatoria en líquido amniótico fetal. (31,86,87).

La teoría de la activación de la cascada inflamatoria explica cómo se realiza la aproximación diagnóstica de la inflamación intraamniótica.

3.1 Respuesta inmune

A partir de la célula madre pluripotencial se diferencian las diferentes células del sistema inmune; de forma temprana se diferencian la línea linfocítica y la línea mielocítica (87,88).

De la línea linfocítica se obtienen los linfocitos que posteriormente se subdividen en linfocitos Th, linfocitos NK y linfocitos B.

Las células T NK (Natural Killer) provienen de la médula ósea, su función es reconocer células infectadas o malignas que exponen el complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC I) provocando en ellas lisis por desequilibrio iónico.

Los linfocitos Th o linfocitos T helper amplifican la respuesta inmune mediante la interacción del complejo proteico MHCII.

Estos complejos proteicos los poseen las células presentadoras de antígeno. Éstas, cuando

fagocitan un agente extraño, exponen una porción peptídica de éste a la superficie mediante la interacción con la proteína MHCII. Una vez expuesta, los linfocitos la reconocen y se activan para amplificar la respuesta.

Cuando interaccionan con este complejo proteico se diferencian en diferentes subtipos de linfocitos TH efectores.

Los linfocitos Th1, activan a los macrófagos produciendo IFN- γ , entre otras citoquinas inflamatorias.

Los linfocitos Th2 permanecen sobretodo en tejidos linfoides y activan las células B. Producen sobre todo IL-4 e IL-5 responsables de la respuesta alérgica mediada por mastocitos y eosinófilos. Los linfocitos T reguladores o supresores frenan la respuesta inmune mediada por células y tienen un papel clave en la eliminación de las células T auto reactivas nocivas para el organismo.

De la línea mieloide se obtienen los granulocitos y las células presentadoras. Los granulocitos posteriormente se diferencian en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) actúan en la fase inicial de la inflamación y tienen una vida media corta, siendo reemplazados por los monocitos, su rápida aparición se debe a que son abundantes en sangre, responden muy rápido a las quimoquinas y se adhieren fuertemente a las células endoteliales. Los PMN liberan enzimas hidrolíticas y radicales libres con el fin de atacar al agente extraño, pero estos productos también tienen la capacidad de afectar el tejido sano. (47,86,88,89)

Los basófilos participan en la respuesta inmunitaria produciendo histamina y serotonina. Los eosinófilos producen IL-3 e IL-5, entre otras citoquinas. Se caracterizan por tener gránulos de histaminasa que degrada la histamina, por tanto tienen un papel clave en el desarrollo de la respuesta alérgica. Tienen capacidad citotóxica frente a organismos no fagocitables. También participan en la remodelación tisular produciendo TGF- β .

A partir de las células presentadoras de antígeno se obtienen los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas.

Los monocitos son los precursores de los macrófagos tisulares.

Las células dendríticas, poseen receptores en su superficie capaces de detectar organismos extraños y fagocitarlos eficazmente. Se encuentran en los tejidos y cuando entran en contacto con un organismo extraño migran a los nódulos linfáticos donde lo presentarán a los linfocitos, que activarán a las células B para producir anticuerpos. Por lo que constituyen la inmunidad adquirida frente a patógenos.

Los macrófagos son los elementos principales del proceso inflamatorio, están ampliamente distribuidos por los tejidos y con vida media larga lo que los hace protagonistas en la inflamación aguda y crónica, poseen receptores específicos de membrana (receptores tipo Toll) capaces de reconocer estímulos ante los cuales producen y liberan citoquinas que desencadenan la inflamación propiamente dicha actuando sobre las células endoteliales para permitir la migración transendotelial de los leucocitos.

Los mastocitos son células ampliamente distribuidas por los tejidos con vida media corta, que tienen la característica de reaccionar al estrés físico que se detecta en los tejidos, como el calor, la presión, el frío, etc. En sus membranas tienen receptores para IgE, ante determinado estímulo reaccionan liberando mediadores de la inflamación, histamina y serotonina.

Como consecuencia de la activación de macrófagos, mastocitos y PMN, se produce la liberación de mediadores químicos de la inflamación (88–91)

En el organismo, una agresión exógena (por agentes biológicos, agentes físicos, agentes químicos o traumatismos) o endógena (por radicales libres, metabolitos celulares, alteraciones inmunológicas, inducida por neurotransmisores u hormonas) es interpretada por el sistema inmune como una señal de alerta.

Los receptores de membrana de los macrófagos y los mastocitos reaccionan al estímulo liberando una serie de mediadores de la inflamación ya sean de origen lipídico derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos), aminoácidos modificados (histamina, serotonina) o pequeñas proteínas (citoquinas proinflamatorias) que desencadenan una serie de

reacciones con la intención de neutralizar la agresión.

Ante el agente patógeno, a nivel intracelular se activa el factor de transcripción nuclear NF- κ B que induce la expresión de determinados genes que codifican para proteínas pro- inflamatorias como las citoquinas (IL-1,IL-4, IL-6,IL-8) interferones (IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF- α) (8,47,86,88,89).

Paralelamente, en la membrana celular la enzima fosfolipasa A2 descompone los fosfolípidos de membrana en glicerol y ácido araquidónico, que será el sustrato que utilizará la enzima ciclooxigenasa (COX) para producir prostaglandinas (como la PGE2) en el caso de los macrófagos y PGD2 en el caso de los mastocitos) y tromboxanos (TXA2 en plaquetas), o el sustrato de la enzima lipooxigenasa (LOX) para producir leucotrienos y lipoxinas. En la inflamación aguda, una vez controlada la agresión, los macrófagos y leucocitos proceden a la reparación tisular liberando nuevos mediadores, esta vez citoquinas antiinflamatorias (IL-10, factores de crecimiento, TGFB y otros) para restaurar la homeostasis (16).

3.2 Cascada inflamatoria en corioamnionitis

Como consecuencia a la infección del líquido amniótico la respuesta inflamatoria produce la liberación de citoquinas maternas y fetales que inducen la migración de leucocitos y la liberación de prostaglandinas del miometrio y las membranas fetales. Esta liberación de prostaglandinas lleva a la iniciación de contracciones uterinas y ruptura de membranas (16,87).

El incremento en la liberación de citoquinas como IL1, IL6, FNT alfa, IL8, factor estimulante de colonias, factor activador de plaquetas se han evidenciado durante el curso de infecciones intrauterinas. La elevación en líquido amniótico de IL1 y FNT alfa induce la producción de prostaglandinas. Se ha reportado que la elevación de los niveles de IL1 en líquido amniótico es el mejor predictor de extensión vascular de la corioamnionitis, y que altos niveles de FNT alfa son predictores de sepsis neonatal. Se ha determinado además que la infección intrauterina involucra el sistema de células T. Muestras de cordón de neonatos con infección revelan más células CD3+ productoras de interferón gamma (85).

La respuesta inflamatoria involucra además la presencia de fagocitos, los cuales se activan por lipopolisacáridos, especialmente por aquellos unidos a proteínas presentes en líquido amniótico. Las interacciones entre las citoquinas y los fagocitos pueden comprobarse por la producción de radicales libres y otros productos de la activación de fagocitos, los cuales pueden estar involucrados en el daño tisular de varios órganos (15).

Otra consecuencia importante de la infección intraamniótica y la respuesta inflamatoria es la inducción de metaloproteinasas, enzimas que destruyen la matriz extracelular. Éstas pertenecen a una familia de enzimas dependientes de zinc capaces de degradar componentes de la matriz extracelular. Se han relacionado con la remodelación de ella bajo condiciones patológicas. Algunas como MMP-7 Y MMP-9, se han identificado en el útero, el amnios y el corion, junto con sus inhibidores. Concentraciones elevadas de MMP-7 (producida por los macrófagos en respuesta a los lipopolisacáridos y citoquinas) y MMP-9 se han observado durante la invasión microbiana de la cavidad amniótica en gestaciones pretérmino. La MMP-8, conocida también como colagenasa II, se ha encontrado en líquido amniótico durante la invasión microbiana y se considera un potente predictor de infección intraamniótica y parto pretérmino (71,72,92).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar las características operativas de las diferentes pruebas diagnósticas de corioamnionitis histológica en pacientes con gestación mayor a 20 semanas

4.2 Objetivos específicos

- Determinar las características operativas sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de signos y síntomas clínicos comparados con la corioamnionitis histológica.
- Determinar las características operativas sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de las pruebas ecográficas perfil biofísico fetal, medición del timo fetal en el diagnóstico de corioamnionitis histológica
- Determinar las características operativas sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de los paraclínicos séricos maternos: recuento leucocitario – relación neutrófilo/linfocito - bandemia - proteína C reactiva – citoquinas– procalcitonina en el diagnóstico de corioamnionitis histológica
- Determinar las características operativas sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del cultivo en fluido vaginal en el diagnóstico de corioamnionitis histológica
- Determinar las características operativas sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de las pruebas en líquido amniótico: citoquímico (reacción leucocitaria, niveles de glucosa), gram, cultivo, procalcitonina, citoquinas y reacción proteómica en el diagnóstico de corioamnionitis histológica

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de estudios cuyo objetivo fuese evaluar la validez de pruebas para la detección de corioamnionitis histológica. El formato establecido para la presentación de la metodología sigue la estructura propuesta por la colaboración Cochrane de estudios de validez diagnóstica (93).

Se escogió este tipo de estudio teniendo en cuenta la existencia de numerosas publicaciones de estudios analíticos y de revisiones narrativas de pruebas diagnósticas de corioamnionitis con reportes discordantes, se busca realizar la síntesis de dicha información de forma estructurada, explícita y sistemática para disminuir la incertidumbre en forma eficiente.

El metaanálisis de los resultados permitirá resumir en un solo valor numérico toda la evidencia relacionada, aumentando la potencia estadística y la precisión del estimador puntual.

Las revisiones sistemáticas permiten identificar vacíos en el conocimiento que generen nuevas hipótesis, y también puede cuantificar la magnitud del sesgo de publicación.

5.2 Población y muestra

La unidad primaria son estudios ya realizados, no se estudian pacientes individuales.

5.2.1 Criterios para seleccionar estudios para ésta revisión

Fueron elegibles estudios observacionales para evaluación de pruebas diagnósticas de corioamnionitis histológica: transversales, de casos y controles y cohortes prospectivas y retrospectivas.

Los estudios reportaron la sensibilidad y especificidad de las pruebas o los elementos necesarios para su cálculo con un intervalo menor a 14 días entre la realización de la prueba índice y el gold estándar para no perder la relación temporal al tratarse de una infección / inflamación aguda.

5.2.2 Participantes de estudios primarios

Gestantes de cualquier edad con embarazo mayor a 20 semanas con reporte de pruebas diagnósticas de corioamnionitis y reporte de estudio histopatológico de la placenta y membranas ovulares. Los participantes en los estudios pueden tener cualquier espectro clínico de la enfermedad.

5.3 Variables

5.3.1 Pruebas a evaluar

Clínicas

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Fiebre materna	Presencia de temperatura mayor o igual a 100.4 °F o 38°C	Categórica nominal	Si / No
Taquicardia materna	Presencia de frecuencia cardíaca materna mayor o igual a 100 latidos por minuto	Categórica nominal	Si / No
Taquicardia fetal	Presencia de frecuencia cardíaca fetal mayor o igual a 160 latidos por minuto de forma sostenida	Categórica nominal	Si / No

En sangre materna

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Recuento leucocitario	Número de leucocitos por mm ³	Cuantitativa discreta	Diferentes puntos de corte
Bandemia	Presencia de bandas o cayados por mm ³	Catagórica nominal	Si / No
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda que puede procesarse por nefelometría o inmunoensayo con valores referidos en mg/litro	Cuantitativa continua	Diferentes puntos de corte
Interleuquinas	Medidas por inmunoensayo	Cuantitativa continua	Diferente puntos de corte
Procalcitonina	Medida por inmunoensayo	Cuantitativa continua	Diferentes puntos de corte

En secreción vaginal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Cultivo para ureaplasma y/o mycoplasma	Crecimiento bacteriano en cultivos específicos para gérmenes atípicos	Catagórica nominal	Positivo Negativo

Ecográficas

Perfil biofísico fetal	Medición de parámetros biofísicos para determinar el bienestar fetal. Se asignan 2 puntos ante la presencia o 0 puntos ante la ausencia del parámetro. Se miden cuatro variables: movimientos respiratorios, movimientos corporales, tono fetal, lago mayor de líquido amniótico	Categórica ordinal	0/8 2/8 4/8 6/8 8/8
Timo fetal	Diámetro transversal y área	Categórica ordinal	<P5 ≥P5

En líquido amniótico obtenidas por amniocentesis

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Recuento leucocitario	Número de leucocitos por mm ³	Cuantitativa discreta	Diferentes puntos de corte
Nivel de glucosa	Se considera consumido menor a 15 mg/dl	Cuantitativa continua	Diferentes puntos de corte
Interleuquinas	Medidas por inmunoensayo en pg/mL	Cuantitativa continua	Diferentes puntos de corte
Metalo proteinasas	Medidas por inmunoensayo en ng/mL	Cuantitativa continua	Diferentes puntos de corte
Reacción proteómica	Se considera positivo un puntaje mayor o igual a 3	Categórica ordinal	0 1 2 3 4
Gram		Categórica nominal	Positivo Negativo
Cultivo para mycoplasma, ureaplasma		Categórica nominal	Positivo Negativo

5.3.2 Estándar de referencia

Histopatología de placenta, membranas ovulares y cordón umbilical.

5.3.3 Condición objetivo

Corioamnionitis definida como la inflamación de la placenta y membranas ovulares independiente de la clasificación utilizada.

5.3.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios en los cuales no se pudo extraer los datos para realizar las tablas de contingencia para calcular sensibilidad y especificidad y los estudios que escogieron otra prueba de referencia diferente al estudio histopatológico.

5.4 Recolección de la información

5.4.1 Fuentes electrónicas

La estrategia de búsqueda para cada una de las diferentes bases de datos se realizó basado en las recomendaciones generales de la Colaboración Cochrane y PRISMA. No se realizó restricción según lenguaje.

- Medline vía Ovid (Desde 1960 hasta la fecha)
- Embase (Desde 1960 hasta la fecha)
- CENTRAL – Cochrane Registry of Diagnostic Accuracy Studies (Desde 1960 hasta la fecha)
- LILACS (Desde 1960 hasta la fecha)

5.4.2 Otras fuentes (literatura gris)

- Google Scholar
- DARE, PROSPERO, Organización Mundial de la Salud para seguimiento de referencias.
- Bases de datos de tesis realizadas.
- Resúmenes de conferencias, simposios y reuniones relacionadas con el tema: congresos nacionales e internacionales de ginecología y obstetricia, congreso mundial de ginecología y obstetricia, congresos de perinatología sin restricción de año
- Búsqueda manual en listas de referencias y tablas de contenidos
- Se contactaron autores de los estudios incluidos y expertos reconocidos en el tema para indagar sobre referencias adicionales, estudios no publicados o estudios en proceso

5.4.3 La estrategia de búsqueda

Se realizó la siguiente estrategia de búsqueda (94):

Medline vía Ovid

- 1.Exp Chorioamnionitis (Mh)
2. (Amniotic adj2 fluid adj2 infection).mp.
3. (Intra\$mniotic adj2 infection).mp.
- 4.or/
5. (Histologic adj2 Chorioamnionitis).mp.
- 6.exp Blood Cell Count
- 7.exp C-Reactive Protein
- 8.exp Interleukins
9. (Biophysical adj2 profile).mp.
- 10.exp Cervical Length Measurement
- 11.exp Primary Cell Culture
12. (Metalloprotein*).mp.
- 13.exp Proteomics
- 14.(Procalcitonin*).mp.

- 15.or/
- 16.exp Diagnostic tests, routine
- 17.exp "Sensitivity and specificity"
- 17.(Sensitivity).mp.
- 18.(Specificity).mp.
- 19.(Accuracy).mp.
- 20. or/
- 21.4 and 15 and 20

Embase

- 1.'Chorioamnionitis'/Exp
- 2. (Amniotic next/2 fluid next/2 infection):ti,ab
- 3. (Intra*mniotic next/2 infection):ti,ab
- 4.or/
- 5. (Histologic next/2 Chorioamnionitis):ti,ab
- 6. (Blood next/2 Cell next/2 Count):ti,ab
- 7. (C-Reactive next/2 Protein):ti,ab
- 8.Interleukins:ti,ab
- 9. (Biophysical next/2 profile):ti,ab
- 10.'Cervical Length Measurement'/exp
- 11. (Primary next/2 Cell next/2 Culture):ti,ab
- 12. Metalloprotein/exp
- 13.Proteomics:ti,ab
- 14.Procalcitonin:ti,ab
- 15.or/
- 16. 'Diagnostic test'/exp
- 17.Sensitivity:ti,ab
- 18.Specificity:ti,ab
- 19. 'diagnostic Accuracy'/exp

20. or/

21.4 and 15 and 20

CENTRAL

1.Exp Chorioamnionitis

2. amniotic next/2 fluid next/2 infection:ti,ab,kw

3. Intra*mniotic next/2 infection:ti,ab,kw

4.or/

5.Histologic next/2 Chorioamnionitis:ti,ab,kw

6.exp Blood Cell Count

7.exp C-Reactive Protein

8.exp Interleukins

9. Biophysical next/2 profile:ti,ab,kw

10.exp Cervical Length Measurement

11.exp Primary Cell Culture

12.Metalloprotein:ti,ab,kw

13.exp Proteomics

14.Procalcitonin:ti,ab,kw

15.or/

16.exp Diagnostic tests, routine

17.exp "Sensitivity and specificity"

18.Sensitivity:ti,ab,kw

19.Specificity:ti,ab,kw

20.Accuracy:ti,ab,kw

21. or/

22.4 and 15 and 21

LILACS

1. Corioamnionitis (Mh)
2. infección de líquido amniótico
3. infección intra*mniotica
- 4.or/
5. corioamnionitis histologica
6. Recuento de Células Sanguíneas (Mh)
7. Proteína C-Reactiva (mh)
8. Interleucinas (Mh)
9. Perfil biofísico
10. Medición de Longitud Cervical (mh)
11. Cultivo Primario de Células (Mh)
- 12.Metaloproteína
13. Proteómica (mh)
- 14.Procalcitonina
- 15.or/
16. Pruebas Diagnósticas de Rutina (mh)
17. Sensibilidad y Especificidad (mh)
18. precisión diagnóstica
19. or/
- 20.4 and 15 and 19

(mh:(corioamnionitis)) OR (tw:(infección de liquido amniotico)) OR (tw:(infección intra*mniotica)) AND
(tw:(corioamnionitis histologica)) OR (mh:(Recuento de Células Sanguíneas)) OR (mh:(Proteína C-
Reactiva)) OR (mh:(Interleucina-6)) OR (tw:(Perfil biofísico)) OR (mh:(Medición de Longitud
Cervical)) OR (mh:(Cultivo Primario de Células)) OR (tw:(Metalloprotein 8)) OR (mh:(Proteómica))
AND (mh:(Pruebas Diagnósticas de Rutina)) OR (mh:(Sensibilidad y Especificidad)) OR
(tw:(precisión diagnóstica))

5.5 Manejo y control de la calidad de los datos

5.5.1 Selección de estudios:

Dos de los investigadores identificaron y seleccionaron de manera independiente los títulos y resúmenes obtenidos en las búsquedas electrónicas. Cada investigador trabajó de manera independiente y enmascarada. Cuando uno de los dos generó una apreciación positiva del título o resumen, éste se incluyó, en caso contrario, se excluyó, con ellos se creó un conjunto de estudios elegibles.

Se obtuvieron los artículos completos y de manera independiente se analizó la relevancia de los mismos usando un formato de elegibilidad (Ver anexo).

Los ítems evaluados fueron el diseño del estudio, la selección de los pacientes, el test índice, la prueba de referencia, la latencia entre ambas y la posibilidad de extraer datos para realizar tablas de contingencia. Si parte de la información necesaria para clasificar el estudio no estaba disponible, se intentó establecer contacto con los autores para obtener mayor claridad. Tras la evaluación que determinó la relevancia, cada estudio se clasificó como: “incluido” o “excluido”.

5.5.2 Extracción de la información y manejo de los datos

Dos de los investigadores extrajeron los datos de manera independiente, para ello se usó un formato estándar. Los datos que se extrajeron fueron los siguientes (Tabla 1):

1. Detalles del estudio: primer autor, título, año de publicación, ubicación geográfica, diseño, tamaño muestral y porcentaje de abandono.
2. Detalles de los participantes: población a riesgo, población control, edad materna, edad gestacional.
3. Detalles de los métodos en general.
4. Detalles de la condición objetivo, el examen índice y el estándar de referencia y el intervalo entre ambos.

5. Detalles del desenlace final: sensibilidad y especificidad de corioamnionitis histológica.

6. Otros : fuentes de financiación del estudio, contacto del autor principal.

Se requirió la información específica para realizar la tabla de 2 x 2 para lograr obtener mínimo la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Los desacuerdos entre los dos autores, al evaluar la elegibilidad, fueron resueltos por medio de una socialización hasta llegar a un consenso. En aquellos casos donde persistió el desacuerdo, un tercer autor evaluó y generó su concepto.

En caso de información poco clara y/o faltante en el reporte de uno de los estudios, se trató de establecer contacto con los autores para aclarar dudas y obtener la información faltante.

La extracción de los datos se llevó a cabo de forma independiente y enmascarada por los investigadores utilizando los formularios estándar de extracción de datos. Los estudios publicados en revistas de idiomas diferentes al español o inglés fueron traducidos antes de la evaluación. Cuando existía más de una publicación sobre un mismo estudio, solo se incluyó aquella con mayor información.

5.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

De manera independiente, dos de los investigadores evaluaron la calidad metodológica en cada artículo, para ello se usó un formato de evaluación de calidad estándar (QUADAS 2) (95,96). Este formato incluyó información sobre:

- La selección del paciente
- La prueba índice
- La prueba de referencia
- El tiempo y el flujo de los pacientes.

QUADAS 2 (96)

La selección de los pacientes

Riesgo de sesgo: ¿Podría haber habido sesgo en la selección de los pacientes?

Para responder a esta pregunta se incluyen las siguientes preguntas orientativas:

¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?

¿Se evitó un diseño de casos y controles?

¿Se evitó en el estudio que hubiese exclusiones inapropiadas?

Un estudio ideal debe incluir todos los pacientes consecutivos, o una muestra aleatoria de los pacientes con la sospecha de la enfermedad. Si un estudio excluye pacientes de forma inapropiada, proporcionará unos resultados que sobreestimarán la precisión.

Aplicabilidad:

¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el lugar no se ajusten a la pregunta de la revisión?

Los pacientes pueden ser diferentes en cuanto a la condición inicial, las características demográficas etc. Si los pacientes del estudio son diferentes de la población definida en la pregunta de la revisión, puede haber dudas acerca de la aplicabilidad.

Prueba de estudio

Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al interpretar la prueba en estudio?

Para responder a esto se incluyen las siguientes preguntas orientativas:

¿Se realizó la interpretación de la prueba en estudio sin conocer los resultados de la prueba de referencia?

Este ítem es parecido al cegamiento de los estudios de intervención. El conocimiento de los resultados de la prueba de referencias puede influenciar la interpretación de los resultados de la

prueba en estudio. También tiene importancia el orden de la realización de las pruebas. Si la prueba en estudio se hace y se interpreta antes de la de referencia entonces la persona no sabe los resultados de la prueba de referencia y se puede contestar como “sí”.

Si se utilizó un punto de corte, ¿éste se especificó previamente?

Si se determina un punto de corte para obtener una sensibilidad y especificidad máxima, la prueba puede producir unos resultados muy optimistas de la eficacia de la prueba.

Aplicabilidad:

¿existen dudas que la prueba de estudio, su realización, o interpretación difieran de la pregunta de la revisión?

Variaciones en las tecnologías, realización de la prueba y la interpretación afecta a la precisión y de esta manera a la aplicabilidad.

Prueba de referencia

Riesgo de sesgo: ¿puede existir algún sesgo en el estándar de referencia, su realización o en su interpretación? ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la enfermedad estudiada?

El cálculo del rendimiento de una prueba se basa en asumir que el estándar de referencia tiene una sensibilidad y una especificidad del 100%. Cualquier desacuerdo se asume que procede de una clasificación incorrecta de la prueba en estudio.

Por ello es muy importante que los autores de la revisión tengan seguridad acerca de que si el estándar de referencia es positivo, pues es que tienen la enfermedad y si negativo no la tienen.

¿Se procedió a interpretar los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba en estudio?

Esto es similar al cegamiento de los estudios de intervención.

Aplicabilidad:

¿existen dudas acerca de que la enfermedad en estudio definida por la prueba de referencia difiera de la pregunta de la revisión?

Flujo y cronograma

Riesgo de sesgo: ¿puede que el flujo del paciente haya introducido un sesgo?

¿El intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia fue adecuado?

En una situación ideal, ambas pruebas se deberían realizar en el mismo paciente al mismo tiempo. Si se produce un retraso o si ha empezado el tratamiento entre ambas, puede producirse un error en la clasificación. Una separación de unos días en una enfermedad crónica puede no ser importante.

En cambio en una enfermedad infecciosa puede ser un problema.

¿A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia?

En el caso de que los resultados de la prueba en estudio condicione la realización la prueba de referencia, se produce el llamado sesgo de verificación.

¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

El análisis final se debe realizar con todos los pacientes incluidos al comienzo del estudio, ya que las pérdidas durante el seguimiento pueden alterar la interpretación de los resultados.

Como consideraciones finales, QUADAS-2 no debe utilizarse para generar una escala de puntuación de la calidad. Si un estudio se considera como “bajo” en todas las áreas pues el estudio se describe como “bajo riesgo de sesgo”. Si “alto” o “dudoso” pues se describe como “riesgo de sesgo” o “dudas acerca de la aplicabilidad”.

Los resultados se pueden describir en forma de resumen o de tabla, describiendo cuantos estudios tienen bajo, alto o dudoso riesgo de sesgo y aplicabilidad en cada área. Ver anexo.

5.6 Plan de análisis

5.6.1 Medidas resumen

Los datos se analizaron con el Software estadístico Stata 14 y en los casos que fue necesario se usó el Review Manager v. 5.3.1, que es un software estadístico creado por la Colaboración Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas y la generación de Meta-análisis (97).

Para cada estudio se presentó la sensibilidad, especificidad, razones de probabilidad positiva y negativa y el Odds Ratio diagnóstico (DOR).

Sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad. Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?

La respuesta es una expresión en términos de probabilidad condicional: $S = P(T+/Enf)$ o sea, la sensibilidad es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.

Especificidad (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son. Se define también como la probabilidad condicional: $E = P(T-/no\ Enf)$ es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está.

Razón de probabilidad positiva (LR+) Indica cuántas veces es más probable que un resultado positivo de la prueba provenga de la población de enfermos con respecto a la población de sanos.

$$RV+ = Sensibilidad / 1 - Especificidad \quad RV+ = P(T+|Enf) / P(T+ | No Enf)$$

Razón de probabilidad negativa (LR-) Indica cuántas veces es más probable que un resultado negativo de la prueba provenga de la población de enfermos con respecto a la población de sanos.

$$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf)$$

Curva ROC (Curva de Características Operacionales del Receptor): se utiliza en pruebas de naturaleza cuantitativa ordinal para evaluar la relación entre la sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte de la prueba.

Existen dos modelos para estimar la medida resumen de sensibilidad y especificidad. El primero es el modelo jerárquico de Rutter y Gatsonis – Curva ROC se enfoca en la estimación del efecto de los diferentes puntos de corte. El segundo es el modelo bivariado que realiza un meta-análisis articulado que transforma la sensibilidad y especificidad permitiendo la correlación entre los estudios con el fin de obtener un estimativo resumen de sensibilidad y especificidad.

Ambos modelos matemáticamente son equivalentes, sin embargo las diferentes parametrizaciones pueden afectar la interpretación de las covariables incluidas en los modelos. Con fines exploratorios se realizaron ambos modelos. (98)

Se realizaron los gráficos de la sensibilidad y especificidad obtenidas en cada estudio seleccionado para estimar la curva ROC resumen (SROC). Se ajustó la curva SROC obtenida mediante el modelo jerárquico propuesto por Rutter y Gatsonis (HSROC). El modelo contempla la variación dentro y entre los estudios. Asumiendo que el número de pruebas positivas dentro de los enfermos y dentro de los no enfermos sigue una distribución binomial para cada estudio, el número de pruebas positivas en enfermos y no enfermos es analizado conjuntamente en el primer nivel del análisis.

Se consideró realizar meta-análisis en ausencia de heterogeneidad clínica.

5.6.2 Manejo de los datos faltantes

Se obtuvieron todos los datos de los estudios, de tal manera que no fue necesario un tratamiento adicional de faltantes. No se imputaron datos (97).

5.6.3 Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad entre los estudios mediante la inspección visual de diagramas de bosque para evaluar si los intervalos de confianza se superponen. Se realizó la prueba de homogeneidad chi-cuadrado (con un nivel alfa definido del 10%), seguidamente se cuantificó el grado de heterogeneidad utilizando la prueba I^2 . El estadístico I^2 describe el porcentaje de variabilidad de las estimaciones del efecto que se deben a la heterogeneidad en lugar del azar (97,99).

Valores de 25%, 50% y 75% en la prueba I^2 corresponden a niveles bajos, medios y altos de heterogeneidad, respectivamente (97).

5.6.4 Evaluación de los sesgos de publicación

Se realizó una evaluación para identificar sesgo de reporte o publicación usando el diagrama de embudo (97) la cual presenta la relación entre el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado. Lo esperado sería que todos los estudios detectasen un efecto de magnitud similar, en torno a una línea horizontal, con mayor dispersión cuanto menor fuese el tamaño muestral. De esta forma, los puntos tenderían a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existiese un sesgo de publicación, de los estudios de menor tamaño muestral solo se publicarían aquellos que encontrasen diferencias significativas entre los grupos, de forma que la nube de puntos aparecería deformada en uno de sus extremos.

5.6.5 Síntesis de los datos

El estimador del efecto combinado se calcula como una media ponderada de los estimadores de cada estudio, donde los pesos se asignan en base a la precisión de cada trabajo. De esta forma, los estudios con mayor variabilidad en la respuesta o con un tamaño muestral más reducido tendrán una contribución menor en el estimador global. Dada la heterogeneidad alta de los estudios, los datos se agruparon mediante el modelo de efectos aleatorios en el programa Stata 14, el cual estima el efecto global como una media ponderada de los estimadores individuales, donde los pesos se calculan como el inverso de la suma de la varianza del estudio individual más la varianza entre estudios.

5.6.6 Análisis de subgrupos

Se tuvo la intención de realizar análisis de subgrupos con intervalo < 10 o ≥ 10 días entre la prueba índice y la prueba de referencia. También entre las diferentes clasificaciones histopatológicas.

5.6.7 Análisis de sensibilidad

Para evaluar la influencia de cada uno de los estudios en los resultados obtenidos se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo en cada paso uno de los estudios incluidos en la revisión. Resultados similares, tanto en dirección como en magnitud del efecto y significación estadística indican que el análisis es robusto (100).

6. CONSIDERACIONES ETICAS

Acorde con las disposiciones sobre normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos publicadas en 1996 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respaldadas en la declaración de Helsinki y a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud establecidas en la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la investigación biomédica debe realizarse de conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia, especialmente en casos de ensayos clínicos. Las revisiones sistemáticas de la literatura y/o Meta-análisis son considerados estudios secundarios, por tanto no tratan pacientes, sino estudios, de tal manera que no requiere la evaluación por parte del comité de ética, sin embargo el proyecto de investigación fue aprobado por éste.

Según las categorías establecidas en el artículo 11, del Capítulo 1, del Título II acerca de la investigación en seres humanos, de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, el riesgo del proyecto corresponde a la categoría A: Investigación sin riesgo.

7. RESULTADOS

La presentación de los resultados se realizó de acuerdo a la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) que busca mejorar la calidad del reporte del estudio para facilitar su comprensión. Adopta la terminología del libro Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Métodos Diagnósticos para hacer los procesos explícitos y reproducibles (101).

7.1 Selección de los estudios

Se identificaron 284 estudios los cuales se revisaron por título/abstract; de los cuales se removieron 31 por ser duplicados y 154 por no corresponder a la pregunta de investigación. De los 99 estudios en texto completo, se incluyeron en el estudio 29 que cumplían con los criterios de inclusión. 13 artículos ingresaron a análisis cuantitativo (Meta-análisis). (Ver Figura 1).

7.2 Características de los estudios

Se encontró un total de 4108 gestantes en los 29 estudios incluidos con un rango de 25 – 641 pacientes, con edad materna entre los 18 y 44 años, con una edad gestacional mayor o igual a 20 semanas hasta el término del embarazo (42 semanas). 46% de las pacientes ingresaron con ruptura prematura de membranas pretérmino, 30% de las pacientes ingresaron al estudio con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras, y 24% de las pacientes ingresaron con gestación de término sin ruptura prematura de membranas.

La inclusión de las pacientes fue reportada como consecutiva de forma explícita en 6 estudios, un estudio reportó aleatorización y los demás no la especifican.

Se consideró criterio de exclusión la gestación gemelar, la infección aguda concurrente, estados inflamatorios crónicos, malformación fetal o alteración cromosómica fetal, RCIU, morbilidad materna o placentaria que impidiera el manejo expectante de las gestantes. También se consideró la exclusión de pacientes en 8 estudios con signos de corioamnionitis clínica durante su admisión, lo

cual subestima la prevalencia de corioamnionitis histológica y modifica el rendimiento de la prueba.

Los estudios fueron realizados en USA (9), Corea (4), República Checa (3), Turquía (3), Japón (2); Italia (1), Francia (1), Alemania (1), Irán (1), Australia (1) y Croacia (1). Según el área geográfica se evidenciaron diferencias en el tiempo de finalización de la gestación en pacientes hospitalizadas por ruptura prematura de membranas, siendo el protocolo de República Checa el de menor latencia con finalización de la gestación mayor o igual a 28 semanas, en USA reciben manejo expectante hasta las 34 o 35 semanas según el centro, en Australia hasta las 36 semanas. Todas las pacientes hospitalizadas con ruptura prematura de semanas en manejo expectante recibieron esquema de maduración pulmonar con betametasona 12 mg intramuscular diaria por 2 días y antibiótico profiláctico: Ampicilina, Ampicilina Sulbactam, Sultamicilina, Eritromicina, Azitromicina, Metronidazol según los diferentes protocolos

El diseño de estudio más reportado fue tipo cohorte prospectiva (72%), seguido por cohorte retrospectiva (17%) diseño de casos y controles (7%), de prevalencia (3%), sin embargo al reevaluarlos la mayoría tuvieron un intervalo muy corto entre la realización del test índice y la prueba de referencia.

Ingresaron estudios con latencia menor a 14 días entre la realización de la prueba diagnóstica y la realización del gold estándar para no perder la temporalidad dado que se evalúa un proceso infeccioso agudo. En 11 estudios realizaron la prueba índice intraparto, en 10 estudios fue menor a 3 días, en 4 fue menor a 7 días, en 2 menor a 10 días y en 2 menor a 14 días.

Los estudios evaluaron pruebas diagnósticas clínicas (fiebre, taquicardia materna, taquicardia fetal), séricas maternas (recuento de leucocitos maternos, % de incremento en el recuento de leucocitos maternos con respecto al ingreso, recuento de neutrófilos, presencia de bandemia o granulaciones tóxicas, relación neutrófilo/linfocito, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina, IL-1alfa, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- alfa, defensina, ICAM-1), en fluido vaginal (cultivo para ureaplasma y mycoplasma en fluido vaginal), en líquido amniótico por amniocentesis transabdominal (recuento de leucocitos, recuento de polimorfonucleares, glucosa, IL-6, NAP-1/IL-8,

IL-10, MMP-8, MMP-9, gram y cultivo), monitoría fetal electrónica y ecográficas (perfil biofísico fetal, diámetro transverso y área del timo fetal). No se obtuvieron estudios de rendimiento diagnóstico de reacción proteómica del líquido amniótico con respecto a corioamnionitis histológica.

La prevalencia de corioamnionitis histológica entre los estudios incluidos fue 47.03% (1932/4108). Nueve estudios evaluaron sólo el grado más severo de corioamnionitis (funisitis) como desenlace de interés encontrando una prevalencia de 23.14% (225/972)

La mayoría de los estudios no especifican la clasificación de corioamnionitis utilizada, 6 estudios reportaron según la clasificación de Salafia, 5 reportaron según la clasificación de Redline, 3 reportaron según la clasificación de Blanc. (Ver Tabla 2).

7.3 Características de los estudios excluidos

En la búsqueda electrónica 154 artículos fueron excluidos por título/abstract por no responder a la pregunta de investigación, con Gold estándar de inflamación intraamniótica diferente al estudio histopatológico como es el cultivo de líquido amniótico positivo, o medición de citoquinas maternas o en líquido amniótico como estándar de corioamnionitis. Otros 70 artículos fueron excluidos al evaluar la versión texto completo por no contar con datos suficientes para calcular el rendimiento diagnóstico de la prueba, (5,11,13,17,47,61,69,72,87,91,102–119) por tener latencia entre la prueba y el Gold estándar mayor a 14 días (8,89,90,112,120–122), por ser revisión sin datos primarios (44,45,123), por realizar sólo evaluación postnatal (104,107,110,111,113,119), por incluir gestantes con menos de 20 semanas (12,124), por no cumplir el criterio diagnóstico de corioamnionitis histológica (125).

7.4 Riesgo de sesgo entre de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó con la herramienta Quadas 2 (96) en cuanto a:

- Selección de los pacientes: se evidencia riesgo de sesgo bajo sin limitación en su aplicabilidad en 75% de los estudios

- Test índice: 80% de los estudios tienen riesgo no claro de sesgo y limitación en su aplicabilidad dado que no describen enmascaramiento en la prueba índice o no hay claridad en el intervalo exacto hasta la realización del estándar de referencia
- Estándar de referencia: 70% de los estudios tienen riesgo de sesgo no claro y limitación del 60% en su aplicabilidad, ya que no reportan si hubo o no enmascaramiento en su realización y análisis. En dos estudios consideraron las pacientes con corioamnionitis grado 1 y 2 como controles subestimando el rendimiento de la prueba diagnóstica. Además hay alta heterogeneidad en los criterios diagnósticos de corioamnionitis ya que están vigentes diferentes clasificaciones.
- Flujo y tiempo: se evidenció riesgo de sesgo bajo en 90% de los estudios. (Ver figura 2).

7.5 Riesgo de sesgo dentro los estudios

Se encontró que los sesgos con mayor evaluación de bajo riesgo fueron: Sesgo de desgaste (mínimo abandono de las pacientes, no hubo mayor pérdida de datos que afectara el comportamiento de la variable de interés entre los grupos), sesgo de notificación (no se afecta el reporte de la prueba índice). Los sesgos de realización (comportamiento diferencial del personal tratante al conocer el reporte de la prueba índice) y de detección (no enmascaramiento claro en la realización de la prueba histopatológica) presentaron la mayor proporción de evaluación como riesgo de sesgo no claro, al no reportar con claridad el enmascaramiento. (Ver Figura 3)

7.6 Resultado de los estudios individuales: Corioamnionitis histológica

A pesar de tener un tamaño de muestra con 4108 gestantes con pruebas diagnósticas de corioamnionitis con reporte de estudio histopatológico, se encontró que la población es muy heterogénea en cuanto al tipo de prueba, su sitio de medición, su procesamiento y punto de corte; la latencia al nacimiento, incluso el criterio diagnóstico de corioamnionitis es variable dependiendo de la clasificación utilizada. Ver tabla 2.

Todos los estudios evaluaron histopatología; 9 evaluaron funisitis como estándar de oro.

31% de los estudios reporta como prueba de referencia la inflamación inespecífica de la placenta y/o membranas ovulares, 29% utiliza la clasificación de Salafia, 10% la clasificación de Redline, 7% la clasificación de Blanc, 3% la clasificación por compartimentalización de respuesta inflamatoria placentaria (PIR). 20% evaluaron funisitis como estándar de oro, cuya definición operativa fue igual para todos los estudios.

Se identificó que las clasificaciones histopatológicas siguen una distribución geográfica: en USA utilizan Redline, en Europa Salafia y en Asia Blanc. Un tercio de los estudios incluidos no reporta una clasificación específica y corresponden en su mayoría a las publicaciones más antiguas (entre 1985 y 1996).

A pesar de tener un tamaño de muestra de 4108 gestantes, solo dos pruebas tuvieron cuatro o más estudios incluidos con meta-análisis (PCR sérica materna y recuento de leucocitos séricos maternos) (13,46,51,65,83,126–129). Varias pruebas, sobretodo las de alta tecnología tuvieron un único estudio reportado, por lo que se realizó análisis cualitativo de dichas pruebas. Ver tabla 3.

Se evaluaron pruebas clínicas, séricas maternas, en fluido vaginal, en líquido amniótico, en cordón umbilical; prueba monitoría fetal y pruebas ecográficas en el diagnóstico de corioamnionitis histológica.

La temperatura materna mayor a 38°C tiene S (27 - 42%), E (85 a 91%), LR+ (2.8 a 3.1), LR – (0.6 a 0.8), DOR (3.75 a 4.64). La taquicardia materna mayor a 120 latidos/minutos tiene S (47%), E (69%), LR+ (1.56), LR – (0.75), DOR (2.08). La taquicardia fetal mayor a 160 latidos sostenida al menos por 10 minutos tiene S (8 a 57%), E (83 a 97%), LR+ (2.2 a 2.6), LR – (0.47 a 0.94), DOR (2.82 a 12.12). Se evidenció un pobre rendimiento diagnóstico para las pruebas clínicas: temperatura materna, frecuencia cardíaca materna y frecuencia cardíaca fetal tanto para el diagnóstico de corioamnionitis histológica como para el diagnóstico de funisitis; la corioamnionitis clínica detecta menos de la mitad de los casos de corioamnionitis histológica, acorde con lo descrito en revisiones previas del tema

(49,82,129,130). Se ha propuesto la hipótesis que la compartimentalización de la inflamación/ infección confinada no produce respuesta inflamatoria sistémica hasta llegar a estadios avanzados 3 o 4, lo cual explica que la taquicardia fetal sostenida tenga el mejor DOR (12.12) de las pruebas clínicas para el diagnóstico de funisitis (72,126).

El recuento de leucocitos séricos maternos con punto de corte 15000/mm³ o menor tiene S (40 a 63%), E (49 a 82%), LR+ (0.88 a 2.22), LR- (0.60 a 1.12), DOR (0.78 a 3.27). El incremento igual o mayor del 30% del recuento de leucocitos séricos desde la admisión hasta el nacimiento tiene S (23%), E (86%), LR+ (1.64), LR- (0.89), DOR (1.84). El recuento absoluto de neutrófilos séricos maternos mayores a 10865/mm³ tiene S (49%), E (85%), LR+ (3.44), LR- (0.42), DOR (8.19). La relación neutrófilo/linfocito materna > 6.48 tiene S (71%), E (77%), LR + (3.23), LR- (0.36), DOR (8.97). La presencia de mayor a 6 bandas en suero materno tiene S (14%), E (95%), LR+ (2.8), LR- (0.90), DOR (3.11). Con respecto a las pruebas séricas maternas el recuento leucocitario, su incremento > 30% con respecto al ingreso, la presencia de bandas o granulaciones tóxicas tienen una baja sensibilidad, con alta tasa de falsos negativos lo cual sugiere que no son pruebas idóneas para el seguimiento de las gestantes a riesgo de corioamnionitis. El recuento de neutrófilos y la relación neutrófilo/linfocito tiene mejor rendimiento con menos falsos positivos con razones de probabilidad intermedias, son accesibles y económicas. (126)

La velocidad de eritrosedimentación (VES) tiene S (66%), E (60%), LR+ (1.65), LR- (0.56), DOR (2.94). En el estudio de Amirabi et al, la velocidad de eritrosedimentación sérica materna presenta una alta probabilidad de falsos positivos y falsos negativos (40%) sin embargo puede existir sesgo de realización ya que no reportó enmascaramiento ni una clasificación clara de la prueba de referencia. (131)

La proteína C reactiva según sus diferentes puntos de corte tiene S (12 a 92%), E (36 a 93%), LR+ (0.52 a 10.7),LR- (0.1 a 1.14), DOR (1.08 a 53.94).

La procalcitonina tiene según su punto de corte S (33 a 92%), E (68 a 80%), LR+ (1.1 a 2.9), LR- (0.11 a 0.81), DOR (2.11 a 26.36). Con respecto a la procalcitonina sérica materna, hay marcadas

diferencias en su rendimiento en los dos estudios incluídos a pesar de utilizar iguales métodos en dos poblaciones con características semejantes, esto puede explicarse por tener diferente estándar de oro; en el estudio de Oludag et al de 2014 no especifican que clasificación de corioamnionitis utilizaron lo cual puede explicar la sobreestimación del DOR. La procalcitonina sérica materna es una prueba de alta tecnología, poco accesible y costosa la cual tiene un rendimiento similar al leucograma. (65,67)

Se evaluaron las interleuquinas (IL) 1-alfa, 1-beta, 6, 8 y 10 séricas maternas, identificando dentro del grupo de interleuquinas séricas el mejor rendimiento diagnóstico para la IL-6 > 29 pg/mL con histopatología inespecífica de corioamnionitis con S (91%), E (84%), LR+ (5.68), LR- (0.1) y DOR (56.8). El factor de necrosis tumoral- alfa sérico (TNF-alfa) ≥ 32 pg/mL tiene S (36%), E (51%), LR+ (0.73), LR - (1.25) y DOR (0.58). Se evidenciaron grandes diferencias en el rendimiento de las Interleuquinas y otras citoquinas séricas; encontrando una mayor sensibilidad y DOR en los estudios con reporte histopatológico inespecífico lo cual aparentemente sobre diagnostica la condición de interés. (46,49–51,83,132)

Entre las citoquinas séricas maternas, las mejores características operativas las tienen los niveles de defensina en suero materno >1500 ng/mL con S (76%), E (94%), LR+ (12.6), LR- (0.25) y DOR (50.4) en el diagnóstico de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino. La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) sérica materna >106 ng/mL tiene S (98%), E (93%), LR+ (14), LR- (0.021) y DOR (666). ICAM-1 en gestantes en trabajo de parto pretérmino (DOR 666).

El cultivo de ureaplasma en fluido vaginal tiene S (46%), E (55%), LR+ (1.02), LR- (0.97) y DOR (1.05). El cultivo de mycoplasma en fluido vaginal tiene S (4.5%), E (97%), LR+ (1.73), LR- (0.98), DOR (1.76). La realización de cultivos de ureaplasma y mycoplasma en fluido vaginal detecta menos de la mitad de los casos de corioamnionitis histológica. (126)

El recuento de leucocitos en líquido amniótico (LA) $\geq 20/\text{mm}^3$ tiene S (77%), E (96%), LR+ (19.25), LR- (0.23) y DOR (83.69). El recuento de polimorfonucleares en LA > 10 por campo de alto poder

tiene S (22%), E (97%), LR+ (7.33), LR- (0.80) y DOR (9.16). El nivel de glucosa en líquido amniótico < 15 mg/dL tiene S (28%), E (94%), LR+ (4.66), LR- (0.76) y DOR (6.131). Las pruebas del citoquímico del líquido amniótico: niveles de leucocitos, niveles de neutrófilos y consumo de glucosa tienen alta especificidad, su anormalidad es útil para confirmar el diagnóstico de corioamnionitis, pero su reporte normal no la descarta.

El mejor rendimiento de las interleuquinas en líquido amniótico lo tiene la IL-10 ≥ 10 pg/mL con S (60%), E (98%), LR+ (30), LR- (0.4) y DOR (75). Las Interleuquinas IL-6, IL-8 e IL-10 en líquido amniótico tuvieron un rendimiento similar siendo más específicas que sensibles (79,88).

La metaloproteinasa 8 (MMP-8) >20 ng/mL en LA tiene mejores características operativas que la MMP-9 ≥ 15 ng/mL en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La metaloproteinasa 8 (MMP-8) en líquido amniótico es la prueba más sensible para el diagnóstico de funisitis con DOR 65.5.(71).

El índice de leucotaxis en líquido amniótico >1.6 tiene S (94%), E (75%), LR+ (3.76), LR- (0.06) y DOR (47). El estudio que evaluó el índice de leucotaxis en el líquido amniótico tiene la limitante de no haber reportado la clasificación histopatológica utilizada.(88)

La coloración gram positiva en líquido amniótico tiene S (26 a 41%), E (75 a 94%), LR+ (1.64 a 4.33), LR- (0.78) y DOR (2.10 a 5.55). El cultivo de líquido amniótico positivo tiene S (28 a 59%), E (75 a 92%), LR+ (1.47 a 3.5), LR- (0.54 a 0.85) y DOR (1.72 a 4.48). El gram y cultivo del líquido amniótico tienen sensibilidad baja y especificidad intermedia a alta en la detección de corioamnionitis histológica.

La monitoría fetal electrónica de no estrés no reactiva reportada en un solo estudio de 166 gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino detecta 67% de las pacientes con corioamnionitis histológica con una especificidad de 47% y DOR 2.03, no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis, y su alteración no implica infección intraamniótica, ya que está influenciada por otros factores.(133)

Dentro de los parámetros del perfil biofísico fetal, la presencia de menos de 30 segundos de movimientos respiratorios fetales durante 30 minutos tiene S (60 a 67%), E (36 a 55%), LR+ (1.04 a 1.33), LR- (0.72 a 0.91) y DOR (1.14 a 1.84). El perfil biofísico fetal no es una prueba útil en el diagnóstico de corioamnionitis histológica.

Una prueba diagnóstica novedosa es la valoración ecográfica del área del timo fetal como una medida indirecta de su involución por infección aguda. Tiene alta proporción de falsos negativos (42%) y falsos positivos (69%). La medición del diámetro transverso del timo fetal > percentil 5 para la edad gestacional técnicamente es más simple y tiene mejores características operativas con S (79 a 88%), E (35 a 81%), LR+ (1.35 a 4.7), LR- (0.11 a 0.44) y DOR (3.38 a 42.72).

7.6.1 Resultados de PCR sérica materna

Para evaluar el rendimiento de PCR sérica materna se incluyeron 13 estudios (uno de ellos evalúa el rendimiento de 4 puntos de corte diferentes los cuales ingresaron al meta-análisis como muestras independientes) evidenciando una sensibilidad combinada de 68,7% (IC95% 58 - 77) y una especificidad combinada de 77,1% (IC95% 67 - 84) para el resultado considerado como positivo con respecto a la prueba de referencia corioamnionitis histológica. La razón de probabilidad positiva fue 3 (IC95% 2 - 4.4) y la razón de probabilidad negativa fue 0.4 (IC95% 0.29 - 0.56). El DOR fue 7.41 (IC95% 3.86 - 14.25). La medición de I2 mayor a 75% muestra alta heterogeneidad estadística (Ver Figuras 4 y 5).

Se estandarizó la medición de PCR en mg/dl para hacer los valores comparables, todos los estudios incluidos la procesaron por inmunoensayo excepto en el estudio de Fisk 1987 en el cual fue procesada por nefelometría.

La curva receptor operador representa la relación entre sensibilidad y especificidad de un test a través de diferentes puntos de corte. La medida resumen de especificidad y sensibilidad está resaltada en un rombo rojo con el intervalo de confianza del 95% rodeándolo. Los círculos corresponden al rendimiento de los diferentes puntos de corte de los estudios individuales. La curva

receptor-operador evidencia como punto de corte con mayor área bajo la curva la medición de PCR sérica $\geq 18,5$ mg/ dL con sensibilidad 82% y especificidad 92%. (Ver Figura 6). La figura del embudo no muestra sesgo de publicación (Ver figura 7).

7.6.2 Resultados de recuento de leucocitos séricos maternos

La leucocitosis materna fue evaluada en 4 artículos con una sensibilidad combinada 51% (IC95% 40 - 62), una especificidad combinada 65% (IC95% 50 - 78) para la prueba considerada positiva con respecto al diagnóstico de corioamnionitis histológica con una razón de probabilidades positiva de 1.49 (IC95% 1.01 - 2.22) y una razón de probabilidades negativa de 0.73 (IC95% 0.57 - 0.94). El DOR fue 2.03 (IC95% 1.08-3.82) (Ver figura 8 y 9). La curva receptor-operador muestra que el punto de corte con mejor área bajo la curva es el recuento sérico $> = 15000$ leucocitos por mm³ con sensibilidad 53% y especificidad 73%. (Ver figura 10). La figura del embudo no evidencia sesgo de publicación (Ver figura 11).

7.7 Análisis adicionales

7.7.1 Análisis de subgrupos

No fue posible la realización de análisis de subgrupos según intervalo entre la realización del test índice y el estándar de oro debido al pequeño número de estudios incluidos en cada subgrupo. Tampoco se pudo realizar el análisis según clasificación histológica ya que sólo tres pruebas tuvieron 3 o más estudios incluidos (PCR sérica, recuento de leucocitos séricos maternos y procalcitonina).

7.8 Análisis de Sensibilidad

Al incluir y excluir los diferentes artículos que ingresaron a meta-análisis, no se encontró variación importante en los resultados.

7.9 Análisis del Sesgo de publicación

Se realizó el diagrama de embudo para cada una de las comparaciones y desenlaces, y se puede apreciar que no hay sesgo de publicación dado que se evidencia una distribución homogénea alrededor del punto del efecto estimado ($p = 0.101$). (Ver Figura 10).

8. DISCUSION

Existen dos revisiones sistemáticas sobre validación de PCR sérica materna en el diagnóstico de corioamnionitis. La primera, publicada por Trochez-Martínez et al evaluó el rendimiento diagnóstico en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino y al término. Tuvo sesgo de verificación al incluir estudios que realizaron evaluación histopatológica solo a las pacientes con corioamnionitis clínica lo cual sobreestima la detección de corioamnionitis. Incluyó como prueba de referencia el reporte inespecífico de corioamnionitis. Concluyó que la PCR no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis (45).

La 2ª revisión sistemática fue publicada por Van de Laar et al en 2009, evaluó las características operativas de la PCR sérica en el diagnóstico de corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica y sepsis neonatal temprana. Incluyó gestantes de 20 a 36 semanas, no definió intervalo máximo entre la prueba índice y referencia. Concluyó que la PCR sérica no es útil en el diagnóstico de corioamnionitis histológica (123).

Este es el estudio más grande realizado en pruebas diagnósticas de corioamnionitis el cual evalúa todas las pruebas disponibles con el reporte del estudio histopatológico placentario.

Se realizó una búsqueda sistematizada de la evidencia disponible sobre el diagnóstico de corioamnionitis histológica en pacientes gestantes con más de 20 semanas con realización de la prueba índice en los últimos 14 días al nacimiento. Se utilizaron criterios de inclusión poco restrictivos para obtener un mayor tamaño de muestra y mejorar la generalización de los hallazgos a nuestra población heterogénea que incluye pacientes con trabajo de parto pretérmino y al término con o sin ruptura prematura de membranas.

Se consideró el límite de 20 semanas de gestación para discernir entre aborto séptico y corioamnionitis como entidades independientes. El intervalo entre el test índice y la prueba de referencia fue menor a 14 días para no perder la asociación temporal considerando que se trata de una infección/inflamación aguda (102).

El riesgo no claro de sesgo en el enmascaramiento, no se espera que modifique el comportamiento biológico de las pacientes, ni tampoco la veracidad de los reportes de las pruebas índice ya que todas fueron automatizadas y universales para toda la población; afectaría al equipo tratante el conocer el reporte de las pruebas que pueden influir en la decisión clínica de finalizar la gestación, truncando el seguimiento de las pacientes con o sin la condición de interés. El enmascaramiento es de gran importancia en la realización de la prueba de referencia (estudio histopatológico) la cual es operador dependiente.

Se escogió el estudio histopatológico de placenta y membranas ovulares como estándar de oro ya que los signos clínicos no están presentes en 2/3 de los casos y la invasión microbiana de la cavidad amniótica (MIAC) no alcanza la mitad de los casos (2,103). La probabilidad de desarrollar sepsis neonatal temprana cuando la madre tiene corioamnionitis histológica al término es aproximadamente 30%, pero si el nacimiento es pretérmino alcanza el 60-80% de los casos, con mayor prevalencia lejos del término. En los últimos años existe la tendencia de investigar el rendimiento de marcadores prenatales de sepsis neonatal temprana (EONS) ya que finalmente es la implicación clínica más importante por la morbilidad que la acompaña; sin embargo, es el estadio final de una condición que puede ser letal por lo que se justifica escoger el estudio histopatológico como gold estándar cuando todavía no hay afectación fetal en los primeros estadios. El diagnóstico temprano de corioamnionitis es fundamental antes del desarrollo del SIRS fetal y del daño neurológico (65).

Sin embargo, el estudio histopatológico de placenta, cordón y membranas ovulares se realiza después del nacimiento por lo que no está disponible para el diagnóstico antenatal. Ante la incertidumbre se requiere un diagnóstico prenatal oportuno que minimice la malaclasificación de corioamnionitis histológica dada sus complicaciones ya descritas.

El mejor test índice no necesariamente es el que tiene mejor precisión para el diagnóstico de la condición de interés, también debe evaluarse su disponibilidad, seguridad y costo. Debe ser accesible para la toma de decisiones clínicas.

Existen grandes variaciones en el umbral escogido como punto de corte en las diferentes pruebas biológicas; lo cual varía el rendimiento de la prueba.

En corioamnionitis histológica las características operativas relevantes van a depender de la edad gestacional; en pacientes con embarazo menor a 32 semanas es importante tener alta especificidad con menor frecuencia de falsos positivos para no aumentar el riesgo de tener complicaciones por prematuridad. En gestantes de 32 semanas o más se requieren pruebas con alta sensibilidad con menor frecuencia de falsos negativos para evitar continuar la exposición a la infección intraamniótica y sus secuelas.

En Colombia, se realiza manejo expectante intrahospitalario de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino entre las 24 y 33 semanas de gestación con 6 días. Se aplica el esquema de maduración pulmonar con esteroides, se realiza cubrimiento antibiótico preventivo y se realiza seguimiento de signos clínicos y paraclínicos de corioamnionitis. Se evalúa la presencia de taquicardia materna, taquicardia fetal, fiebre diariamente. Se realizan pruebas séricas seriadas para medición de leucograma y de la proteína C reactiva sérica, además se realiza el perfil biofísico fetal cada 3 días; considerando como parámetro más sensible la ausencia de movimientos respiratorios (<30 segundos durante 30 minutos). El presente estudio evidencia un bajo rendimiento diagnóstico de estas pruebas para el diagnóstico corioamnionitis histológica (40,49,81,82,130,133).

En caso de presentar elevación de marcadores inflamatorios se realiza la amniocentesis diagnóstica para evaluación del citoquímico, gram y cultivo. Teniendo en cuenta que es una prueba invasiva con riesgo no es la 1ª línea en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Estas pruebas tienen alta

especificidad con baja frecuencia de falsos positivos, son útiles para confirmar el diagnóstico, pero su normalidad no la descarta (30,42,58,118,134).

Las pruebas con mejor ganancia diagnóstica en corioamnionitis histológica en el presente estudio son las citoquinas séricas maternas ICAM-1, Interleuquina-6 y Defensina las cuales fueron evaluadas experimentalmente y no están disponibles en la práctica clínica en nuestro medio (16,50,51,82,132,135). Se reconoce la relación neutrófilo/linfocito como un marcador más específico y sensible que el leucograma materno en el diagnóstico de corioamnionitis, con la ventaja de ser una prueba económica, no invasiva y disponible (126). La evaluación ecográfica del timo fetal es otra herramienta innovadora, no invasiva, de bajo costo y más sensible que el perfil biofísico fetal en el diagnóstico de corioamnionitis histológica (78,105,127).

Limitaciones

La limitantes encontradas en el proceso fueron el gran número de publicaciones relacionadas, sin reporte completo de datos que permitieran extraer el rendimiento diagnóstico de las pruebas o con prueba de referencia diferente al objetivo de este estudio. Algunos estudios no reportan con claridad el intervalo entre el test índice y el estándar de oro, limitando también su análisis. Gran parte de los estudios fueron realizados antes de la publicación de la declaración Stard para mejorar la calidad de la publicación de los estudios de pruebas diagnósticas disminuyendo el sesgo de reporte.

La mayor limitante es la variación en la prueba de referencia con varias clasificaciones vigentes que reflejan diferentes grados de severidad de la enfermedad, no haciendo comparables la mayoría de los estudios. Además no hay reporte claro de enmascaramiento en la realización del reporte histopatológico.

9. CONCLUSIONES

Con respecto a los objetivos específicos del estudio:

1. Se encontró baja sensibilidad en el diagnóstico de corioamnionitis histológica para los signos y síntomas clínicos. Las pruebas clínicas fiebre, taquicardia materna y taquicardia fetal tienen alta especificidad con menor frecuencia de falsos positivos, su presencia es útil para confirmar la corioamnionitis histológica pero su ausencia no la descarta. La oportunidad de tener taquicardia fetal en gestantes con funisitis es 5 veces la oportunidad de tener taquicardia fetal en gestantes sin la condición.

2. El recuento de leucocitos séricos maternos con punto de corte 15000/mm³ o menor y el recuento absoluto de neutrófilos séricos maternos mayores a 10865/mm³ tienen sensibilidad y especificidad bajas con DOR bajo, no es útil para identificar pacientes con corioamnionitis histológica. La relación neutrófilo/linfocito > 6.48 tiene sensibilidad y especificidad intermedias con regular razón de verosimilitud con un aumento moderado en la ganancia diagnóstica; la presencia de más de 6 bandas tiene alta especificidad con 5% de falsos positivos, por lo cual es útil para confirmar la enfermedad. La VES no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El mayor DOR se obtuvo con PCR sérica ≥ 18.7 mg/dl con LR+ alto y LR-intermedio con una alta discriminación diagnóstica – la clasificación de corioamnionitis histológica fue inespecífica en los estudios reportados con mejor rendimiento. La procalcitonina tuvo DOR intermedio con razones de verosimilitud bajas. De las interleuquinas séricas la IL-6 tiene el mejor rendimiento para el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El TNF-alfa ≥ 32 pg/mL no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La prueba sérica que mejor discrimina el diagnóstico de corioamnionitis histológica de clasificación inespecífica es ICAM-1, seguido de IL-6 materna y de los niveles de defensina.

3. Los cultivos en fluido vaginal de mycoplasma y ureaplasma no discriminan adecuadamente la presencia de corioamnionitis histológica. Las pruebas en líquido amniótico tienen especificidad alta con sensibilidad baja, son útiles para confirmar el diagnóstico de corioamnionitis histológica, su resultado negativo no descarta la enfermedad.

4. La medición de interleuquinas y de leucocitos en líquido amniótico tiene un rendimiento similar con alta especificidad. La medición de MMP en líquido amniótico tiene alto porcentaje de falsos positivos

y falsos negativos. El índice de leucotaxis en el líquido amniótico >1.6 tiene 6% de falsos negativos, es útil en descartar la enfermedad. La coloración gram y el cultivo del líquido amniótico tienen baja sensibilidad y alta especificidad en el diagnóstico de corioamnionitis histológica.

5. Con respecto a las pruebas ecográficas se encontró un bajo rendimiento del perfil biofísico fetal en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Dentro de los parámetros del perfil biofísico los movimientos respiratorios tienen mejor sensibilidad. El perfil biofísico fetal no discrimina adecuadamente el diagnóstico de corioamnionitis histológica. El diámetro transverso del tórax con sensibilidad alta tiene bajo porcentaje de falsos negativos, es útil para descartar la corioamnionitis histológica.

10. RECOMENDACIONES

Se sugiere publicar los estudios de pruebas diagnósticas siguiendo la lista de la declaración STARD para unificar criterios y disminuir el sesgo de reporte.

Se requiere la unificación de los criterios diagnósticos de corioamnionitis histológica para facilitar la comparación entre los estudios.

Es fundamental el enmascaramiento de las personas que realicen el estudio histopatológico evitar la mala-clasificación y mejorar la validez interna de los estudios.

Se propone un estudio transversal de pruebas diagnósticas de corioamnionitis histológica con inclusión consecutiva con un intervalo mínimo, idealmente intraparto para la evaluación de las pruebas descritas con mejor rendimiento, estratificando por semanas de gestación para evaluar por curva ROC el punto de corte con mejor especificidad para pacientes con edad gestacional temprana y el corte con mejor sensibilidad a mayor edad gestacional.

11. REFERENCIAS

1. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 1998;91(5 1):725–9.
2. Romero R, Miranda J, Kusanovic J. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the

- amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med*. 2015;43(1):19–36.
3. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:1–7.
 4. Holst R-M, Hagberg H, Wennerholm U-B, Skogstrand K, Thorsen P, Jacobsson B. Prediction of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labour: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *BJOG [Internet]*. 2011 Jan [cited 2015 Sep 12];118(2):240–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054762>
 5. Namba F, Ina S, Kitajima H, Yoshio H, Mimura K, Saito S, et al. Annexin A2 in amniotic fluid: Correlation with histological chorioamnionitis, preterm premature rupture of membranes, and subsequent preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):137–44.
 6. Maye DP, Filthuth I, Pugin P, Waldvogel F, Herrman WL. Bacteriological study of amniotic fluid during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62(6):603–7.
 7. Królak-Olejek B, Kaźmierczak W, Olejek I. Amniotic fluid analysis. Part I: Rapid markers in the prediction of intra-amniotic infection. *Ginekol Pol*. 2005;76(1):77–84.
 8. Tsuda a, Ikegami T, Hirano H, Sanada H, Ogawa M, Sasaki M, et al. The relationship between amniotic fluid interleukin-6 concentration and histologic evidence of chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]*. 1998;77(5):515–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654173>
 9. Garry D, Figueroa R, Agüero-Rosenfeld M, Martinez E, Visintainer P, Tejani N. A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1996 Nov [cited 2015 Sep 10];175(5):1336–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942511>
 10. McMillen E, Bautista J, Sireci A, Kratz A, Stotler B. Low accuracy of manual white blood cell count in amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol [Internet]*. 2013 May [cited 2015 Sep 13];33(4):364–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23654316>
 11. Tambor V, Kacerovsky M, Andrys C, Musilova I, Hornychova H, Pliskova L, et al. Amniotic fluid cathelicidin in pprom pregnancies: From proteomic discovery to assessing its potential in inflammatory complications diagnosis. *PLoS One*. 2012;7(7).
 12. Kidokoro K, Furuhashi M, Kuno N, Ishikawa K. Amniotic fluid neutrophil elastase and lactate dehydrogenase: association with histologic chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(6):669–74.
 13. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: A sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):960–70.
 14. Buhimschi C, Bhandari V, Han Y, Dulay A, Baumbusch M, Madri J. Using proteomics in perinatal and neonatal sepsis. Hopes and challenges for the future. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(3):235–43.
 15. Buhimschi I, Buhimschi C. Proteomics/diagnosis of chorioamnionitis and of relationships with the fetal exposome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):36–45.
 16. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, et al.

Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine* [Internet]. 2015 May 6 [cited 2015 Sep 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957466>

17. Buhimschi CS, Buhimschi I a., Abdel-Razeq S, Rosenberg V a., Thung SF, Zhao G, et al. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: Relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res*. 2007;61(3):318–24.
18. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162–72.
19. Pararas M V., Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microb Infect Diseases*. 2006. p. 562–9.
20. Petit E, Abergel a., Dedet B, Subtil D. Prématurité et infection : état des connaissances. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;41(1):14–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.10.004>
21. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of Fetal Brain Injury, Intrauterine Inflammation, and Preterm Birth. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012. p. 287–94.
22. Arad I, Ergaz Z. The fetal inflammatory response syndrome and associated infant morbidity. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(12):766–9.
23. Kallapur S, Kramer B, Jobe A. Ureaplasma and BDP. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):94–101.
24. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *J Pregnancy*. 2013;2013:1–11.
25. van Teeffelen ASP, van der Ham DP, Willekes C, Al Nasiry S, Nijhuis JG, van Kuijk S, et al. Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PPROM): Expectant management or amnioinfusion for improving perinatal outcomes (PPROMEXIL - III trial). *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. BMC Pregnancy and Childbirth; 2014;14(1):128. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53091897> \n <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-14-128> \n <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14712393&id=doi:10.1186/1471-2393-14-128&atitle=Midtrimester+preterm+prelabour>
26. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a Risk factor for retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189–99.
27. Been J V., Lievense S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TG a. M. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* [Internet]. Mosby, Inc.; 2013;162:236–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.012>
28. Morken N-H. Preterm birth: new data on a global health priority. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2128–30. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736\(12\)60857-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(12)60857-5/fulltext)
29. Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM, Jobe AH, Choungnet C a. Fetal immune response to

- chorioamnionitis. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):56–67.
30. Le Bouar G, Lassel L, Poulain P. Marqueurs de l'infection et de l'inflammation dans le liquide amniotique :intérêt de l'amniocentèse dans la prise en charge. *J Gynecol Obs Biol Reprod.* 2002;31:5s52–5256.
 31. Garver KL, Marchese SG, Wineman AE, Garver JJ. Origin of lactate dehydrogenase in amniotic fluid. *Enzyme.* 1980;25(2):73–80.
 32. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää L, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006;59(3):478–83.
 33. Malaeb S, Damman O. Fetal inflammatory response and brain injury in preterm newborn. *J Child Neurol.* 2009;24(9):1119–26.
 34. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):274–8.
 35. Jobe a H, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respir Res.* 2001;2(1):27–32.
 36. Jobe A. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):441–57.
 37. Cuna A, Hakima L, Tseng Y-A, Fornier B, Islam S, Quintos-Alagheband ML, et al. Clinical dilemma of positive histologic chorioamnionitis in term newborn. *Front Pediatr [Internet].* 2014;2:1–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3983512&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 38. Tita A, Andrews W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol [Internet].* 2010;37(2):339–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510810000217>
 39. Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth C V. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol.* 1999;94(6):1000–5.
 40. Girard B, Dreyfus M. Fièvre et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2008;37:f41–8.
 41. Braun D, Bromberger P, Ho N, Getahun D. Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers with Chorioamnionitis. *Am J Perinatol.* 2015;
 42. Subtil D. Place des marqueurs infectieux dans le pronostic et la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré (en dehors de l'amniocentèse). *J Gynecol Obs Biol Reprod.* 2002;31:5s43–5s51.
 43. 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 [Internet]. BioMed Central Ltd;* 2011;11(1):1–9. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/11/26>
 44. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13(3):179–81.

45. 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: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007. p. 796–801.
46. Skrabin S, Lovric H, Banovic V, Kralik S, Djakovic a, Kalafatic D. Maternal plasma interleukin-6, interleukin-1beta and C-reactive protein as indicators of tocolysis failure and neonatal outcome after preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2007;20(4):335–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437242>
47. Kayem G, Goffinet F, Batteux F, Jarreau PH, Weill B, Cabrol D. Detection of interleukin-6 in vaginal secretions of women with preterm premature rupture of membranes and its association with neonatal infection: A rapid immunochromatographic test. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):140–5.
48. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;211(4):385.e1–385.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.069>
49. Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, et al. Accurate prediction of the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(6):568–76.
50. B.J. C, C.a. G, G.K. S, L.R. B, T. S, P.R. H, et al. Maternal serum interleukin-6 levels predict impending funisitis in preterm premature rupture of membranes after completion of antibiotics. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2012;25(8):1329–32. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012413779>
51. Steinborn A, Sohn C, Scharf A, Geka F, Heger S, Kaufmann M. Serum intercellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):671–6.
52. Jung HJ, Park KH, Kim SN, Hong J-S, Oh KJ, Kim G, et al. Non-invasive prediction of intra-amniotic inflammation in women with preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Sep 12];37(1):82–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21031346>
53. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Oh KJ. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm). *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Sep [cited 2015 Sep 12];292(3):579–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762201>
54. Pasquier JC, Doret M. Les complications et la surveillance pendant la période de latence après une rupture prématurée des membranes avant terme: mise au point. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2008;37(6):568–78.
55. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(12):1072–9.
56. Romero R, Chaemsathong P. Clinical chorioamnionitis at term II: the intra-amniotic inflammatory response. *J Perinat Med*. 2015;

57. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Aug [cited 2015 Sep 10];12(2):86–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744050>
58. Abdel-Razeq S, Buhimschi I. Interpretation of Amniotic Fluid White Blood Cell Count in “Bloody Tap” Amniocenteses in Women With Symptoms of Preterm Labor. *Obs Gynecol*. 2010;116:344–54.
59. Guvenc M, Guvenc H, Cengiz L, Cengiz T, Uslu T. Subclinical amnionitis in patients with intact membranes in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1989;3(4):367–74.
60. Elimian A, Figueroa R, Canterino J, Verma U, Agüero-Rosenfeld M, Tejani N. Amniotic fluid complement C3 as a marker of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1998;92(1):72–6.
61. Greig PC, Ernest JM, Teot L. Low amniotic fluid glucose levels are a specific but not a sensitive marker for subclinical intrauterine infections in patients in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby-Year Book, Inc.; 1994;171(2):365–70; discussion 370–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70036-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70036-2)
62. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, 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* [Internet]. 1993 Oct [cited 2015 Sep 10];169(4):839–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7694463>
63. López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GDC. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr*. 2007;7:1–9.
64. Torbé A, Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31(5):464–70.
65. Oludag T, Gode F, Caglayan E, Saatli B, Okyay RE, Altunyurt S. Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes | Read by QxMD [Internet]. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. 40(4):954-60, 2014 Apr. 2014 [cited 2015 Sep 13]. p. 954–60. Available from: <https://www.readbyqxmd.com/read/24320627/value-of-maternal-procalcitonin-levels-for-predicting-subclinical-intra-amniotic-infection-in-preterm-premature-rupture-of-membranes>
66. Taylor P, Thornburg LL, Queenan R, Brandt-griffith B, Pressman EK, Thornburg LL, et al. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes *. 2015;(September).
67. B. B-G, E.K. P, L.L. T. Procalcitonin for assessment of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;204(1 SUPPL.):S187. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=703>

68. Torbé A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007;2007(1).
69. Howman R a., Charles AK, Jacques A, Doherty D a., Simmer K, Strunk T, et al. Inflammatory and Haematological Markers in the Maternal, Umbilical Cord and Infant Circulation in Histological Chorioamnionitis. *PLoS One.* 2012;7(12):1–8.
70. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby; 1993;169(4):1035–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90050-S](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90050-S)
71. Park CW, Mi Lee S, Shin Park J, Kwan Jun J, Romero R, Yoon BH. The antenatal identification of funisitis with a rapid MMP-8 bedside test. *J Perinat Med.* 2008;36(6):497–502.
72. Park HS, Kim S a. The value of the genedia MMP-8 rapid test for diagnosing intraamniotic infection/inflammation and predicting adverse pregnancy outcomes in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;212(1):S174. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71742775> \n <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.368> \n http://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=00029378&id=doi:10.1016/j.ajog.2014.10.368&atitle=The+value+of+the+genedia+
73. Mendez D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina perinatal. 2013.
74. Buhimschi IA, Nayeri UA, Laky CA, Razeq S-A, Dulay AT, Buhimschi CS. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection. *Expert Opin Med Diagn* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Sep 9];7(1):5–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3790267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Sun CCJ, Revell VO, Belli AJ, Viscardi RM. Discrepancy in pathologic diagnosis of placental lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(6):706–9.
76. Pettker CM, Buhimschi I a, Magloire LK, Sfakianaki AK, Hamar BD, Buhimschi CS. Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):739–49.
77. Salafia CM, Misra D, Miles JN V. Methodologic Issues in the Study of the Relationship between Histologic Indicators of Intraamniotic Infection and Clinical Outcomes. *Placenta.* 2009;30(11):988–93.
78. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(5):283–9.
79. Cobo T, Kacerovsky M, Palacio M, Hornychova H, Hougaard DM, Skogstrand K, et al. A prediction model of histological chorioamnionitis and funisitis in preterm prelabor rupture of membranes: analyses of multiple proteins in the amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012;25(10):1995–2001. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372866>

80. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, et al. Original article. *J Perinatol* 19(6 Pt 1):407-12, 1999 Sep. 1999;19(6):407-12.
81. Sherer DM, Spong CY, Salafia CM. Fetal breathing movements within 24 hours of delivery in prematurity are related to histologic and clinical evidence of amnionitis. *Am J Perinatol* [Internet]. 1997;14(6):337-40. Available from: 9217954\n10.1055/s-2007-994156
82. Tasci Y, Dilbaz B, Uzmez Onal B, Caliskan E, Dilbaz S, Doganci L, et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):34-9.
83. Shimoya K, Matsuzaki N, Taniguchi T, Okada T, Saji F, Murata Y. Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term. *Int J Gynecol Obstet*. 1997;57(2):153-9.
84. Redline R, Faye-Petersen O, Heller D. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(5):435-8.
85. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(1):18-25.
86. Chaemsaitong P, Romero R. 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 Perinat Med*. 2015;
87. Buhimschi CS, Bhandari V, Hamar BD, Bahtiyar M-O, Zhao G, Sfakianaki AK, et al. Proteomic profiling of the amniotic fluid to detect inflammation, infection, and neonatal sepsis. *PLoS Med* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Sep 10];4(1):e18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1769412&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Cherouny PH, Pankuch G a., Romero R, Botti JJ, Kuhn DC, Demers LM, et al. Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8: Association with histologic chorioamnionitis, preterm delivery, and bioactive amniotic fluid leukoattractants. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(5):1299-303.
89. Rizzo G, Capponi a, Vlachopoulou a, Angelini E, Grassi C, Romanini C. The diagnostic value of interleukin-8 and fetal fibronectin concentrations in cervical secretions in patients with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med*. 1997;25(6):461-8.
90. Yamada T, Matsubara S, Minakami H, Ohkuchi a, Hiratsuka M, Sato I. Relation between viability of vaginal polymorphonuclear leukocytes and presence of histologic chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2000;79(10):818-23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11304962
91. Rizzo G, Capponi a., Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in

- patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 I):812–7.
92. Oh KJ, Park KH, Kim SN, Jeong EH, Lee SY, Yoon HY. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta*. 2011;32(10):732–6.
 93. Deeks J, Wisniewski S, Davenport C. Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 100*. 2013. p. 1–15.
 94. Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Jan;7:32.
 95. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BioMed Cent Med Res Methodol* [Internet]. 2003;13:1–13. Available from: <http://eprints.whiterose.ac.uk/56531/>
 96. González Rodríguez M, Velarde Mayol C. Fundamentos de medicina basada en la evidencia: Listas guía de comprobación de estudios sobre pruebas diagnósticas incluidos en las revisiones sistemáticas : declaración QUADAS. *Evidencias en Pediatría*. 2012;8(20):1–6.
 97. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration; 2011.
 98. Leeflang MMG, Deeks JJ, Takwoingi Y, Macaskill P. Cochrane diagnostic test accuracy reviews. *Syst Rev* [Internet]. *Systematic Reviews*; 2013;2(1):82. Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/82>
 99. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep;327(7414):557–60.
 100. Gurusamy KS, Gluud C, Nikolova D, Davidson BR. Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery. *Br J Surg*. 2009 Apr;96(4):342–9.
 101. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
 102. Le Ray I, Mace G, Sediki M, Lirussi F, Riethmuller D, Lentz N, et al. Changes in Maternal Blood Inflammatory Markers As a Predictor Of Chorioamnionitis: A Prospective Multicenter Study. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(1):79–90.
 103. Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, et al. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: The intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier; 2014;210(4):325.e1–325.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.882>
 104. Buhimschi CS, Abdel-razeq S, Cackovic M, Pettker CM, Dulay AT, Bahtiyar MO, et al. Fetal Heart Rate Monitoring Patterns in Women With. *AmJPerinatol*. 2009;25(6):359–72.
 105. El-Haieg DO, Zidan a. a., El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(7):836–41.

106. Buhimschi I a, Zambrano E, Pettker CM, Bahtiyar MO, Paidas M, Rosenberg V a, et al. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;111(2 Pt 1):403–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18238979>
107. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:675–81.
108. Kara M, Ozden S, Arioglu P, Cetin a. The significance of amniotic fluid interleukin-6 levels in preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1998;38(4):403–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890219>
109. Cammu H, Goossens a, Derde MP, Temmerman M, Foulon W, Amy JJ. C-reactive protein in preterm labour: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(3):314–9.
110. Kim M a., Lee YS, Won Lee C, Seo K, Lee CW. Expression of S100A14 in placenta and its potential role in chorioamnionitis. *Placenta* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;35(9):A89. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400414005141>
111. Pavcnik-Arnol M, Lucovnik M, Kornhauser-Cerar L, Premru-Srsen T, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein as marker of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes. *Neonatology*. 2014;105(2):121–7.
112. Çekmez Y, Çekmez F, Özkaya E, Pirgon Ö, Yılmaz Z, Yılmaz E a., et al. uPAR, IL-33, and ST2 Values as a Predictor of Subclinical Chorioamnionitis in Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Interf Cytokine Res* [Internet]. 2013;33(12):778–82. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jir.2012.0151>
113. Gulati S, Agrawal S, Raghunandan C, Bhattacharya J, Saili A, Agarwal S, et al. Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(8):1428–32.
114. Debieve F, Ska S, Williams O, Hutchings G, Bernard P, Grandjean P, et al. Evaluation of a universal real-time polymerase chain reaction for detection of amniotic fluid infection in premature rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 2011;28(7):501–8.
115. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush a., Klien H, Wand S, Golan a., et al. Association of non-reassuring fetal heart rate and fetal acidosis with placental histopathology. *Placenta* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;32(6):450–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.03.006>
116. Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Gomez R, et al. Metabolomics in premature labor: a novel approach to identify patients at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;23(12):1344–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3440243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
117. Shim S-S, Romero R, Jun JK, Moon KC, Kim G, Yoon BH. C-reactive protein concentration in vaginal fluid as a marker for intra-amniotic inflammation/infection in preterm premature rupture

- of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(6):417–22.
118. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):241–7.
 119. Shimoya K, Matsuzaki N, Kitajima H, Fujimura M. Interleukin-8 in Cord Sera: A Sensitive and Specific Marker for the Detection of Preterm Chorioamnionitis. 1992;957–60.
 120. Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, Samuelsson E, Savman K, Doverhag C, et al. Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2007;20(12):885–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050018>
 121. Kacerovsky M, Drahosova M, Hornychova H, Pliskova L, Bolehovska R, Forstl M, et al. Value of amniotic fluid interleukin-8 for the prediction of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *Neuroendocrinol Lett.* 2009;30(6):733–8.
 122. Kacerovsky M, Tosner J, Drahosova M, Hornychova H, Andrys C. Pentraxin 3 in amniotic fluid as a marker of intra-amniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2010;108(3):203–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.10.018>
 123. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BWJ. 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;147(2):124–9.
 124. Miura H, Ogawa M, Hirano H, Sanada H, Sato A, Obara M, et al. Neutrophil elastase and interleukin-6 in amniotic fluid as indicators of chorioamnionitis and funisitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011;158(2):209–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.05.009>
 125. Wang J, Zhang Y, Zhang H, Qu W, Lv J, Wang Y, et al. Increased sTREM-1 in pregnant women with premature rupture of membranes and subclinical chorioamnionitis. *Mol Med Rep.* 2012;5(3):663–7.
 126. Kim M a., Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births. *PLoS One.* 2014;9(10).
 127. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):639–43.
 128. 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* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):26. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/11/26>
 129. Ismail M a, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad a H. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet].

- 1985;151(4):541–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3976754>
130. Curtin WM, Katzman PJ, Florescue H, Metlay L a. Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient. *J Perinatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;33(6):422–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154669>
 131. Amirabi A, Naji S, Yekta Z, Sadeghi Y. Chorioamnionitis and diagnostic value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes. *Pakistan J Biol Sci* 15(9)454-8, 2012 May 1. 2012;15(9):454–8.
 132. Grable I a., Heine RP. Neutrophil granule products: Can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):808–12.
 133. Ghidini A, Salafia CM, Kim V, Doria V, Spong CY. Biophysical profile in predicting acute ascending infection in preterm rupture of membranes before 32 weeks. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):201–6.
 134. Le Bouar G, Lassel L, Poulain P. [Markers of infection and inflammation in the amniotic fluid: therapeutic contribution of amniocentesis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2002 Nov [cited 2015 Sep 10];31(7 Suppl):5S52–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454626>
 135. Goffinet F, Kayem G, Maillard F, Tr??b??den H, Cabrol D, Weill B, et al. Detection of interleukin 6 mRNA by RT-PCR in vaginal secretions: Association with preterm delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(2):167–73.
 136. Perrone G, Anceschi MM, Capri O, Galoppi P, Pizzulo S, Buccheri M, et al. 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):95–9.
 137. Lee SY, Park KH, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A, Park KU. Relationship between maternal serum C-reactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis. *J Korean Med Sci.* 2012;27(6):674–80.
 138. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes.
 139. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH, et al. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes?. 1987;94(December):1159–64.

12. TABLAS

Tabla 1. Información a extraer de los estudios pre-seleccionados

ID del estudio	Primer autor, año de publicación
Elegibilidad	- Se confirma / o se enuncian razones para su exclusión
Métodos	- Diseño del estudio (temporalidad – direccionalidad) - Selección de individuos - Asignación pruebas (en caso de evaluarse más de una prueba)
Participantes	- Total, edad, género, grupo étnico, país/región, comorbilidad (en caso de ser de interés), tipo de infección (si se dispone).
Condición objetivo y prueba índice	- Definición clínica de caso - Detalles del procedimiento de ejecución de la prueba de referencia y de la prueba índice, punto de corte - Prevalencia de la condición objetivo en la población
Prueba de referencia	Definición de caso (criterio diagnóstico)
Resultados	- Número de participantes - Tablas 2x2 con resultados
Seguimiento	- Reporte de las muestras indeterminadas/pacientes perdidos
Otros	- Tipo de financiamiento - Conclusiones claves - Correo de contacto

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Estudio	Ubicación geográfica	Número de participantes incluidos	Edad materna	Edad gestacional	Intervalo	Diseño del estudio	Prueba índice y punto de corte	Prueba de referencia (histopatología de placenta, membranas y cordón)
Thornburg 2015	Rochester, USA	25 gestantes con PPRM	28 años (+5)	23-33.6	Intraparto	Cohorte prospectiva	Procalcitonina en suero materno: >0.1 ng/mL	Clasificación Redline Funisitis
Yoneda 2015	Toyama, Japón	428 gestantes con cesárea (215 pre término, 213 a término)	18 a 44 años	Sin dato	Intraparto	Cohorte prospectiva	Temperatura materna >37.1 °C; IL-8 por amniocentesis pre Qx > 9.9 ng/mL	Clasificación Blanc
Kim 2014	Seul, Corea	483 gestantes con TPP	31 años (+3)	24 -37	2 a 10 días	Cohorte retrospectiva	PCR en suero materno >=7.46 mg/dl; Relación neutrófilo/Linfocito en suero materno > 6.48; Cultivo positivo para Ureaplasma y mycoplasma	Clasificación PIR
Oludag 2014	Izmir, Turquía	32 gestantes con PPRM	29 años (+5)	24-34	<14 días	Cohorte prospectiva	Leucocitos en suero materno >=15000 células/mm3; PCR en suero materno >= 1 mg/dl; Procalcitonina en suero materno >=0.054 ng/mL	No específica
Kacerovsky 2014	Hradec Králové, República Checa	124 gestantes con PPRM	30 años (+7)	24-36.6	<= 8 días	Cohorte prospectiva	IL6 en líquido amniótico >=327pg/ml	Clasificación Salafia
Aksakal 2014	Ankara, Turquía	50 gestantes con PROM	28 años (+5)	24-37	<7	Cohorte prospectiva	Diámetro del timo fetal por ecografía<P5	No específica
Curtin 2013	Pensilvania, USA	641 gestantes a término	28 años (+6)	>= 37	1	Cohorte retrospectiva	Fiebre >= 38; Taquicardia materna >=120; Taquicardia fetal >=160 latidos por minuto sostenido al menos por 10 minutos.	Clasificación Redline
Musilova 2013	Hradec Králové, República Checa	216 gestantes con PPRM	31 años (+6)	24-36.6	<= 4	Cohorte prospectiva	Diámetro del timo fetal por ecografía<P5	Clasificación Salafia
Amirabi 2012	Iran	71 gestantes con PPRM	Sin dato	< 37	<14 días	Transversal	VES en suero materno >= 52mm/hr.	No específica
Perrone 2012	Roma, Italia	66 gestantes con PPRM	32 años (24 a 40)	24-33	< 3	Cohorte prospectiva	PCR en suero materno > 2 mg/dl	Funisitis
Cobo 2012	Hradec Králové, República Checa	66 gestantes con PPRM	18 a 44 años	>=32	< 3	Cohorte prospectiva	IL6 en líquido amniótico >=19.5 pg/ml; IL10 en líquido amniótico >=10 pg/ml	Clasificación Salafia
Canzoneri 2012	Durham, USA	39 gestantes con PPRM	Sin dato	22-34	1	Cohorte prospectiva	IL6 sérica materna >1.98 pg/mL;	Funisitis
Lee 2012	Seul, Corea	306 gestantes con PPRM	31 años (+4)	23-36	< 3	Cohorte retrospectiva	PCR en suero materno > 8 mg/dl	Funisitis
Oh 2011	Seul, Corea	99 gestantes con PPRM	30 años (+4)	21-35	< 3	Cohorte retrospectiva	PCR en suero materno >=0.6 mg/dl; IL6 en líquido amniótico >= 2.6 ng/ml; MMP9 en líquido amniótico >=15 ng/ml	No específica
Popowski 2011	Paris, Francia	297 gestantes con PROM	31 años (+5)	>=34	< 3	Cohorte prospectiva	PCR en suero materno > 0.5 mg/dl	Clasificación Salafia
Park 2008	Seul, Corea	139 gestantes con TPP	30 años (+4)	<35	< 3	Cohorte prospectiva	MMP8 en líquido amniótico >20 ng/mL	No específica
Skrablin 2007	Zagreb,	47 gestantes con	Sin dato	27-33	1	Cohorte	IL6 sérica materna	No específica

	Croacia	TPP				prospectiva	>29.1 pg/mL; IL1 Beta sérica materna >3 pg/mL; PCR en suero materno 18.7 mg/dl	
Tasci 2006	Ankara, Turquía	70 gestantes a término (40 con PROM y 30 controles)	27 años (+5)	37-42	Intraparto	Casos y controles	Fiebre >= 38; Taquicardia materna > 100; Taquicardia fetal >160 latidos por minuto sostenido al menos por 10 minutos.	Clasificación Salafia Funisitis
Grable 2003	Pittsburgh, USA	47 gestantes con PROM	29 años promedio	24-34	<=7	Cohorte prospectiva	Defensina en suero materno >=1500 ng/mL	No especifica
Pacora 2002	Michigan, USA	45 gestantes (18 con TPP y 27 con PROM)	27 años (+6)	24-33	<2	Cohorte prospectiva	IL6 en plasma fetal >11pg/mL	Funisitis
Steinborn 2000	Frankfurt, Alemania	97 gestantes con TPP	21 a 42 años	<37	1	Cohorte prospectiva	ICAM 1 en suero materno >106 ng/mL; PCR en suero materno > 1.1 mg/dl; Leucocitos en suero materno > 11800 células/mm3	No especifica
Ghidini 2000	Washington, USA	166 gestantes con PPRM	29 años (+6)	<32	1	Cohorte prospectiva	Lago mayor < 2 CM; en 30 minutos de PBF: Movimientos respiratorios < 30 segundos; Movimientos corporales < 2; Tono fetal: Sin flexión ni extension. Monitoria fetal PNS < 2 aceleraciones de la FCF en un periodo de 20 minutos	Clasificación Salafia
Odibo 1999	Farmington, USA	88 gestantes con TPP	26 años (+6)	22-36	<2	Cohorte retrospectiva	Pruebas por amniocentesis: Recuento >10 PMN por campo de alto poder; Glucosa en líquido amniótico < 15 mg/dl; Gram y cultivo positivos en líquido amniótico	Clasificación Salafia
Sherer 1997	Connecticut, USA	111 gestantes con TPP	27 años (+8)	<32	1	Cohorte prospectiva	Movimientos respiratorios < 30 segundos en 30 minutos de PBF	Clasificación Salafia
Shimoya 1997	Osaka, Japón	103 gestantes a término	Sin dato	>37	Intraparto	Cohorte prospectiva	Pruebas en suero materno: Leucocitos >=12000 células/mm3; PCR >=0.3 mg/dl; IL1alfa >=4 mg/dl; IL1beta >12 mg/dl; TNF-alfa >=32 mg/dl; IL6 >=11 mg/dl; IL8 >=90 mg/dl	Clasificación Blanc
Yoon 1996	Seul, Corea	63 gestantes con PPRM	29 años (+5)	32-35	<3	Cohorte prospectiva	Leucocitos en líquido amniótico >=20/mm3; Leucocitos en suero materno >=13000 células/mm3; PCR materno >=0.7 mg/dl	No especifica
Cherouny 1993	Pensilvania, USA	38 gestantes con TPP	Sin dato	<=34	<7	Cohorte prospectiva	NAP-1/IL-8 en líquido amniótico >23.3 ng/ml; Índice de leucotaxis en líquido amniótico >1.6; Gram y Cultivo de líquido amniótico positivo	No especifica
Fisk 1987	Sydney, Australia	51 gestantes con PPRM	Sin dato	26-36	1	Cohorte prospectiva	PCR en suero materno > 2 mg/dl; > 3 mg/dl; > 3.5 mg/dl; > 4 mg/dl	No especifica
Ismail 1985	Chicago, USA	100 gestantes con PPRM	15-39 años	26-35	1	Cohorte prospectiva	PCR en suero materno > 2 mg/dl; Taquicardia fetal > 160 persistente; Elevación del recuento basal de leucocitos en suero materno >30%; Bandas o granulaciones tóxicas en suero materno >6	No especifica

Tabla 3 – Resumen del rendimiento de las pruebas

Prueba índice: TEMPERATURA MATERNA (°C)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Yoneda 2015	428 cesáreas	Corio Blanc	45	>37.1	27	91	3	0.8	3.75
Curtin 2013	641 término ^a	Corio Redline	57	>=38	42	86	3.11	0.67	4.64
Tasci 2006	70 PPROM	Funisitis Salafia	10%	>38	42	85	2.8	0.68	4.11
Prueba índice: FRECUENCIA CARDIACA MATERNA (LATIDOS / MINUTO)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Curtin 2013	641 término ^a	Corio Redline	57	>120	47	69	1.56	0.75	2.08
Tasci 2006	70 PPROM	Funisitis Salafia	10%	>100	28	100	0.28/0	0.72	NE
Prueba índice: FRECUENCIA CARDIACA FETAL (LATIDOS / MINUTO)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Curtin 2013	641 término ^a	Corio Redline	57	>=160	36	83	2.22	0.76	2.92
Tasci 2006	70 PPROM	Funisitis Salafia	10%	>160	57	90	5.7	0.47	12.12
Ismail 1985	100 PPROM	Corio N.E	63	>160	8	97	2.66	0.94	2.82
Prueba índice: RECuento DE LEUCOCITOS SERICOS MATERNOS (CELULAS/ MM3)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Oludag 2014	32 PPROM	Corio N.E	40	>=15000	53	73	2.03	0.62	3.27
Steinborn 2000	97 TPP	Corio N.E	49	>11800	63	61	1.61	0.60	2.68
Shimoya 1997	103 término ^a	Corio Blanc	21	>12000	45	49	0.88	1.12	0.78

Yoon 1996	63 PPROM	Corio N.E	55	>=13000	40	82	2.22	0.73	3.04
Prueba índice: INCREMENTO EN EL RECUENTO DE LEUCOCITOS SERICOS MATERNOS (%)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Ismail 1985	100 PPROM	Corio N.E	63	>30	23	86	1.64	0.89	1.84
Prueba índice: RECUENTO DE NEUTROFILOS SERICOS MATERNOS (CELULAS/ MM3)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kim 2014	483 TPP	Corio PIR	59	>10865	49	85	3.44	0.42	8.19
Prueba índice: RELACION NEUTROFILO / LINFOCITO SERICA MATERNA									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kim 2014	483 TPP	Corio PIR	59	>6.48	71	77	3.23	0.36	8.97
Prueba índice: BANDAS O GRANULACIONES TOXICAS EN SUERO MATERNO (NUMERO)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Ismail 1985	100 PPROM	Corio N.E	63	>6	14	95	2.8	0.90	3.11
Prueba índice: VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACION SERICA MATERNA (MM / HORA)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Amirabi 2012	71 PPROM	Corio N.E	8%	>52	66	60	1.65	0.56	2.94
Prueba índice: PROTEINA C REACTIVA SERICA MATERNA (MILIGRAMOS /DL)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kim 2014	483 TPP	Corio PIR	59	>7.46	56	82	3.22	0.52	6.19
Oludag 2014	32 PPROM	Corio N.E	40	>1	92	36	1.46	0.2	7.3
Aksakal 2014	50 PPROM	Corio N.E	48	>6	12	77	0.521	1.14	0.45
Perrone 2012	66 PPROM	Funisitis	36	>2	54	88	4.5	0.52	8.65

Lee 2012	306 PPROM	Funisitis	17	>8	74	67	2.28	0.38	6
Oh 2011	99 PPROM	Corio N.E	44	>=0.6	70	72	2.5	0.41	6
Popowski 2011	297 PPROM	Corio Salafia	10	>=0.5	59	47	1.1	0.9	1.22
Skrablin 2007	47 TPP	Corio N.E	48	>18.7	82	92	10.25	0.19	53.94
Steinborn 2000	97 TPP	Corio N.E	49	>1.1	75	71	2.58	0.35	7.37
Shimoya 1997	103 término ^a	Corio Blanc	21	>=0.3	50	52	1.04	0.96	1.08
Yoon 1996	63 PPROM	Corio N.E	55	>=0.7	54	86	3.85	0.53	7.26
Fisk 1987	51 PPROM	Corio N.E	58	>2	92	73	3.4	0.10	34
Fisk 1987	51 PPROM	Corio N.E	58	>3	83	87	6.38	0.19	33.57
Fisk 1987	51 PPROM	Corio N.E	58	>3.5	75	93	10.7	0.26	41.15
Fisk 1987	51 PPROM	Corio N.E	58	>4	75	100	0.75/0	0.25	NE
Ismail 1985	100 PPROM	Corio N.E	63	>2	67	81	3.52	0.45	7.82
Prueba índice: PROCALCITONINA SERICA MATERNA (NANOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Thornburg 2015	25 PPROM	Corio Redline	80	>0.1	35	80	1.75	0.81	2.16
Thornburg 2015	25 PPROM	Funisitis Redline	80	>0.1	33	70	1.1	0.52	2.11
Oludag 2014	32 PPROM	Corio N.E	40	>0.054	92	68	2.9	0.11	26.36
Prueba índice: INTERLEUQUINA 1-ALFA SERICA MATERNA (PICOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR

Shimoya 1997	103 término a	Corio Blanc	21	>=4	23	67	0.69	1.14	0.60
Prueba índice: INTERLEUQUINA 1-BETA SERICA MATERNA (PICOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Skrablin 2007	47 TPP	Corio N.E	48	>3	82	63	2.21	0.28	7.89
Shimoya 1997	103 término a	Corio Blanc	21	>=12	50	43	0.87	1.16	0.75
Prueba índice: INTERLEUQUINA 6 SERICA MATERNA (PICOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Canzoneri 2012	39 PPROM	Funisitis Redline	53	>=1.98	85	50	1.7	0.3	5.66
Skrablin 2007	47 TPP	Corio N.E	48	>=29.1	91	84	5.68	0.1	56.8
Shimoya 1997	103 término a	Corio Blanc	21	>=11	43	54	0.93	1.05	0.88
Prueba índice: INTERLEUQUINA 8 SERICA MATERNA (PICOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Yoneda 2015	428 cesáreas	Corio Blanc	45	>9900	57	88	4.75	0.48	9.89
Shimoya 1997	103 término a	Corio Blanc	21	>=90	64	81	3.36	0.44	7.63
Prueba índice: FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- ALFA SERICO MATERNO (PICOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Shimoya 1997	103 término a	Corio Blanc	21	>=32	36	51	0.73	1.25	0.58
Prueba índice: DEFENSINA EN SUERO MATERNO (NANOGRAMOS /ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Grable 2003	47 PPROM	Corio N.E	57	>=1500	76	94	12.6	0.25	50.4
Prueba índice: ICAM-1 (MOLECULA DE ADHESION INTERCELULAR) SERICA MATERNA (NANOGRAMOS /ML)									

Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Steinborn 2000	97 TPP	Corio N.E	49	>106	98	93	14	0.021	666.66
Prueba índice: CULTIVO DE UREAPLASMA EN FLUIDO VAGINAL									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kim 2014	483 TPP	Corio PIR	59	Positivo	46	55	1.02	0.97	1.05
Prueba índice: CULTIVO DE UREAPLASMA EN FLUIDO VAGINAL									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kim 2014	483 TPP	Corio PIR	59	Positivo	4.5	97	1.73	0.98	1.76
Prueba índice: RECUENTO DE LEUCOCITOS EN LIQUIDO AMNIOTICO (CELULAS /MM3)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Yoon 1996	63 PPROM	Corio N.E	55	>=20	77	96	19.25	0.23	83.69
Prueba índice: RECUENTO DE POLIMORFONUCLEARES EN LIQUIDO AMNIOTICO (CELULAS / CAP)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Odibo 1999	88 TPP	Corio Salafia	59	>10	22	97	7.33	0.80	9.16
Prueba índice: GLUCOSA EN LIQUIDO AMNIOTICO (MILIGRAMOS/DL)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Odibo 1999	88 TPP	Corio Salafia	59	<15	28	94	4.66	0.76	6.131
Prueba índice: INTERLEUQUINA 6 EN LIQUIDO AMNIOTICO (PICOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kacerovsky 2014	124 PPROM	Corio Salafia	42	>=327	53	83	3.11	0.56	5.55

Cobo 2012	66 PPROM	Corio Salafia	33	≥ 19.5	68	75	2.72	0.42	6.47
Oh 2011	99 PPROM	Corio N.E	44	≥ 2600	68	81	3.57	0.39	9.15
Prueba índice: NAP-1 / INTERLEUQUINA 8 EN LIQUIDO AMNIOTICO (NANOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Cherouny 1993	38 TPP	Corio N.E	89	> 23.3	100	50	2	0/0.5	NE
Prueba índice: INTERLEUQUINA 10 EN LIQUIDO AMNIOTICO (PICOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Cobo 2012	66 PPROM	Corio Salafia	33	≥ 10	60	98	30	0.4	75
Prueba índice: METALOPROTEINASA 8 EN LIQUIDO AMNIOTICO (NANOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Park 2008	139 TPP	Corio N.E	48	> 20	84	76	3.5	0.21	16.66
Park 2008	139 TPP	Funisitis	27	> 20	97	63	2.62	0.04	65.5
Prueba índice: METALOPROTEINASA 9 EN LIQUIDO AMNIOTICO (NANOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Oh 2011	99 PPROM	Corio N.E	44	≥ 15	65	55	3.25	0.43	7.55
Prueba índice: INDICE DE LEUCOTAXIS EN EL LIQUIDO AMNIOTICO									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Cherouny 1993	38 TPP	Corio N.E	89	> 1.6	94	75	3.76	0.08	47
Prueba índice: COLORACION GRAM EN EL LIQUIDO AMNIOTICO									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Odibo 1999	88 TPP	Corio Salafia	59	Positivo	26	94	4.33	0.78	5.55
Cherouny	38 TPP	Corio N.E	89	Positivo	41	75	1.64	0.78	2.10

1993									
Prueba índice: CULTIVO EN EL LIQUIDO AMNIOTICO									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Kacerovsky 2014	124 PPROM	Corio Salafia	42	Positivo	33	77	1.47	0.85	1.72
Odibo 1999	88 TPP	Corio Salafia	59	Positivo	28	92	3.5	0.78	4.48
Cherouny 1993	38 TPP	Corio N.E	89	Positivo	59	75	2.36	0.54	4.37
Prueba índice: INTERLEUQUINA 6 SERICA FETAL POR CORDOCENTESIS ANTEPARTO (PICOGRAMOS/ML)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Pacora 2002	45 PPROM	Corio N.E	44	>11	75	52	1.56	0.48	3.25
Prueba índice: MONITORIA FETAL DE NO ESTRES									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Guidini 2000	166 PPROM	Corio Salafia	18	No reactiva	67	47	1.26	0.62	2.03
Prueba índice: MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS EN PERFIL BIOFISICO FETAL (EN 30 MINUTOS)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Guidini 2000	166 PPROM	Corio Salafia	18	< 30 segundos	67	36	1.04	0.91	11.42
Sherer 1997	111 TPP	Corio Salafia	38	< 30 segundos	60	55	1.33	0.72	1.84
Prueba índice: MOVIMIENTOS CORPORALES EN PERFIL BIOFISICO FETAL (EN 30 MINUTOS)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Guidini 2000	166 PPROM	Corio Salafia	18	<2	13	88	0.65	1.08	0.60

Prueba índice: TONO EN PERFIL BIOFISICO FETAL (EN 30 MINUTOS)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Guidini 2000	166 PPROM	Corio Salafia	18	Ausente	3	93	0.42	1.04	0.40
Prueba índice: LAGO MAYOR DE LIQUIDO AMNIOTICO EN PERFIL BIOFISICO FETAL (CMS)									
Estudio	Población analizada	Condición	% Prevalencia	Corte de test índice	S	E	LR+	LR-	DOR
Guidini 2000	166 PPROM	Corio Salafia	18	<2	66	28	0.91	1.21	0.75
Prueba índice: DIAMETRO TRANSVERSO DEL TIMO FETAL POR ECOGRAFIA									
Aksakal 2014	50 PPROM	Corio N.E	48	<P 5	91	81	4.7	0.11	42.72
Musilova 2013	216 PPROM	Corio Salafia	61	<P 5	79	47	1.49	0.44	3.38
Musilova 2013	216 PPROM	Funisitis Salafia	18	<P 5	88	35	1.35	0.34	3.97
Prueba índice: AREA DEL TIMO FETAL POR ECOGRAFIA (MM3)									
Aksakal 2014	50 PPROM	Corio N.E	48	<331	58	31	0.89	1.35	0.65

13. FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo

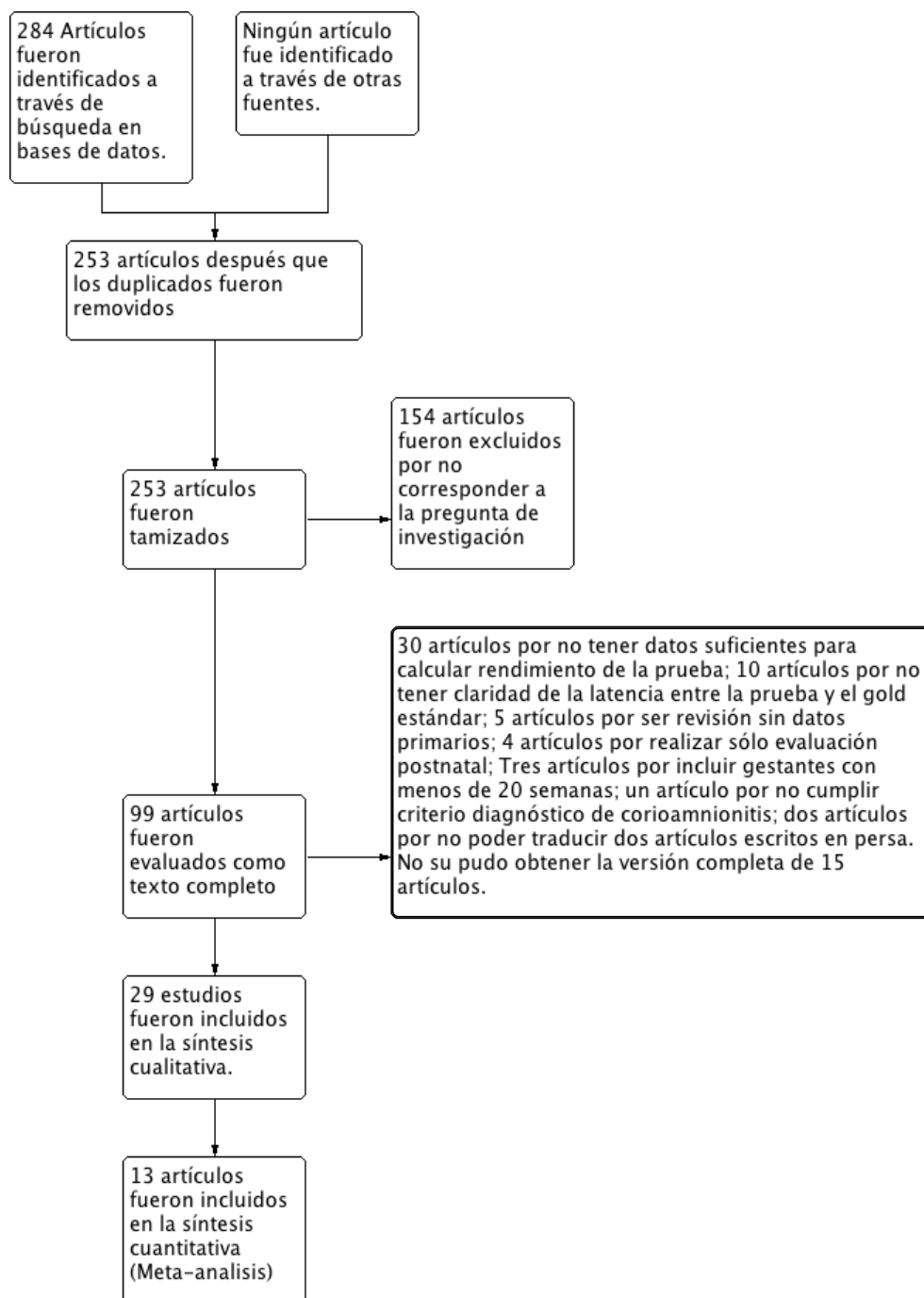


Figura 2. Riesgo de sesgo entre los estudios

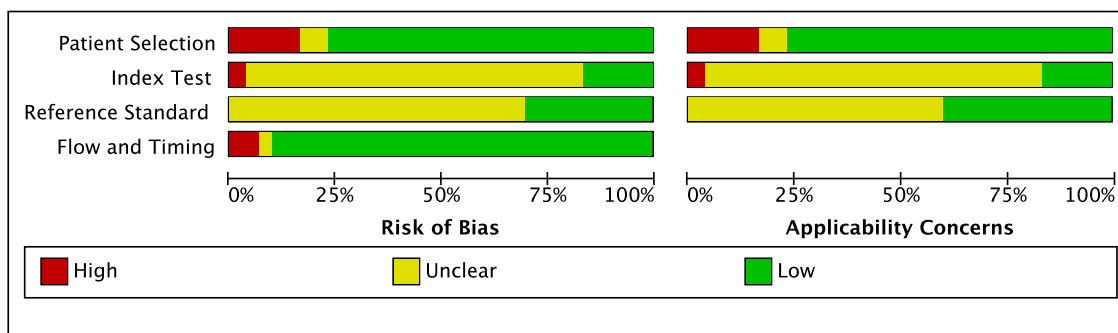


Figura 3. Riesgo de sesgo dentro los estudios

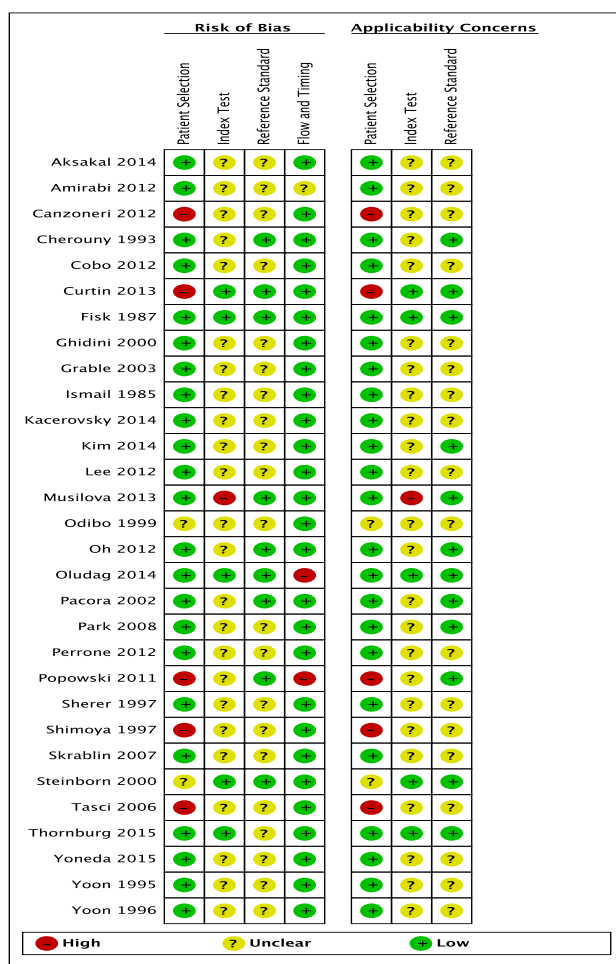


Figura 3. Representación gráfica de la Sensibilidad y la especificidad de los estudios incluidos

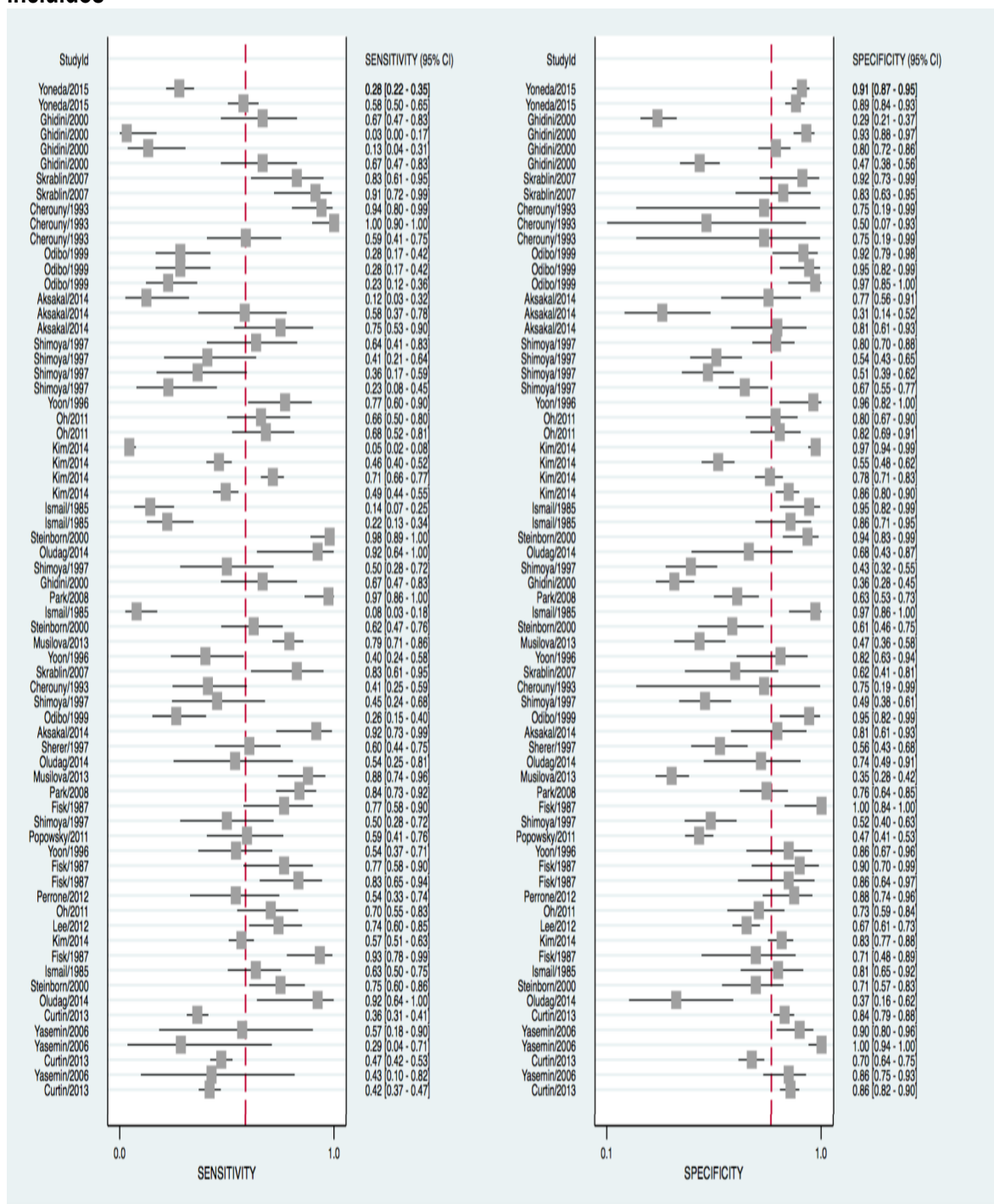


Figura 4. Sensibilidad y especificidad del PCR Materno

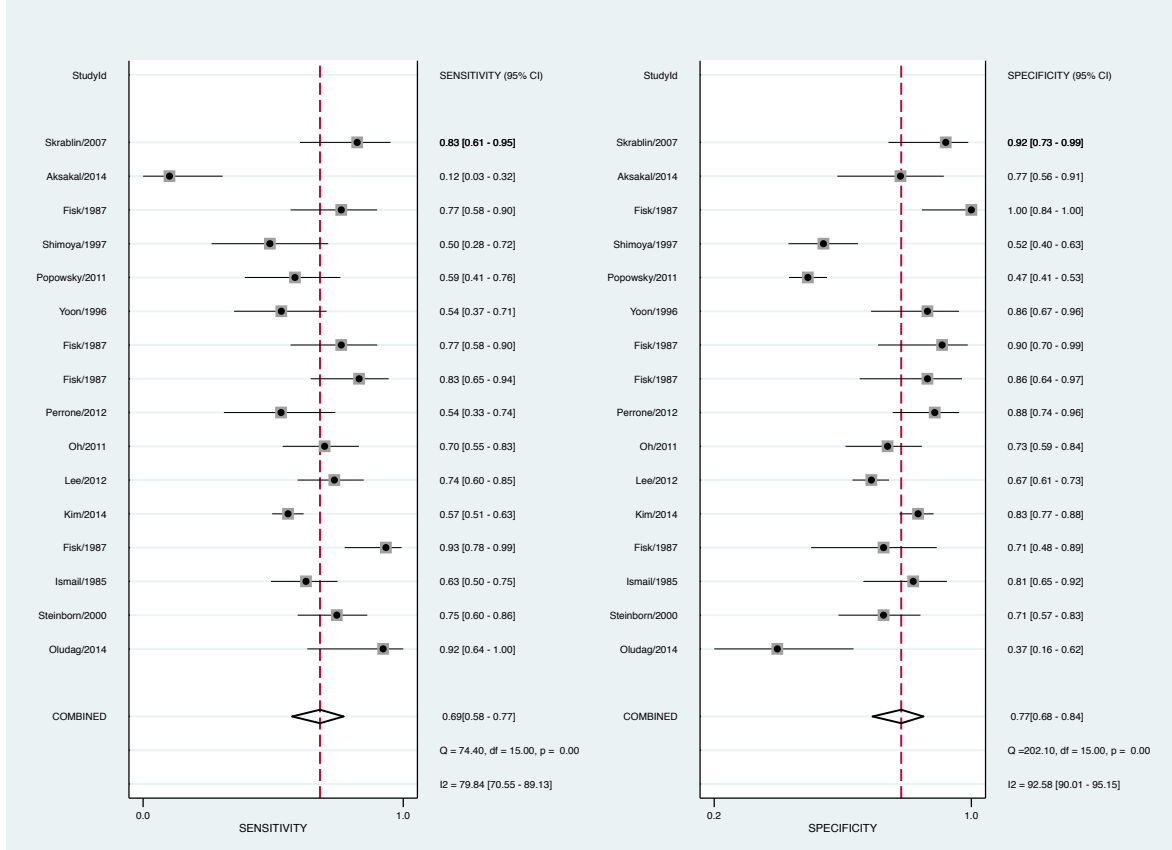


Figura 5. Razones de probabilidad del PCR Materno

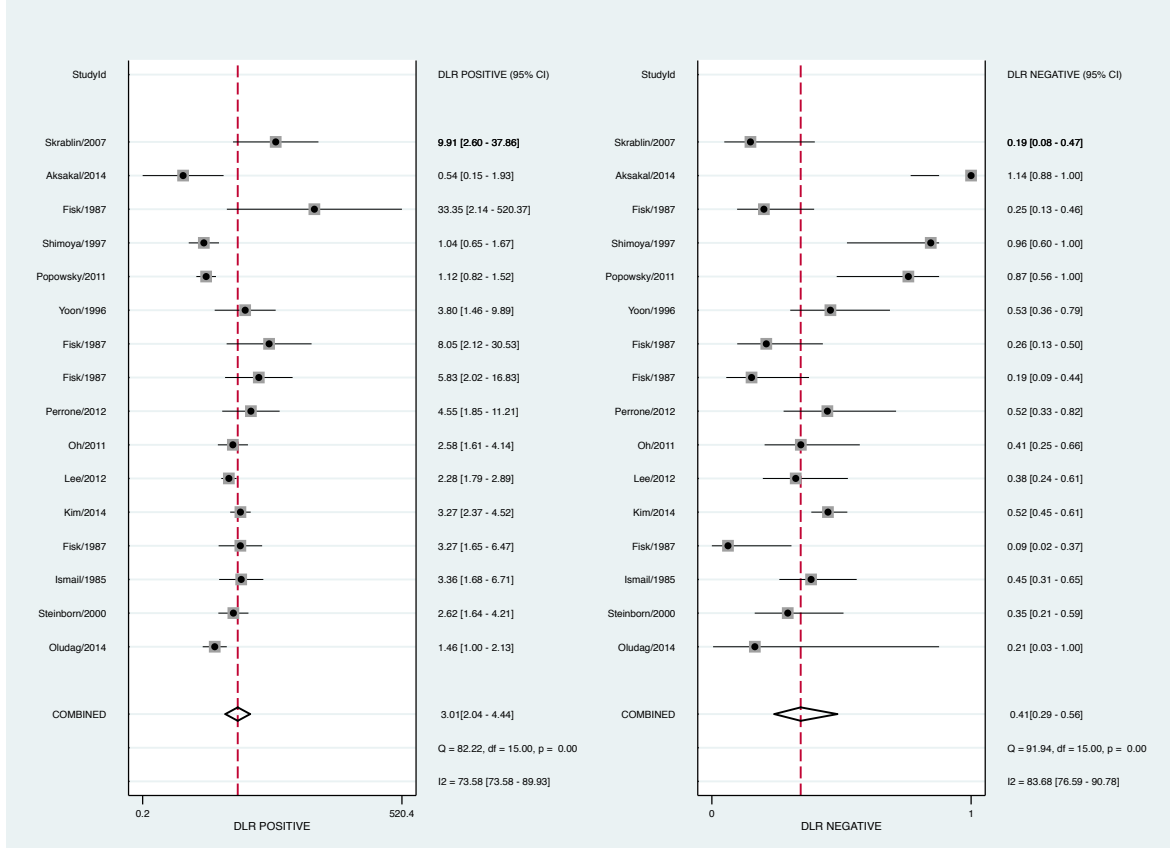


Figura 6. Curva SROC PCR materno

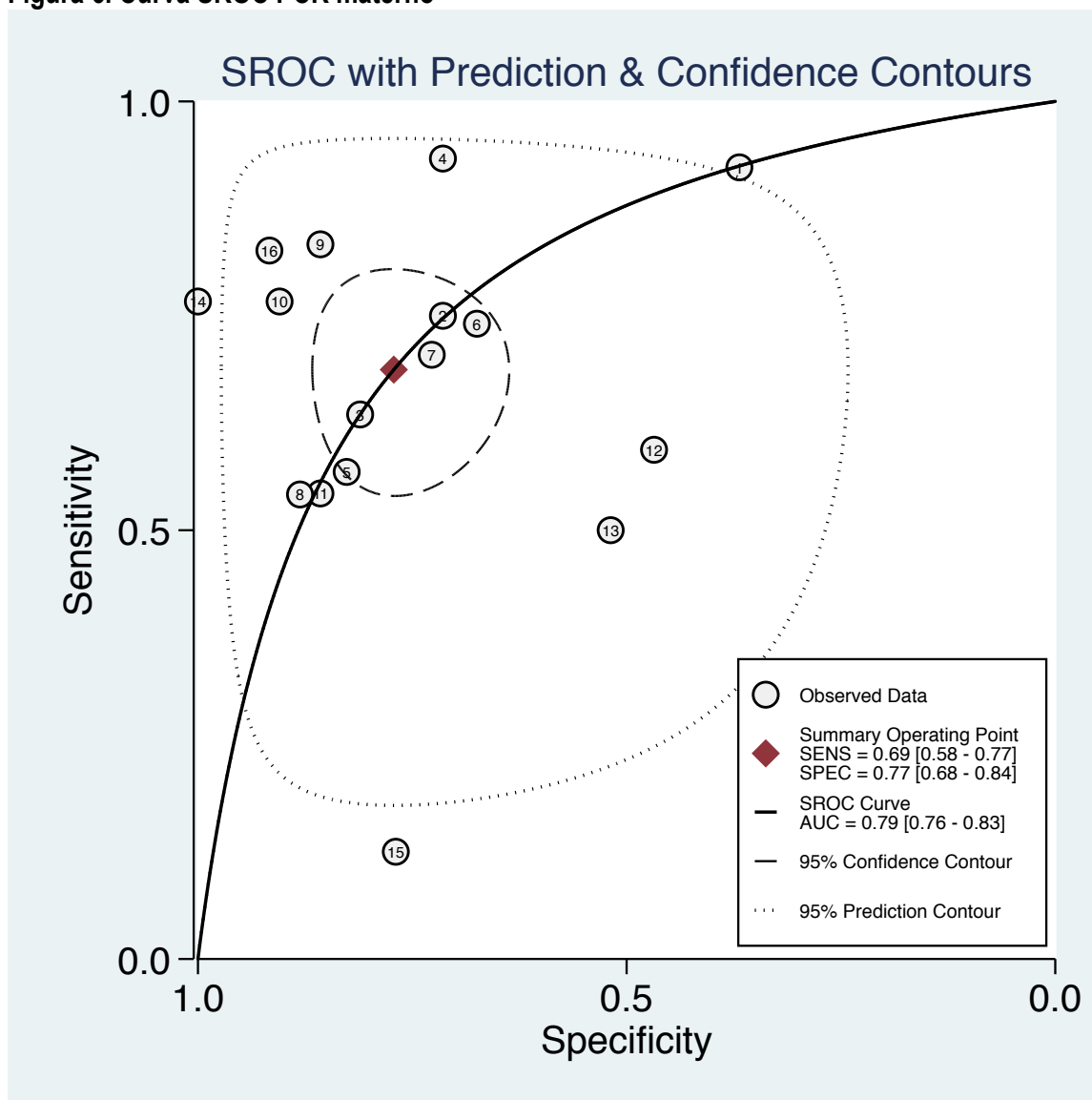


Figura 7. Diagrama del embudo de estudios que evalúan PCR sérica materna

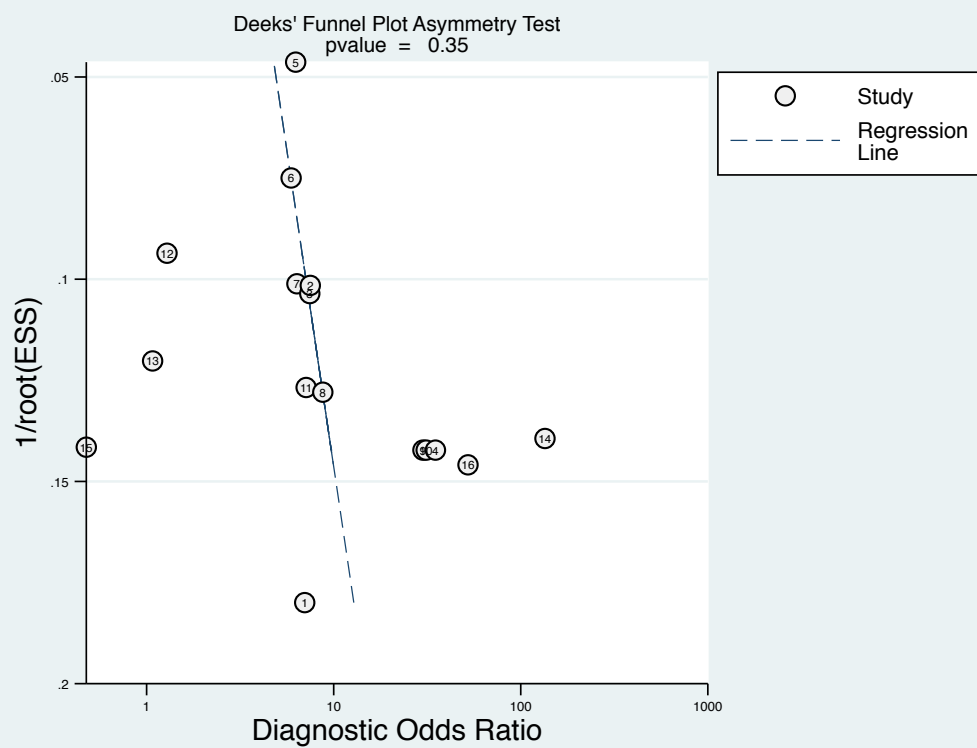


Figura 8. Sensibilidad y especificidad de los leucocitos séricos maternos

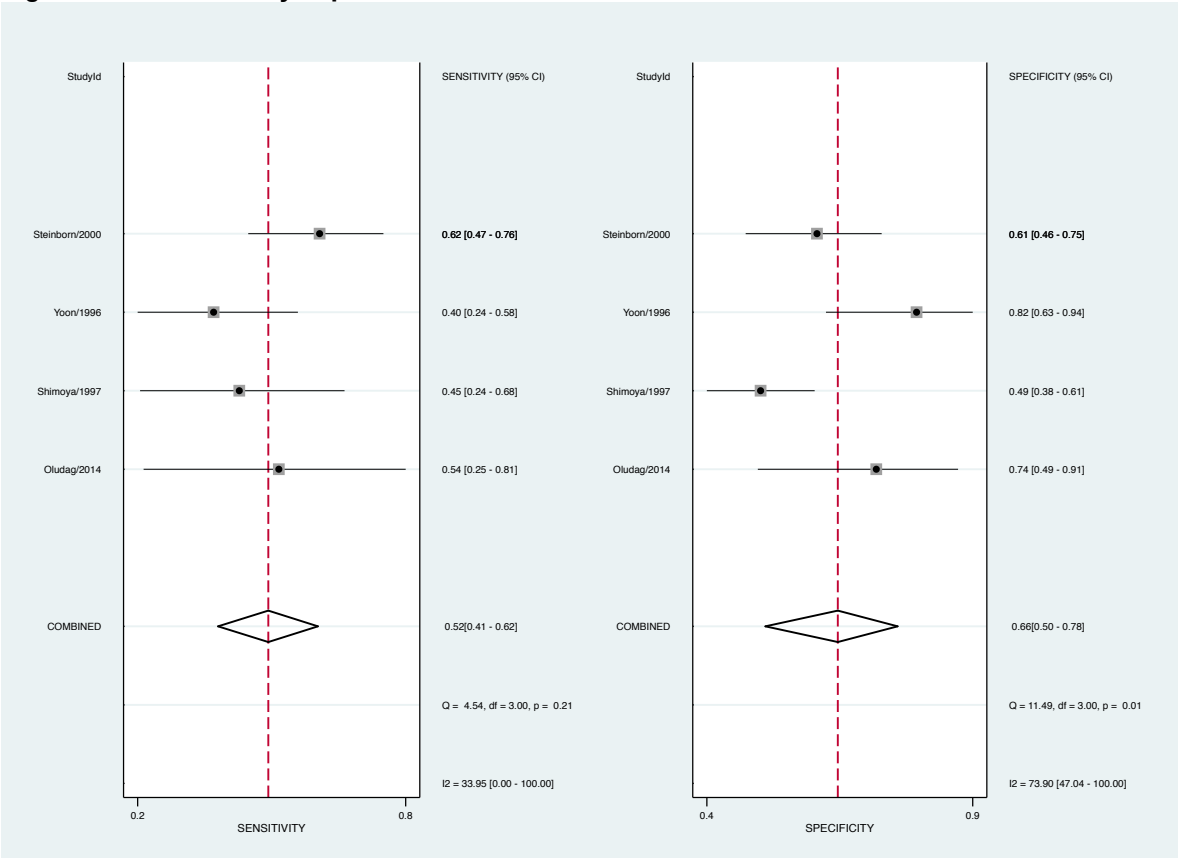


Figura 9. Razones de probabilidad de leucocitos séricos maternos

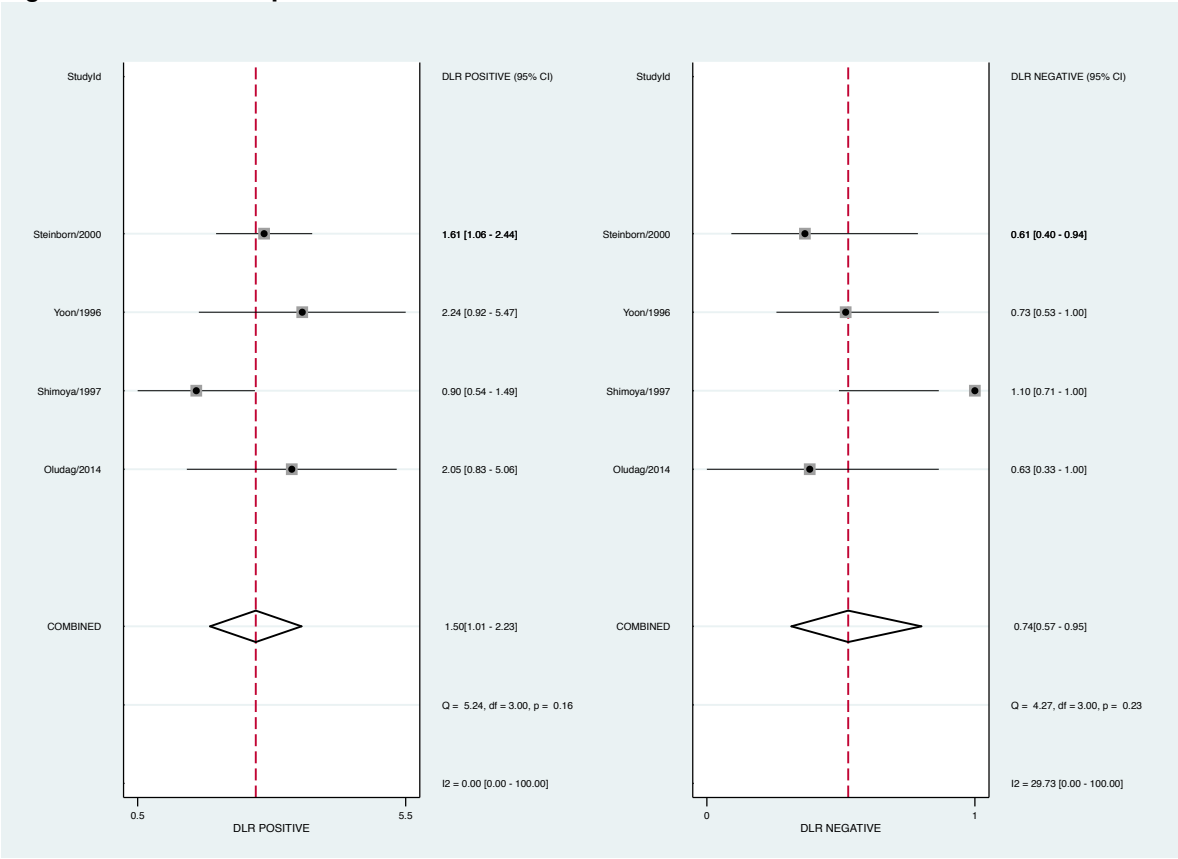


Figura 10. Curva SROC de leucocitos séricos maternos

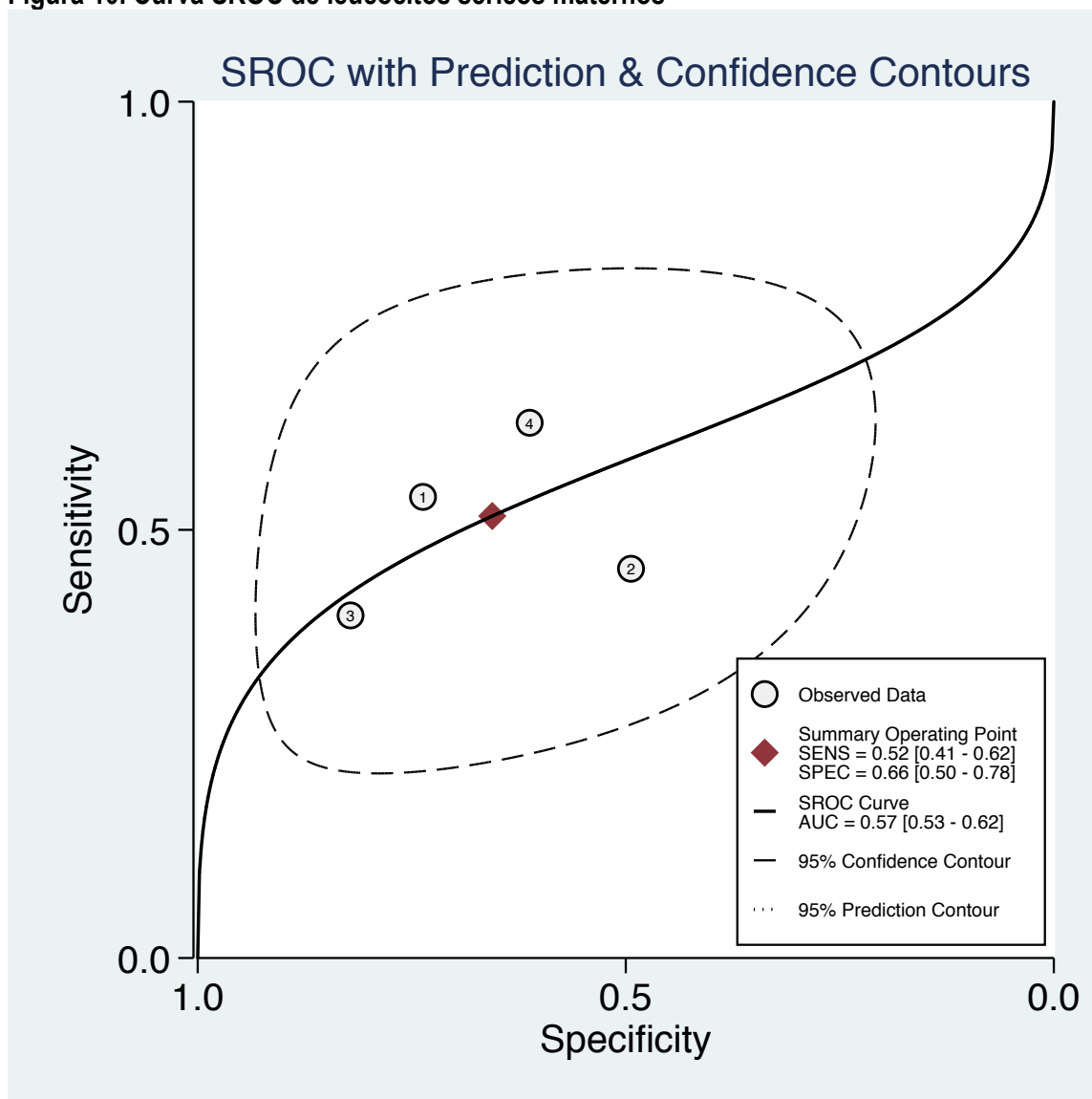
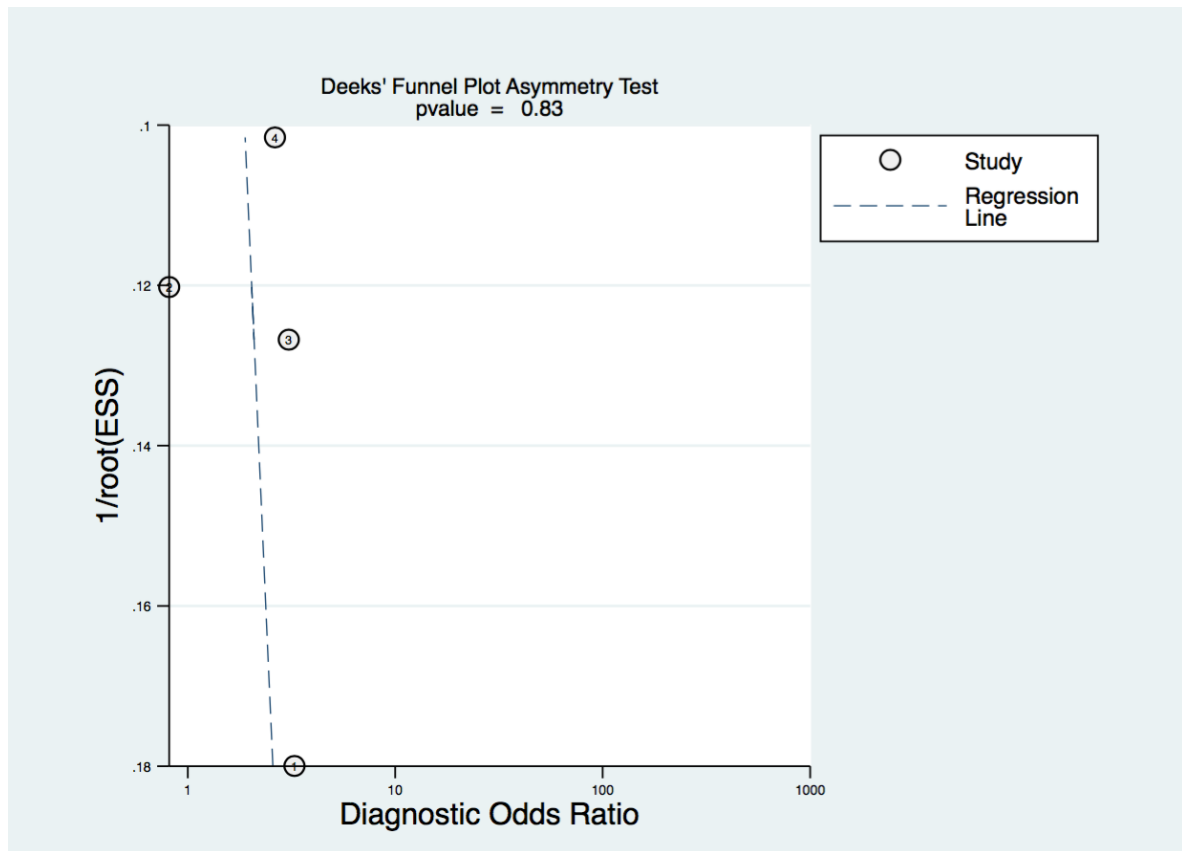


Figura 11: Diagrama del embudo de estudios que evalúan leucocitosis materna



14. ANEXOS

Anexo 1 – Formato de elegibilidad

Estudio 1(66)

ID del estudio	Loralei Thornburg, 2015 Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm rupture of membranes
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Rochester, USA - 40 gestantes con PPRM - Edad materna 28 años (+ - 5) - Edad gestacional entre 23 y 33.6 semanas -Exclusiones: pacientes con gestación múltiple, evidencia de infección bacteriana concurrente, cerclaje, signos de corioamnionitis aguda al ingreso, trabajo de parto fase activa o con nacimiento en las 1^{as} 24 horas del ingreso
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica – funisitis – EONS - El suero materno fue tomado al ingreso de las pacientes e intraparto, separado en alícuotas y congelado para analizar niveles de Procalcitonina por laboratorio de referencia por técnica de iluminometría después de haber completado el estudio con enmascaramiento sobre el estado clínico de la paciente y sin información a personal tratante - Se consideró a priori positivo un corte de PCT sérica > 0.1 ng/mL - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: intraparto - Prevalencia de corioamnionitis clínica 25% (10/40) - Prevalencia de corioamnionitis histológica 54% (20/37 con estudio patológico)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis los estadíos 2 y 3 de la Clasificación de Redline. Por la dificultad en diferenciar el

	estadio 1 (algunos neutrófilos en la fibrina subcoriónica o en la interfase entre la decidua y el corion) con hallazgos normales en PPRM este grupo de pacientes se consideraron negativos					
Resultados	- 48 pacientes fueron elegibles – participaron 40 – 12 no tuvieron medición de PCT intraparto – 3 no tuvieron evaluación histopatológica: 25 gestantes tienen datos completos intraparto.					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
PCT sérica >0.1 ng/mL intraparto	+	7	1	8	VPP 0.875	
	-	13	4	17	VPN 0.235	
		20	5	25		
		S 0.35	E 0.80			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf)$: 1.75						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No\ Enf)$: 0.81						
		Funisitis				
		+	-			
PCT sérica >0.1 ng/mL intraparto	+	5	3	8	VPP 0.625	
	-	10	7	17	VPN 0.411	
		15	10	25		
		S 0.33	E 0.70			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf)$: 1.1						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No\ Enf)$: 0.52						

Seguimiento	- 8 pacientes elegibles se retiraron, 2 con test negativo para PPROM, 3 no siguieron la recomendación médica y 3 fueron elegidas para manejo ambulatorio
Otros	- Tipo de financiamiento: Grant (Mae Stone Goode Foundation) - Conclusiones claves: Procalcitonina sérica no es buen predictor de corioamnionitis, posiblemente por compartimentalización de la infección, sin respuesta inflamatoria materna. - Correo de contacto: loralei_thornburg@urmc.rochester.edu

Estudio 2(49)

ID del estudio	Satoshi Yoneda, 2015 Accurate prediction of the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Toyama, Japón - 428 gestantes con nacimiento por cesárea - Edad materna 18 a 44 años - Edad gestacional: pretérmino (215) – a término (213) –no especifica semanas -Exclusiones: pacientes con gestación múltiple, PPROM, TPP con esteroides en los dos últimos días, RCIU severo, malformaciones mayores, polihidramnios, diabetes gestacional, preeclampsia, inducción fallida
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de la temperatura materna y amniocentesis inmediatamente antes de realizar la cesárea para análisis de niveles de IL-8 en líquido amniótico por inmunoensayo. Se estableció como corte T°C >37.1 e IL-8 en LA > 9.9 ng/mL por curva ROC. También se realizó hemograma y PCR en las últimas 48 horas antes de la cesárea en los nacimientos pretérmino y 2 semanas antes de las cesáreas electivas a término.

	- Intervalo entre prueba índice y gold estándar: intraparto - Prevalencia de corioamnionitis histológica (194/428)																																																																											
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se clasificaron los grados de corioamnionitis según la clasificación de Blanc (1: deciduitis, 2: corionitis, 3: amnionitis) con enmascaramiento del estado clínico y reportes de las pacientes																																																																											
Resultados	-Se analizaron los datos completos de T°C e IL-8 en líquido amniótico de las 428 gestantes. <table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Corioamnionitis histológica</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>+</td><td>-</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td rowspan="2">T°C >37.1</td><td>+</td><td>54</td><td>20</td><td>74</td><td>VPP 0.73</td></tr><tr><td>-</td><td>140</td><td>214</td><td>354</td><td>VPN 0.60</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>194</td><td>234</td><td>428</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.27</td><td>E 0.91</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1- \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 3$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.8$ <table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Corioamnionitis histológica</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>+</td><td>-</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td rowspan="2">IL-8 en LA > 9.9 ng/mL</td><td>+</td><td>112</td><td>26</td><td>138</td><td>VPP 0.81</td></tr><tr><td>-</td><td>82</td><td>208</td><td>290</td><td>VPN 0.71</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>194</td><td>234</td><td>428</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.57</td><td>E 0.88</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1- \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 4.75$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.48$								Corioamnionitis histológica						+	-			T°C >37.1	+	54	20	74	VPP 0.73	-	140	214	354	VPN 0.60			194	234	428				S 0.27	E 0.91					Corioamnionitis histológica						+	-			IL-8 en LA > 9.9 ng/mL	+	112	26	138	VPP 0.81	-	82	208	290	VPN 0.71			194	234	428				S 0.57	E 0.88		
		Corioamnionitis histológica																																																																										
		+	-																																																																									
T°C >37.1	+	54	20	74	VPP 0.73																																																																							
	-	140	214	354	VPN 0.60																																																																							
		194	234	428																																																																								
		S 0.27	E 0.91																																																																									
		Corioamnionitis histológica																																																																										
		+	-																																																																									
IL-8 en LA > 9.9 ng/mL	+	112	26	138	VPP 0.81																																																																							
	-	82	208	290	VPN 0.71																																																																							
		194	234	428																																																																								
		S 0.57	E 0.88																																																																									

Seguimiento	No reportan pérdidas en el seguimiento
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: la severidad de los grados de corioamnionitis histológica se puede predecir con la elevación de los niveles de IL-8 en líquido amniótico anteparto - Correo de contacto: s30saito@med.u-toyama.ac.jp

Estudio 3(126)

ID del estudio	Min- A Kim, 2014 Assessment of Predictive Markers for Placental Inflammatory Response in Preterm Births
Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Seúl, Corea - 483 gestantes con nacimientos pretérmino espontáneos - Edad materna 31 años (+ - 3) - Edad gestacional entre 23 y 36.6 semanas -Exclusiones: pacientes con gestación múltiple, cerclaje, partos inducidos por patología diferente a PPRM, malformaciones fetales mayores, enfermedad materna o placentaria preexistente
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: latencia al nacimiento, corioamnionitis histológica, funisitis - Pruebas índice: niveles séricos de diferencial leucocitario, proteína C reactiva, relación neutrófilo/linfocito (conteo absoluto) fueron realizadas al ingreso antes del uso de uteroinhibición o de antibióticos, los reportes fueron obtenidos retrospectivamente de la historia clínica. El punto de corte se estableció según

	curvas ROC. También se realizaron cultivos vaginales para ureaplasma y mycoplasma al ingreso - Intervalo entre prueba índice y gold estandar: 4 +- 10 días - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 59.4% (287/483) - Prevalencia de funisitis en pacientes con corioamnionitis histológica: 14.3% (41/287)																															
Gold estandar	Se obtuvo el reporte de la patología placentaria en todos los casos. Se realizaron bloques de parafina con tinción de hematoxilina-eosina. El estatus inflamatorio se clasificó en MIR (respuesta inflamatoria materna: subcorionitis, corioamnionitis, deciduitis o membranitis), FIR (respuesta inflamatoria fetal: vasculitis de la placa coriónica o funisitis), PIR (respuesta inflamatoria placentaria: MIR + FIR). El rendimiento de las pruebas se realizó con PIR. No hay información sobre enmascaramiento en los procesos.																															
Resultados	Se revisaron las historias clínicas de 483 gestantes con nacimiento pretérmino con reportes de PCR sérica, diferencial leucocitario, relación neutrófilo/linfocito, cultivo vaginal y patología placentaria <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Corioamnionitis histológica</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr><tr><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td rowspan="2">Recuento de neutrófilos > 10865 /mm3</td><td>+</td><td>142</td><td>28</td><td>170</td><td>VPP 0.817</td></tr><tr><td>-</td><td>145</td><td>168</td><td>313</td><td>VPN 0.568</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>287</td><td>196</td><td>483</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.496</td><td>E 0.856</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.44$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.42$			Corioamnionitis histológica				+	-	Recuento de neutrófilos > 10865 /mm3	+	142	28	170	VPP 0.817	-	145	168	313	VPN 0.568			287	196	483				S 0.496	E 0.856		
				Corioamnionitis histológica																												
		+	-																													
Recuento de neutrófilos > 10865 /mm3	+	142	28	170	VPP 0.817																											
	-	145	168	313	VPN 0.568																											
		287	196	483																												
		S 0.496	E 0.856																													

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica >7.46 mg/dL	+	163	34	197	VPP 0.811
	-	124	162	286	VPN 0.598
		287	196	483	
		S 0.568	E 0.824		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.22$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.52$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
Relación Neutrófilo/ Linfocito >6.48	+	205	44	249	VPP 0.807
	-	82	152	234	VPN 0.678
		287	196	483	
		S 0.714	E 0.779		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.23$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.36$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		

	Cultivo vaginal positivo para ureaplasma	+	133	88	221	VPP 0.601
		-	154	108	262	VPN 0.412
			287	196	483	
			S 0.463	E 0.551		
	RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T + No\ Enf)$: 1.028					
	RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T - No\ Enf)$: 0.97					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Cultivo vaginal positivo para mycoplas.	+	13	5	18	VPP 0.72
-		274	191	465	VPN 0.41	
		287	196	483		
		S 0.045	E 0.974			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T + No\ Enf)$: 1.73						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T - No\ Enf)$: 0.98						
Seguimiento	- 4 pacientes con FIR sin MIR fueron excluidas del análisis estadístico					
Otros	- Tipo de financiamiento: sin soporte externo, niegan conflicto de interés - Conclusiones claves: la prueba con mejor rendimiento diagnóstico fue la relación neutrófilo/linfocito, la cual es una prueba accesible y de bajo costo - Correo de contacto: kyungseo@yuhs.ac					

Estudio 4(65)

ID del estudio	Tülay Oludag, 2014 Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes
Métodos	- Cohorte prospectiva -Selección de individuos consecutiva excepto controles que ingresaron por aleatorización - Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Izmir, Turquía - 32 gestantes con PPRM - 35 con PROM - 24 con TPP sin RPM - 30 con parto al término sin RPM - Edad materna 29 años (+ - 5) - Edad gestacional entre 24 semanas y el término (el análisis se realizó con las 32 gestantes con PPRM entre 24 y 34 semanas) -Exclusiones: pacientes con gestación múltiple, signos clínicos de infección al ingreso, dilatación de 2 o más cm, complicaciones maternas o fetales
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: infección intraamniótica subclínica (corioamnionitis histológica) - Se realizó prueba sérica para medición de Procalcitonina (muestra centrifugada a 4000 g por 10 segundos, con plasma almacenado a -80°C hasta el análisis con inmunoensayo ultrasensible TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) con corte establecido por curva ROC >0.054 ng/mL, el corte del recuento leucocitario $\geq 15000/\text{mm}^3$ (por el instrumento Beckman Coulter GLH750), y de la Proteína C reactiva $\geq 1 \text{ mg/dl}$ por inmunturbidimetría (Abbott Diagnostics) fue determinado a priori. Las muestras se tomaron al menos 6 horas antes de iniciar cualquier medicamento. - No especifica el intervalo entre la prueba índice y el estándar de referencia

	-Prevalencia de corioamnionitis histológica fue 40.7% (13/32 gestantes con PPRM)					
Gold Estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): estudio histopatológico, no describe enmascaramiento ni clasificación utilizada en el reporte					
Resultados	- Se realizó estudio histopatológico en las gestantes con PPRM					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	PCT sérica > 0.054 ng/mL	+	12	6	18	VPP 0.667
		-	1	13	14	VPN 0.929
			13	19	32	
			S 0.923	E 0.684		
	RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T+ No Enf): 2.9					
	RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T- No Enf): 0.11					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	PCR sérica >1 mg/dL	+	12	12	24	VPP 0.50
		-	1	7	8	VPN 0.875
		13	19	32		
		S 0.923	E 0.368			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T+ No Enf): 1.46						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T- No Enf): 0.20						

			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Recuento leucocitari o >=15000	+	7	5	12	VPP 0.583
		-	6	14	20	VPN 0.70
			13	19	32	
			S 0.538	E 0.736		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 2.03$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 0.62$						
Seguimiento	- No reporta pérdidas en seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: Los niveles de Procalcitonina estuvieron más elevados en las pacientes con PPRM que en los controles, puede ser un marcador novedoso de corioamnionitis ya que tiene una cinética más rápida que la proteína C reactiva - Correo de contacto funda.gode@gmail.com					

Estudio 5(48)

ID del estudio	Marian Kacerovsky, 2014 Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Hradec Kralove, República Checa - 124 gestantes con PPRM - Edad materna 30 años (+ - 7) - Edad gestacional entre 24 y 36.6 semanas

	-Exclusiones: pacientes con gestación múltiple, feto con RCIU, malformación congénita o alteración cromosómica, diabetes pre o gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, signos de asfixia fetal, o sangrado vaginal significativo
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: MIAC (invasión microbiana de la cavidad amniótica) y/o HCA (corioamnionitis histológica) - Se realizó medición de IL-6 en líquido amniótico por amniocentesis transabdominal guiada por ecografía al ingreso previo a la administración de medicamentos. Se aspiraron de 2 a 3 ml de líquido amniótico y se procesó por inmunoensayo con el equipo Milenia QuickLine IL-6 el cual se ubicó en Sala de partos con reporte disponible en 20 minutos. Se estableció el punto de corte de IL-6 en LA ≥ 327 pg/mL por curva ROC como predictor de corioamnionitis histológica y > 1000 pg/mL como predictor de MIAC. También se realizó PCR en LA para ureaplasma, mycoplasma hominis, clamidia trachomatis, y cultivo en LA para bacterias aerobias y anaerobias. Se consideró MIAC la presencia de PCR positiva o cualquier cultivo positivo en LA excepto para estafilococo coagulasa (-) que fue considerado como contaminación - El intervalo entre el test índice y el gold estándar fue menor a 10 días -Prevalencia de corioamnionitis histológica fue 71% (89/124) Prevalencia de funisitis: 43% (53/124)
Gold estandar	Las placentas fueron fijadas en formalina buferizada al 10%. Se tomaron al menos 2 muestras de la placenta, 1 muestra del cordón umbilical, al menos 2 muestras de las membranas. Las muestras fueron procesadas en bloques de parafina con tinción de hematoxilina eosina. Se consideró corioamnionitis histológica según Salafia a los grados 3-4 coriodecidual, grado 3-4 de la placa coriónica, y grado 1-4 de amnionitis. Los grados 1-4 de inflamación del cordón umbilical diagnosticaron funisitis. Hubo enmascaramiento de los patólogos sobre la condición clínica y el reporte de la prueba índice
Resultados	- Se realizó amniocentesis y estudio histopatológico en las 124 gestantes con

	PPROM					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	IL-6 en LA >= 327 pg/mL	+	47	6	53	VPP 0.89
		-	42	29	71	VPN 0.41
			89	35	124	
			S 0.53	E 0.83		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.11$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.56$					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	MIAC	+	30	8	38	VPP 0.789
		-	59	27	86	VPN 0.313
			89	35	124	
			S 0.337	E 0.771		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.47$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.85$					
Seguimiento	- No hubo pérdida de individuos. Los autores niegan conflicto de interés.					
Otros	- No se describe tipo de financiamiento - Conclusiones claves: La evaluación de cabecera de niveles de IL-6 en el líquido amniótico como método de fácil acceso, rápido y no costoso, tiene alta especificidad para el diagnóstico de corioamnionitis histológica y/o MIAC en pacientes con PPRM.					

	- Correo de contacto: kacermar@fnhk.cz.
--	---

Estudio 6(127)

ID del estudio	Sezin Ertük Aksakal, 2014 Fetal tyhmus size as a predictor of histological chorioamnionitis en preterm premature rupture of membranes
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Ankara, Turquía - 50 gestantes con PPRM – 50 gestantes controles sanas - Edad materna 28 años (+ - 5) - Edad gestacional entre 24 y 37 semanas -Exclusiones: Pacientes con enfermedad sistémica materna, malformación congénita fetal, RCIU, gestación múltiple, pacientes en trabajo fase activa pacientes que no permitieran una adecuada medición del timo debido a la posición fetal o por sombra acústica ósea o por oligohidramnios severo o obesidad materna
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó evaluación ecográfica del diámetro transversal y del área del timo fetal cada 7 días hasta el nacimiento. Se consideró a priori como valor positivo el diámetro < al percentil 5 para la edad gestacional predeterminado. El área del timo fetal se consideró disminuida <331 mm ² por curva ROC. El área del timo se calculó como función del perímetro de forma automática por el equipo Voluson 730 Pro (largo x ancho x $\pi/4$). El timo se identifica en el tórax fetal de forma cuadrangular al nivel medio del esternón en frente de la arteria pulmonar, aorta y vena cava superior en el corte de 3 vasos. También se evaluaron VES y PCR sérica materna de forma diaria. Se establecieron puntos de corte previamente

	para VES > 20mm / hora y para PCR > 6 mg/dL. - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: menor o igual a 7 días - Prevalencia de corioamnionitis histológica 48% (24/50 gestantes con PPRM) - Prevalencia de funisitis 10% (5/50 gestantes con PPRM)					
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): presencia de cambios inflamatorios agudos en cualquier tejido placentario (amnios, corion, decidua o placa coriónica). Se diagnosticó funisitis como la presencia de infiltrado neutrófilo en la pared de 1 vaso umbilical o de la gelatina de Wharton. Un único patólogo evaluó las muestras con enmascaramiento.					
Resultados	Se obtuvieron datos completos en 50 gestantes con PROM					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Diámetro transverso del timo < P5 para la EG	+	22	5	27	VPP 0.82	
	-	2	21	23	VPN 0.91	
		24	26	50		
		S 0.91	E 0.81			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 4.7 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.11						
		Corioamnionitis				

		histológica			
		+	-		
Área del timo fetal < 331 mm2	+	18	5	23	VPP 0.78
	-	6	21	27	VPN 0.78
		24	26	50	
		S 0.75	E 0.81		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.94$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.30$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
VES sérica materna > 20 mm/hora	+	14	18	32	VPP 0.44
	-	10	8	18	VPN 0.44
		24	26	50	
		S 0.58	E 0.31		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 0.84$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 1.35$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica materna > 6 mg/dL	+	3	6	9	VPP 0.33
	-	21	20	41	VPN 0.49
		24	26	50	
		S 0.12	E 0.77		

	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 0.521$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 1.14$
Seguimiento	No reportan pérdida de individuos
Otros	- Tipo de financiamiento: no lo describe - Conclusiones claves: La medición ecográfica del diámetro transversal y el área del timo fetal son mejores predictores de corioamnionitis histológica que los niveles de VES o PCR sérica materna. - Correo de contacto: drsezt@gmail.com

Estudio 7(130)

ID del estudio	WM Curtin, 2013 Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient.
Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección consecutiva - Se evaluaron las mismas pruebas en todos los individuos
Participantes	- Pensilvania, USA - 641 gestantes - Edad materna 28 años (+ - 6) - Edad gestacional ≥ 37 semanas -Exclusiones: gestación gemelar, pacientes con cesárea electiva sin trabajo de parto
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se obtuvo de la historia clínica electrónica de pacientes con reporte de patología placentaria, los signos vitales intraparto. Se establecieron como fiebre la $T^{\circ}C \geq 38^{\circ}C$, taquicardia materna ≥ 120 latidos x minuto y taquicardia fetal ≥ 160 latidos x minuto al menos por 10 minutos. - Intervalo entre test índice y gold estandar: intraparto

	-Las indicaciones para solicitar patología placentaria fueron sospecha de corioamnionitis (158), complicación médica de la gestación (110), anormalidad placentaria o sangrado, meconio (76), RCIU o anormalidad del líquido amniótico (58), otros (103) - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 57.3% (367/641)																																																
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico) según las Guías del Comité Nosológico de Infección del Líquido Amniótico basadas en la clasificación de Redline. Se reevaluó y reclasificó por uno de dos patólogos perinatales las placas de histopatología placentaria, y se confirmó el diagnóstico por un tercer patólogo con enmascaramiento.																																																
Resultados	- Se obtuvieron datos completos de 641 gestantes <table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">Corioamnionitis histológica</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr><tr><td>+</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">Fiebre T°C >= 38 °C</td><td>+</td><td>154</td><td>37</td><td>191</td><td>VPP 0.80</td></tr><tr><td>-</td><td>213</td><td>237</td><td>450</td><td>VPN 0.52</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>367</td><td>274</td><td>641</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.42</td><td>E 0.865</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1- \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No Enf): 3.11$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No Enf): 0.67$ <table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Corioamnionitis</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr></table>								Corioamnionitis histológica				+	-	Fiebre T°C >= 38 °C	+	154	37	191	VPP 0.80	-	213	237	450	VPN 0.52			367	274	641				S 0.42	E 0.865					Corioamnionitis									
		Corioamnionitis histológica																																															
		+	-																																														
Fiebre T°C >= 38 °C	+	154	37	191	VPP 0.80																																												
	-	213	237	450	VPN 0.52																																												
		367	274	641																																													
		S 0.42	E 0.865																																														
		Corioamnionitis																																															

			histológica			
			+	-		
	FC >= 120 latidos por minuto	+	174	83	257	VPP 0.67
		-	193	191	384	VPN 0.49
			367	274	641	
			S 0.474	E 0.697		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.56$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.75$					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	FCF >=160 latidos por minuto al menos por 10 minutos	+	133	44	177	VPP 0.75
		-	234	230	464	VPN 0.49
			367	274	641	
			S 0.362	E 0.837		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.22$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.76$					
Seguimiento	- No reporta pérdidas					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta, declaran los autores no tener conflicto de interés - Conclusiones claves: HCA es un hallazgo frecuente en pacientes con partos					

	al término asintomáticas - Correo de contacto: wcurtin@hmc.psu.edu
--	--

Estudio 8(78)

ID del estudio	Ivana Musilova, 2013 Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizaron iguales pruebas a toda la población
Participantes	- Hradec Kralove, República Checa - 243 gestantes con PPRM - Edad materna 31 años (+ - 6) - Edad gestacional 24 a 36.6 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, RCIU, malformación fetal, anormalidades cromosómicas, sangrado genital, signos de hipoxia fetal
Condición objetivo y estándar de referencia	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica, funisitis - Se realizó evaluación ecográfica del diámetro transversal del timo fetal previo a la administración de medicamentos. El timo se visualiza en un corte axial del tórax fetal entre el esternón y la vista de los tres vasos. El diámetro transversal fue definido como el máximo diámetro del timo fetal perpendicular a la unión entre el esternón y la espina. La medida fue repetida tres veces en cada feto y el promedio se utilizó en el análisis estadístico. Se consideró a priori como valor positivo el diámetro < al percentil 5 para la edad gestacional predeterminado. Todas las medidas fueron realizadas por dos ecografistas . -Intervalo entre test índice y gold estándar: menor a 96 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 61.5% (133/216)

	- Prevalencia de funisitis: 18.9% (41/216)					
Respuestas	Definición de caso (criterio diagnóstico): histopatología de Salafia. Se tomaron al menos 2 muestras de la placenta, 1 muestra del cordón umbilical, al menos 2 muestras de las membranas. Las muestras fueron procesadas en bloques de parafina con tinción de hematoxilina eosina. Se consideró corioamnionitis histológica según Salafia a los grados 3-4 coriodecidual, grado 3-4 de la placa coriónica, y grado 1-4 de amnionitis. Los grados 1-4 de inflamación del cordón umbilical diagnosticaron funisitis. Hubo enmascaramiento del único patólogo sobre la condición clínica y el reporte de la prueba índice					
Resultados	- Se realizó el análisis con 216 gestantes con datos completos					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Diámetro transverso del timo fetal <P5 para la EG	+	106	44	150	VPP 0.71	
	-	28	39	66	VPN 0.59	
		133	83	216		
		S 0.79	E 0.47			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 1.49						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.44						

			Funisitis			
			+	-		
	Diámetro transverso del timo fetal <P5 para la EG	+	36	114	150	VPP 0.24
		-	5	61	66	VPN 0.92
			41	175	216	
			S 0.88	E 0.35		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.35$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.34$						
Seguimiento	- De las 243 gestantes, 5 no tuvieron reporte ecográfico del diámetro del timo fetal, 22 no tuvieron reporte de patología placentaria. El análisis se realizó con 216 gestantes					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: el hallazgo ecográfico de timo pequeño es un indicador sensible de corioamnionitis histológica o funisitis - Correo de contacto (correspondencia a Marian Kacerovsky) kacermar@fnhk.cz.					

Estudio 9(131)

ID del estudio	Afsaneh Amirabi, 2012 Chorioamnionitis and diagnostic value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes.
Métodos	- Estudio transversal - Selección de individuos consecutiva

	- Se realizaron iguales pruebas a toda la población																													
Participantes	- Urmia, Irán - 71 gestantes con PPROM - No registra edad materna - Edad gestacional > 37 semanas -Exclusiones: enfermedad inflamatoria tipo artritis o LES, cirrosis hepática, uso crónico de inmunosupresores, enfermedad febril aguda de otra etiología																													
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se evaluó de forma automatizada el recuento leucocitario, VES y PCR sérica materna. Se estableció como punto de corte VES > 52 mm / hora por curva ROC - No es específica el intervalo entre la prueba índice y el gold estandar - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 8.5% (6/71)																													
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica – no describe con cuál clasificación ni enmascaramiento																													
Resultados	- Refiere baja precisión diagnóstica del recuento leucocitaria y PCR sérica para el diagnóstico de corioamnionitis histológica, pero no registra los valores. -Hay datos suficientes para calcular sensibilidad y especificidad de la VES como prueba diagnóstica de corioamnionitis histológica. <table border="1"> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Corioamnionitis histológica</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr> <tr> <th>+</th><th>-</th></tr> <tr> <td rowspan="2">VES sérica materna > 52 mm / hora</td><td>+</td><td>4</td><td>26</td><td>30</td><td>VPP 0.13</td></tr> <tr> <td>-</td><td>2</td><td>39</td><td>41</td><td>VPN 0.95</td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>6</td><td>65</td><td>71</td><td></td></tr> </table>							Corioamnionitis histológica				+	-	VES sérica materna > 52 mm / hora	+	4	26	30	VPP 0.13	-	2	39	41	VPN 0.95			6	65	71	
		Corioamnionitis histológica																												
		+	-																											
VES sérica materna > 52 mm / hora	+	4	26	30	VPP 0.13																									
	-	2	39	41	VPN 0.95																									
		6	65	71																										

		S 0.66	E 0.60		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.65$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.56$				
Seguimiento	- No reporta pérdidas				
Otros	- Tipo de financiamiento: Grant por el departamento de investigación de la Universidad de Urmia en Irán - Conclusiones claves: la VES sérica materna tiene mejor rendimiento diagnóstico en corioamnionitis que el leucograma o la PCR sérica materna en pacientes con PPRM - Correo de contacto – no reportado - Tel: 0441- 2220952				

Estudio 10(136)

ID del estudio	Giussepina Perrone, 2012 Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población
Participantes	- Roma, Italia - 66 gestantes con PPRM - Edad materna 32 años (24 a 40) - Edad gestacional entre 24 y 33 semanas -Exclusiones: tiempo entre PPRM y admisión al hospital mayor a 12 horas, gestación gemelar, malformaciones fetales, RCIU, evidencia clínica de corioamnionitis e imposibilidad de seguimiento materno o neonatal
Condición objetivo y test	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica, funisitis - Realizaron medición de Proteína C Reactiva (PCR) en suero materno cada 3

índice	días hasta el nacimiento. Se procesó por inmunoensayo turbimétrico mejorado de partículas (Roche Diagnostic).Se estableció como punto de corte PCR >= 20000 microgramos/L = 20 mg/L = 2 mg/dL por curva ROC - Intervalos entre test índice y gold estandar: menor a 3 días. - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 53% (35/66) - Prevalencia de funisitis: 36.3% (24/66)																																				
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): presencia de células inflamatorias agudas en la membrana coriamniótica y/o la placa coriónica. Funisitis aguda se diagnosticó con la presencia de neutrófilos en la paredes de los vasos umbilicales y/o la gelatina de Wharton.																																				
Resultados	- Se realizó el análisis con las 66 gestantes con reportes anteparto de PCR sérica <table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">Funisitis</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr><tr><td>+</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">PCR sérica materna > 2 mg/dL</td><td>+</td><td>13</td><td>5</td><td>18</td><td>VPP 0.72</td></tr><tr><td>-</td><td>11</td><td>37</td><td>48</td><td>VPN 0.77</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>24</td><td>42</td><td>66</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.54</td><td>E 0.88</td><td></td><td></td></tr></table> RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 4.5 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.52								Funisitis				+	-	PCR sérica materna > 2 mg/dL	+	13	5	18	VPP 0.72	-	11	37	48	VPN 0.77			24	42	66				S 0.54	E 0.88		
		Funisitis																																			
		+	-																																		
PCR sérica materna > 2 mg/dL	+	13	5	18	VPP 0.72																																
	-	11	37	48	VPN 0.77																																
		24	42	66																																	
		S 0.54	E 0.88																																		
Seguimiento	- No reporta pérdidas en el seguimiento																																				
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: La elevación de PCR materna sérica mayor a 20000 microgramos/L tiene buen rendimiento para el diagnóstico de funisitis - Correo de contacto: giuseppina.perrone @ gmail.com																																				

Estudio 11(79)

ID del estudio	Teresa Cobo, 2012 A prediction model of histological chorioamnionitis and funisitis in preterm prelabor rupture of membranes: analyses of multiple proteins in the amniotic fluid.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población
Participantes	- Hradec Kralove, República Checa - 107 gestantes con PPRM - Edad materna 18 a 44 años - Edad gestacional entre 23 y 36.6 semanas -Exclusiones: embarazo múltiple, alteraciones estructurales o cromosómicas fetales, pacientes con signos de corioamnionitis clínica, signos de hipoxia fetal o sangrado vaginal
Condición objetivo y prueba índice	-Condición objetivo: corioamnionitis histológica -Se realizó medición de 26 proteínas fueron medidas en líquido amniótico por inmunoensayo múltiple. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de IL-6 e IL-10 en líquido amniótico por amniocentesis transabdominal. Se estableció como punto de corte para IL-6 en LA ≥ 19.5 pg/mL y para IL-10 en LA ≥ 10 pg/mL - Intervalo entre la prueba índice y el gold estándar < 72 horas en pacientes con gestación ≥ 28 semanas, en menores de 28 semanas se realiza manejo expectante en República Checa. - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 34.1% (22/66) -Prevalencia de funisitis: 7.6% (5/66)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): histopatología de Salafia. Las muestras fueron procesadas en bloques de parafina con tinción de hematoxilina eosina. Se evaluó de forma separada las membranas libres

	amnios y coriodecidua, se consideró corioamnionitis histológica según Salafia a los grados 3-4 coriodecidual, grado 3-4 de la placa coriónica, y grado 1-4 de amnionitis. Los grados 1-4 de inflamación del cordón umbilical diagnosticaron funisitis. Hubo enmascaramiento del único patólogo sobre la condición clínica y el reporte de la prueba índice.				
Resultados	Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los niveles de IL-6 en LA para el diagnóstico de corioamnionitis histológica y de los niveles de IL-10 en LA para el diagnóstico de funisitis. Realizaron análisis de subgrupo por EG, se incluyó en este análisis el subgrupo ≥ 32 semanas (66 gestantes) por tener un intervalo definido al nacimiento.				
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-6 en LA ≥ 19.5 pg/mL	+	15	11	26	VPP 0.31
	-	7	33	40	VPN 0.93
		22	44	66	
		S 0.68	E 0.75		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.72$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.42$					
		Funisitis			
		+	-		
IL-10 en LA ≥ 10 pg/mL	+	3	1	4	VPP 0.85
	-	2	60	62	VPN 0.93

		5	61	66	
		S 0.60	E 0.98		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 30$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.40$				
Seguimiento	145 gestantes fueron elegibles, se analizaron 107 porque 38 no tuvieron reporte de amniocentesis o histopatología. Para el estudio VADIC se incluyó el subgrupo ≥ 32 semanas con latencia menor a 3 días al nacimiento.				
Otros	- Tipo de financiamiento: Grants de Czech Science Foundation, Grant de Rio Hortega del Instituto de Salud Carlos III en España, Grants del gobierno español, de la Sociedad Médica Sueca., del gobierno sueco y de la Göteborg Medical Society. - Conclusiones claves: IL-6 en LA fue el mejor predictor de corioamnionitis histológica e IL-10 en LA fue el mejor predictor de funisitis - Correo de contacto: tcobo@clinic.ub.es				

Estudio 12(50)

ID del estudio	Canzoneri, 2012 Maternal serum interleukin-6 levels predict impending funisitis in preterm premature rupture of membranes after completion of antibiotics.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población
Participantes	- Durham, USA - 39 gestantes con PPRM - Edad materna : sin registro - Edad gestacional entre 22 y 34 semanas -Exclusiones: gestantes con evidencia de infección extrauterina, corioamnionitis clínica trabajo de parto con dilatación mayor a 3 cm, malformación fetal

	incompatible con la vida. Para el análisis secundario de este estudio se excluyeron las gestantes que no hubieran terminado 7 días de antibiótico profiláctico por PPRM																																				
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: funisitis después de terminar tratamiento antibiótico profiláctico en PPRM - Se realizó medición de IL-6 sérica materna por inmunoensayo ELISA ultrasensible de forma diaria con punto de corte >1.98 pg/mL -Intervalo entre prueba índice y gold estandar: 1 día - Prevalencia de funisitis: 53.8%																																				
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): presencia de neutrófilos en la pared de uno o más vasos umbilicales con los criterios de Redline. La prueba de referencia la realizó un solo patólogo con enmascaramiento sobre la condición clínica y reporte de IL-6																																				
Resultados	- Se evaluaron 39 gestantes con datos completos <table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">Funisitis</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr><tr><td>+</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">IL-6 sérica materna >= 1.98 pg/mL</td><td>+</td><td>18</td><td>9</td><td>27</td><td>VPP 0.66</td></tr><tr><td>-</td><td>3</td><td>9</td><td>12</td><td>VPN 0.75</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>21</td><td>18</td><td>39</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.85</td><td>E 0.5</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1- \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 1.7$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.3$								Funisitis				+	-	IL-6 sérica materna >= 1.98 pg/mL	+	18	9	27	VPP 0.66	-	3	9	12	VPN 0.75			21	18	39				S 0.85	E 0.5		
		Funisitis																																			
		+	-																																		
IL-6 sérica materna >= 1.98 pg/mL	+	18	9	27	VPP 0.66																																
	-	3	9	12	VPN 0.75																																
		21	18	39																																	
		S 0.85	E 0.5																																		
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento																																				
Otros	- Tipo de financiamiento: los autores declaran no tener conflicto de interés - Conclusiones claves: los niveles de IL-6 séricos permanecen elevados																																				

	después de terminar antibiótico profiláctico en pacientes con PPROM que desarrollan funisitis - Correo de contacto: bcanzoneri@ochsner.org
--	--

Estudio 13(137)

ID del estudio	Sung Youn Lee, 2012 Relationship between maternal serum C-reactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis.
Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población
Participantes	- Seúl, Corea - 306 gestantes con PPROM - Edad materna : 31 años (+-4) - Edad gestacional entre 23 y 36 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, malformación fetal mayor
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica, funisitis, EONS - Medición de PCR sérica materna al ingreso y cada 7 días hasta el nacimiento con punto de corte preestablecido > 8 ng/mL. La medición se realizó por inmunoensayo turbidimétrico mejorado en látex (Toshiba) - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 3 días (preestablecido) - Prevalencia de funisitis 17.6% (54/306)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica fue diagnosticada con la presencia de cambios inflamatorios en cualquier de las

	muestras de tejido: amnios, coriodecidua, cordón umbilical, y placa coriónica. Funisitis fue diagnosticada con infiltración de los vasos umbilicales o la gelatina de Wharton					
Resultados	- Se analizaron los datos de las 306 gestantes					
			Funisitis			
			+	-		
	PCR sérica materna > 8 mg/dL	+	40	82	122	VPP 0.328
		-	14	170	184	VPN 0.924
			54	252	306	
			S 0.741	E 0.675		
	RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf)$: 2.28 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No\ Enf)$: 0.38					
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: El nivel de PCR sérica < 8 mg/L tiene un alto VPN con menor probabilidad de desarrollar funisitis y EONS, puede ser útil como método no invasivo para clasificar el riesgo de la paciente con PPRM - Correo de contacto: pkh0419@snubh.org					

Estudio 14(92)

ID del estudio	KJ Oh, 2011 Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta.
----------------	---

Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizaron iguales pruebas a toda la población		
Participantes	- Seúl, Corea - 99 gestantes con PPRM - Edad materna : 30 años (+-4) - Edad gestacional entre 21 y 35 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, malformación mayor o muerte fetal		
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de IL-6 y MMP-9 en líquido amniótico por amniocentesis y de PCR sérica materna. Las muestras se procesaron por kit comercial de inmunoensayo: [human IL-6 DuoSet kit y Quantikine human MMP-9 Immunoassay kit. La PCR se procesó por inmunoensayo turbidimétrico mejorado en látex. - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 72 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 44% (44/99)		
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica fue diagnosticada con la presencia de cambios inflamatorios en cualquier de las muestras de tejido: amnios, coriodecidua, cordón umbilical, y placa coriónica. Funisitis fue diagnosticada con infiltración de los vasos umbilicales o la gelatina de Wharton. El patólogo tuvo enmascaramiento sobre la condición clínica y el reporte de las pruebas.		
Resultados	- Se analizaron los datos de 99 gestantes		
		Corioamnionitis	

		histológica			
		+	-		
IL-6 en LA	+	30	10	40	VPP 0.75
>= 2.6 ng/mL	-	14	45	59	VPN 0.76
		44	55	99	
		S 0.68	E 0.81		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.57$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.39$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
MMP-9 en LA	+	29	11	40	VPP 0.72
>= 15 ng/mL	-	15	44	59	VPN 0.74
		44	55	99	
		S 0.65	E 0.80		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 3.25$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.43$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica materna	+	31	15	46	VPP 0.67
	-	13	40	53	VPN 0.75

	>= 0.6 mg/dL					
		44	55	99		
		S 0.70	E 0.72			
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.5$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.41$					
Seguimiento	- De 105 gestantes elegibles, 5 no tuvieron reporte de IL-6 y 1 no tuvo reporte de patología placentaria. Se analizaron las 99 gestantes con datos completos					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: MMP-9 en LA tiene un mejor rendimiento diagnóstico de corioamnionitis que IL-6 en LA y PCR sérica materna - Correo de contacto: correspondencia a KH Park pkh0419@snubh.org					

Estudio 15(128)

ID del estudio	Thomas Popowski, 2011 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.
Métodos	- Cohorte prospectiva multicéntrica (2 centros nivel III) - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población
Participantes	- Paris, Francia - 399 gestantes con PROM - Edad materna : 31 años (+5) - Edad gestacional >=34 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, trabajo de parto fase activa, intervalo al nacimiento mayor a 72 horas

Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica, EONS - Medición de PCR sérica materna al ingreso con punto de corte preestablecido > 5 mg/L (=0.5 mg/dL). La medición se realizó por inmunoensayo turbidimétrico - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 3 días - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 10.8% (32/297)																																				
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica según clasificación de Salafia con enmascaramiento del patólogo de cada centro																																				
Resultados	Se analizaron 297 gestantes con datos completos <table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">Corioamnionitis histológica</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr><tr><td>+</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">PCR sérica materna >= 0.5 mg/dL</td><td>+</td><td>19</td><td>141</td><td>160</td><td>VPP 0.11</td></tr><tr><td>-</td><td>13</td><td>124</td><td>137</td><td>VPN 0.90</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>32</td><td>265</td><td>297</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.59</td><td>E 0.47</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No Enf): 1.1$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No Enf): 0.9$								Corioamnionitis histológica				+	-	PCR sérica materna >= 0.5 mg/dL	+	19	141	160	VPP 0.11	-	13	124	137	VPN 0.90			32	265	297				S 0.59	E 0.47		
		Corioamnionitis histológica																																			
		+	-																																		
PCR sérica materna >= 0.5 mg/dL	+	19	141	160	VPP 0.11																																
	-	13	124	137	VPN 0.90																																
		32	265	297																																	
		S 0.59	E 0.47																																		
Seguimiento	De las 399 gestantes, 102 no tuvieron reporte de patología placentaria disponible																																				
Otros	- Tipo de financiamiento: Grant de investigación Clínica por la Sociedad Francesa de Medicina Perinatal. -Conclusiones claves: La medición de PCR sérica materna al ingreso de																																				

	gestantes con PPRM es el mejor predictor rutinario de EONS con sensibilidad >90% - Correo de contacto: thomas.popof@wanadoo.fr
--	---

Estudio 16(71)

ID del estudio	Chan-Woo Park, 2008 The antenatal identification of funisitis with a rapid MMP-8 bedside test.		
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizó igual prueba a toda la población		
Participantes	- Seúl, Corea - 139 gestantes con nacimiento pretérmino - Edad materna : 30 años (+-4) - Edad gestacional < 35 semanas - Exclusiones: no reporta		
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica, funisitis - Se realizó medición de MMP-8 en líquido amniótico y se procesó por kit comercial de inmunoensayo. El punto de corte preestablecido fue 20 ng/mL - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 72 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 49% (68/139) - Prevalencia de funisitis: 27% (38/139)		
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica fue definida como la presencia de cambios inflamatorios agudos en las membranas y placa coriónica. Funisitis como la presencia de infiltración neutrófila en la pared de los vasos umbilicales o gelatina de Wharton.		
Resultados	- Se analizaron los datos completos de 139 gestantes		
		Corioamnionitis histológica	
		+	-

	MMP-8 en LA > 20 ng/mL	+	57	17	74	VPP 0.77
		-	11	54	65	VPN 0.83
			68	71	139	
			S 0.84	E 0.76		
	RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 3.5					
	RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.21					
			Funisitis			
			+	-		
	MMP-8 en LA > 20 ng/mL	+	37	37	74	VPP 0.5
-		1	64	65	VPN 0.98	
		38	101	139		
		S 0.97	E 0.63			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 2.62						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.04						
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento					
Otros	- Tipo de financiación: grant de Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea by the Intramural Research Program of the National Institute of Child Health and Human Development, NIH, DHHS. -Conclusiones claves: el MMP-8 PTD Check es una prueba de cabecera rápida, sencilla y sensible para diagnosticar pacientes a riesgo de funisitis -Correo de contacto: Yoonbh@snu.ac.kr					

Estudio 17(46)

ID del estudio	Snjezana Skrabin, 2007 Maternal plasma interleukin-6, interleukin 1-b and C-reactive protein as indicators of tocolysis failure and neonatal outcome after preterm delivery
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos por “aleatorización” - Se realizaron iguales pruebas a toda la población
Participantes	- Zagreb, Croacia - 47 gestantes en TPP o PPRM - Edad materna : sin dato - Edad gestacional: 27 y 33 semanas - Exclusiones: gestantes con signos de infección corioamniótica
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de pruebas séricas maternas al ingreso e intraparto: IL-6; IL-1b procesadas por inmunoensayo, PCR procesada por inmunoensayo turbidimétrico mejorado de partículas (PETIA) con puntos de corte por curva ROC: IL-6 >29.1 pg/mL, IL-1b > 3 pg/mL, PCR > 18.7 mg/dL - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 72 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 48.9% (23/47)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico) corioamnionitis histológica fue definida como la presencia de cambios inflamatorios agudos en las membranas y placa coriónica. No describe enmascaramiento del patólogo
Resultados	- Se analizaron 47 gestantes con datos completos

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica	+	19	2	21	VPP 0.90
materna > 18.7 mg/dL	-	4	22	26	VPN 0.84
		23	24	47	
		S 0.82	E 0.92		
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 10.25 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.19					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-6 sérica	+	21	4	25	VPP 0.84
materna > 29.1 pg/mL	-	2	20	22	VPN 0.90
		23	24	47	
		S 0.91	E 0.84		
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 5.68 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.10					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-1b sérica	+	19	9	28	VPP 0.67

	materna > 3 pg/mL	-	4	15	19	VPN 0.78
			23	24	47	
			S 0.82	E 0.63		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.21$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.28$					
Seguimiento	No registra pérdidas en el seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no registra - Conclusiones claves: IL-6 y PCR sérica materna pueden ser predictores de falla en la tocolisis y riesgo intrauterino para el feto - Correo de contacto ivan.kuvacic@zg.htnet.hr					

Estudio 18(82)

ID del estudio	Yasemin Tasci, 2006 The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes.
Métodos	-Casos y controles - Selección consecutiva - Se realizaron las mismas pruebas a toda la población
Participantes	- Ankara, Turquía - 40 gestantes con PROM a término y 30 controles sanas - Edad materna : 27 años (+-5) - Edad gestacional entre 37 y 42 semanas - Exclusiones: RCIU, diabetes, hipertensión, sangrado genital, líquido amniótico meconiado, infección sistémica materna, embarazo gemelar, presentación fetal

	distócica																							
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: funisitis, EONS - Se realizó medición de signos vitales intraparto: fiebre >38°C, taquicardia materna > 100 latidos por minuto, taquicardia fetal > 160 latidos por minuto sostenida. También se evaluó leucocitosis materna (sin reportar el punto corte), hipersensibilidad uterina (no definen criterio diagnóstico). Miden también IL-6 por cordocentesis postparto el cual no hace parte del objetivo de este estudio - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: intraparto - Prevalencia de funisitis: 10% (7/70)																							
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): en los primeros 60 minutos del nacimiento las placentas fueron almacenadas en formalina al 10% - después de una exámen macroscópico, se tomaron 3 muestras de cada placenta: una de la membrana, una de todo el grosor de la placenta, y una del cordón umbilical cerca a su inserción placentaria. Se realizaron bloques de parafina teñidos con hematoxilina y eosina. Se clasificaron según Salafia por 2 patólogos con enmascaramiento sobre el estado clínico y reportes. Se realizó un puntaje histológico total sumando el grado de cada una de las muestras por cada caso, y se consideró Corioamnionitis histológica el puntaje >=1. Funisitis se describió como la infiltración neutrofílica de al menos un vaso umbilical.																							
Resultados	Se analizaron 70 gestantes con datos completos																							
		<table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Funisitis</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr><tr><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td rowspan="2">Fiebre T°C > 38°C</td><td>+</td><td>3</td><td>9</td><td>12</td><td>VPP 0.25</td></tr><tr><td>-</td><td>4</td><td>54</td><td>58</td><td>VPN 0.93</td></tr></table>						Funisitis				+	-	Fiebre T°C > 38°C	+	3	9	12	VPP 0.25	-	4	54	58	VPN 0.93
		Funisitis																						
		+	-																					
Fiebre T°C > 38°C	+	3	9	12	VPP 0.25																			
	-	4	54	58	VPN 0.93																			

			7	63	70	
			S 0.42	E 0.85		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.8$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.68$					
			Funisitis			
			+	-		
	FC materna > 100 latidos por minuto	+	2	0	2	VPP 1.0
		-	5	63	68	VPN 0.92
			7	63	70	
			S 0.28	E 1.0		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 0.28/0 *$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.72$					
			Funisitis			
			+	-		
	FCF > 160 latidos por minuto sostenido	+	4	6	10	VPP 0.4
		-	3	57	60	VPN 0.95
			7	63	70	
			S 0.57	E 0.90		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 5.7$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.47$					
Seguimiento	- No registra muestras indeterminadas/pacientes perdidos					
Otros	- Tipo de financiamiento: no registra					

	- Conclusiones claves: la medición de IL-6 en cordón umbilical es buen marcador de riesgo de funisitis y EONS - Correo de contacto: yytasci@yahoo.com
--	--

Estudio 19(132)

ID del estudio	Ian Grable, 2003 Neutrophil granule products: can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes?.
Elegibilidad	Si
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Se realizaron iguales pruebas a toda la población
Participantes	- Pittsburgh, USA - 52 gestantes con PPRM y 52 controles entre las 26 y 30 semanas (para establecer niveles basales) - Edad materna : 29 años promedio - Edad gestacional 24 - 34 semanas -Exclusiones: trabajo de parto fase activa, traslado a otra institución, uso crónico de inmunomoduladores (como glucocorticoides), cualquier indicación de finalizar la gestación antes de la toma de las muestras. Los criterios de exclusión para los controles fueron historia de parto pretérmino previo, tratamiento previo para TPP, cualquier infección documentada, incluyendo ITS dentro de las últimas 6 semanas.
Condición objetivo y prueba índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Medición de lactoferrina y defensina en suero materno al ingreso y cada 3 días hasta el nacimiento, intraparto y postparto. Se estableció como punto de corte de defensina en suero materno ≥ 1500 ng/mL por curva ROC - Intervalo entre el test índice y el gold estandar: menor a 7 días - Prevalencia de corioamnionitis histológica: 57%(27/47)

Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis histológica por el departamento de patología, no especifican con cuál clasificación, con grados 1 a 3 según la severidad de la inflamación. Describen enmascaramiento de los patólogos hacia la condición clínica y reportes de laboratorio					
Resultados	Se analizaron 47 gestantes con datos completos para evaluar el rendimiento de defensina, no hay suficiente información para evaluar las características operativas de la lactoferrina.					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Defensina en suero materno >= 1500 ng/mL	+	21	1	22	VPP 0.95
		-	6	19	25	VPN 0.76
			27	20	47	
			S 0.76	E 0.94		
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 12.6 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.25						
Seguimiento	De las 52 gestantes, 5 no tuvieron reporte de patología placentaria disponible					
Otros	- Tipo de financiamiento: no registra -Conclusiones claves: la elevación de defensina en suero materno es un marcador sensible de corioamnionitis histológica en pacientes con PPRM - Correo de contacto: grable@bidmc.harvard.edu					

Estudio 20(85)

ID del estudio	P Pacora, 2002
	Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal

	inflammatory response syndrome.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Michigan, USA - 45 gestantes, 18 con trabajo de parto pretérmino, 27 con PPRM - Edad materna 27 años (+ - 6) - Edad gestacional entre 24 a 33 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, distrés fetal, hemorragia vaginal significativa
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica – funisitis – vasculitis coriónica - EONS - Se realizó medición de IL-6 en suero fetal por cordocentesis con punto de corte 11 pg/mL procesado por ELISA ultrasensible. La sangre fetal fue recolectada en EDTA y se realizó el test de Kleihauer-Betke para confirmar que las muestras estuvieran libres de sangre materna. Los reportes de IL-6 no estuvieron disponibles para los médicos tratantes ni afectaron la decisión clínica - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: menor a 48 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica 66% (30/45)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): el diagnóstico de corioamnionitis histológica se basó en la infiltración de neutrófilos en la placa coriónica o en las membranas extraplacentarias. Funisitis fue diagnosticada con la presencia de neutrófilos en la pared de los vasos umbilicales o en la gelatina de Wharton. La vasculitis coriónica fue diagnosticada por la presencia de neutrófilos en la pared de los vasos coriónicos superficiales. Dos patólogos con experiencia en patología placentaria examinaron al menos dos muestras de cordón umbilical, y 3 muestras de todo el grosor placentario. Se realizó enmascaramiento del reporte de IL-6

Resultados	- Se pueden extraer datos sobre el rendimiento de IL-6 en suero fetal por cordocentesis para el diagnóstico de funisitis en 45 gestantes. <table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">Funisitis</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr><tr><td>+</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">IL-6 en suero fetal > 11 pg/mL</td><td>+</td><td>15</td><td>12</td><td>27</td><td>VPP 0.55</td></tr><tr><td>-</td><td>5</td><td>13</td><td>18</td><td>VPN 0.72</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>20</td><td>25</td><td>45</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.75</td><td>E 0.52</td><td></td><td></td></tr></table> RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 1.56 RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.48			Funisitis				+	-	IL-6 en suero fetal > 11 pg/mL	+	15	12	27	VPP 0.55	-	5	13	18	VPN 0.72			20	25	45				S 0.75	E 0.52		
				Funisitis																												
		+	-																													
IL-6 en suero fetal > 11 pg/mL	+	15	12	27	VPP 0.55																											
	-	5	13	18	VPN 0.72																											
		20	25	45																												
		S 0.75	E 0.52																													
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento																															
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: la concentración de IL-6 en plasma fetal está asociada con la inflamación de las membranas extraplacentarias y del cordón umbilical, con una mayor prevalencia de funisitis y/o vasculitis coriónica. Se sugiere que estos hallazgos son la manifestación histológica del SIRs fetal - Correo de contacto: Correspondence: R. Romero, Chief, Perinatology Research Branch, NICHD, Wayne State University/Hutzel Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, 4707 St. Antoine Boulevard, Detroit, MI 48201, USA																															

Estudio 21(51)

ID del estudio	Andrea Steinborn, 2000 Serum intercellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis.
----------------	--

Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Frankfurt, Alemania - 147 gestantes: 97 con trabajo de parto pretérmino, 50 controles con trabajo de parto entre 38 y 41 semanas - Edad materna 21 a 42 años - Edad gestacional < 37 semanas -Exclusiones: malformaciones fetales, placenta previa, abrupcio de placenta, condición médica que requiriera inducción pretérmino (ejemplo: trastornos hipertensivos severos, síndrome HELLP)
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición en suero materno de la molécula de adhesión intercelular soluble ICAM 1 en suero materno >106 ng/mL; PCR > 1.1 mg/dl; recuento leucocitario > 11800 células /mm³ fueron calculados por análisis discriminante no paramétrico - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: intraparto (< 24 horas al nacimiento) - Prevalencia de corioamnionitis histológica 49% (48/97)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis histológica los cambios inflamatorios en cualquiera de las 3 muestras tomadas de 3 áreas con infiltración de granulocitos y monocitos acompañado por pequeñas áreas de necrosis. La revisión histopatológica la realizaron 2 patólogos independientes con enmascaramiento sobre la identidad de las muestras.
Resultados	Se realizó el análisis de 97 gestantes con parto pretérmino con reporte de pruebas

de las últimas 72 horas

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
ICAM-1 en suero materno > 106 ng/mL	+	47	3	50	VPP 0.94
	-	1	46	47	VPN 0.97
		48	49	97	
		S 0.98	E 0.93		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 14$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 0.021$

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR en suero materno >1.1 mg/dL	+	36	14	50	VPP 0.72
	-	12	35	47	VPN 0.74
		48	49	97	
		S 0.75	E 0.71		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 2.58$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \circ \quad P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 0.35$

		Corioamnionitis			
--	--	-----------------	--	--	--

			histológica			
			+	-		
	Leucocitos en suero materno >11800 células/mm3	+	30	19	49	VPP 0.61
		-	18	30	48	VPN 0.62
			48	49	97	
			S 0.63	E 0.61		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 1.61$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 0.60$						
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: en mujeres con parto pretérmino, ICAM-1 es un indicador más preciso de corioamnionitis histológica que los niveles de PCR o el recuento leucocitario - Correo de contacto: Steinborn@em.uni-frankfurt.de					

Estudio 22(133)

ID del estudio	Alessandro Guidini, 2000 Biophysical profile in predicting acute ascending infection in preterm rupture of membranes before 32 weeks.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Washington, USA

	- 166 gestantes con PPRM - Edad materna 29 años (+ - 6) - Edad gestacional < 32 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, malformación fetal, diabetes, hipertensión crónica o indicación de finalización pretérmino como placenta previa, RCIU, o contraindicación para el manejo expectante como abruptio, estado fetal no tranquilizador, muerte fetal o corioamnionitis clínica		
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica severa (amnionitis grado 3 o 4) - Se realizó valoración de bienestar fetal con monitoría fetal electrónica (prueba de no estrés) y perfil biofísico fetal por ecografía. La monitoría fetal se clasificó en reactiva o no reactiva en caso de tener menos de 2 aceleraciones en 20 minutos. Se evaluaron los 4 parámetros del perfil biofísico: movimientos respiratorios, movimientos corporales, tono fetal y lago mayor de líquido amniótico. - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 24 horas - Prevalencia de amnionitis grado 3 o 4 59% (30/166)		
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se obtuvieron 2 muestras de cordón umbilical, 1 muestra del sitio de ruptura de las membranas, un rollo de membrana desde el área de la ruptura hasta el margen placentario, al menos 1 muestra que mida 2.5 a 4 cm tomada del 60% de la placa coriónica con 2 vasos coriónicos con mínima fibrina subcoriónica. Se realizaron bloques de parafina teñidos don hematoxilina y eosina, fueron analizados por un solo patólogo según clasificación de Salafia de 0-4º grado. El criterio dx de este estudio fue amnionitis grado 3 o 4		
Resultados	- Se evaluaron 166 gestantes		
		Amnionitis grado 3 o 4	

		+	-		
Monitoría fetal no reactiva	+	20	72	92	VPP 0.21
	-	10	64	74	VPN 0.86
		30	136	166	
		S 0.67	E 0.47		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.26$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.62$					
		Amnionitis grado 3 o 4			
		+	-		
< 30 segundos de mov respirat en 30 minutos	+	20	87	107	VPP 0.18
	-	10	49	59	VPN 0.83
		30	136	166	
		S 0.67	E 0.36		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.04$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.91$					
		Amnionitis grado 3 o 4			
		+	-		
< 2 mov corporales en 30 minutos	+	4	27	31	VPP 0.12
	-	26	109	135	VPN 0.80
		30	136	166	
		S 0.13	E 0.80		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 0.65$					

		RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 1.08																																						
		<table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Amnionitis grado 3 o 4</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>+</td><td>-</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td rowspan="2">Ausencia de tono (flexión o extensión en 30 minutos)</td><td>+</td><td>1</td><td>9</td><td>10</td><td>VPP 0.1</td></tr><tr><td>-</td><td>29</td><td>127</td><td>156</td><td>VPN 0.81</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>30</td><td>136</td><td>166</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.03</td><td>E 0.93</td><td></td><td></td></tr></table>						Amnionitis grado 3 o 4						+	-			Ausencia de tono (flexión o extensión en 30 minutos)	+	1	9	10	VPP 0.1	-	29	127	156	VPN 0.81			30	136	166				S 0.03	E 0.93		
		Amnionitis grado 3 o 4																																						
		+	-																																					
Ausencia de tono (flexión o extensión en 30 minutos)	+	1	9	10	VPP 0.1																																			
	-	29	127	156	VPN 0.81																																			
		30	136	166																																				
		S 0.03	E 0.93																																					
		RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 0.42																																						
		RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 1.04																																						
		<table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Amnionitis grado 3 o 4</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>+</td><td>-</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td rowspan="2">Lago mayor < 2 cm</td><td>+</td><td>20</td><td>97</td><td>117</td><td>VPP 0.17</td></tr><tr><td>-</td><td>10</td><td>39</td><td>49</td><td>VPN 0.79</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>30</td><td>136</td><td>166</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.66</td><td>E 0.28</td><td></td><td></td></tr></table>						Amnionitis grado 3 o 4						+	-			Lago mayor < 2 cm	+	20	97	117	VPP 0.17	-	10	39	49	VPN 0.79			30	136	166				S 0.66	E 0.28		
		Amnionitis grado 3 o 4																																						
		+	-																																					
Lago mayor < 2 cm	+	20	97	117	VPP 0.17																																			
	-	10	39	49	VPN 0.79																																			
		30	136	166																																				
		S 0.66	E 0.28																																					
		RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 0.91																																						
		RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 1.21																																						
Seguimiento	No reporta pérdidas																																							
Otros	- Tipo de financiamiento: soporte parcial por Dr. Salafia a través de agencia de acuerdo con el NIH																																							

	- Conclusiones claves: no hay evidencia de asociación entre corioamnionitis y el puntaje total del perfil biofísico o de sus componentes en casos de PPRM <32 semanas. Otros factores diferentes a la infección influyen en el PBF en pacientes con PPRM - Correo de contacto: ghidina@gusun.georgetown.edu
--	---

Estudio 23(80)

ID del estudio	Anthony O. Odibo, 1999 Relationship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes.
Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Farmington, USA - 88 gestantes con parto pretérmino - Edad materna 26 años (+ - 6) - Edad gestacional entre 22 y 36 semanas -Exclusiones: pacientes sin reporte de amniocentesis en las últimas 48 horas
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó amniocentesis para medición de citoquímico, gram y cultivo de líquido amniótico - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 48 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica 60% (53/88)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se clasificó según los grados de Salafia modificados: grado 1 (1 foco de inflamación aguda), grado 2 (2 a 4 focos de inflamación aguda), grado 3 (> 4 focos no confluyentes), grado 4 (regiones

	confluyentes de inflamación) – funisitis grado 1, 2 o 3 según el número de vasos comprometidos. Fueron evaluadas por un solo patólogo con enmascaramiento de condición clínica y reporte de amniocentesis					
Resultados	Se analizaron los datos de 88 gestantes					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
PMN en LA >10 por CAP	+	12	1	13	VPP 0.92	
	-	41	35	76	VPN 0.46	
		53	36	89		
		S 0.22	E 0.97			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 7.33						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.80						
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Glucosa en LA <15 mg/dL	+	15	2	17	VPP 0.88	
	-	38	35	73	VPN 0.47	
		53	37	90		
		S 0.28	E 0.94			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 4.66						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.76						

			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Gram en LA	+	14	2	16	VPP 0.87
		-	39	35	74	VPN 0.47
			53	37	90	
			S 0.26	E 0.94		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 4.33$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 0.78$					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Cultivo en LA	+	15	3	18	VPP 0.83
		-	38	35	73	VPN 0.47
			53	38	91	
			S 0.28	E 0.92		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 3.5$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 0.78$					
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: el más eficiente marcador de corioamnionitis histológica en el citoquímico del LA fue el consumo de glucosa - Correo de contacto: correspondencia a Anthony O. Odibo, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University Hospital, 834 Chestnut Street, Suite 400, Philadelphia, PA 19107-5083.					

Estudio 24(81)

ID del estudio	DM Sherer, 1997 Fetal breathing movements within 24 hours of delivery in prematurity are related to histologic and clinical evidence of amnionitis.
Métodos	- Cohorte retrospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Connecticut, USA - 111 gestantes con parto pretérmino - Edad materna 27 años (+ - 8) - Edad gestacional < 32 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, diabetes, trastornos hipertensivos, ruptura prematura de membranas
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: amnionitis severa grado 3 o 4 - Se evaluó el rendimiento de los movimientos respiratorios fetales del perfil biofísico fetal. Se consideró puntaje 2 o 0 según la presencia o ausencia de < de 30 segundos de movimientos respiratorios fetales en 30 minutos - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 24 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica (43/111)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis histológica los grados 3 y 4 según la clasificación de Salafia (amnionitis y vasculitis)
Resultados	Se pueden extraer datos para evaluar rendimiento de los movimientos respiratorios fetales en corioamnionitis grado 3 o 4 de Salafia (extraídos de tabla 2)

			Corioamnionitis histológica grado 3 o 4			
			+	-		
	<30 segundos de mov respirat en 30 minutos	+	26	30	56	VPP 0.46
		-	17	38	55	VPN 0.69
			43	68	111	
			S 0.60	E 0.55		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 1.33$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.72$						
Seguimiento	No reportan pérdidas en seguimiento					
Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: los movimientos respiratorios fetales reflejan el estado fetal, no la condición materna. Pueden afectarse por otros factores diferentes a infección como son el distrés fetal y la inminencia al parto. No hay asociación entre los movimientos respiratorios y amnionitis. - Correo de contacto: Dr. Sherer, Division of Maternal-Fetal-Medicine, Department of Obstetrics/Gynecology and Women's Health Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, 1825 Eastchester Road, Bronx, NY 10461					

Estudio 25(83)

ID del estudio	K. Shimoya, 1997 Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term.
Métodos	- Estudio transversal

	- Selección aleatorizada por ID, seleccionaron pacientes con ID múltiplo de 3. - Asignación de igual prueba a todas las participantes																															
Participantes	- Osaka, Japón - 103 gestantes con trabajo de parto a término - Edad materna: sin dato - Edad gestacional mayor o igual a 37 semanas -Exclusiones: no describe																															
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de recuento leucocitario y citoquinas séricas en sangre materna intraparto con puntos de corte: leucocitos $\geq 12000/\text{mm}^3$, PCR ≥ 0.3 mg/dL, TNF-alfa ≥ 32 pg/mL, IL-1alfa ≥ 4 pg/mL, IL-1beta ≥ 12 pg/mL, IL-6 ≥ 11 pg/mL, IL-8 ≥ 90 pg/mL. También se realizó medición e IL-8 por cordocentesis postparto por lo que no se incluye en este estudio - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: intraparto - Prevalencia de corioamnionitis histológica: (22/103)																															
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró corioamnionitis histológica según los criterios de Blanc																															
Resultados	Se analizaron los datos de 103 gestantes <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Corioamnionitis histológica</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr><tr><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td rowspan="2">Leucocitos ≥ 12000 /mm3</td><td>+</td><td>10</td><td>41</td><td>51</td><td>VPP 0.20</td></tr><tr><td>-</td><td>12</td><td>40</td><td>52</td><td>VPN 0.77</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>22</td><td>81</td><td>102</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.45</td><td>E 0.49</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \text{ o } P(T+ Enf) / P(T+ No Enf): 0.88$ $RV- = 1- \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \text{ o } P(T- Enf) / P(T- No Enf): 1.12$			Corioamnionitis histológica				+	-	Leucocitos ≥ 12000 /mm3	+	10	41	51	VPP 0.20	-	12	40	52	VPN 0.77			22	81	102				S 0.45	E 0.49		
				Corioamnionitis histológica																												
		+	-																													
Leucocitos ≥ 12000 /mm3	+	10	41	51	VPP 0.20																											
	-	12	40	52	VPN 0.77																											
		22	81	102																												
		S 0.45	E 0.49																													

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica materna ≥ 0.3 mg/dL	+	11	39	50	VPP 0.22
	-	11	42	53	VPN 0.80
		22	81	103	
		S 0.50	E 0.52		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 1.04$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 0.96$

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
TNF alfa sérica materna ≥ 32 pg/mL	+	8	40	48	VPP 0.16
	-	14	41	55	VPN 0.75
		22	81	103	
		S 0.36	E 0.51		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 0.73$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 1.25$

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-1alfa sérica materna ≥ 4 pg/mL	+	5	27	32	VPP 0.16
	-	17	54	71	VPN 0.76
		22	81	103	
		S 0.23	E 0.67		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 0.69$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 1.14$

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-1beta sérica materna ≥ 12 pg/mL	+	11	46	57	VPP 0.19
	-	11	35	46	VPN 0.76
		22	81	25	
		S 0.5	E 0.43		

$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+|Enf) / P(T+|No\ Enf): 0.87$

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T-|Enf) / P(T-|No\ Enf): 1.16$

		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-6 sérica materna	+	9	37	46	VPP 0.18
>= 11 pg/mL	-	13	44	57	VPN 0.76
		22	81	103	
		S 0.43	E 0.54		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 0.93$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 1.05$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
IL-8 sérica materna	+	14	16	30	VPP 0.48
>= 90 pg/mL	-	8	65	73	VPN 0.89
		22	81	103	
		S 0.64	E 0.81		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf) : 3.36$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No\ Enf) : 0.44$					
Seguimiento	No reporta pérdida de pacientes en el seguimiento				
Otros	- Tipo de financiamiento: Grants-in-Aids Scientific Research from the Ministry of Education, Science and Culture, Tokyo, Japan. - Conclusiones claves: La medición de IL-8 sérica materna es una prueba rápida útil en el tamizaje de corioamnionitis histológica en embarazo a término				

	- Correo de contacto: shimoya@gyne.med.osaka-u.ac.jp
--	--

Estudio 26(138)

ID del estudio	Bo Hyu Yoon, 1996 Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Seúl, Corea - 90 gestantes con PPRM - Edad materna 29 años (+ - 5) - Edad gestacional entre 32y 35 semanas -Exclusiones: gestación múltiple, amniocentesis realizada con intervalo mayor a 72 horas al nacimiento
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica - Se realizó medición automatizado de recuento leucocitario materno, PCR sérica materna y recuento de leucocitos por amniocentesis simultáneo cada 7 a 10 días hasta el nacimiento; con punto de corte establecido por curvas ROC. Se consideró leucocitosis materna el recuento igual o mayor a 13000 células/mm ³ , PCR elevada ≥ 0.7 mg/dL, leucocitos elevados en LA > 20 células/ mm ³ por curvas ROC - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 72 horas - Prevalencia de corioamnionitis clínica 8.9% (9/90) - Prevalencia de cultivo de LA positivo (MIAC) 27.7% (25/90)

	- Prevalencia de corioamnionitis histológica 55.5% (35/63)					
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis la presencia de inflamación aguda en cualquiera de los tejidos: corion, decidua, amnios, placa coriónica o cordón umbilical					
Resultados	- Se analizaron 63 gestantes con datos completos de las últimas 72 horas y reporte de patología placentaria					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Leucocitos en suero materno >= 13000/mm3	+	14	5	19	VPP 0.74	
	-	21	23	44	VPN 0.52	
		35	28	63		
		S 0.40	E 0.82			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 2.22						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.73						
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Leucocitos en LA >= 20/mm3	+	27	1	28	VPP 0.96	
	-	8	27	35	VPN 0.77	
		35	28	63		
		S 0.77	E 0.96			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 19.25						

	$RV- = 1- \text{ Sensibilidad} / \text{ Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.23$					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
PCR en suero materno ≥ 0.7 mg/dL	+	19	4	23	VPP 0.83	
	-	16	24	40	VPN 0.60	
		35	28	63		
		S 0.54	E 0.86			
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1- \text{ Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 3.85$					
	$RV- = 1- \text{ Sensibilidad} / \text{ Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.53$					
Seguimiento	27 gestantes no tuvieron datos completos					
Otros	- Tipo de financiamiento: Grant del Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea - Conclusiones claves: el recuento de leucocitos en LA es mejor predictor de corioamnionitis histológica en gestantes con PPRM que el recuento de leucocitos y PCR sérica materna - Correo de contacto: Bo Hyu Yoon, Yungun-Dong, Chongno-Ku, Seul 110-744, República de Corea.					

Estudio 27(88)

ID del estudio	Peter Cherouny, 1993 Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8: association with histologic chorioamnionitis, preterm delivery, and bioactive amniotic fluid leukoattractants.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva

	- Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Pensilvania, USA - 58 gestantes con parto pretérmino y membranas íntegras - Edad materna sin dato - Edad gestacional ≤ 34 semanas -Exclusiones: PROM, oligohidramnios, malformaciones fetales, abruptio de placenta o placenta previa, feto pequeño $< P10$
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Medición por amniocentesis de NAP-1 (péptido activador de neutrófilos) /IL-8 procesados por inmunoensayo, gram y cultivo en líquido amniótico para mycoplasma y/o ureaplasma. No hubo enmascaramiento del gram ni del cultivo del LA para el manejo clínico. Se realizó el índice de leucotaxis que consiste en realizar un cultivo de neutrófilos de voluntarios sanos (no gestantes) – se realizan 3 pozos de 2.5 mm de diámetro separados cada uno 2.5 mm del otro, un pozo distal contiene 10 microlitros de líquido amniótico y el otro contiene medio de basal Eagle. En el pozo central se depositan 10 microlitros de neutrófilos, se incuba y se evalúa su desplazamiento; el índice de leucotaxis es la división entre la distancia de migración hacia el líquido amniótico sobre la distancia de migración hacia el medio basal. Se considera la prueba positiva ≥ 1.2 - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: menor a 7 días - Prevalencia de corioamnionitis clínica 5.17% (3/58) - Prevalencia de corioamnionitis histológica 89% (34/38)
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis la acumulación de neutrófilos en el espacio intervelloso debajo de la placa coriónica. Hubo enmascaramiento del patólogo con respecto a la condición clínica y reportes.

Resultados		Se analizaron 38 gestantes con datos completos			
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
NAP-1/IL-8 > 23.3 ng/mL	+	34	2	36	VPP 0.94
	-	0	2	2	VPN 1.0
		34	4	38	
		S 1.0	E 0.5		
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 2					
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0/0.5					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
Índice de leucotaxis >1.6	+	32	1	33	VPP 0.97
	-	2	3	5	VPN 0.60
		34	4	38	
		S 0.94	E 0.75		
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o P(T+ Enf) / P(T + No Enf): 3.76					
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o P(T- Enf) / P(T - No Enf): 0.08					

			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Gram en LA	+	14	1	15	VPP 0.93
		-	20	3	23	VPN 0.13
			34	4	38	
			S 0.41	E 0.75		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 1.64$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.78$					
			Corioamnionitis histológica			
			+	-		
	Cultivo en LA	+	20	1	21	VPP 0.95
		-	14	3	17	VPN 0.18
			34	4	38	
			S 0.59	E 0.75		
	$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 2.36$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.54$					
Seguimiento	No reporta pérdidas en seguimiento, se excluyeron las pacientes con más de 7 días de amniocentesis					
Otros	- Tipo de financiamiento: March of Dimes Birth Defects Foundation grant					

	- Conclusiones claves: NAP-1/IL-8 y el índice de leucotaxis en líquido amniótico son buenos predictores de corioamnionitis histológica y subsecuente parto pretérmino en pacientes con TPP - Correo de contacto: Peter H. Cherouny, MD, The Medical Center Hospital of Vermont, The Department of Obstetrics and Gynecology, Shepardson, 3rd Floor, Burlington, VT 0540 1.
--	---

Estudio 28 (139)

ID del estudio	Nicholas Fisk, 1987 Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes?
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de igual prueba a todas las participantes
Participantes	- Sydney, Australia - 51 gestantes con PPRM - Edad materna: sin dato - Edad gestacional entre 26 y 36 semanas -Exclusiones: pacientes con contraindicación para el manejo expectante de PPRM, con signos clínicos de infección al ingreso o que durante el seguimiento presentara una infección no obstétrica que requiriera uso de antibiótico, o con historia de condiciones inflamatorias crónicas
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de PCR sérica diariamente, fue procesada por nefelometría, se analizó el último valor registrado y se evaluó el rendimiento de diferentes cortes: > 2 mg/dL, > 3 mg/dL, > 3.5 mg/dL, > 4 mg/dL (se realizó la conversión, ya que en el estudio las mediciones se hicieron en mg por litro). Los resultados fueron enmascarados para el grupo tratante

	- Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 12 horas - Prevalencia de corioamnionitis histológica 58% (30/51)																																																													
Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): corioamnionitis difusa aguda evaluada por uno de dos patólogos perinatales utilizando la técnica del rollo de membranas desde el margen placentario hasta al sitio de ruptura. La inflamación focal confinada al sitio de ruptura de la membrana se consideró un cambio químico secundario a amniorrexis, no por infección																																																													
Resultados	Se analizaron 51 gestantes con datos completos <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Corioamnionitis histológica</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr><tr><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td rowspan="2">PCR sérica materna >2 mg/dL</td><td>+</td><td>28</td><td>6</td><td>34</td><td>VPP 0.82</td></tr><tr><td>-</td><td>2</td><td>15</td><td>17</td><td>VPN 0.88</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>30</td><td>21</td><td>51</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>S 0.92</td><td>E 0.73</td><td></td><td></td></tr></table> $RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 3.40$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.10$ <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Corioamnionitis histológica</th><th colspan="2" rowspan="2"></th></tr><tr><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td rowspan="2">PCR sérica materna >3 mg/dL</td><td>+</td><td>25</td><td>3</td><td>28</td><td>VPP 0.83</td></tr><tr><td>-</td><td>5</td><td>18</td><td>23</td><td>VPN 0.87</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>30</td><td>21</td><td>51</td><td></td></tr></table>								Corioamnionitis histológica				+	-	PCR sérica materna >2 mg/dL	+	28	6	34	VPP 0.82	-	2	15	17	VPN 0.88			30	21	51				S 0.92	E 0.73					Corioamnionitis histológica				+	-	PCR sérica materna >3 mg/dL	+	25	3	28	VPP 0.83	-	5	18	23	VPN 0.87			30	21	51	
		Corioamnionitis histológica																																																												
		+	-																																																											
PCR sérica materna >2 mg/dL	+	28	6	34	VPP 0.82																																																									
	-	2	15	17	VPN 0.88																																																									
		30	21	51																																																										
		S 0.92	E 0.73																																																											
		Corioamnionitis histológica																																																												
		+	-																																																											
PCR sérica materna >3 mg/dL	+	25	3	28	VPP 0.83																																																									
	-	5	18	23	VPN 0.87																																																									
		30	21	51																																																										

		S 0.83	E 0.87		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 6.38$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.19$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica materna >3.5 mg/dL	+	23	2	25	VPP 0.90
	-	7	19	26	VPN 0.82
		30	21	51	
		S 0.75	E 0.93		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 10.71$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.26$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
PCR sérica materna >4 mg/dL	+	23	0	23	VPP 1.0
	-	7	21	28	VPN 0.83
		30	21	51	
		S 0.75	E 1.0		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T+ Enf) / P(T+ No\ Enf): 0.75/0$ $RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} \quad \text{o} \quad P(T- Enf) / P(T- No\ Enf): 0.25$					
Seguimiento	- No reporta pérdidas de muestra o de pacientes en seguimiento				

Otros	- Tipo de financiamiento: no reporta - Conclusiones claves: los niveles de PCR sérica son consistentemente altos en pacientes con PPROM que desarrollan corioamnionitis histológica, la alta especificidad es necesaria para evitar finalizar el embarazo en pacientes con resultado falso positivo - Correo de contacto: Dr. N. Fisk, Institute of Obstetrics and Gynecology. Queen Charlotte's Maternity Hospital. Goldhawk Road, London W8 7NF
-------	---

Estudio 29 (129)

ID del estudio	Mahmood Ismail, 1985 The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes.
Métodos	- Cohorte prospectiva - Selección de individuos consecutiva - Asignación de iguales pruebas a todas las participantes
Participantes	- Chicago, Illinois, USA - 100 gestantes con PPROM - Edad materna 15 a 39 años - Edad gestacional entre 26 y 35 semanas -Exclusiones: signos de corioamnionitis clínica al ingreso, contracciones uterinas
Condición objetivo y test índice	- Condición objetivo: corioamnionitis histológica - Se realizó medición de hemograma y PCR sérica diaria, se evaluó el incremento en el 30% del recuento leucocitario sérico materno. Se evaluó FCF cada 8 horas y se consideró como taquicardia fetal la frecuencia > 160 latidos / minuto persistente. El reporte de PCR sérica no estuvo disponible para el seguimiento clínico. - Intervalo entre prueba índice y gold estándar: < 24 horas -Prevalencia de corioamnionitis clínica 18% (18/100) - Prevalencia de corioamnionitis histológica 63% (63/100)

Gold estandar	Definición de caso (criterio diagnóstico): se consideró como corioamnionitis la presencia de infiltración por polimorfonucleares en (1) las membranas extraplacentarias, (2) en el espacio intervelloso debajo de la placa coriónica, (3) en la placa coriónica o (4) vasculitis de los vasos umbilicales					
Resultados	Se analizaron los datos completos de 100 gestantes					
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
PCR sérica > 2 mg/dl	+	40	7	47	VPP 0.90	
	-	23	30	53	VPN 0.50	
		63	37	100		
		S 0.67	E 0.81			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 3.52						
RV- = 1- Sensibilidad / Especificidad o $P(T- Enf) / P(T- No Enf)$: 0.45						
		Corioamnionitis histológica				
		+	-			
Incremento > 30 % de lleucocitos maternos basales	+	14	5	19	VPP 0.75	
	-	49	32	81	VPN 0.40	
		63	37	100		
		S 0.23	E 0.86			
RV+ = Sensibilidad / 1- Especificidad o $P(T+ Enf) / P(T+ No Enf)$: 1.64						

$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.89$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
>6 bandas o granulocitos tóxicos en leucograma	+	9	2	11	VPP 0.90
	-	54	35	89	VPN 0.40
		63	37	100	
		S 0.14	E 0.95		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 2.8$					
$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.90$					
		Corioamnionitis histológica			
		+	-		
FCF > 160 latidos / minuto persistente	+	5	1	6	VPP 0.83
	-	58	36	94	VPN 0.38
		63	37	100	
		S 0.08	E 0.97		
$RV+ = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad} = P(T+ Enf) / P(T+ No Enf) : 2.66$					
$RV- = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad} = P(T- Enf) / P(T- No Enf) : 0.94$					
Seguimiento	No reporta pérdidas en el seguimiento				

Otros	- Tipo de financiamiento: Apoyado en parte por the Mother's Aid Research Fund, The Chicago Lying-In Hospital. - Conclusiones claves: PCR sérica tiene alto VPP para el diagnóstico de corioamnionitis histológica en pacientes con PPRM - Correo de contacto: Mahmoud A. Ismail, M.D., The Chicago Lying-In Hospital, 5841 S. Maryland Ave., Chicago, IL 60637.
-------	---