PROGRESOS DE
Obstetricia y Ginecología
Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Prog Obstet Ginecol 2021;64:1-11

Trabajo Original

Cultivo de placenta como factor predictivo de morbilidad neonatal y materna en gestantes diagnosticadas de corioamnionitis

Placenta culture as a predictive factor of neonatal and maternal morbidity in patients with a diagnosis of chorioamnionitis

Alicia Rodríguez-Zurita[1,2], María Gallego Paniagua[1], Iván Bernaldo de Quirós-Huguet[1], Daniel Chueca Martínez[2], Cristina Padrón Vilar[2], Beatriz Reyes Millán[3], Miguel Ángel García Bello[4], Berta Pino Calm[5]

[1]Unidad de Medicina Materno-Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. [2]Universidad de La Laguna. Tenerife. [3]Servicio de Pediatría. [4]Departamento de Estadística. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. [5]Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Resumen

Objetivo: aunque la realización de un cultivo de la placenta en el periodo posparto no es una práctica habitual en pacientes con diagnóstico de sospecha de Triple I, hay datos que sugieren que un resultado positivo puede ser predictivo de la morbilidad neonatal a corto plazo. El objetivo de este estudio es evaluar dicho resultado y su efecto sobre la morbilidad materna y neonatal.

Material y métodos: estudio de cohortes retrospectivo de los datos de gestantes de más de 35 semanas que dieron a luz entre noviembre de 2018 y octubre de 2019 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, con diagnóstico intraparto de sospecha de Triple I y en las que se recogió placenta para cultivo y análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa como parte del protocolo. Se comparan los efectos de los resultados positivos y negativos sobre la morbilidad materna y neonatal a cortoplazo.

Resultados: en las 141 pacientes que cumplieron los criterios, se evidencia una relación estadísticamente significativa entre resultado positivo de placenta y los neonatos con niveles de proteína C reactiva > 2 (p = 0,01).Además, la temperatura materna > 39 ºC se relaciona de manera estadísticamente significativa con la presencia de síndrome de distrés respiratorio neonatal (p = 0,002). La relación entre un resultado positivo de placenta y las complicaciones maternas a corto plazo no fue significativa.

Conclusiones: un resultado de placenta positivo se relaciona con mayores niveles de proteína C reactiva en el neonato, lo que podría estar en relación con la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, responsable de sus principales complicaciones. Sin embargo, nuestras conclusiones no apoyan el hecho de que el cultivo de placenta sea un predictor esencial de la morbilidad neonatal o materna a corto plazo.

Palabras clave:

Triple I.
Corioamnionitis.
Cultivo de Placenta.
Morbilidad neonatal.

Abstract

Objective: Although performing a postpartum placenta culture is not a common practice in patients diagnosed with Triple I suspect, there is data that a positive result can bepredictive of short-term neonatal morbidity. The objective of this study is to evaluate this outcome and its effect on maternal and neonatal morbidity in the shortterm.

Material and methods: Study of retrospective cohorts of pregnant data of more than 35 weeks that gave birth between November 2018 and October 2019 in Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, with intrapartum diagnosis of suspicion of Triple I and in which placenta was collected for cultivation and analysis by polymerase chain reaction as part of the protocol. The effects of positive and negative outcome son maternal and neonatal morbidity are compared.

Results: In the 141 patients who met the criteria, a statistically significant relationship between positive placental outcome and neonates with C-reactive protein levels > 2 (p = 0.01) is evident. In addition, maternal temperature > 39 ºC is statistically significantly related to the presence of neonatal respiratory distress syndrome (p = 0.002). The relationship between a positive placenta result and short-term maternal complications was not significant.

Conclusions: A positive placenta result is related to higher levels of C-reactive protein in the neonate, which could be in relation to the presence of systemic inflammatory response syndrome,responsible for its main complications. However, our findings do not support the fact that placental cultivation is an essential predictor of short-term neonatal or maternal morbidity.

Key words:

Triple I.
Chorioamnionitis.
Placental cultures.
Neonatal morbidity.

Recibido: 23/01/2020
Aceptado: 23/10/2020

Rodríguez-Zurita A, Gallego Paniagua M, Bernaldo de Quirós-Huguet I, Chueca Martínez D, Padrón Vilar C, Reyes Millán B, et al. Cultivo de placenta como factor predictivo de morbilidad neonatal y materna en gestantes diagnosticadas de corioamnionitis. Prog Obstet Ginecol 2021;64:1-11.

Correspondencia:
Alicia Rodríguez-Zurita
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Carretera General del Rosario, 145
38010. Santa Cruz de Tenerife. Tenerife
e-mail: arodzur@gobiernodecanarias.org

INTRODUCCIÓN

El término "corioamnionitis" hace referencia a la inflamación aguda del amnios y el corion, por lo general debido a una infección bacteriana polimicrobiana ascendente, siendo el factor de riesgo más importante relacionado con la sepsis de transmisión vertical (1,3).

En enero de 2015, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) de Eunice Kennedy Shriver recomendó reemplazar el término "corioamnionitis" por el término "Triple I" para abordar la heterogeneidad de este trastorno, refiriéndose a la infección o inflamación intrauterina o ambas, definiéndola mediante criterios de diagnóstico estrictos (4) (Tabla I). De esta manera, lo que se intenta es mejorar la especificidad del diagnóstico para disminuir el tratamiento excesivo de las mujeres intraparto y los recién nacidos (RN) de bajo riesgo, recomendando tratamiento con antibióticos solo en aquellas mujeres que cumplan con los criterios de sospecha de Triple I (4-6).

Tabla I
Características de la fiebre materna aislada y la Triple I con clasificación. Higgins RD et al (4).

Terminología	Características y comentarios
Fiebre materna aislada (fiebre "documentada")	La temperatura oral materna ≥ 39,0 °C (102,2 °F) en cualquier ocasión es "fiebre documentada". Si la temperatura oral ≥ 38,0 ° C (100,4 ° F) pero ≤ 39,0 ° C (102,2 ° F), repita la medición en 30 minutos; si el valor de repetición también permanece ≥ 38,0 ° C (100,4 ° F) es "fiebre documentada".
Sospecha de Triple I	Fiebre sin una fuente clara más cualquiera de los siguientes: - Taquicardia fetal basal (> 160 lpm durante 10 minutos o más, excluidas las aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad) - Leucocitos maternos> 15.000 por mm 3 en ausencia de corticosteroides - Líquido purulento definido del orificio cervical.
Triple I confirmado	Todo lo anterior más - Infección probada por amniocentesis a través de una tinción de Gram positiva - Cultivo de líquido amniótico bajo en glucosa o positivo - Patología placentaria que revela características diagnósticas de infección.

La corioamnionitis se desarrolla, normalmente, como resultado de una infección ascendente desde el tracto genital inferior, a través de la vagina o cuello uterino, siendo más frecuente en el ambiente de una rotura prematura de membranas (RPM). Con menos frecuencia ocurre a través de propagación hematógena a la placenta, por diseminación retrógrada de la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, o por inoculación accidental tras una técnica invasiva como la amniocentesis, la funiculocentesis o la biopsia corial (1,7).

Los microorganismos que con más frecuencia se aíslan en el líquido amniótico (LA) son los mycoplasmas genitales como *Mycoplasma hominis* y ante todo *Ureaplasma urealyticum*, confirmados por cultivo en un 30% y 47% de los casos respectivamente. Otros gérmenes que se aíslan frecuentemente en casos de corioamnionitis son *Gardnerella vaginalis*, *Streptoccocus agalactiae*, *E. coli* y estreptococos alfa-hemolíticos (1,8,9).

Cuando estos microorganismos llegan a la cavidad amniótica y a los tejidos, se produce una respuesta inflamatoria tanto materna como fetal, que conduce a la emisión de sustancias como las quimiocinas y citocinas.

La morbilidad y mortalidad neonatal asociadas a la corioamnionitis incluyen sepsis neonatal, neumonía, hemorragia intraventricular y daño de la sustancia blanca cerebral con posibles secuelas a corto y largo plazo como la parálisis cerebral. Esta tasa de complicaciones será mayor y las secuelas más graves en los RN pretérmino (7,10-13).

El análisis microbiológico de la corioamnionitis se basa en el cultivo y en el análisis microscópico de las muestras de LA y de las membranas de la placenta (7).

El cultivo de líquido amniótico es la prueba más específica y se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de la corioamnionitis. Sin embargo, el resultado microbiológico no es inmediato y se puede retrasar días. Además, aproximadamente el 30% de los cultivos bacterianos son negativos, a pesar de que otras pruebas de laboratorio nos hacen sospechar la existencia de una infección intraamniótica (7).

Otra desventaja del cultivo del líquido amniótico es que no revela las infecciones localizadas en las membranas fetales por lo que parece beneficioso complementarlo con el cultivo de la placenta. De hecho, cuando se realizan cultivos de las membranas corioamnióticas y del líquido amniótico en la misma gestante, se evidencia que en las membranas se aíslan el doble de microorganismos que en el líquido amniótico (20% vs. 9%) (7).

Además, en el grupo de mujeres con cultivos de placenta positivos, se podría sugerir la posibilidad de una infección neonatal más grave ya que la persistencia de la infección, a pesar del tratamiento, es motivado probablemente por una mayor cantidad de patógenos o resistentes. Así los RN con cultivo de placenta positiva podrían tener una mayor probabilidad de tener un Test de Apgar de 5 minutos < 7, infección neonatal (sepsis, bacteriemia o meningitis) o síndrome de distrés respiratorio (SDR). Esta

asociación con un resultado neonatal significativamente peor es independiente de la edad gestacional al momento del parto (14).

Desde este punto de vista, el cultivo de la placenta podría proporcionar información sobre la etiología de la corioamnionitis después del parto y ser un factor predictivo esencial de morbilidad neonatal, que puede contribuir a la modificación del tratamiento del RN a corto plazo (7,14).

En noviembre de 2018 se implanta un nuevo protocolo en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) sobre el manejo de las madres y de los RN asintomáticos de más de 35 semanas, expuestos a infección-inflamación intrauterina.

En el protocolo obstétrico se contempla la introducción del cultivo de placenta y de técnica molecular mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en todas aquellas pacientes con criterios de sospecha de Triple I y que han recibido antibioterapia. El resultado de la muestra de placenta, junto con otras determinaciones analíticas en el RN como la Porteína C Reactiva o el recuento leucocitario, así como la clínica del neonato, son claves para proponer el seguimiento óptimo de estos RN.

El principal objetivo de nuestro estudio fue evaluar el resultado del cultivo y PCR en aquellas gestantes con sospecha diagnóstica intraparto de Triple I y su relación con los resultados neonatales y maternos a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo realizado con los datos recogidos de las historias clínicas de aquellas gestantes de más de 35 semanas que dieron a luz durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de octubre de 2019, con diagnóstico clínico intraparto de sospecha de Triple I y en las que se recogió una muestra de placenta posparto para cultivo y/o PCR como parte del protocolo.

Se consideró diágnostico de sospecha de Triple I cuando se registró fiebre materna sin focalidad clara más cualquiera de los siguientes criterios representados en la Tabla I (4).

Se definió como “resultado positivo” de muestra de placenta cuando habiéndose realizado cultivo y PCR, ambas salen positivas o una positiva y otra negativa. Se definió “resultado negativo” cuando habiéndose realizado ambas pruebas, ambas salen negativas. Se definió “resultado *missing*” cuando no se realizó ninguna de las pruebas o solo una de ellas.

Se compara el grupo de pacientes con resultado positivo de muestra de placenta con las pacientes con resultados negativos y se determina el efecto sobre los resultados neonatales y maternos a corto plazo.

Se recogieron datos epidemiológicos tales como la edad y el peso materno en el momento del parto, la paridad, la raza y los hábitos tóxicos. Se registraron factores de riesgo maternos intraparto como el tipo de inicio del parto, la duración del trabajo de parto, las horas de bolsa rota hasta el parto, el resultado del exudado para *Streptococcus agalactiae*, la administración de analgesia epidural, el tipo de parto, el tipo de monitorización fetal y las horas de tratamiento antibiótico hasta el nacimiento. Se registró el grado de cumplimiento de variables diagnósticas de Triple I (fiebre, taquicardia fetal y la presencia de leucocitosis materna) y el resultado microbiológico de la muestra de placenta (cultivo y/o PCR).

Se analizaron las siguientes variables de morbilidad materna a corto plazo: retención de placenta, parto por cesárea, atonía uterina, anemia severa, necesidad de transfusión sanguínea, endometritis posparto, histerectomía y complicaciones posquirúrgicas como absceso pélvico o trombosis venosa profunda (TVP). De igual manera, se registraron las variables relacionadas con morbilidad fetal: peso al nacimiento, test de Apgar 5 min < 7, Ph de la arteria umbilical, traslado del RN a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o cuidados medios, días de estancia media, duración del tratamiento antibiótico, parámetros de infección del RN durante la hospitalización, SDR, neumonía, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante o leucomalacia periventricular.

La búsqueda de información de la historia clínica materna, del parto y de los resultados neonatales se realizó a través de los ordenadores del servicio y a través de la historia clínica física, extrayendo la información requerida a través de los datos del partograma y del registro cardiotocográfico (RCTG) de estas pacientes. Cada variable a estudio fue codificada e introducida en tablas Excel (Microsoft, Washington, EE. UU.), garantizando la confidencialidad de las pacientes.

Las muestras de placenta se obtuvieron de la capa coriónica junto con su tejido subyacente, el trofoblasto, considerando como el área idónea el punto medio de la distancia más larga entre el borde de la placenta y la zona de inserción del cordón (7). Identificada la zona, se separaba con unas pinzas estériles el amnios y se cortaba con unas tijeras retirando la capa coriónica. Una vez separadas ambas capas, se traccionaba el corion hacia el exterior y se cortaba con bisturí estéril un trozo de aproximadamente 10 mm de esta membrana coriónica y el trofoblasto subyacente. La muestra era depositada en tubo estéril con cierre hermético sin formol ni conservantes. Tras la obtención de la muestra, se procedía a su transporte hasta el laboratorio donde era procesada lo antes posible.

El procesamiento de la muestra en laboratorio se basó en la realización del cultivo en caldo de tioglicolato, placas de Agar Sangre, Agar Chocolate, Agar MacConkey y en medios selectivos para *S. agalactiae*, *N. gonorroheae*, *Candida spp.* y anaerobios (placa SCS y SNVS). Las placas se incubaron durante 48 horas en estufa de 37 ºC y estufa con 5% de CO_2 a 35-37 ºC; el caldo de tioglicolato se incubó durante 5 días en estufa de 37 ºC.

Además del cultivo microbiológico, las placentas se estudiaron mediante técnicas de PCR (Allplex® STI-7, Seegeneâ) previa digestión con porteínasa K durante toda la noche a 56 ºC. Esta técnica permite la detección de 7 patógenos: *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomona vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*.

El resultado del cultivo y PCR fue notificado en las primeras 48-72 horas tras la recogida de la muestra para intentar reconducir la actitud terapéutica del RN. Si el resultado del cultivo o PCR fue positivo, el informe incluyó todos los microorganismos aislados y antibiograma si procedía.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico R (programa: R Core Team [2019]) (13). Se tomó como nivel de significación estadística $p < 0,05$. En las variables cuantitativas se evaluó la normalidad de la muestra con el Kolmogorov-Smirnov. En caso de no cumplirse la normalidad y que el tamaño de algún grupo fuera inferior a 30, se usaron pruebas no paramétricas (U-Mann Whitney/Wilcoxon). Si eran normales o la n por grupo era superior a 30 se usaron pruebas paramétricas (T- Student). En la asociación entre variables nominales se evaluaron los supuestos chi cuadrado, y en función de cumplimiento se usó chi cuadrado o Fisher. Se modelizaron las variables dicotómicas por medio de regresión logística y las variables de intervalo por medio de regresión lineal.

El Comité de Ética de la Investigación emitió un dictamen favorable para la realización de este estudio con fecha 28 de noviembre de 2019.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se atendieron un total de 2.811 partos en el área de paritorio del HUNSC. De ellas, un total de 221 pacientes fueron diagnosticadas de fiebre intraparto o de sospecha de Triple I. 4 de estas pacientes tenían una edad gestacional menor de 35 semanas y fueron excluidas del estudio. De las 217 restantes, un total de 32 pacientes (14,7%) fueron diagnosticadas de fiebre intraparto y 15 pacientes (6,9%) que habían sido diagnosticadas de sospecha de Triple I no cumplieron con los requisitos diagnósticos. Finalmente, solo 170 pacientes (78,3%) cumplieron con los criterios, lo que supone una incidencia de un 6,04% (Fig. 1). Todas las pacientes recibieron antibioterapia de amplio espectro, según protocolo.

El análisis de las variables sociodemográficas mostró que la edad media materna fue de 31,9 ± 6,2 años; el 73,5% fueron primigestas; la mayoría, un 98,8%, de raza caucásica y un 12,45% refirieron ser fumadoras. En lo referente a la edad gestacional al parto, un 1,2% de las pacientes tuvieron un parto prematuro (PP) entre las semanas 35-36 + 6; un 73,5%, entre las 37-40 + 6 semanas y un 25,3% tuvieron un parto más allá de la semana 41. Del total de cribados realizados mediante exudado vagino-rectal para la determinación del *Streptoccocus agalactiae* fueron positivos el 11,3%, y solo en dos casos no fue realizado.

En lo referente al tipo de parto, el 69,2% de las pacientes tuvieron un parto vaginal, siendo partos eutócicos

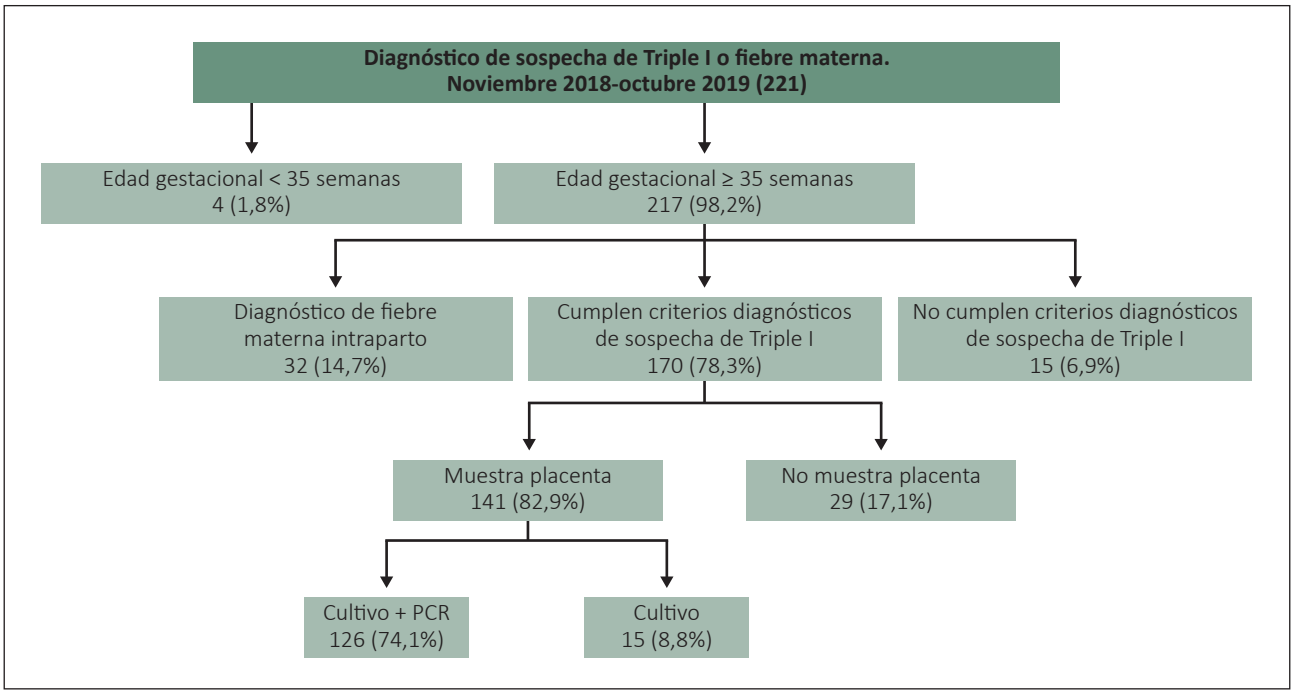

Figura 1. Diagrama de flujo de criterios de inclusión y criterios de exclusión.

el 47,9% y partos instrumentales el 21,3%. Se indicaron 52 cesáreas (30,8%), siendo la indicación de cesárea más frecuente la suma de factores intraparto en un 9,5% de los casos.

De las 170 pacientes con diagnóstico de sospecha de Triple I, solo se obtuvo muestra de placenta en 141 (82,9%) y en 29 casos (17,1 %) no se tomó espécimen para su análisis microbiológico.

De las placentas obtenidas, en 126 (74,1%) se realizó el protocolo completo con cultivo y determinación de PCR y en 15 pacientes (8,8%) se realizó solo cultivo (Fig. 1).

Del grupo de las 141 pacientes en las cuales se consiguió muestra de placenta, vimos cómo un total de 73 (51,8%) tuvieron un resultado positivo. Un total de 58 pacientes (41,1%) tuvieron un resultado negativo en ambas pruebas y 10 pacientes (7,1%) a las que solo se les realizó cultivo y fue negativo, fueron consideradas "*missing*". De las 73 pacientes con resultado positivo, en 14 (19,2%) se obtuvo tanto el cultivo como la PCR positivas y en 59 (80,8%) solo una de las técnicas empleadas fue positiva (Fig. 2).

En cuanto al cultivo bacteriológico, un total de 57 casos (40,4% [57/141]) tuvieron un resultado de cultivo positivo y 84 (59,6% [84/141]) fueron negativos. Se encontraron mayor proporción de gram positivos (59,7%) que gram negativos (37,7%) en los cultivos de placenta.

El microorganismo más frecuentemente aislado en cultivo de placenta fue *E. coli* (21,2%) (1,5% de los aislados de *E. coli* presentaban betalactamasas de espectro extendido [BLEE] como mecanismo de resistencia antibiótica). Seguidamente encontramos en mayor proporción *E. faecalis* (18,2%), *S. agalactiae* (10,6%), *S. epidermidis* (9,1%), *Bacteroides fragilis* (6%), *Gardnerella vaginalis* (5,3%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN)(3%), *Bacteroides vulgatus* (3%), *K. pneumoniae* (3%), *Bacteroides uniformis* (1,5%), *Peptoestreptococo magnus* (1,5%), *Propionibacterium* (1,5%), *S. anginosum* (1,5%), *S. parasanguinis* (1,5%), *S. gallolyticus* (1,5%), *Clostridium innocuum* (1,5%), *Prevotella bivia* (1,5%), *S. haemolyticus* (1,5%), *S. oralis* (1,5%), *S. mitis* (1,5%), *S. salivarus* (1,%). El total de anaerobios presentes en el cultivo de placenta fue del 16,5%.

En relación al estudio mediante PCR, de las 126 realizadas 30 tuvieron un resultado positivo y 96 tuvieron un resultado negativo, siendo *Ureaplasma parvum* el microorganismo más frecuente (66,6%) seguido de *Ureaplasma urealyticum* (21,2%), *Mycoplasma hominis* (9%) y *Chlamydia trachomatis* (3%).

Resultado del cultivo - PCR de placenta y morbilidad neonatal y materna a corto plazo

Cuando se comparó la puntuación del test de Apgar se objetivó que los neonatos del grupo de mujeres con resultado positivo obtuvieron un test de Apgar al 1º y 5º minutos más bajo (7,92 ± 1,76 y 9,16 ± 1,07, respectivamente) que las pacientes con resultado negativo (8,07 ± 7,12 y 9,29 ± 0,88, respectivamente) no encontrandose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; p = 0,45.

El pH arterial medio de cordón umbilical fue de 7,243 ± 0,083. Un total de 158 neonatos (94%) tuvieron un pH arterial > 7,10. Estableciendo este punto de corte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon aquellas pacientes con resultado positivo frente a pacientes con resultado negativo (p = 1).

Solo 1 RN precisó ingreso en la UCIN (Apgar 9/8, 2.640 gr, pH 7,35) por presentar SDR y neumotórax. Se compararon los días de estancia en Cuidados Medios del resto de RN entre aquellos que tuvieron resultado positivo y negativo, obteniendo un valor que se acerca a la significación estadística, con una desviación típica superior entre los positivos (4,5 ± 3,04 vs. 3,64 ± 2,59; p = 0,083).

Se realizaron un total de 169 hemocultivos neonatales (98%) siendo solo dos positivos (1,2%), uno en el grupo de madres con resultado positivo y otro en el negativo, pero que tuvo sospecha de sepsis clínica. El 50,7 % de los RN con resultado positivo recibieron antibioterapia frente a

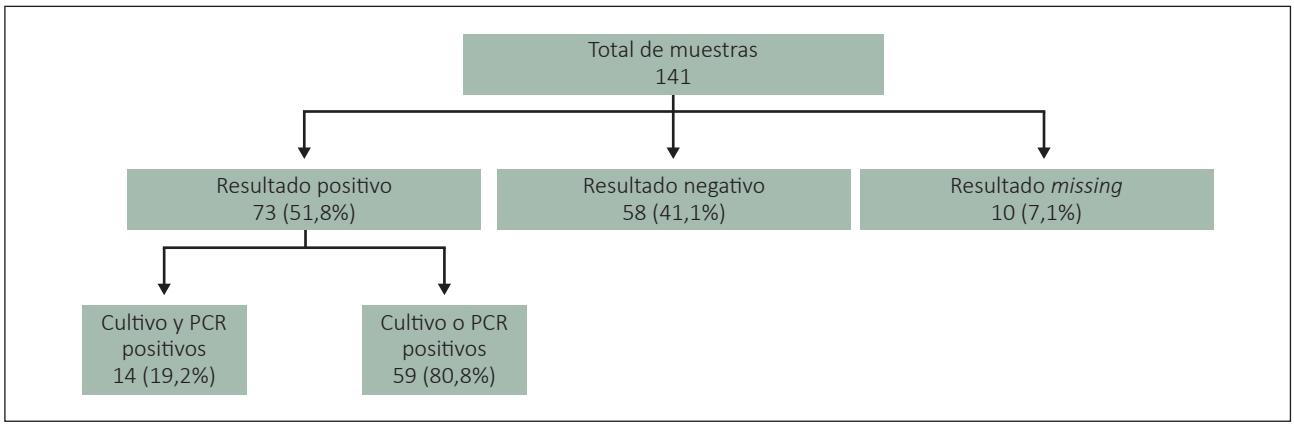

Figura 2. Diagrama de flujo de resultados de muestra de placenta.

solo el 36% de los RN cuyos resultados de placenta fueron negativos, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística.

Comparando de manera individualizada las diferencias en las comorbilidades neonatales (SDR, neumonía, hemorragia intraventricular , enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular) no se obtuvieron diferencias significativas, principalmente por la baja tasa de cada una de ellas. El SDR fue la complicación neonatal más frecuente, registrada en un 11,4% (7 casos en el grupo de resultado negativo vs. 8 en el grupo con resultado positivo).

Se valoró la relación existente entre el resultado de placenta y el resultado de la Proteína C Reactiva del RN. Encontramos que en el grupo de RN con Proteína C Reactiva ≥ 2 mg/L (31/131), un 12,1% (7/31) tuvieron un resultado de cultivo negativo y un 32,9% (24/31) un resultado positivo. De acuerdo a nuestros datos, utilizando como punto < 2 mg/L y ≥ 2 mg/L, podemos afirmar que existe relación estadísticamente significativa entre un resultado positivo de placenta y los niveles de Proteína C Reactiva ≥ 2 mg/L en el neonato; p = 0,01.

La complicación materna más prevalente fue la anemia severa en un 25,9% (34/131), siendo más frecuente en el grupo de placenta positiva (31,5%, 23/73) frente al del grupo de placentas negativas (19%, 11/58), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,154). Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos cuando se analizó la necesidad de transfusión materna (p = 1), endometritis posparto (p = 0,443) o en el desarrollo de infección de la herida quirúrgica (p = 0,254). Cuando se comparó globalmente el resultado de complicación materna frente al resultado de placenta tampoco se obtuvo significación estadística, por lo que no se puede demostrar que la positividad del resultado de placenta se relacione con complicaciones maternas a corto plazo.

Factores de riesgo maternos intraparto, tipo de parto y resultado de placenta.

El análisis de los factores de riesgo intraparto y del tipo de parto en función del resultado de placenta se muestra en la tabla II. Solo se encontró significación estadística entre el número de tactos vaginales y el resultado de placenta, con una p global de 0,013. El análisis por subgrupos obtiene significación individual en el intervalo de 0-4 y 5-10 tactos vaginales.

La relación entre el tipo de parto y el resultado positivo o negativo de la muestra de placenta no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,394).

La mediana de horas en el paritorio fue de 14,6 ± 4,9. Se obtuvo una estancia menor en las pacientes con fiebre > 39 °C y en las que presentan taquicardia fetal

Tabla II.
Factores de riesgo intraparto y resultado de placenta

Variables	Negativo (n = 58)	Positivo (n = 73)	p-valor
Inducción del parto			NS
Sí	39 (50%)	39 (50 %)	
No	19 (35,8%)	34 (64,2%)	
RPM rota al ingreso			NS
No	33 (41,2%)	47 (58,8%)	
Sí	25 (49%)	26 (51%)	
Horas totales de RPM			NS
0- l 0 h	8 (30,8%)	18 (69,2%)	
10-20 h	31 (49,2%)	32 (50,8%)	
>20 h	19 (45,2%)	23 (54,8%)	
Horas en paritorio			NS
0- 10 h	6 (35,3%)	11 (64,7%)	
10-20 h	41 (46,6%)	47 (53,4%)	
>20 h	11 (42,3%)	15 (57,7%)	
Tactos vaginales			0,013
0-4	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,028
5-10	36 (38,3%)	58 (61,7%)	0,046
> 10	0 (0%)	1 (100%)	NA
ATB materno			NS
No	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
Sí	57 (47,5%)	63 (525 %)	
Horas desde última dosis de ATB hasta parto			NS
<2h	42 (51,2 %)	40 (48,8%)	
2-4 h	10 (38,5 %)	16 (61,5%)	
>4h	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
Tiempo total con ATB materno			NS
<2h	28 (52,8%)	25 (47,2%)	
2-4 h	9 (39,1%)	14 (60,9%)	
> 4 h	19 (44,2%)	24 (55,8%)	
Monitorización interna			NS
No	34 (47, 9%)	37 (52,1%)	
Sí	22 (37,9%)	36 (62,1%)	
pH calota fetal intraparto			NS
No	47 (4 4,8%)	58 (55,2%)	
Sí	9 (37,5%)	15 (62,5%)	
Epidural			NA
No	0	0	
Sí	58 (44,3%)	73 (55,7%)	
Tipo de parto			NS
Parto Eutócico	27 (47,4%)	34 (46,6%)	
Cesárea	21 (36,8%)	21 (28,8%)	
Instrumental	9 (15,8%)	18 (24,7%)	

**NS: no significativo; NA: no aplicable; RPM: rotura prematura de membranas; ATB: antibiótico.*

intraparto, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p < 0,005). No se encontró relación entre las horas de paritorio y la presencia de leucocitosis materna (p 0,657). Para ver si esta asociación pudo ser debida a un intervencionismo mayor en estas pacientes, es decir, en pacientes con Triple I con fiebre > 39 ºC y taquicardia fetal, se analizó el tipo de parto en estas pacientes no encontrándose diferencias significativas (Tabla III).

Tabla III.
Relación entre la fiebre materna con el tiempo en el paritorio y tipo de parto

Fiebre materna	> 39 ºC (n = 42)	38-39 ºC (n = 128)	p-valor
Horas totales en el paritorio	13,07 ± 4,75	15,07 ± 4,92	0,022
Parto eutócico	24 (58,5)	57 (44,5)	NS
Cesárea	11 (26,8)	41 (32)	NS
Instrumental	6 (14,6)	30 (23,4)	NS

NS: no significativo.

Criterios diagnósticos de Triple I y morbilidad neonatal a corto plazo

Se relacionó cada criterio diagnóstico de Triple I con las principales comorbilidades neonatales.

El criterio diagnóstico más prevalente en nuestra muestra, sin considerar la fiebre materna presente en todas las pacientes, fue la leucocitosis materna (> 15.000/mm³) en un 91,8%, seguida de la taquicardia fetal (84,1%). Con respecto a los valores de leucocitos, el más prevalente fue el del intervalo 15.000-20.000/mm³.

La Tabla IV muestra las principales comorbilidades neonatales en función de los intervalos de fiebre materna. Podemos afirmar que en nuestra muestra existe, de manera estadísticamente significativa, una relación entre una fiebre > 39oC y la presencia de SDR neonatal (p = 0,002).

Cuando comparamos los intervalos de fiebre con posibles variaciones en el Apgar y el pH fetal no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, por lo que no se puede asumir que el grado de temperatura se relacione con peores resultados en el test de Apgar ni con peores valores de pH (Tabla IV).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la leucocitosis materna intraparto (leucocitos > 15.000/mm³) y el aumento de la morbilidad fetal ni con los resultados de pH (en valores absolutos y por intervalos) (Tabla V).

No se encontró relación entre la presencia de taquicardia fetal y mayor número de comorbilidades neonatales de manera estadísticamente significativa (Tabla VI).

Tampoco se encontraron diferencias con significación estadística entre peores valores de APGAR y la presencia de taquicardia fetal intraparto. El pH presenta mayor variabilidad en caso de presencia de taquicardia fetal sin alcanzar esta diferencia significación estadística.

Tabla IV.
Intervalos de fiebre materna y morbilidad neonatal

Fiebre materna	> 39 ºC (n = 42)	38-39 ºC (n = 128)	p-valor
UCIN ingreso neonatal			NS
No	42 (100%)	126 (98,4%)	
Sí	0 (0%)	2 (1,6%)	
SDR			0,002
No	32 (76-2%)	121 (94,5%)	
Sí	10 (23, 8 %)	7 (5,5%)	
Neumonía			NS
No	41 (97,6 %)	128 (100%)	
Sí	1 (2 ,4 %)	0 (0%)	
Enterocolitis necrotizante			NS
No	41 (97,6%)	128 (100%)	
Sí	1 (2,4%)	0 (0%)	
PCR neonatal > 2			NS
No	29 (69%)	103 (80,5%)	
Sí	13 (31%)	25 (19,5%)	
Hemocultivo neonatal			NS
No	42 (100%)	125 (98,4%)	
Sí	0 (0%)	2 (1,6%)	
Tener alguna morbilidad neonatal			NS
No	24 (57,1%)	95 (74,2%)	
Sí	18 (42,9%)	33 (25,8%)	
Apgar 1 min; M (p25%-p75%)	9 (8-9)	9 (8-9)	NS
Apgar 5 min; M (p25%-p75%)	9 (9-10)	10 (9-10)	NS
pH neonatal; M (p25%-p75%)	7,22 (7,19-7,29)	7,26 (7,2-7,31)	NS

NS: no significativo; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; SDR: síndrome de distrés respiratorio; PCR: proteína C reactiva; M (p25%-p75%): mediana (percentil 25-percentil 75).

DISCUSIÓN

Para algunos autores, el hallazgo de microorganismos en cultivos de placenta en un grupo seleccionado de pacientes con diagnóstico de corioamnionitis clínica, RPM y parto por debajo de las 34 semanas de gestación,

Tabla V.
Leucocitosis materna y comorbilidad neonatal

	Sí leucocitosis (n = 147)	No leucocitosis (n = 23)	p-valor
UCIN ingreso neonatal			NS
No	146 (99,3%)	23 (100%)	
Sí	1 (0,7%)	0 (0%)	
SDR			NS
No	132 (89,8%)	21 (91,3%)	
Sí	15 (10,2%)	2 (8,7%)	
Neumonía			NS
No	146 (99,3%)	23 (100%)	
Sí	1 (0,7%)	0 (0%)	
ENC			NS
No	146 (99,3%)	23 (100%)	
Sí	1 (0,7%)	0 (0%)	
PCR > 2			NS
No	113 (76,9%)	19 (82,6%)	
Sí	34 (23,1%)	4 (17,4%)	
Hemocultivo positivo			NS
No	144 (98,6 %)	23 (100%)	
Sí	2 (1,4%)	0 (0%)	
Alguna morbilidad neonatal			NS
No	102 (69,4%)	17 (73,9%)	
Sí	45 (30,6%)	6 (26,1%)	
pH fetal			
> 7,10	138 (94,5 %)	20 (90,9%)	
≤ 7,10	8 (5,5%)	2 (9,1%)	NS

NS: no significativo; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; SDR: síndrome de distrés respiratorio; ENC: enterocolitis necrotizante neonatal; PCR: proteína C reactiva.

Tabla VI
Taquicardia fetal y comorbilidad neonatal

	No TQ fetal (n = 27)	Sí TQ fetal (n = 143)	p-valor
UCIN ingreso neonatal			NS
No	26 (26,3%)	142 (99,3%)	
Sí	1 (3,7%)	1 (0,7%)	
SDR			NS
No	27 (100%)	126 (88,1%)	
Sí	0 (0)	17 (11 ,9%)	
Neumonía			NS
No	27 (100%)	142 (99,3%)	
Sí	0 (0)	1 (0,7%)	
ENC			NS
No	27 (100%)	142 (99,3%)	
Sí	0 (0)	1 (0,7%)	
PCR > 2			NS
No	21 (77,8%)	111 (77,6%)	
Sí	6 (22,2%)	32 (22,4 %)	
Hemocultivo positivo			NS
No	27 (100%)	140 (98,6%)	
Sí	0 (0)	2 (1,4%)	
Alguna morbilidad neonatal			NS
No	21 (77,8%)	98 (68,5%)	
Sí	6 (22,2%)	45 (31,5%)	

NS: no significativo; TQ: taquicardia; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; SDR: síndrome de distrés respiratorio; ENC: enterocolitis necrotizante neonatal; PCR: proteína C reactiva.

se relaciona con un mayor riesgo de morbilidad neonatal a corto plazo (14).

En este sentido, decidimos examinar si el resultado de los cultivos de placenta obtenidas después del parto en pacientes con diagnóstico de sospecha de Triple I influían en los resultados neonatales y maternos a corto plazo en gestantes de más de 35semanas. Tras la selección de nuestra muestra obtuvimos una incidencia de corioamnionitis de un 6,04%, lo que parece acorde con la bibliografía revisada (1, 7, 10,16,17).

El germen aislado con mayor frecuencia mediante el cultivo de placenta fue *E.coli* (21,5%). Estos datos están de acuerdo con otras series publicadas . En el estudio de Fouks et al (14), de 61 muestras de cultivo estudiadas, el 40,9% fueron cultivos positivos y el 59,1% fueron negativos e identifica a *E.coli*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus viridans* como los gérmenes más frecuentes.

Romero y cols. (18) estudia 46 pacientes con diagnóstico de corioamnionitis a término e identifica mediante cultivo de LA un 46% de microorganismos (21/46) siendo *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y S*treptococcus agalactiae* los microrganismos más frecuentemente identificados en el cultivo de líquido amniótico.

Dado que la determinación de la PCR en placenta podría modificar nuestro conocimiento sobre la frecuencia y clase de microorganismos que están involucrados en las infecciones intrauterinas y que no crecen en medios de cultivo convencional, decidimos incorporarla a nuestro protocolo de estudio. El resultado microbiológico de las 126 muestras de placenta analizadas mediante PCR guar-

da relación con otras series publicadas. Tita AT y cols. (18) identifican como gérmenes más frecuentes *Ureaplasma spp* y *Mycoplasma hominis*. Romero y cols. (18) identifica mediante técnica molecular de líquido amniótico un 59% (27/42) de microorganismos, siendo los más frecuentes *Gardenerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Lactobacillus spp*. En este último estudio, cuando se consideró como "resultado positivo" la combinación de ambas técnicas, los microrganismos fueron identificados en un 61% (28/46) de las pacientes (18). En nuestro estudio, la combinación de ambas pruebas nos permitió ampliar la identificación de microorganismos que podían estar involucrados en la infección uterina. Sin embargo, algunos autores publican que los resultados conseguidos por estos métodos moleculares en muestra de placenta no son adecuados porque hay evidencias que señalan que algunas sustancias presentes en el corion impiden la detección del ADN bacteriano mediante PCR (7).

El análisis de nuestros resultados mostró una tasa de sepsis neonatal precoz de un 1,16%. Esta baja tasa de sepsis en RN expuestos a madres con corioamnionitis se describe también en otras series publicadas por otros autores. Así la SEIMC (7) publica una tasa de sepsis neonatal de un 6% en recién nacidos a término. Por tanto, aunque la corioamnionitis es un factor de riesgo previamente identificado para el desarrollo de sepsis neonatal precoz, la tasa de sepsis neonatal ha disminuido drásticamente desde la introducción de la profilaxis antibiótica materna intraparto (19)

Además, de todos los hemocultivos realizados a los recién nacidos, solo 2 resultaron positivos. El bajo número de hemocultivos positivos en pacientes con "cultivo positivo" pueda explicarse por el hecho de que el rendimiento del cultivo de tejido placentario puede ser mayor que el obtenido de fluidos corporales, ya que puede servir como un mejor inóculo para bacterias (14).

La media de días de estancia de los RN en la Unidad de Cuidados Medios fue de 4 días. Un total de 63 RN (37%) pudieron ser dados de alta a las 24-48 horas tras el parto sin necesidad de prolongar su estancia hospitalaria para iniciar tratamiento antibiótico empírico, con la consiguiente reducción del coste por día de ingreso. El resto de los 107 RN (62,9%) permanecieron ingresados más allá de las 48 horas. Al comparar los días de estancia en Cuidados Medios entre los RN que tuvieron resultado positivo y negativo obtuvimos un valor que se acercó a la significación estadística, con una desviación típica superior entre los positivos. No podemos descartar que con mayor tamaño muestral quizá se consiguiera dicha significación. Con la instauración del protocolo solo 58 RN (44,3%) recibieron antibioterapia. Esto supone que 73 RN (55,6%) de madres diagnosticadas de Triple I se ahorraron tratamiento innecesario.

Cuando comparamos la prescripción de antibióticos al RN, se objetiva que se administró a un 50,7% del grupo de resultado positivo frente a un 36,2% del grupo negativo, sin encontrar significación estadística, concluyendo que el cultivo de placenta positiva no fue un factor determinante en la prescripción de antibióticos. Otros autores (14) concluyen que los RN del grupo de cultivos positivos de placenta requirieron una duración significativamente mayor de tratamiento con antibióticos que el grupo con resultado negativo (8,8 frente a 3,3 días $p < 0,001$), con más actualizaciones de tratamiento debido a cultivos maternos positivos y respuesta insuficiente al tratamiento empírico (64,5 vs. 16,6% $p < 0,0001$).

Cuando analizamos la relación entre un resultado positivo de placenta y la morbilidad neonatal a corto plazo, no encontramos significación estadística en relación al pH de arteria umbilical o al test de Apgar. En nuestro estudio, solamente encontramos 2 RN con Test de Apgar < 7, teniendo en ambos casos un cultivo de placenta positivo. Cuando analizamos de manera individualizada las diferencias en las comorbilidades neonatales tampoco se obtuvieron diferencias significativas, debido principalmente a la baja tasa de cada una de ellas en esta edad gestacional.

En el estudio de Fouks y cols. (14) los cultivos placentarios positivos se asociaron con un peor resultado neonatal y un riesgo significativamente mayor de infección neonatal (sepsis, bacteriemia o meningitis). Además, un 34% de los RN en el grupo de cultivo positivo presentaron una puntuación en el Test de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, frente a un 11% en el grupo de los cultivos negativos. Es importante a este respecto que los RN de este estudio son pretérminos de menos de 34 semanas donde la probabilidad de complicaciones es muy superior a la que pudiéramos encontrar en los RN de nuestro trabajo, todos mayores de 35 semanas de gestación.

En relación a la Proteína C Reactiva neonatal y el resultado de placenta, sí se demostró que existía una relación estadísticamente significativa entre la positividad de placenta y tener neonatos con niveles ≥ 2 mg/l, lo que posibilita la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica que conlleve a complicaciones a corto plazo (7,14).

Sin embargo, algunos autores reconocen que estas pruebas tienen un valor predictivo positivo pobre y se pueden observar valores anormales en RN asintomáticos y potencialmente no infectados (20,21).

En relación a la morbilidad materna a corto plazo, la bibliografía actual relaciona el diagnóstico clínico de corioamnionitis con algunas complicaciones maternas como la endometritis o la hemorragia postparto (9,13,22) pero no se conoce la relación entre el diagnóstico microbiológico y estas complicaciones. En nuestro estudio, hubo más complicaciones maternas en el grupo con placenta positiva, frente al en el grupo de placenta negativa, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por tanto, tampoco podemos afirmar que la positividad de cultivo de placenta se relacione con complicaciones puerperales.

El análisis de la relación entre los factores de riesgo maternos intraparto y el resultado de placenta tampoco encontró significación estadística en ninguna de las variables salvo en el número de tactos y el resultado positivo. Teniendo en cuenta que el número de tactos vaginales es un factor de riesgo para la infección intraamniótica a término y dada la significación estadística con el resultado positivo de placenta, nuestro propósito deberá ser limitar el número de tactos vaginales en la gestante a fin de reducir la tasa de infección intraamniótica.

Por último, nos pareció interesante analizar los parámetros maternos y fetales asociados al diagnóstico de Sospecha de Triple I como posibles predictores de gravedad de la infección neonatal, encontrando solo significación estadística entre una fiebre > 39 ºC y la presencia de SDR neonatal. Sin embargo, la taquicardia fetal o la leucocitosis no mostró asociación significativa con un aumento de morbilidad. Estos resultados guardan relación con los hallados en el estudio de Jan AI y cols. (17).

A este respecto, es importante recordar que el Colegio Americano de Obstetras Ginecólogos (ACOG) en su documento de infección intraamniótica de 2017(5) propone, a diferencia de los citados criterios de la NICHD (4), la inclusión de las gestantes con temperatura ≥39 ºC entre las sospechas de infección amniótica, incluso en ausencia de otros criterios diagnósticos, por la alta probabilidad de que temperaturas elevadas se relacionen con eventos infecciosos y no otras causas de elevación de temperatura materna como uso de epidural o la deshidratación.

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos que se trata de un estudio retrospectivo con una muestra pequeña de gestantes y de sus RN lo que limita nuestras conclusiones. Además, la afectación neonatal por encima de la semana 35 es poco prevalente en general, lo que dificulta encontrar diferencias significativas.

Otra de nuestras limitaciones se relaciona con la posibilidad de que, aunque todas las muestras fueron recogidas con las adecuadas medidas de asepsia, en los casos de parto vaginal pudieran aislarse microorganismos colonizadores vaginales y no verdaderos patógenos.

Se precisan de estudios futuros que incluyan un mayor tamaño muestral para conseguir aumentar la calidad y reproducibilidad de nuestros resultados.

CONCLUSIONES

El cultivo de placenta en gestantes de más de 35 semanas con diagnóstico de Sospecha de Triple I no es un predictor esencial de la morbilidad neonatal a corto plazo.

Un “resultado positivo” de placenta constituye una herramienta útil que puede ayudar una mejor orientación para el tratamiento antibiótico de los RN. Un “resultado negativo” favorece la conducta expectante y evita el uso abusivo de la antibioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tita AT. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis Triple I) [Internet]. Walthman (MA): UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/intra-amniotic-infection-clinical-chorioamnionitis-or-triple-I.
2. Castillo Salinas F. Protocolo de sepsis neonatal precoz [Internet]. Barcelona: Hospital Universitario Vall d’ Hebron; 2019. Disponible en: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/2019-02-SNIP20.pdf.
3. Diagnóstico de la Corioamnionitis. Prog Obstet Ginecol 2005;48:316-7.
4. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: Summary of a workshop. Obstet Gynecol 2016;127:426.
5. Heine RP, Puopolo KM, Beigi R, Silverman NS, El-Sayed YY. Committee Opinion No. 712: Intrapartum management of intraamniotic infection. Obstet Gynecol 2017;130:e95.
6. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. Pediatr Neonatol 2018;59:231-7.
7. Delgado S, García-Garrote F, Padilla B, Rodríguez Gómez JM, Romero B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio. Procedimientos en Microbiología Clínica [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2015. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/procedimientomicrobiologia54.pdf.
8. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010;37:339-54.
9. Rincón Ricote MI, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca Teres F, González González A. Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Rev Chil Obstet Ginecol 2010;75:172-8.
10. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol 2015;213:S29-52.
11. Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, Laughon MM, Thorp JM, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. J Perinatol 2019;39:673.
12. Doyle RM, Harris K, Kamiza S, Harjunmaa U, Ashorn U, Nkhoma M, et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. PLoS One 2017;12:e0180167.
13. Ángeles M, Cobo T, Migliorelli F, López M, Hernández S, Jaramillo JJ, Gratacós E, Palacio M. Evaluación del efecto de un estabilizador del microbioma vaginal sobre los resultados maternos y neonatales en mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino. Prog Obstet Ginecol 2017;60:542-548.
14. Fouks Y, Many A, Orbach R, Shapira U, Anit S, Grisaru-Soen G, et al. Is there a role for placental cultures in cases of clinical chorioamnionitis complicating preterm premature rupture of membranes? Am J Perinatol 2017;34:867-73.
15. R Core Team (2019). R: A language and environment for statiscal computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: https://www.R-project.org.
16. Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H, Chaiworapongsa T, Kim YM, Mazor M, et al. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. Am J Obstet Gynecol 2006;195:394.e1-24.
17. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and management of asymptomatic infants ≥ 35 weeks without empiric antibiotics. Pediatrics 2017;140.
18. Romero R, Gomez-López N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion-a molecular microbiological study. J Perinatal Med 2019;47:915-31.
19. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. Pediatrics 2014;133:992-8.
20. Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk RJ, Robinson JL. Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99: F76-9.

21. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. J Perinat Med 2012;102:25-36.

22. Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1985;66:59-62.