



Diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal de etiología infecciosa

Autores: Luis Alberto Rodríguez Rodríguez,¹ Tania María Rodríguez Meizoso,² Denis Fernández Sánchez.³

¹Especialista de 2^{do} grado en Ginecobstetricia. Profesor Auxiliar. Máster en atención integral a la mujer. Policlínico Docente Norte de Ciego de Ávila, Cuba.

²⁻³Estudiantes de Segundo Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad Dr. José Assef Yara, Ciego de Ávila, Cuba.

Resumen

Introducción: Se conoce como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal a la activación del sistema inmune del feto por inflamación intraamniótica, dando como resultado una afectación multiorgánica, asociada a mayor riesgo de parto pretérmino y a una tasa de morbimortalidad perinatal más alta. **Objetivo:** Describir los métodos utilizados en el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal de etiología infecciosa. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de tipo descriptiva en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos Medline Complete y Medline, Scielo regional y Scielo Cuba. Se utilizaron 25 bibliografías, de las cuales más del 70% corresponden a los últimos 5 años. **Desarrollo:** Se abordaron las posibles vías de acceso de microorganismos a la cavidad amniótica y su capacidad de provocar una infección. Se describió, además, el mecanismo de la Respuesta Inflamatoria Fetal, así como los principales métodos diagnósticos que se emplean para su detección prenatal. **Conclusiones:** El diagnóstico prenatal del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal, es de suma importancia, pues de esa forma, se podría determinar el mejor momento para la terminación de la gestación y prevenir las secuelas perinatales a corto y largo plazo.

Palabras Clave: SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL/ANTECEDENTES; SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL/ETIOLOGÍA; SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL/PATOGENIA; SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL/DIAGNÓSTICO.



Introducción

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

En cambio, el feto se encuentra en un entorno aislado donde interactúan un grupo de elementos defensivos del medio interno, en condiciones normales no tienen por qué existir microorganismos dentro de las membranas ovulares o relacionados con estas; de igual manera, el líquido amniótico es considerado estéril, según el criterio de Prevedourakis. Es por ello que se califica como patológica, cuando hay presencia de cualquier microbio en dicho líquido. ⁽¹⁾

La inflamación intraamniótica (IIA) juega un papel importante en la fisiopatología del parto pretérmino, se debe a la presencia de microorganismos o en respuestas a "señales de peligro" liberadas por estrés, lesión o muerte celular (inflamación estéril), activándose el sistema inmune innato fetal dando como resultado afectación multiorgánica, a lo que se conoce como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF), descrita por Romero en 1997. ⁽²⁾

El SRIF se presenta en el 20 al 70% de los fetos con infección intraamniótica. La IIA se presenta en el 40% de los nacimientos entre las 24 y 27 semanas, 30% entre las 28 y 32 semanas, 20% entre las 30 y 36 semanas, y 10% en embarazos mayores de 37 semanas. Se relaciona con el 40% de las amenazas de parto pretérmino y el 70% de las rupturas prematuras de membranas, la cual representa el 6% de los nacimientos en Europa y el 10% en América. ^(3,4)

La mayor parte de las muertes perinatales y neonatales están asociadas a problemas durante la gestación, el parto y periodo pos-parto. En el mundo mueren cerca de 2,7 millones de recién nacidos. Las mayores tasas de mortalidad se dan en las regiones del Este del Mediterráneo con 27,7 por cada 1 000 nacidos vivos, África Subsahariana con 27,2, y Asia Central y Meridional con 22,6. La mayoría se deben a partos prematuros con un 29%. En Cuba, según datos del año 2019, se reportaron 1 348 defunciones



perinatales para una tasa de 12,2 por cada mil, lo que constituye un importante problema de salud y reto para nuestro país. ^(5,6)

La mayoría de los casos de SRIF, tienen un parto a las 48 horas de realizado el diagnóstico y presentan un aumento en la morbi-mortalidad perinatal, neonatal y a largo plazo. Se manifiesta por depresión al nacer, distrés respiratorio, sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, encefalopatía neonatal, fallo multiorgánico, y daños severos que pueden conducir a la muerte ⁽⁷⁾. De ahí estriba la importancia de un diagnóstico temprano del SRIF, por lo que se plantea el siguiente problema científico: Ineficiencia en el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal de etiología infecciosa.

Objetivo: Describir los métodos utilizados en el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal de etiología infecciosa.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica, de tipo descriptiva, en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos Medline Complete y Medline, Scielo regional y Scielo Cuba, utilizando los descriptores: Síndrome de Respuesta Inflamatoria, inflamación intraamniótica y diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. Esta fue realizada durante los meses de agosto, septiembre y octubre del 2021 con el objetivo de describir los métodos utilizados en el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal de etiología infecciosa.

Criterios de selección

Todos los estudios primarios o revisiones bibliográficas sobre el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal fueron considerados. No hubo restricciones de fecha, idioma o país de origen. Los artículos considerados como referentes en el tema se incluyeron independientemente de su fecha de publicación. Se revisaron 39 artículos científicos, de los cuales se seleccionaron 25 que se ajustaban al objetivo de la investigación, más del 70% corresponde a los últimos 5 años.

La información fue resumida utilizando el paquete de programas Microsoft Office, versión 2019.



Desarrollo

Durante muchos años, los científicos creían que el ambiente intrauterino estaba ausente de microorganismos, es decir, era un ambiente estéril. No fue hasta la esta última década que se comprobó que la colonización de la microbiota intestinal comienza en el útero y se encontraron además, la presencia de microorganismos en el tejido placentario, sangre del cordón umbilical, membranas fetales, líquido amniótico y meconio mediante el empleo de técnicas más analíticas y sensibles con las que antes no se contaba. El resultado de algunos estudios ha permitido llegar a la hipótesis de que la decidua, el corion y el amnios constituyen un sistema de defensa innata altamente activo, que normalmente protege al feto de patógenos, pero tal vez no de organismos comensales benignos y de baja virulencia, que son los encontrados con mayor frecuencia asociados a la IIA. ⁽²⁾

Las posibles vías de por las cuales los microorganismos pueden acceder a la cavidad amniótica son: ascendente, cuyos microorganismos aislados en el líquido amniótico son similares a los del tracto genital; hematógena, donde las bacterias implicadas en la infección periodontal se han encontrado en el líquido amniótico, sugiriendo que la vía hematógena con diseminación transplacentaria también puede ocurrir; iatrógena, que consiste en la introducción accidental secundaria a un procedimiento invasivo como biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis, cordocentesis o fetoscopia; y siembra por flujo retrógrado de la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, sin embargo, la evidencia que apoya esta vía es limitada. ⁽²⁾

La vía más frecuente de infección es la ascendente, cuya primera etapa implica el cambio y reemplazo de la flora vaginal normal del cérvix y la vagina por organismos patológicos. De forma subsecuente, ocurre la invasión y proliferación en la decidua de organismos patológicos, seguido del desarrollo de corioamnionitis o vasculitis. Finalmente, las bacterias o subproductos bacterianos pueden ganar acceso al feto directamente desde el líquido amniótico, donde son detectadas en asociación con los marcadores de inflamación. ^(8,9)

Dichas bacterias liberan un grupo de toxinas, según su ciclo biológico, que estimulan los monocitos y macrófagos en la producción de citoquinas como las interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 e IL-8), y factor de necrosis tumoral por el amnios, el corion y decidua. También se señala la participación del factor de actividad plaquetaria (FAP), en relación



con la infección intraamniótica, también activados por macrófagos. Esto constituye la base del diagnóstico. ⁽¹⁾

Cabe destacar, que el sistema hematopoyético, las glándulas suprarrenales, el corazón, el cerebro, los pulmones y la piel han sido descritos como los órganos blancos. El feto puede progresar a disfunción orgánica múltiple, shock séptico e incluso a la muerte si no ocurre el nacimiento en forma oportuna. Es por ello, que su diagnóstico temprano resulta imprescindible para lograr la posible supervivencia del neonato. ⁽¹⁾

El estudio histopatológico de la placenta es siempre posterior al nacimiento y, por lo tanto, no puede ser usado para el diagnóstico prenatal. Es por ello, que las concentraciones en el líquido amniótico de citoquinas, metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) y otros productos liberados durante el curso de la inflamación se han estudiado para determinar si tienen valor diagnóstico y pronóstico en casos de sospecha de IIA. ⁽¹⁰⁾

El diagnóstico prenatal se divide en métodos invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos son procedimientos quirúrgicos que irrumpen en el interior de la madre y penetran en el espacio en el que se encuentra el feto o los tejidos a su alrededor, como son la placenta, el útero y el cordón umbilical, con el fin de extraer diferentes tipos de material según el análisis requerido. Los métodos no invasivos, por su parte, no causan daño al tejido materno ni alteran las condiciones normales del feto. ⁽¹¹⁾

El método no invasivo empleado en la detección de una infección intraamniótica que podría desencadenar una respuesta inflamatoria en el feto es la ultrasonografía. Uno de los indicadores de esta afección en la ultrasonografía es el acortamiento cervical, pues se ha documentado infección intraamniótica en el 50% de las pacientes con cérvix menor de 25 mm de longitud, antes de las 24 semanas de gestación. También se ha documentado infección intraamniótica en el 80% de las pacientes con insuficiencia cervical. ^(12,13)

Se ha demostrado, que un cérvix menor de 15 mm confiere un riesgo relativo de 3,6 con una sensibilidad del 72%, y una especificidad del 83%. El acortamiento de la longitud cervical se comporta como un factor de riesgo independiente para parto pretérmino y resultado perinatal adverso. ⁽¹²⁾



Otro indicador, es la presencia de "sludge", que se define como la presencia de material particulado ecogénico contenido en la bolsa amniótica visualizado al realizar la cervicometría, compuesto por células, bacterias y coágulos. La importancia de su hallazgo se ha asociado con la presencia de infección intraamniótica hasta en el 33,3% de las pacientes. ^(12,14)

Estudios refieren la presencia de este indicador en el 58,3% de las pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas intactas y con cervicometría menor o igual a 15 mm, Se asocia también con parto pretérmino menor de 35 semanas del 62,2%; con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino del 39,4%, con corioamnionitis clínica del 15,2%, con corioamnionitis histológica del 61,5%, y con funisitis del 32,3%. Por otra parte, la presencia de lodo se asocia a IIA en presencia o no de microorganismos. ^(12,14)

La involución del timo fetal es otro signo de infección intraamniótica. Dicha glándula es sumamente importante para la maduración del sistema inmune fetal. Normalmente involuciona con la edad, sin embargo, estudios han demostrado 100% de funisitis en pacientes con un diámetro del timo por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. Además, se ha demostrado, que la involución del timo tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 75% para identificar el SRIF.

También, se ha documentado aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos, mediastínicos posteriores y en el bazo en respuesta a la lesión en los órganos fetales cuando hay presencia de infección microbiana. ⁽²⁾

Por otra parte, durante la instauración del SRIF, hay compromiso del flujo sanguíneo renal del feto que lleva a la disminución de la producción de orina fetal y, por consiguiente, a la disminución del índice de líquido amniótico. Por lo anterior, se considera que el oligohidramnios es un marcador de infección fetal y se ha estudiado su relación con infección intraamniótica. ⁽¹⁵⁾

Existen investigaciones a favor y en contra de la utilidad del Perfil Biofísico Fetal (PBF) en la predicción de infección perinatal. Lo que queda claro hasta la fecha es que el PBF en fetos pretérminos permite descartar de manera fiable la ausencia de infección, pero solo en las 24 horas posteriores al test y previas al parto, y que la presencia de movimientos respiratorios fetales predice la ausencia de infección en fetos con ruptura



prematura de membrana, pero su ausencia no se correlaciona fiablemente con la presencia de infección intraamniótica. ⁽¹⁶⁾

Estudios han evaluado el Doppler de arteria umbilical como otro medio diagnóstico en embarazos con ruptura prematura de membrana entre 24 y 34 semanas de gestación, y encontraron que no había diferencia en la relación sístole-diástole en los grupos con o sin invasión microbiana de la cavidad amniótica. Sin embargo, encontraron una relación sístole-diástole de la arteria umbilical más alta en aquellos fetos con resultado perinatal adverso. ⁽¹⁷⁾

Como resultados del estudio, obtuvieron que en embarazadas con relación sístole-diástole de la arteria umbilical de percentil mayor de 41 tuvieron un significativo más alto riesgo de resultado adverso que fetos con percentil menor de 41, con sensibilidad de 85%, tasa de falso positivo de 56%, especificidad de 74% y falso negativo de 5%. ⁽¹⁷⁾

Por otra parte, en el doppler tisular a color, se mide la deformación miocárdica (strain), que significa cambio de longitud de un segmento miocárdico desde su longitud inicial, y tasa de deformación (strain rate), que es el cambio en el strain en función del tiempo, lo que permite la evaluación directa del movimiento miocárdico. Se cree que la existencia de inversión y picos sistólicos positivos, se relaciona con un aumento de la relajación ventricular asociada con la invasión microbiana de la cavidad amniótica, lo cual provoca movimientos paradójicos del miocardio, con expansión longitudinal en la sístole. ⁽²⁾

El índice de rendimiento miocárdico o índice Tei permite hacer una estimación global tanto de la función sistólica como diastólica ventricular. Está basado en la relación del trabajo eyectivo y no eyectivo del corazón. Se define como la relación entre la suma del tiempo de relajación isovolumétrica y contracción isovolumétrica, dividido por el tiempo eyectivo ($TRIV + TCIV / TE$). ⁽¹⁸⁾

Este índice es usado para evaluar la disfunción ventricular en fetos con restricción de crecimiento e infección. Estudios describen un aumento de la compliance del ventrículo izquierdo en fetos con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino e infección intraamniótica. ⁽¹⁹⁾

En el año 2010 se encontró que este índice es una buena herramienta para evaluar la función cardiaca en fetos afectados con SRIF en el contexto de la ruptura prematura de



membranas ovulares pretérmino, cuyo índice de Tei fue mayor comparado con aquellos sin ruptura prematura de membranas. ⁽¹⁹⁾

Los métodos invasivos utilizados para el diagnóstico del SRIF de etiología infecciosa son cordocentesis y amniocentesis. El término cordocentesis se refiere a la punción del cordón umbilical (vena umbilical). Se emplea para determinar las IL-6 en concentraciones mayores de 10 pg/mL, y recientemente se ha utilizado también, en la determinación de niveles elevados de proteína C reactiva en el feto. Las IL-6 por encima de 2 600 pg/mL identifica el 100% de los casos^(1,19,20). Es por ello que es considerado por múltiples autores como el estándar de oro predictor de inflamación e infección.

Las MMP se han implicado en los mecanismos del parto, de la ruptura de membranas y de la infección intrauterina. La collagenasa de neutrófilos o MMP-8 es un marcador sensible de la inflamación en fluidos corporales. Con un punto de corte de concentración de MMP-8 mayor a 30 ng/mL se obtiene una sensibilidad de 66%, especificidad de 61%, valor predictivo positivo de 62% y valor predictivo negativo de 75% para el diagnóstico de infección intraamniótica, y tuvo mayor desempeño que la concentración de IL-6 para predecir duración del embarazo y resultados neonatales adversos en pacientes con ruptura prematura de membrana pretérmino. Es por ello, que la concentración de MMP-8, es un fuerte predictor de parto pretérmino en 48 horas. ⁽²²⁾

Teniendo en cuenta la alta correlación entre infección e inflamación de la cavidad amniótica y los hallazgos de microorganismos en el líquido amniótico, resulta adecuado el diagnóstico mediante un cultivo positivo del líquido amniótico, esto se logra mediante el procedimiento invasivo: amniocentesis. La cual consiste en la extracción de una pequeña muestra del líquido amniótico que rodea al feto para su análisis. ^(3,23)

Los criterios clínicos que justifican una amniocentesis para descartar infección intraamniótica son: falla de respuesta a la primera línea de tocolisis, fiebre, cervicometría menor a 15 mm, presencia de "sludge", trabajo de parto prematuro con dilatación cervical mayor a 4 cm y presencia de dispositivo intrauterino o cerclaje. ^(3, 23)

Una vez analizado el líquido amniótico se pueden obtener datos directos e indirectos acerca de la presencia de infección intraamniótica. Dichos datos directos serían: la positividad de test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cultivo microbiológico positivo del líquido amniótico o la visualización de gérmenes en la tinción de Gram. La positividad de estos test supone la presencia de gérmenes en el líquido amniótico. ⁽²³⁾



En los últimos años el desarrollo de técnicas para detectar material genético bacteriano mediante la técnica de PCR ha supuesto un gran avance, aumentando las tasas de detección, puesto que no se necesitan grandes cantidades de gérmenes y no está falseado por la introducción de antibiótico antes de realizar la prueba. ⁽²³⁾

En cuanto a los datos indirectos pasarían por la identificación de unos niveles de glucosa menores a 14 mg/dL en líquido amniótico, fruto del consumo por parte de los gérmenes; una concentración de leucocitos mayor a 50 células por milímetro cúbico como expresión de la inflamación tras la infección intraamniótica y lipoproteína de baja densidad (LDH) menor a 400 U/L. ⁽²³⁾

La amniocentesis tiene el potencial de detectar la infección subclínica antes de que se desencadene la cascada de fenómenos inflamatorios que están asociados con mayores complicaciones fetales, neonatales y maternas. Sin embargo, no deja de ser una prueba invasiva, que, aunque posee tasas de complicaciones bajas, se ha asociado con ruptura prematura de membrana, parto pretérmino y hemorragia feto-materna entre otras. ^(23,24,25)

Además, el hecho de diagnosticar mediante amniocentesis y potencialmente tratar esta infección intraamniótica, no ha demostrado reducir las tasas de prematuridad ni mejorar los resultados perinatales. Por todo ello el uso sistemático de amniocentesis diagnóstica en pacientes con sospecha de infección intraamniótica es controvertido y se restringe en la mayoría de los centros a fines de investigación.

Conclusiones

La introducción del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal ha permitido esclarecer la interrelación entre infección intraútero y complicaciones fetales. El método diagnóstico no invasivo que se emplea para determinar marcadores de infección intraamniótica y de infección fetal en útero es la ultrasonografía. Estos marcadores son el acortamiento del cérvix, la presencia de "sludge", la involución del timo, el oligohidramnios, la ausencia de movimientos fetales y la disfunción miocárdica. Dentro de los medios diagnósticos invasivos que se emplean para su detección prenatal se pueden citar la cordocentesis y amniocentesis, en el que se debe tener sumo cuidado, pues pondría en riesgo la vida del feto. El diagnóstico prenatal del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal, es de suma importancia, pues de esa forma, se podría determinar el mejor momento para la



terminación de la gestación y prevenir las secuelas y resultados perinatales a corto y largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Nápoles Méndez D. Consideraciones sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. MEDISAN [Internet]. 2012 [Citado 21 Ago 2021]; 16(11): 1761-1773. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001100015
2. Muro Barragán S. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Rev Latin Perinat [Internet]. 2018 [Citado 22 Ago 2021]; 22(1): 1-13. Disponible en: http://www.revperinatologia.com/images/1_sind_resp_inflm_Dr._Sergio_Muro.pdf
3. Carvajal Cabrera JA, Ralph Troncoso CA. Manual de Obstetricia y Ginecología. Octava Edición. Santiago de Chile: PUCC; 2017.
4. Acosta Espín PE. Índice plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital General Docente de Calderón - Quito entre el periodo enero 2017 a diciembre 2017. Disertación previa a la obtención del título de especialista en ginecología y obstetricia. Quito, 2018 [Citado 25 Ago 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/15383?show=full>
5. Blasco Navarro M, Cruz Cobas M, Cogle Duvergel Y, Navarro Toedera M. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. MEDISAN [Internet]. 2018 [Citado 26 Sep 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700578
6. Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de salud. La Habana: MINSAP; 2019.
7. Armas López M, Fernández Falcón L, Elías Armas KS, Lobaina Raymond G, García Rivera N. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y morbilidad neonatal. Rev Inf Cient [Internet]. 2017 [Citado 22 Ago 2021]; 96(1):138-148. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/39/85>



8. Arreaza Graterol M, Rojas Barrera JD, Molina Giraldo S. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (FIRS): Adaptación Cardiovascular. Rev Col Obst y Gin [Internet]. 2011 [Citado 25 Ago 2021]; 62(1): 71-81. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v62n1/v62n1a09.pdf>
9. Couto Núñez D, Nápoles Méndez D, García Gual Y, Maceo Perdomo. Corioamnitis y parto pretérmino: resultados perinatales en un trienio. MEDISAN [Internet]. 2016 [Citado 25 Ago 2021]; 20(12):6041. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/26428501/>
10. Chong Jai K, Romero R, Chaemsaitong P, Noppadol C, Bo Hyun Y, Yeon Mee K. Corioamnionitis y funisitis agudas: definición, características e importancia clínica. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2015 [Citado 25 Ago 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/26428501/>
11. Tangarife Castaño V, Castro Álvarez JF, Maldonado Estrada JG. Nuevas perspectivas en diagnóstico prenatal. Med Lab [Internet]. 2010 [Citado 3 Sep 2021]; 16(11): 561-570. Disponible en:
12. Molina Giraldo S, Bermúdez Roa J, Acuña Osorio E, Franco Hernández A, Rojas Arias. Marcadores ecográficos de corioamnionitis e infección fetal in útero. Revisión de la literatura. Rev Col Obs y Gin [Internet]. 2012 [Citado 3 Sep 2021]; 63(4): 356-367. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v63n4/v63n4a07.pdf>
13. Illanes SL, Petrosi EA, González MI. Diagnóstico prenatal no invasivo. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2014 [Citado 5 Sep 2021]; 25(6): 887-893. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/6%20Nov/07-illanes.pdf
14. Yoneda M, Yoneda S, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T. El sludge refleja la inflamación intraamniótica con o sin microorganismo. Am J Reprod Immunol [Internet]. 2018 [Citado 3 Sep 2021]; 79(2):1-8. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/29280532/>



15. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weindtraub AY, Tirosh D. Abordaje ecográfico para el diagnóstico del síndrome de respuesta inflamatoria fetal: ¿una herramienta para fetos en riesgo? Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 [Citado 10 Sep 2021]; 215(1): 9-20. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/26821337/>
16. Bajo Arenas JM. Ultrasonografía Obstétrica. Madrid: MARBAN, 2017.
17. Barrios Rentería Y, Roig Álvarez T, Ortúzar Chirino A, Parrales Suárez VT. Resultados neonatales según modificaciones de la flujometría Doppler de la arteria umbilical. Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2018 [Citado 10 Sep 2021]; 44(1): 1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100010
18. Fernández Fernández L, Lahuerta Martínez I, Filmore Crrasco U. Utilidad del índice Tei en el mundo real. RETIC [Internet]. 2016 [Citado 15 Sep 2021]; 6(1): 53-56. Disponible en: http://video.grupocto.com/videosEspecialidades/Revista_ecocardiografia/SEP_2017_N_6/RETIC_n_06_TR_01.pdf
19. Acosta Espín PE. Índice plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital General Docente de Calderón - Quito entre el periodo enero 2017 a diciembre 2017. Disertación previa a la obtención del título de especialista en ginecología y obstetricia. Quito, 2018 [Citado 15 Sep 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/15383?show=full>
20. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z. Pautas de práctica de ISUOG: procedimientos invasivos para el diagnóstico prenatal. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2016 [Citado 21 Sep 2021]; 48(2):256-268. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/27485589/>



21. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martínez Varea A, Dong Z, Hyun Yoon B. Una prueba de punto de atención para la interleucina-6 en el líquido amniótico en la rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto: un paso hacia el tratamiento temprano de la inflamación / infección intraamniótica aguda. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2016[Citado 21 Sep 2021]; 29(3): 360-367. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/25758620/>
22. Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim JC, Berman S, Gómez R. Valor de las concentraciones de colagenasa de neutrófilos en líquido amniótico en la rotura prematura de membranas. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2001[Citado 25 Sep 2021]; 185(5): 1143 - 1148. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/11717648/>
23. Revello Alvarez R. Predicción del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal a partir del uso combinado de marcadores bioquímicos [Tesis]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [Citado 28 Sep 2021]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/681316>
24. Vázquez Martínez YE, Lemus Valdés MT. Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007-2016). Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2019 [Citado 1 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revcubobsqin/coq-2019/coq194b.pdf>
25. Molina Giraldo S, María Gaviria A, Beltrán Acosta S, Castro CA, Rojas Arias JL, Alfonso Arias D. Consecuencias y complicaciones de la amniocentesis. Experiencia de dos centros latinoamericanos de medicina materno fetal. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2018 [Citado 1 Oct 2021];86(4):239-246. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v86n4/0300-9041-gom-86-04-239.pdf>