



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i8.7817>

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: fisiopatología, desenlaces y estudio ecográfico prenatal

Fetal inflammatory response syndrome: Pathophysiology, outcomes, and prenatal ultrasound study.

Saulo Molina-Giraldo,^{1,2,3} Rocío Viviana Franco Torres,² Natalia Torres-Valencia^{1,2}

Resumen

OBJETIVO: Ofrecer al lector información amplia y suficiente acerca de este síndrome, con hincapié en el reconocimiento del daño multiorgánico fetal, que permita darle herramientas para establecer el diagnóstico oportuno y disminuir la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo con base en la búsqueda en las bases de datos de PubMed, EBSCO y Ovid de 2016 a 2021 de artículos de revisión, investigaciones originales, guías de práctica clínica y protocolos. Además, artículos clásicos y los correspondientes a búsquedas manuales para lograr la contextualización de los puntos tratados.

RESULTADOS: Cuando la infección llega al feto, se despliega una respuesta proinflamatoria con secreción de citocinas, que son la base para el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Cuando esta respuesta a la infección es desregulada, termina por generar un daño multiorgánico que puede ser reconocido por medio de herramientas no invasivas, como el ultrasonido fetal avanzado. Este reconocimiento permite iniciar la atención oportuna a fin de reducir las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal.

CONCLUSIÓN: La infección microbiana de la cavidad amniótica y del feto, con la generación subsecuente del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, se asocia con daño multiorgánico que puede reconocerse en el ultrasonido avanzado y lograr la atención óptima y mejores desenlaces perinatales.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de respuesta inflamatoria fetal; infección intraamniótica; corioamnionitis.

Abstract

OBJECTIVE: To provide the reader with ample and sufficient information about this syndrome, with emphasis on the recognition of fetal multiorgan damage, to provide tools to establish a timely diagnosis and reduce fetal and neonatal morbidity and mortality.

METHODOLOGY: Retrospective study based on the search in PubMed, EBSCO and Ovid databases from 2016 to 2021 of review articles, original research, practice guidelines and protocols. In addition, classic articles and those corresponding to manual searches to achieve contextualization of the points discussed.

RESULTS: When infection reaches the fetus, a proinflammatory response with cytokine secretion unfolds, which are the basis for the diagnosis of fetal inflammatory response syndrome. When this response to infection is deregulated, it ends up generating multiorgan damage that can be recognized by means of noninvasive tools, such as advanced fetal ultrasound. This recognition allows initiating timely care in order to reduce perinatal morbidity and mortality rates.

¹ Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de San José, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Bogotá, Colombia.

² Fetal Therapy and Surgery Research Network - FetoNetwork Colombia.

³ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: mayo 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Saulo Molina Giraldo
saulo.molina@urosario.edu.co
smolina@fucsalud.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Molina-Giraldo S, Franco Torres RV, Torres-Valencia N. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: fisiopatología, desenlaces y estudio ecográfico prenatal. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (8): 664-681.

Isox[®]3d

El antimicótico de dosis
única al día

Isox 3d

se considera como
una **opción** en el
tratamiento de la
**candidiasis
vulvovaginal.**

Se realizó un estudio sobre la **efectividad** de **itraconazol** contra otros tratamientos:

- **Eficacia clínica: 84% y micológica: 80%**
- **A los 5 días hasta 2 meses**
- **Finalizado el tratamiento.**

La dosis de **Isox 3d** es sencilla:

- **2 cápsulas al día**
- **3 días consecutivos**
- **Junto con el alimento principal**





CONCLUSION: Microbial infection of the amniotic cavity and fetus, with subsequent generation of fetal inflammatory response syndrome, is associated with multiorgan damage that can be recognized on advanced ultrasound and achieve optimal care and better perinatal outcomes.

KEYWORDS: Fetal inflammatory response syndrome; FIRS; chorioamnionitis; Intraamniotic infection.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es un problema de salud pública en todo el mundo, con altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatal; se estima que es la causa del 23% de las muertes neonatales.^{1,2} La morbilidad asociada con la prematuridad incluye: retraso en el neurodesarrollo, parálisis cerebral, déficit auditivo y visual y enfermedad crónica pulmonar, entre otras.^{3,4} La infección y la inflamación intrauterina (y más recientemente la alergia) son los pilares fundamentales de la fisiopatología del parto pretérmino, con membranas íntegras o rotas.⁵ La invasión por microorganismos y la inflamación subsecuente intraamniótica, es ascendente y progresiva, llega al corion y la decidua, de ahí pasa a las membranas amnióticas, posteriormente al cordón, ocasiona los hallazgos histológicos de funisitis y, por último, avanza al feto y la consecuencia es la respuesta inflamatoria de éste.⁶ Además, los neonatos que nacen con respuesta inflamatoria fetal tienen mayor tasa de complicaciones, independientes de la prematuridad, como la sepsis neonatal temprana, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte.⁷

La respuesta inflamatoria sistémica es un mecanismo, inicialmente, adaptativo del feto a la infección e inflamación. Cuando no es regulada ocasiona un daño multiorgánico e, incluso, la

muerte intrauterina en caso de no ocurrir el nacimiento; por esto se plantea que el inicio del parto pretérmino es motivado por la supervivencia del feto.⁸ El daño multiorgánico fetal se reconoce, antes del nacimiento, entre otras, por medio de una avanzada revisión ultrasonográfica craneocaudal del feto que permita identificar marcadores asociados con la disfunción en el sistema nervioso central, timo, bazo, suprarrenales, hígado, riñones, pulmón y sistema cardiovascular. La condición definitoria en este caso es la concentración plasmática fetal elevada de interleucina 6 (IL-6).⁹

La identificación del síndrome de respuesta inflamatoria fetal y su daño multiorgánico secundario es posible en el ámbito de la atención obstétrica. Su reconocimiento no solo plantea la identificación de múltiples riesgos para el neonato, sino que fija la necesidad de atención obstétrica para la finalización del embarazo, que es la práctica comúnmente aceptada. A futuro se plantean procedimientos médicos que eviten la prematuridad, como la indicación de antibióticos y agentes inmunomoduladores.⁹

El objetivo de esta revisión fue: ofrecer al lector información amplia y suficiente acerca de este síndrome, con hincapié en el reconocimiento del daño multiorgánico fetal, que permita darle herramientas para establecer el diagnóstico

oportuno y disminuir la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo efectuado con base en la revisión de la bibliografía registrada en las bases de datos de PubMed, EBSCO y OVID del 2015 al 2021. Se consultaron artículos publicados en inglés y español, con los términos MeSH: "Fetal inflammatory response syndrome", "FIRS", "chorioamnionitis" e "intraamniotic infection", "inflammation", "allergy". Además, se efectuó una búsqueda adicional en la biblioteca virtual en salud LILACS, con el fin de establecer datos de estudios latinoamericanos pertinentes.

Se incluyeron artículos de revisión, boletines informativos, artículos clásicos, estudios clínicos, consensos de desarrollo, metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos y observacionales, guías de práctica y protocolos relacionados con el tema. Para métodos diagnósticos se incluyeron estudios de validez diagnóstica, y para factores de riesgo y pronóstico, estudios de cohorte y casos y controles. También se incluyeron artículos clásicos para la historia del síndrome y contextualización de los puntos tratados. Se llevó a cabo una revisión manual, en la que solo se incluyeron las publicaciones que analizaron las causas, patogenia, diagnóstico y procedimientos para tratar este síndrome.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 305 artículos; de acuerdo con el objetivo planteado se seleccionaron 28 artículos, según la disponibilidad al recurso completo, la pertinencia y duplicación. La bibliografía contiene, además, los artículos clásicos y los de búsqueda manual para contextualización de la revisión.

Definición

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal fue, inicialmente, descrito por Gómez R y colaboradores, en 1998, en el contexto de infección intraamniótica asociada al parto pretérmino. Esto con el fin de describir la respuesta inflamatoria del feto, similar a la observada en los adultos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁰ Este síndrome describe una condición que se caracteriza por la evidencia de una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la activación de la respuesta inmunitaria innata, por exposición a microorganismos o, menos frecuentemente, secundaria a un estímulo no infeccioso, como la aloinmunización o las alteraciones aloinmunitarias.⁹

A pesar de las similitudes que podrían existir entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, este último lleva consigo circunstancias únicas del paciente (feto) y el ambiente (útero) que plantean un desafío para el diagnóstico y tratamiento.¹¹ En el feto no es posible completar los criterios diagnósticos que sí es posible hacer en el adulto, por lo que la condición definitoria en este caso es la concentración plasmática fetal elevada de interleucina 6 (IL-6), una glicoproteína con efecto inflamatorio que induce la producción de inmunoglobulinas.⁹

Fisiopatología

La primera etapa de la infección ascendente implica el cambio y reemplazo de la flora vaginal normal del cuello del útero y la vagina por organismos patógenos,¹² luego, con la corioamnionitis y vasculitis ocurre una invasión a la decidua.^{13,14} Estos microorganismos, o sus subproductos, pueden llegar al feto por medio del líquido amniótico; como reacción a éstos se despliega una respuesta inmunitaria fetal.^{15,16} La intensidad de la reacción intrauterina se co-



relaciona con las concentraciones de citocinas intraamnióticas en la sangre del cordón.^{10,15}

Es claro que la respuesta inmunitaria del hospedero es la clave para la recuperación de un paciente, pero esta respuesta varía en el tiempo y evoluciona a respuestas pro o antiinflamatorias. Ante un microorganismo invasor, la inflamación tiene tres objetivos: entregar células y moléculas que supriman la infección, generar una barrera física para evitar la diseminación de la infección y promover la reparación del tejido lesionado.¹⁷ Hoy en día se reconoce que la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria son activadas en la sepsis temprana, pero la respuesta proinflamatoria es predominantemente inicial y a medida que la alteración evoluciona, la respuesta antiinflamatoria predomina; por esto los pacientes en recuperación de una sepsis son más susceptibles a las infecciones secundarias.¹⁸ Esto último es importante para entender por qué los neonatos que nacen con síndrome de respuesta inflamatoria fetal, después de tener una mejoría clínica, tienen una alta susceptibilidad a la sepsis neonatal tardía.⁹

Los lipopolisacáridos bacterianos, o endotoxinas, componentes de la pared bacteriana de las bacterias gramnegativas, se han implicado en la fisiopatología del parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y choque séptico.^{19,20} Los lipopolisacáridos bacterianos se unen a una proteína de fase aguda, la proteína asociadora de lipopolisacáridos (LPB). Este complejo de lipopolisacáridos bacterianos-proteína asociadora de lipopolisacáridos se une al receptor CD14 que se encuentra en la superficie de neutrófilos, macrófagos y monocitos, lo que resulta en la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y la IL-1.^{21,22}

En el inicio de la respuesta inflamatoria fetal intervienen varios mecanismos, incluida la pérdida clonal de linfocitos T en el timo, la inactivación funcional y la tolerancia mediada por células T

reguladoras y la actividad de células funcionales reguladoras en el timo y órganos linfoides secundarios.²³

La intensidad de la reacción intrauterina a la infección se correlaciona con las concentraciones de citocinas intraamnióticas, citocinas en sangre del cordón y con la severidad de la afectación neonatal.²³

La funisitis, que es la inflamación de los vasos umbilicales, es la contraparte histológica de las concentraciones elevadas de IL-6, y se caracteriza por infiltrados de neutrófilos fetales en la pared de la vena umbilical (estadio 1) o de la vena y la arteria umbilical (estadio 2) o con invasión adicional en la gelatina de Wharton (estadio 3).²⁴ La funisitis se asocia con activación endotelial, un mecanismo clave del daño orgánico.²⁵

También existen condiciones en las que un feto puede experimentar una elevación de citocinas proinflamatorias o reactantes de fase aguda como consecuencia de la inflamación, pero no asociada con inflamación intraamniótica, como en los casos de isoimmunización o enfermedad autoinmunitaria en la madre.^{26,27}

Se ha planteado, también, el papel de los mediadores alérgicos en la fisiopatología del parto pretérmino, por medio de una reacción de hipersensibilidad tipo I, en donde la activación de los mastocitos y eosinófilos conduce al incremento de la actividad uterina.^{28,29} Esta hipótesis se confirmó en modelos animales²⁸ y por medio de la evidencia de aumento en el conteo de eosinófilos en el líquido amniótico de mujeres con parto pretérmino y membranas íntegras.³⁰

Diagnóstico

La IL-6 es el marcador para el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria fetal debido a que

es posible cuantificarla en el líquido amniótico o en la sangre del cordón umbilical. Esta citocina es un mediador mayor de respuesta en la fase aguda de la infección o lesión tisular.³¹ El punto de corte de la IL-6, comúnmente utilizado en sangre de cordón, es de 11 pg/mL y 7.6 pg/mL en líquido amniótico.⁹ Esto concuerda con las concentraciones asociadas con la morbilidad perinatal severa. A pesar de esto vale la pena insistir que se trata de un punto de corte usado en el contexto de embarazos pretérmino y que sus concentraciones aumentan, fisiológicamente, conforme más son las semanas de gestación y durante el trabajo de parto.³² La cuantificación de la IL-6 en el líquido amniótico tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 96% para la identificación de inflamación intraamniótica en el contexto de ruptura prematura de membranas pretérmino.³³

Otra forma de detectar la respuesta inflamatoria del feto es por medio de la proteína C reactiva (PCR) en la sangre del cordón umbilical, un reactante de fase aguda muy utilizado para detectar la inflamación sistémica, que está elevada en fetos con infección intraamniótica, funisitis y sepsis neonatal congénita.³⁴ Puesto que las pruebas con IL-6 no siempre están disponibles, muchos investigadores han optado por la PCR en sangre de cordón umbilical, en virtud de que existe una correlación estrecha entre las concentraciones de IL-6 y PCR en el plasma del cordón umbilical, con una sensibilidad del 52% y especificidad del 76% para el diagnóstico de infección intraamniótica.³⁴

Papel en el parto pretérmino espontáneo

La infección intraamniótica se registra, al menos, en 25% de todos los partos pretérmino y en el 61% de las pacientes con corioamnionitis clínica a término.^{35, 36} En su fisiopatología se reconoce claramente la participación de los mediadores inflamatorios, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral α .^{11,37}

Cuando el parto pretérmino espontáneo sucede en el contexto de infección, incluye entre sus factores desencadenantes la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de la madre o del feto en respuesta a la infección.³⁸ Un estudio efectuado en pacientes con ruptura prematura de membranas encontró que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal se asocia con mayores tasas de parto pretérmino espontáneo a las 48 a 72 horas de la amniocentesis en comparación con pacientes sin síndrome de respuesta inflamatoria fetal (a las 48 horas: 88 en comparación con 29.7% y a las 72 horas: 88 en comparación con 35%, $p < 0.05$). Además, las pacientes que iniciaron el parto a las 48 horas de la amniocentesis tuvieron, en mayor proporción, fetos con valores plasmáticos de IL-6 mayores de 11 pg/mL (58 en comparación con 8%, $p < 0.05$). Por lo anterior se concluyó que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, en pacientes con ruptura prematura de membranas, fue seguido por el parto pretérmino.³⁸

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y daño multiorgánico

Se ha propuesto que la respuesta inflamatoria fetal termina por generar un daño multisistémico, choque séptico y muerte del feto, de no ocurrir un nacimiento a tiempo.^{11,39} Esta hipótesis se ha podido entender mejor en modelos animales.⁹

- *Cerebro*: Hay evidencia suficiente, en estudios clínicos y modelos animales, para considerar que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal se relaciona, causalmente, con neuroinflamación, lesión cerebral y alteraciones del neurodesarrollo.⁴⁰ Desde hace varias décadas se ha reportado que la leucoencefalopatía perinatal está en estrecha relación con la bacteriemia neonatal y la exposición a endotoxinas.^{41,42} Esta asociación no parece estar limitada al contexto de prematuridad.⁴³ La corioam-



nionitis se relaciona con un incremento de la incidencia de parálisis cerebral de 12 a 39 por cada 1000 nacidos vivos.⁴⁴ Un posible mecanismo es la respuesta inflamatoria fetal exagerada asociada con una habilidad limitada para amortiguar los efectos de las citocinas proinflamatorias o de prevenir el estrés oxidativo.^{44,45} Además, algunos fetos tienen una susceptibilidad genética aumentada de resultar con parálisis cerebral en el contexto de infección-inflamación intrauterina.¹¹

Se ha propuesto que las citocinas inflamatorias liberadas durante la infección intraamniótica pudieran llevar a leucomalacia periventricular por medio de la inducción de hipotensión fetal e isquemia cerebral secundaria, estimulación de la producción y liberación del factor tisular que activa el sistema hemostático y contribuye a la necrosis de la materia blanca. La inducción de la liberación del factor activador de plaquetas puede actuar como detergente de membranas celulares y causar un daño directo al cerebro, aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a productos microbiológicos y, por medio de un efecto citotóxico directo, en los oligodendrocitos y la mielina.⁴⁶ La hipoxia e isquemia asociada con la corioamnionitis aumenta, marcadamente, la vulnerabilidad del cerebro inmaduro a los déficit mencionados.⁴⁷

En algunos estudios, la leucomalacia periventricular ha demostrado ser la característica predominante del daño cerebral en recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación.⁴⁸ Las tasas de retraso en el neurodesarrollo se elevan ante la exposición previa a la corioamnionitis, aunque otros ensayos no han logrado

reproducir estos hallazgos.¹¹ A partir de lo anterior se establece la necesidad de la búsqueda prenatal, por ecografía, de hallazgos sugerentes de lesión secundaria en el sistema nervioso central en el contexto de infección-inflamación intrauterina; para esto se sugiere una neurosonografía avanzada.

- *Ojos:* Hace poco se sugirió que la retinopatía de la prematuridad puede ser parte de un espectro que incluye alteraciones en la retina y en la interface cerebrovascular, consecuencia de un arresto en el desarrollo neural y vascular.⁴⁹ La retinopatía de la prematuridad es, a su vez, más frecuente en hijos de madres con evidencia clínica o histológica de corioamnionitis (OR 1.39; IC95%: 1.11-1.74), y los fetos con funisitis tienen mayor riesgo que los de corioamnionitis en ausencia de funisitis.⁵⁰ Las concentraciones plasmáticas de IL-6 elevadas (mayores de 6.5 pg/mL) son un factor de riesgo independiente para retinopatía de la prematuridad severa.⁵¹
- *Oídos:* la inflamación intraamniótica se ha implicado como causa de otitis media crónica y pérdida auditiva. La otitis media, a su vez, se vincula como una causa de meningitis neonatal.⁵² En pacientes con inflamación-infección intraamniótica o neuroinflamación, la invasión microbiana y la inflamación del oído medio pueden llevar a una pérdida auditiva. En un estudio reciente, las concentraciones elevadas de IL-6 (mayores de 18.2 pg/mL) se asociaron con un riesgo aumentado de falla en el tamizaje auditivo de los neonatos pretérmino (OR: 3.6; IC95%: 1.38-9.5).⁵³
- *Tiroides:* se han reportado concentraciones significativamente más bajas de T4 en neonatos expuestos previamente a

corioamnionitis.⁵⁴ Este hallazgo, a su vez, está relacionado con déficit del neurodesarrollo a los dos años de seguimiento.⁵⁵

- *Cardiovascular*: las alteraciones hemodinámicas secundarias a la respuesta fetal a la inflamación incluyen la posibilidad de depresión miocárdica, quizá secundaria a la acción de factores solubles, como los productos bacterianos y las citocinas.^{56,57} En el contexto de la ruptura prematura de membranas e infección intraamniótica los hallazgos de la ecocardiografía fetal han mostrado disfunción cardíaca diastólica, consistente con un aumento en la presión en el ventrículo izquierdo.

Lo anterior se atribuye a una dilatación ventricular compensatoria para mantener el volumen latido, similar a lo que ocurre en pacientes adultos, lo que pudiera corresponder a un mecanismo compensatorio que permita mantener un adecuado trabajo cardíaco y una correcta perfusión cerebral.⁵⁶

El aumento de la presión en el ventrículo izquierdo puede evaluarse por medio del Doppler pulsado en la ecocardiografía fetal para valorar la relación E/A, con una inversión patológica de la relación.⁵⁸ Los fetos con infección intraamniótica muestran una mayor razón E/A de las integrales de velocidad-tiempo en el ventrículo izquierdo pero no en el derecho. Esta afectación, predominante en las cavidades izquierdas, puede explicarse por una respuesta local inflamatoria pulmonar debida a la invasión microbiana con mayores concentraciones de factor de necrosis tumoral α e interleucina 1β y otros factores cardiodepresores que llegan a la aurícula izquierda.⁵⁶ Las alteraciones en el Doppler pueden ser más fáciles de detectar sobre la válvula mitral

que en la tricuspídea porque la disminución de las ondas E y A es más frecuente en el ventrículo derecho del feto.⁵⁶

Las concentraciones elevadas de IL-6 en la sangre del cordón umbilical se han correlacionado con cambios en el gasto cardíaco del ventrículo derecho.⁵⁹ El factor de necrosis tumoral α in vitro resulta en depresión miocárdica dosis-dependiente e induce apoptosis en los cardiomiocitos. Además, el factor inhibitorio de macrófagos, aumentado en la infección intraamniótica, tiene efectos cardiodepresores.⁵⁶ Por medio del índice de rendimiento miocárdico o índice de Tei puede hacerse una valoración cardíaca fetal no invasiva al encontrar una prolongación del periodo isovolumétrico y reducción en el periodo de eyección, con aumento final en el índice de funcionamiento miocárdico, como signo de disfunción cardíaca.⁵⁷

El índice de Tei consiste en la relación entre la duración del periodo isovolumétrico (compuesto de dos periodos: contracción y relajación) y la duración del periodo de eyección en los ventrículos cardíacos. En el feto puede obtenerse mediante ecocardiografía con Doppler pulsado o tisular sobre la vía de salida del ventrículo izquierdo. Simultáneamente se obtienen la morfología de la onda de entrada a nivel de la válvula mitral y la de la onda de salida a nivel de la aorta; y respectivamente en la vía de salida del ventrículo derecho a nivel de la válvula tricúspide y pulmonar. Así, se facilita la medición del tiempo de contracción isovolumétrica, de relajación isovolumétrica y de eyección.⁵⁸

Una función cardíaca anormal, o disfunción cardíaca, se asocia con prolongación



del periodo isovolumétrico y reducción en el tiempo de eyección, todo ello resulta en un incremento del índice de funcionamiento miocárdico.⁶⁰

Además, en neonatos, la corioamnionitis se ha asociado con disminución de la presión arterial diastólica y las concentraciones de IL-6 se correlacionan con las cifras de tensión arterial media,¹¹ lo que predispone a lesiones en el sistema nervioso central, como la leucomalacia periventricular.⁶¹ En modelos animales el aumento de las concentraciones de IL-6 e IL-8 se ha asociado con cambios en los genes implicados en la morfogénesis cardíaca y vasculogénesis.⁶² A largo plazo, en la vida adulta se ha encontrado que los adultos que nacieron prematuramente tienen cambios sustanciales en la estructura y función miocárdica.^{63,64}

Como grupo de trabajo, en nuestra Unidad de Medicina Fetal está protocolizada la valoración ecocardiográfica funcional en fetos con situaciones sumamente estresantes, como la infección intraamniótica. Esto permite definir el acople o disfunción cardiovascular del feto ante esta situación y tomar decisiones en la práctica clínica.

En fetos con inflamación intraamniótica, la monitorización fetal electrónica muestra un evidente aumento en la línea de base y mayor cantidad de episodios con baja variabilidad.^{65,66} Sin embargo, tanto la monitorización fetal como el perfil biofísico son pruebas insuficientes para caracterizar la respuesta cardiovascular fetal a los fenómenos de la infección-inflamación intraamniótica.⁵⁶

- *Pulmón:* en las células de la línea blanca y en los microorganismos de los fluidos

traqueobronquiales de los neonatos se ha detectado, poco después del nacimiento, infección intraamniótica.⁶⁷ En algunos estudios se encontró que los neonatos con displasia bronquiopulmonar, en el contexto de parto pretérmino espontáneo, tenían concentraciones mayores de IL-1 β e IL-8 en el líquido amniótico en comparación con quienes no resultaron con la displasia.^{68,69} Por medio de modelos animales se le ha dado fuerza a la hipótesis de Watterberg, que observó cómo los productos microbiológicos y las citocinas proinflamatorias pueden incrementar la producción de surfactante y acelerar la maduración pulmonar fetal pero, al mismo tiempo, alterar el desarrollo pulmonar con apoptosis de las células pulmonares, disminución de la cantidad de alvéolos, adelgazamiento del septo alveolar y aumento del tamaño alveolar.⁷⁰ Por eso hay una ganancia, a corto plazo, en la madurez pulmonar, pero con mayores tasas de displasia broncopulmonar a mediano plazo y una aparente predisposición a la enfermedad crónica pulmonar.⁷¹ El nacimiento prematuro está claramente asociado con el síndrome de dificultad respiratoria causado por la inmadurez estructural y funcional del pulmón del recién nacido.⁷²

- *Timo:* la inflamación-infección intraamniótica puede inducir cambios estructurales, funcionales e inmunológicos en el timo.^{73,74} Después de una infección en el feto o el neonato sobreviene una involución del timo,⁷⁵ con perímetros medidos menores al percentil 5 para las semanas de gestación hasta en el 100% de los casos de infección intraamniótica.⁷⁶ Esta involución en los neonatos se correlaciona con la duración de la enfermedad aguda, que se cree está mediada por el estrés y producción de

glucocorticoides y el efecto en las citocinas proinflamatorias, como IL-6 e interferones tipo I.⁷⁷ Se ha propuesto que la involución del timo se debe a la disminución de linfocitos en la corteza y en la médula del timo, quizá mediada por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.⁷⁸

En casos de infección o inflamación intraamniótica se han observado, por medio de ecografía, timos pequeños para la edad gestacional.^{74,75} Los estudios en ovejas han demostrado, posterior a la administración de endotoxina bacteriana, disminución del peso del timo y el ratio corticomedular, incluso a partir de las cinco horas posexposición a la endotoxina.⁷⁷ También se ha observado un aumento en el porcentaje de CD3 y disminución de CD8 (citotóxicos), lo que sugiere que la exposición a la endotoxina no solo genera una respuesta del sistema innato, sino también del sistema inmunitario adaptativo.⁷⁹

- *Bazo*: durante la vida fetal este es el segundo órgano linfático más grande, con una participación importante en los procesos inmunológicos y hematopoyéticos. Se ha observado un cambio en la circulación del bazo del feto en el contexto de infección intraamniótica, con un patrón de flujo pulsátil en la vena esplénica en el 84% de los fetos con funisitis en comparación con 15% de fetos sin inflamación, hallazgo, al parecer, relacionado con el aumento de la presión intraesplénica secundaria a la cantidad de productos microbianos que alteran el drenaje esplénico a la circulación linfática.⁸⁰ Los fetos con patrón pulsátil en la vena esplénica tienen, además, mayores concentraciones de IL-6 en la sangre del cordón umbilical (56.7 pg/mL en comparación con 5.6 pg/mL $p < 0.0001$).⁸⁰ También se han detectado
- cambios en las citocinas del bazo del feto a partir de las cinco horas posteriores a la inyección de lipopolisacáridos en modelos animales.⁸¹ Siguen sin conocerse las consecuencias a largo plazo de estos cambios en el bazo.
- *Glándulas suprarrenales*: al igual que en el adulto en estrés crítico ocurre una elevación del cortisol y del cociente cortisol-dihidroepiandrosterona sulfato, también en el feto con ruptura prematura de membranas y parto antes de los siguientes siete días.⁸¹ Existe una correlación significativa entre las concentraciones de cortisol fetal plasmático y las de la IL-6.³⁸ La medición ultrasonográfica de la glándula suprarrenal del feto, por medio de planimetría o técnica VOCAL, es posible y cuenta con nomogramas,⁸² lo que permite una línea de investigación para valorar la asociación entre alteraciones en su tamaño con la respuesta inflamatoria fetal.
- *Intestino*: pueden afectarlo microorganismos y mediadores inflamatorios al momento en que el feto deglute el líquido amniótico. El síndrome de respuesta inflamatoria fetal es un factor de riesgo de enterocolitis necrotizante. La explicación por medio de estudios experimentales es que la inmadurez y la inflamación prenatal alteran la maduración del intestino del feto, específicamente el desarrollo de las uniones estrechas de las células del epitelio intestinal.⁸³ El líquido amniótico teñido de meconio, que tradicionalmente se ha atribuido a hipoxia, con frecuencia contiene bacterias, endotoxinas y mayores concentraciones de mediadores inflamatorios: IL-1 β , TNF α , IL-8 y fosfolipasa A2.⁸⁴ La mayor parte de las veces el líquido amniótico teñido de meconio es un hallazgo benigno y no se asocia con desenlaces neonatales adversos.



El síndrome de aspiración meconial es una complicación que ocurre en el 5% de los casos de líquido amniótico teñido de meconio.⁹ La combinación de este último con el síndrome de respuesta inflamatoria fetal aumenta el riesgo de síndrome de aspiración meconial, quizá por la combinación del meconio con propiedades proinflamatorias y un feto con respuesta inflamatoria sistémica y afectación pulmonar.⁸⁵

- *Hígado*: durante la vida fetal, la hematopoyesis ocurre, sobre todo, en el hígado. Los fetos con funisitis tienen un incremento en la hematopoyesis y mielopoyesis en el segundo trimestre, como respuesta a la infección intraamniótica. La inflamación hepática del feto también puede resultar con alteraciones metabólicas, incluido el aumento en las concentraciones de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en el plasma del cordón umbilical.⁸⁶ Durante la restricción del crecimiento fetal, otra situación por demás estresante, hemodinámicamente desafiante y con potencial afectación multisistémica, se ha advertido una disminución del volumen hepático y elevación de los índices vasculares por medio de ultrasonido Doppler tridimensional.⁸⁷ Por lo tanto, se plantea la hipótesis de un comportamiento similar en el feto con respuesta inflamatoria.
- *Riñones*: está reportado que el oligohidramnios, en mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino, se asocia con mayores concentraciones de IL-6 en la sangre del cordón umbilical, lo mismo que de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico y mayor frecuencia de hallazgos histológicos de corioamnionitis.⁸⁸ Está claro que la asociación principal de oligohidramnios y

ruptura prematura de membranas es por la pérdida de líquido por el sitio de la ruptura; sin embargo, también se sabe que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal puede resultar en una redistribución del flujo sanguíneo que asegura el suministro a órganos críticos y puede alterar la producción de orina. Los neonatos con inflamación intraamniótica tienen mayores concentraciones de urea plasmática.⁸⁹ En modelos animales, los expuestos a endotoxinas intraamnióticas tienen una reducción significativa de la cantidad de nefronas y menor densidad glomerular,⁹⁰ lo que podría plantear un riesgo de disfunción renal e hipertensión a largo plazo.

- *Sistema hematológico*: durante el desarrollo del feto, antes de las 32 semanas, los linfocitos son la célula blanca circulante predominante y, después de las 32 semanas, los neutrófilos. Está demostrado que en fetos con síndrome de respuesta inflamatoria fetal hay neutrofilia (conteo de neutrófilos mayor de p95 para la edad gestacional) en el 71% de los casos, sin cambios en otras líneas de células blancas.⁹¹ Además, el síndrome de respuesta inflamatoria fetal se ha asociado con evidencia fenotípica de activación de monocitos y granulocitos, quizá debido a las mayores concentraciones de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que se liberan durante condiciones de estrés.^{92,93}

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal también se ha asociado con cambios en los marcadores de activación de monocitos y macrófagos, con una mayor expresión de CD11, CD13, CD15 y CD67.⁹²

En la línea celular roja también se han observado cambios, con un mayor conteo

medio de células rojas nucleadas comparados con las de fetos sin síndrome de respuesta inflamatoria fetal.⁹¹ Las concentraciones de IL-6 se correlacionan con el conteo de células rojas nucleadas,⁹⁴ por lo que la IL-6 podría mediar estos cambios de manera directa o indirecta por medio de la eritropoyetina, porque las concentraciones de esta última son mayores en neonatos con funisitis.⁹⁵

- *Piel:* en el contexto de infección intra-amniótica se ha descrito la dermatitis fetal congénita, con hallazgos típicos de infiltrados inflamatorios con neutrófilos, linfocitos T CD3 e histiocitos, además de sobreexpresión de citocinas y péptidos antimicrobianos.⁹⁶ Además, en la epidermis de los neonatos nacidos posterior a una corioamnionitis se reconoce un aumento significativo en la expresión de TLR-2.⁹⁷
- *Genes:* en un estudio in vitro (2010) el transcriptoma de los leucocitos del cordón umbilical, de pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria fetal, mostró una *up-regulation* de 296 genes y una *down-regulation* de 252 genes, según un análisis por microarreglos.⁹⁸

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y desenlaces adversos neonatales

Un estudio de Gómez y colaboradores (1998), que valoró 105 pacientes con parto pretérmino y 52 con ruptura de membranas y su asociación con desenlaces de morbilidad neonatal severa (síndrome de insuficiencia respiratoria, sepsis, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante), encontró que esta última ocurrió en 34.8% de los supervivientes y que los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria fetal (IL-6 > 11 pg/mL en plasma fetal) tuvieron mayor

riesgo de morbilidad neonatal (77.8 vs 29%, $p < 0.001$).¹⁰ Posteriormente, en el análisis de regresión logística se demostró que las concentraciones plasmáticas fetales de IL-6 fueron un factor independiente para morbilidad neonatal severa (OR 4.3; IC 95%: 1-18.5) al ajustar las variables de semanas de gestación al momento del nacimiento, la causa del parto pretérmino, corioamnionitis clínica y cultivo de líquido amniótico.¹⁰

Un metanálisis y revisión sistemática del grupo de Tang y colaboradores (2019), que incluyó 10 artículos y 1116 neonatos con diagnóstico previo de síndrome de respuesta inflamatoria fetal, encontró una asociación con mayores tasas de desenlaces adversos, específicamente sepsis temprana (RR 3.1; IC95%: 1.26-7.65), displasia broncopulmonar (RR 5.9; IC95%: 4.35-8.08), hemorragia intraventricular (RR 4.9; IC95%: 2.96-8.08), leucomalacia periventricular (RR 3.3), síndrome de insuficiencia respiratoria (RR 2.35; IC95%: 1.67-3.31) y muerte neonatal (RR 7.0; IC95%: 1.67-3.31), se concluyó que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal constituye un factor de riesgo de morbilidad neonatal severa y muerte.⁹⁹ En neonatos prematuros el síndrome de respuesta inflamatoria fetal se ha asociado, de manera significativa e independiente, con retinopatía de la prematuridad y su progresión.⁵¹ ¹⁰⁰ Este síndrome fetal también se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica neonatal, que se manifiesta como sepsis neonatal con cultivos negativos en sangre y líquido cefalorraquídeo.⁹

Tratamiento

Se han propuesto varias opciones para la finalización del embarazo: tratamiento con antibióticos o inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria, estos últimos solo ensayados en modelos animales.^{101,102} Para decidir la terminación del embarazo deben sopesarse los riesgos de prematuridad y los de la infección-inflamación



intraamniótica.^{9,103} Las investigaciones futuras deberán desarrollar marcadores rápidos, prácticos y de fácil distribución para el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Además, ahondar en procedimientos que permitan tratar el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y mejorar los desenlaces asociados con la prematuridad.⁹

DISCUSIÓN

En la fisiopatología del parto pretérmino la infección e inflamación intrauterina tienen un papel central y son un problema de salud pública debido a su asociación con altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatal.^{1,2} Además, los neonatos que nacen con síndrome de respuesta inflamatoria fetal tienen mayor tasa de complicaciones, independientes de la prematuridad, como la sepsis neonatal temprana, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte.⁷ El reconocimiento del síndrome de respuesta inflamatoria fetal y el daño multiorgánico que plantea la falta de regulación de la respuesta, permiten identificar un feto con múltiples riesgos a corto, mediano y largo plazo; además, fija la necesidad de un procedimiento obstétrico inmediato y una colaboración multidisciplinaria.

La infección que pone en riesgo al feto es ascendente y progresiva; se inicia con la colonización de la vagina, pasa por el corion y el amnios y, finalmente, llega al feto por medio del líquido amniótico. Esta infección desencadena una reacción inmunitaria innata fetal, con la liberación de citocinas y marcadores de inflamación que, a su vez, sirven de marcadores diagnósticos, como la IL-6 y la PCR en líquido amniótico y sangre del cordón umbilical. Cuando la respuesta del feto a la infección no es regulada da lugar a daño multiorgánico y llevar, incluso, a la muerte intrauterina si no se finaliza el embarazo. Este daño multiorgánico se manifiesta en el sistema nervioso central con neuroinflamación, isquemia

cerebral y leucoencefalopatía. Hay mayor asociación de retinopatía de la prematuridad y falla en el tamizaje auditivo en los neonatos con evidencia de infección-inflamación intraamniótica.

En relación con la hemodinamia ocurre una depresión miocárdica, con disfunción diastólica, aumento de la capacidad del ventrículo izquierdo, que puede evaluarse con una ecocardiografía funcional fetal, con la valoración de la relación E-A y del índice de rendimiento miocárdico (índice de Tei).

Las vías respiratorias bajas también se afectan cuando hay productos microbiológicos y citocinas proinflamatorias que logran aumentar la producción de surfactante pulmonar, alterar el desarrollo pulmonar y ocasionar mayor riesgo de displasia broncopulmonar. El timo es un órgano que casi siempre se afecta ante la infección-inflamación en el feto, que da lugar a la pérdida de linfocitos y, a su vez, a la involución del órgano; esto puede evidenciarse en el ultrasonido. El bazo, que en el feto es un órgano linfático, la aplicación del Doppler puede mostrar cambios de un patrón pulsátil en la vena esplénica. En el contexto del síndrome de respuesta inflamatoria fetal hay una evidente elevación del cortisol lo que hace pensar en la posibilidad de medición de las glándulas suprarrenales, por planimetría o técnica VOCAL, a fin de valorar la asociación entre la alta estimulación y los cambios en su tamaño. El hecho de que el intestino esté expuesto a productos de microorganismos y mediadores inflamatorios, posterior a la deglución del líquido amniótico, implica un aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante. La inflamación hepática puede derivar en alteraciones metabólicas de sus productos. Los autores creemos que podría verse representada en herramientas como el ultrasonido, por medio de índices vasculares. En los riñones se ha observado, en modelos animales, la reducción significativa de nefronas y densidad glomerular en esta situación, lo que

podría plantear la base para la disfunción renal a largo plazo. Además, la evidencia de oligohidramnios en el ultrasonido está relacionada con el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria fetal cuando hay ruptura prematura de membranas. En el sistema hematológico se observa una activación de monocitos y macrófagos, además de mayor conteo de células rojas por la estimulación de la IL-6 a la eritropoyetina. Durante la infección intraamniótica, en la piel puede aparecer dermatitis fetal congénita. En el transcriptoma de leucocitos de cordón umbilical también se han observado cambios genéticos significativos. En el neonato, el antecedente de infección-inflamación fetal se asocia con mayores tasas de morbilidad (síndrome de insuficiencia respiratoria, sepsis, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante) y mortalidad, una vez ajustada la variable de prematuridad. La conducta obstétrica ante el síndrome de respuesta inflamatoria fetal casi siempre ha sido la finalización del embarazo; sin embargo, se han planteado nuevas opciones con antibióticos y agentes inmunomoduladores, que aún están en investigación.

En 2016 el grupo de Mastrolia y colaboradores efectuó una revisión del ultrasonido como herramienta no invasiva para el estudio de fetos con síndrome de respuesta inflamatoria fetal, con valoración específica del corazón, timo, bazo, glándulas suprarrenales y riñones.⁷³ En su publicación incluyeron, como parte de la valoración ultrasonográfica del corazón fetal, el radio E/A, la velocidad de tiempo integral (medida del área bajo la curva de las ondas E y A como el estudio del flujo de sangre durante cada componente de la diástole cardíaca) y el índice de Tei. Para el timo sugieren su medición en diámetro transversal y compararla con nomogramas para la edad gestacional, que permitan definir un timo pequeño si el percentil es menor al 5 y, así, predecir sepsis

neonatal temprana con una sensibilidad del 100%, especificidad del 73%, valor predictivo negativo del 55% y valor predictivo positivo del 100%. Para la valoración del bazo del feto en el contexto de inflamación-infección intraamniótica se considera la valoración del flujo venoso esplénico. Se considera anormal cuando es pulsátil; si así sucede es posible predecir funisitis con sensibilidad del 84%, especificidad del 85%, valor predictivo positivo del 64% y valor predictivo negativo del 94%. En las glándulas suprarrenales se presume un aumento de su tamaño en virtud del aumento significativo de la zona fetal. Al respecto proponen la valoración 2D y 3D de la misma y dan, como punto de corte, 405 mm³ para definir un agrandamiento en planimetría y 422 mm³/kg en valoración 3D. Por último, en la valoración de la función renal incluyen la medición del líquido amniótico como asociación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal en caso de oligohidramnios y ruptura prematura de membranas.⁷³ Este procedimiento es congruente con lo incluido en esta revisión, además de la valoración del sistema nervioso central por neurosonografía fetal en busca de indicios de isquemia y leucomalacia periventricular. Se planteó la hipótesis de cambios en el índice vascular hepático y aportamos, como grupo de investigación, los nomogramas en planimetría y por técnica vocal de las glándulas suprarrenales fetales, como una manera más precisa para determinar los cambios en su tamaño asociados con la sobreestimulación en el contexto de síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

La debilidad de esta revisión radica en no ser sistemática, lo que incurre en un posible sesgo de selección de artículos. Aun así, se hizo un amplio recorrido acerca del estado actual del conocimiento del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, con insistencia en el daño multiorgánico susceptible de valoración ultrasonográfica *in utero*.



CONCLUSIÓN

El conocimiento fisiopatológico del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, y los cambios adaptativos y patológicos del feto hacia la inflamación-infección, es fundamental para el diagnóstico y búsqueda de los indicios de disfunción multiorgánica valorados por el ultrasonido obstétrico avanzado como herramienta no invasiva, que debe ser pieza fundamental de las unidades de Medicina Materno Fetal. Lo anterior con el fin de estudiar integralmente al feto, identificar sus riesgos y generar decisiones de tratamiento oportunas.

REFERENCIAS

- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; 52:3-12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
- WHO. Preterm birth 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
- Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoğlu S, Gürsoy T, et al. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatrics International* 2016; 58 (9): 850-4. doi:10.1111/ped.12895
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New England J Medicine* 2000; 342 (20): 1500-7. doi:10.1056/NEJM200005183422007
- Park CW, Kim SM, Park JS, Jun JK, et al. Fetal, amniotic and maternal inflammatory responses in early stage of ascending intrauterine infection, inflammation restricted to chorio-decidua, in preterm gestation. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2014; 27 (1): 98-105. doi:10.3109/14767058.2013.806898
- Francis F, Bhat V, Mondal N, Adhisivam B, Jacob S, Dorairajan G, et al. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates -a prospective analytical study. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2019; 32 (3): 488-92. doi: 10.1080/14767058.2017.1384458
- Oh J-W, Park C-W, Moon KC, Park JS, et al. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. *PLoS One* 2019; 14 (11): e0225328. doi:10.1371/journal.pone.0225328
- Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, et al., editors. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2020: Elsevier. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146
- Gómez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (1): 194-202. doi:10.1016/S0002-9378(98)70272-8
- Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (3): 652-83. doi: 10.1097/GRF.0b013e31811ebef6
- Combs CA, Garite TJ, Lapidus JA, Lapointe JP, et al. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (4): 482. e1- e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.007
- Arreaza-Graterol M, Rojas-Barrera JD, Molina-Giraldo S. Síndrome de respuesta Inflamatoria fetal (FIRS): adaptación cardiovascular. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 62 (1): 71-81.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, Kim J-S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4): S53-S69. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.041
- Arad I, Ergaz Z. The fetal inflammatory response syndrome and associated infant morbidity. *Infection* 2004; 4: 8.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutrition* 2003;133(5):1668S-73S. doi:10.1093/jn/133.5.1668S
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchik M. *Immunobiology* Garland Science Publishing. 2005.
- Luyt C-E, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M-H, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(9):935-42. doi:10.1164/rccm.200609-1322OC
- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, et al. Infection and labor V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(3):817-24. doi:10.1016/0002-9378(89)90409-2
- Fidel Jr PL, Romero R, Maymon E, Hertelendy F. Bacteria-induced or bacterial product-induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a significant fall in serum progesterone concentrations. *J Maternal-Fetal Medicine* 1998; 7 (5): 222-6. doi:10.3109/14767059809020447
- Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). 1999. doi:10.1515/CCLM.1999.047
- Fenton MJ, Golenbock DT. LPS-binding proteins and receptors. *J Leukocyte Biol* 1998; 64 (1):25-32. doi:10.1002/jlb.64.1.25
- Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of

- fetal inflammatory response syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(1):96. e1-. e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.181
24. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim Y, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2002; 11 (1): 18-25. doi:10.1080/jmf.11.1.18.25
 25. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):S29-S52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040
 26. Vaisbuch E, Romero R, Gomez R, Kusanovic JP, et al. An elevated fetal interleukin-6 concentration can be observed in fetuses with anemia due to Rh alloimmunization: implications for the understanding of the fetal inflammatory response syndrome. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (3): 391-6. doi:10.3109/14767058.2010.507294
 27. Takahashi N, Nagamatsu T, Fujii T, Takahashi K, et al. Extremely high levels of multiple cytokines in the cord blood of neonates born to mothers with systemic autoimmune diseases. *Cytokine*. 2020;127:154926. doi:10.1016/j.cyto.2019.154926
 28. Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, Romero R, et al. IgE-independent mast cell activation augments contractility of nonpregnant and pregnant guinea pig myometrium. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147(2):140-6. doi:10.1159/000135701
 29. Romero R, Kusanovic JP, Muñoz H, Gomez R, et al. Allergy-induced preterm labor after the ingestion of shellfish. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2010;23(4):351-9. doi:10.3109/14767050903177193
 30. Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Lamont R, et al. The clinical significance of eosinophils in the amniotic fluid in preterm labor. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2010;23(4):320-9. doi:10.3109/14767050903168465
 31. Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M, Michalec I, et al. Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (5): 619. e1-. e12. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.001
 32. Meister B, Herold M, Mayr A, Widschwendter M, et al. Interleukin-3, interleukin-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin cord blood levels of preterm and term neonates. *Eur J Pediatrics* 1993; 152 (7): 569-73. doi:10.1007/BF01954082
 33. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, et al. 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 Maternal-fetal Neonat Med* 2016; 29 (3): 360-7. doi:10.3109/14767058.2015.1006621
 34. Yoon B, Romero R, Shim J-Y, Shim S-S, et al. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2003;14(2):85-90. doi:10.1080/jmf.14.2.85.90
 35. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinatal Medicine*. 2015;43(1):19-36. doi:10.1515/jpm-2014-0249
 36. Tchirikov M, Schlalbritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinatal Medicine* 2018; 46 (5): 465-88. doi:10.1515/jpm-2017-0027
 37. Spinillo A, Iacobone AD, Calvino IG, Alberi I, et al. The role of the placenta in fetoneonatal infections. *Early Human Development* 2014; 90: S7-S9. doi:10.1016/S0378-3782(14)70003-9
 38. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):186-93. doi:10.1016/S0002-9378(98)70271-6
 39. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, et al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 2010;30(1):S21-S30. doi:10.1038/jp.2010.96
 40. Al-Haddad BJ, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221 (6): 549-62. doi:10.1016/j.ajog.2019.06.013
 41. Gilles FH, Leviton A, Kerr CS. Endotoxin leucoencephalopathy in the telencephalon of the newborn kitten. *J Neurol Sciences* 1976; 27 (2): 183-91. doi:10.1016/0022-510X(76)90060-5
 42. Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, Miller SP. Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. *Clinics in Perinatology* 2014; 41 (1): 83-103. doi:10.1016/j.clp.2013.10.009
 43. Muraskas J, Kelly A, Nash M, Goodman J, Morrison J. The role of fetal inflammatory response syndrome and fetal anemia in nonpreventable term neonatal encephalopathy. *J Perinatol* 2016; 36 (5): 362-5. doi:10.1038/jp.2015.214
 44. Nelson KB. Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol*. 1978;19:421-35. PMID: 369329
 45. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(6):F541-F52. doi:10.1136/archdischild-2014-306284
 46. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1993;35(6):553-8. doi:10.1038/pr.2013.238
 47. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S, et al. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. *Early human*



- development. 2012;88(12):931-6. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.09.011
48. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Revista de Neurología* 2017; 65 (2): 57-62. doi:10.33588/rn.6502.2017002
 49. Allred EN, Capone Jr A, Fraioli A, Dammann O, et al. Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014; 18 (3): 241-7. doi:10.1016/j.jaapos.2014.01.014
 50. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G, Mohammed Rahim OM, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0205838. doi:10.1371/journal.pone.0205838
 51. Park YJ, Woo SJ, Kim YM, Hong S, et al. Immune and inflammatory proteins in cord blood as predictive biomarkers of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(12):3813-20. doi:10.1167/iovs.19-27258
 52. Matarazzo L, Nider S, Battelino S, Muzzi E, et al. Meningitis as a consequence of otitis media in a child referred from the newborn hearing screening programme: A missed opportunity. *J Paediatrics Child Health* 2018;54(7):810-2. doi:10.1111/jpc.13864
 53. Leung JC, Cifra CL, Agthe AG, Sun C-CJ, et al. Antenatal factors modulate hearing screen failure risk in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(1):56-61. doi:10.1136/archdischild-2014-307843
 54. De Felice C, Bagnoli F, Toti P, Musarò MA, et al. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. 2005. doi:10.1515/JPM.2005.091
 55. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, et al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *NEJM* 1996; 334 (13): 821-7. doi:10.1056/NEJM199603283341303
 56. Romero R, Espinoza J, Goncalves L, Gomez R, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (3): 146-57. doi:10.1080/14767050400009279
 57. Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical care*. 2002;6(6):1-9. doi:10.1186/cc1822
 58. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: J Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29 (3): 321-5. doi:10.1002/uog.3947
 59. Yanowitz TD, Ann Jordan J, Gilmour CH, Towbin R, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatric Research* 2002; 51 (3): 310-6. doi:10.1203/00006450-200203000-00008
 60. Wolfberg AJ, Norwitz ER. Probing the fetal cardiac signal for antecedents of brain injury. *Clinics in perinatology*. 2009;36(3):673-84. doi:10.1016/j.clp.2009.06.006
 61. Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, Hasaart TH, et al. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Gynecol Invest* 2003; 10 (8): 450-9. doi:10.1016/s1071-5576(03)00150-3
 62. Mitchell T, MacDonald JW, Srinouanpranchan S, Bammler TK, et al. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(4):438. e1-. e16. doi:10.1016/j.ajog.2018.01.009
 63. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *JACC* 2017; 69 (21): 2634-42. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.572
 64. Nguyen MU, Wallace MJ, Pepe S, Menheniott TR, et al. Perinatal inflammation: a common factor in the early origins of cardiovascular disease? *Clinical Science*. 2015;129(8):769-84. doi:10.1042/CS20150045
 65. Vandenbroucke L, Doyen M, Le Lous M, Beuchée A, et al. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *Plos one*. 2017;12(9):e0184924. doi:10.1371/journal.pone.0184924
 66. Ugwumadu A. Understanding cardiocotographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2013;27(4):509-36. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.04.002
 67. Cassell G, Crouse D, Canupp K, Waites K, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *The Lancet*. 1988;332(8605):240-5. doi:10.1016/s0140-6736(88)92536-6
 68. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(4):825-30. doi:10.1016/s0002-9378(97)70276-x
 69. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia—the case in favour. *Paediatric respiratory reviews*. 2014;15(1):49-52. doi:10.1016/j.prrv.2013.09.004
 70. Moss TJ, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH, et al. Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(4):1179-86. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.063
 71. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AM, Degraeuwe P, et al. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *JAMA network open*. 2019;2(11):e1914611-e. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.14611

72. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory development and respiratory distress syndrome. *Neonatal Network*. 2015;34(4):231-8. doi:10.1891/0730-0832.34.4.231
73. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *American J Obstet Gynecol* 2016; 215 (1): 9-20. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.164
74. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, et al. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome—imaging of the fetal thymus. *Prenatal Diagnosis*. 2015;35(5):413-9. doi:10.1002/pd.4560
75. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, et al. 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. doi:10.1002/jcu.22027
76. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(1):153-9. doi:10.1016/j.ajog.2005.05.036
77. Kuypers E, Wolfs TG, Collins JJ, Jellema RK, et al. Intraamniotic lipopolysaccharide exposure changes cell populations and structure of the ovine fetal thymus. *Reproductive sciences*. 2013;20(8):946-56. doi:10.1177/1933719112472742
78. Haeryfar S, Berczi I. The thymus and the acute phase response. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2001;47(1):145-56. PMID: 11292249
79. Melville JM, Bischof RJ, Meeusen EN, Westover AJ, et al. Changes in fetal thymic immune cell populations in a sheep model of intrauterine inflammation. *Reproductive sciences*. 2012;19(7):740-7. doi:10.1177/1933719111432873
80. Musilova I, Kacerovsky M, Hornychova H, Kostal M, et al. Pulsation of the fetal splenic vein—a potential ultrasound marker of histological chorioamnionitis and funisitis in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica*. 2012;91(9):1119-23. DOI 10.1111/j.1600-0412.2012.01450.x
81. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Maymon E, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(5):1107-14. doi:10.1016/s0002-9378(98)70114-0
82. Molina-Giraldo S, Franco-Torres RV, Pulido-Montaña FA, Hincapié-Porras CF, et al. Measurement of the Volume of the Fetal Adrenal Gland in Two Latin American Maternal Fetal Medicine Units. *Int J Clin Case Reports* 2021; 163-79.
83. Wolfs TG, Buurman WA, Zoer B, Moonen RM, Derikx JP, Thuijls G, et al. Endotoxin induced chorioamnionitis prevents intestinal development during gestation in fetal sheep. *PLoS one*. 2009;4(6):e5837. doi:10.1371/journal.pone.0005837
84. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2008;121(4):e748-e53. doi:10.1542/peds.2007-1697
85. Lee J, Romero R, Lee KA, Kim EN, et al. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(3):366. e1-e9. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.009
86. Bieghs V, Vlassaks E, Custers A, Van Gorp PJ, et al. Chorioamnionitis induced hepatic inflammation and disturbed lipid metabolism in fetal sheep. *Pediatric research*. 2010;68(6):466-72. doi:10.1203/PDR.0b013e3181f70eeb
87. Molina Giraldo S, Alfonso Ayala DA, Arreaza Graterol M, Perez Olivo JL, et al. Three-dimensional Doppler ultrasonography for the assessment of fetal liver vascularization in fetuses with intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstetrics* 2019; 144 (3): 260-4. doi:10.1002/ijgo.12715
88. Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. 2010. doi:10.1515/jpm.2009.123
89. Azpurua H, Dulay AT, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, et al. Fetal renal artery impedance as assessed by Doppler ultrasound in pregnancies complicated by intraamniotic inflammation and preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(2):203. e1-e11. doi:10.1016/j.ajog.2008.11.001
90. Galinsky R, Moss TJ, Gubhaju L, Hooper SB, et al. Effect of intra-amniotic lipopolysaccharide on nephron number in preterm fetal sheep. *Am J Physiology-Renal Physiology* 2011; 301 (2): F280-F5. doi:10.1152/ajprenal.00066.2011
91. Romero R, Savasan ZA, Chaiworapongsa T, Berry SM, et al. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome. *J Perinat Med* 2012; 40 (1): 19-32. doi:10.1515/JPM.2011.100
92. Berry SM, Romero R, Gomez R, Puder KS, et al. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(4):1315-20. doi:10.1016/0002-9378(95)91378-5
93. Abdel-Razeq SS, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, Rosenberg VA, et al. Interpretation of amniotic fluid white blood cell count in “bloody tap” amniocenteses in women with symptoms of preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 0 1):344. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e8fec6
94. Ferber A, Miniur VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal “non-reassuring status” is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1427-9. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.076
95. Maier R, Günther A, Vogel M, Dudenhausen J, et al. Umbilical venous erythropoietin and umbilical arterial pH in relation to morphologic placental abnormalities. *Obstetrics and Gynecology* 1994;84(1):81-7. PMID: 8008330



96. Kim Y, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology*. 2006;49(5):506-14. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02542.x
97. Collins JJ, Kallapur SG, Knox CL, Nitsos I, et al. Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2010; 299 (6): L852-L60. doi:10.1152/ajplung.00183.2010
98. Madsen-Bouterse SA, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, et al. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (1): 73-92. doi:10.1111/j.1600-0897.2009.00791.x
99. Tang Q, Zhang L, Li H, Shao Y. The fetal inflammation response syndrome and adverse neonatal outcomes: a meta-analysis. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2021; 34 (23): 3902-14. doi:10.1080/14767058.2019.1702942
100. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clinics in Perinatology* 2015; 42 (1): 155-65. doi:10.1016/j.clp.2014.10.011
101. Kacerovský M, Musilova I. Management of preterm prelabor rupture of membranes with respect to the inflammatory complications-our experiences. *Ceska Gynekologie* 2013; 78 (6): 509-13. PMID: 24372427
102. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223 (1): 114. e1-. e20. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.043
103. Johnson CT, Adami RR, Farzin A. Antibiotic therapy for chorioamnionitis to reduce the global burden of associated disease. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8: 97. doi: 10.3389/fphar.2017.00097

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015>*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).