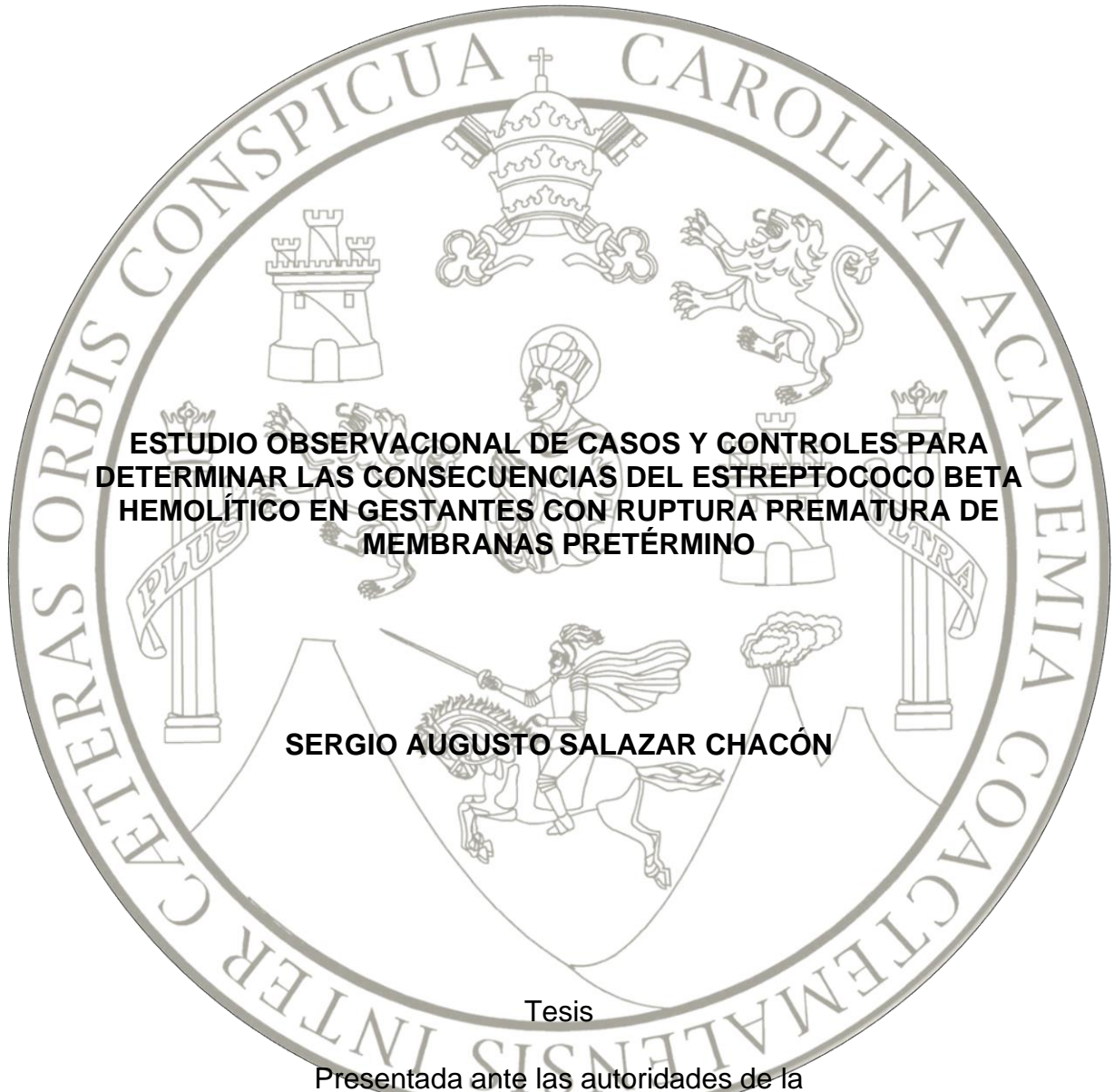


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA
DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA
HEMOLÍTICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS PRETÉRMINO**

SERGIO AUGUSTO SALAZAR CHACÓN

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Enero 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.221.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Sergio Augusto Salazar Chacón

Registro Académico No.: 201690029

No. de CUI : AP881632

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANA PRETÉRMINO**

Que fue asesorado por: Dr. Porfirio Santizo, MSc.

Y revisado por: Dra. Vilma Gabriela Lémus Saéñz, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre de 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saéñz Morales, MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 6 de junio de 2019

Doctora
Karla Hernández
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt

Respetable Dra. Hernández:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **DOCTOR SERGIO AUGUSTO SALAZAR CHACÓN** carné 201690029 de la carrera en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Salazar Chacón, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Porfirio Santizo
Asesor de Tesis

Dr. Porfirio C. Santizo
Médico y Cirujano
Colegiado No. 6816

Guatemala, 30 de Septiembre de 2019

Doctor

Oliver Adrián Valiente Hernández

Coordinación General de Maestrías

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presente

Estimado Doctor Valiente:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor Sergio Augusto Salazar Chacón Carné 201690029, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula "ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO"

Luego de revisar, hago constar que el Doctor Sergio Augusto Salazar Chacón ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo, por lo anterior emito dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión en la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vilma Gabriela Lémus Saenz
Ginecología y Obstetricia
Colegiado 17.766



Dra. Vilma Gabriela Lémus Saenz MSc.

Revisor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y
Obstetricia
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 18 de julio 2019

Fecha de dictamen: 10 de septiembre 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Sergio Augusto Salazar Chacón

"Estudio observacional de casos y controles para determinar las consecuencias del estreptococo beta hemolítico en gestantes con ruptura prematura de membrana pretérmino."

Sugerencias de la Revisión: Si es de casos y controles determine OR (riesgo relativo) como estimador de riesgo en los resultados.

Autorizar examen privado.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Mynor Iván Gudiel Morales, MSc
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MIGM/karin

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios, que me da la oportunidad día a día de crecer tanto espiritualmente como profesionalmente y me permite estar en este momento a punto de culminar mi formación como especialista en Ginecología y Obstetricia.

A mi amada esposa Jennifer Silva, que, aunque nos encontramos a miles de kilómetros, siempre me apoyo para llevar a cabo mi sueño de especializarme así fuera lejos de mi país y me motivo a diario para luchar por este.

A mis padres Consuelo Chacón y Guillermo Salazar que fueron imprescindibles en mi formación primeramente como ser humano responsable y honesto y ahora en mi formación académica y profesional.

A los doctores Juan Roberto Castro y Claudia de León quienes siempre fueron conscientes de mi situación como extranjero y siempre estuvieron prestos a escucharme y apoyarme en todo momento, sin dejar a un lado sus enseñanzas tanto en el ámbito ético, académico y laboral.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	19
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	20
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
VIII. ANEXOS	43

ÍNDICE DE TABLAS

	PÁGINA
TABLA 1. Características de la población	26
TABLA 2. Asociación entre la positividad a estreptococo beta hemolítico y complicaciones fetales	27
TABLA 3. Asociación entre latencia y complicaciones fetales	28
TABLA 4. Asociación entre edad gestacional y complicaciones fetales	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	PÁGINA
GRÁFICA 1. Relación Estreptococo beta hemolítico y complicaciones	28
GRÁFICA 2. Periodo de latencia RPMOP y terminación del embarazo	29
GRÁFICA 3. Relación periodo de latencia RPMOP y complicaciones	31
GRÁFICA 4. Relación edad gestacional y complicaciones	32

RESUMEN

La ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), es una de las complicaciones más definitorias en el embarazo, ya que guarda una estrecha relación con la prematuridad y sus complicaciones subsecuentes. Esta afecta en promedio al 3% de las gestaciones pre término, de ahí la idea de conocer un poco más sobre esta patología. **OBJETIVO:** Determinar las consecuencias del Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino del Hospital Roosevelt. **METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio observacional de casos y controles en las mujeres embarazadas que acudieron a la emergencia del Hospital Roosevelt, de las que se seleccionaron 62 las cuales clínicamente se comprobó la Ruptura prematura de membranas ovulares con una edad gestacional \geq a 27 semanas y $<$ a 37 semanas calculada por UR y/o USG; a las que se tomó cultivo de secreción vaginal, llevando boleta de recolección de datos, los cuales se tabularon y se hizo un análisis estadístico simple para así determinar la prevalencia. **RESULTADOS:** Se incluyeron 62 casos de RPMO pre término, observando que la mayoría de casos se presentaron hacia las 35 semanas (29%). El periodo de latencia mayormente encontrado fue >48 horas y menor a 7 días (69%). El 13% de los cultivos realizados, resultó positivo para EGB. Se reportaron 12 complicaciones (19%) en los casos de RPMO pre término, dentro de estas, la corioamnionitis se encontró en un 50%. La mayoría de los casos con corioamnionitis tuvo una latencia >7 días (50%). Se observó una distribución proporcional de complicaciones en relación con la edad gestacional, sólo con una leve alza en el periodo crítico de las 34 semanas (33%). **CONCLUSIONES:** El EGB se detectó en 13% de las gestantes con RPMOP, de estos casos el 50% se asoció a alguna complicación (OR 5.75 IC95% 1.189-27.81), encontrando la corioamnionitis como la más frecuente, valorando que el periodo de latencia $>$ de 7 días tuvo una connotación importante. Las gestaciones más lejos del término tuvieron una relación directamente proporcional con la tasa de complicaciones OR 2.72 IC95% 0.75-9.85).

PALABRAS CLAVE: Embarazo, ruptura prematura de membranas ovulares pre-término, Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB).

I. INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas ovulares es aquella que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto, ésta es una complicación del embarazo que deriva muchas otras complicaciones para la salud de la población gestante y por consiguiente a su producto, y aún más cuando se trata de embarazos pretérmino (<37 semanas). En aproximadamente 8 a 10% del total de los embarazos a término las membranas fetales se rompen antes del inicio del trabajo de parto. La RPMOP ocurre en aproximadamente 1-3% del total de mujeres embarazadas.

El motivo para realizar esta investigación es el deseo de establecer la frecuencia del Estreptococo Beta hemolítico en nuestras pacientes gestantes con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino y establecer las características por el cual pueden verse afectadas, tal como la terminación prematura del embarazo, para así prevenir complicaciones secundarias.

Hay múltiples factores de riesgo que conllevan a que esta complicación se presente y subsecuentemente el Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) puede ser causantes de afecciones graves del neonato como la sepsis neonatal precoz. La mortalidad de los afectados oscila entre el 6 y el 20%, y la tasa de secuela neurológica llega al 30%. En 1996 el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Academia Americana de Pediatría sugirieron en consenso que el personal de atención de salud materna-neonatal debía adoptar una estrategia para la prevención de la sepsis por este germen, por eso la importancia del presente estudio, para así una vez identificado, tomar las medidas del caso.

No han sido muchos los estudios sobre este germen, por lo que el objetivo principal fue establecer las consecuencias por este en la gestación, así como esclarecer la relación del tiempo de latencia y la terminación del embarazo y la otra variable muy importante del presente estudio que fue la prematuridad que claramente actúa como un factor agravante. Hoy en día la mayoría de naciones y por ende instituciones de

salud, tienen estandarizado un manejo profiláctico cuando se presenta esta situación. Actualmente la mayoría de esquemas de antibióticos profilácticos, integran un betalactámico y un macrólido para así cubrir la mayoría de gérmenes involucrados en las infecciones neonatales, entre ellos el muy nombrado *Streptococo Beta hemolítico*.

En el presente estudio se determinó que dicho germen, se detectó en el 13% de las gestaciones pretérmino, y que no necesariamente tenía que estar presente para complicar la gestación, ya que un porcentaje de las complicaciones observadas (corioamnionitis, sufrimiento y muerte fetal) se presentaron en presencia de cultivos negativos. Es importante dar a conocer a fondo, la existencia de este y otros gérmenes, la fisiopatología de la enfermedad y/o complicación y claramente el manejo concerniente.

II. ANTECEDENTES

1. Definición

La ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) se define como la ruptura de membranas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto. La mayoría de las RPMO son a término y el parto se desencadenará, incluso en condiciones cervicales desfavorables, de forma espontánea en las siguientes 24-48 horas (60-95%). Más infrecuente es la RPMO pretérmino que complica un 2-4% de todas las gestaciones únicas, un 7-20% de las gestaciones gemelares y representa un 30% de los partos pretérmino^{1,2}.

El término latencia se refiere al tiempo que transcurre entre la ruptura y la terminación del embarazo. Así, el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y consecuentemente el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo³. Cuando la RPMO ocurre antes de la semana 37 es conocida como ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino (RPMOP)³. Es así como muchos autores han clasificado la RPMOP en distintas formas. En el momento una clasificación lógica y racional utilizada es: ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “previable” (menos de 23 semanas en países desarrollados), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “lejos del término” (desde la viabilidad hasta aproximadamente 32 semanas de gestación), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “cerca al término” (aproximadamente 32-36 semanas de gestación)⁴.

En aproximadamente 8-10% del total de los embarazos a término las membranas fetales se rompen antes del inicio del trabajo de parto. La RPMOP ocurre en aproximadamente 1-3% del total de mujeres embarazadas, además se encuentra asociada con aproximadamente el 30-40% de partos pretérmino, por esta razón podría considerarse como el problema obstétrico de la actualidad debido a que está reportado que el 85% de la morbilidad fetal es resultado de la prematurez⁵. En el Hospital Roosevelt su frecuencia es de 1.75%.

Es muy importante conocer que, así como el tiempo de latencia se hace cada vez mayor, el riesgo de infección fetal y materna se comporta de manera directamente proporcional. Debido a esto, el manejo para las pacientes es muy debatido, por un lado, por la prematurez fetal y por otro por el riesgo de infección tanto materna como fetal⁵. Tradicionalmente se ha atribuido la RPMOP al estrés físico, particularmente asociado con el trabajo de parto. Sin embargo, nueva evidencia sugiere que es un proceso multifactorial en el que se incluyen procesos bioquímicos, biológicos y fisiológicos^{3,5}. Es necesario entonces hacer un esfuerzo para entender mejor la fisiopatología de la enfermedad e identificar intervenciones potencialmente significativas de la misma.

1.1 Estructura de las membranas amnióticas

El feto se encuentra dentro del útero rodeado de un líquido claro y ligeramente amarillento que está contenido dentro del saco amniótico. Durante el embarazo dicho líquido amniótico aumenta en volumen a medida que el feto crece. Este volumen alcanza su punto máximo aproximadamente en la semana 34 de gestación, cuando llega a un promedio de 800 ml. Aproximadamente 600 ml de líquido amniótico rodean al feto a término (a la semana 40 de la gestación). El feto hace circular constantemente este líquido al tragarlo e inhalarlo y reemplazarlo a través de la “exhalación” y la micción³. El líquido amniótico cumple numerosas funciones para el feto: protección de las lesiones externas al amortiguar golpes o movimientos súbitos, permitir su libre movimiento y desarrollo músculo-esquelético simétrico, mantener una temperatura relativamente constante como protección de la pérdida de calor y por último permite el desarrollo apropiado de los pulmones^{3,6}. Las membranas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas⁷.

El amnios está compuesto por cinco láminas distintas: la más cercana al feto es el epitelio amniótico, cuyas células secretan colágeno tipo III, tipo IV y proteoglicanos (laminina, fibronectina entre otros) que luego confluirán para conformar la segunda lámina conocida como membrana basal. En el siguiente estrato se encuentra la

lámina compacta, compuesta por tejido conectivo, la cual se puede considerar como el esqueleto fibroso principal del amnios. Luego se encuentra la lámina fibroblástica en donde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células mesenquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior. Por último, se encuentra la lámina intermedia o “esponjosa”, conocida así debido a su apariencia, la cual limita al amnios y el corion. Esta lámina posee gran cantidad de colágeno tipo III y proteoglicanos hidratados lo que confiere su aspecto característico, su función principal es absorber el estrés físico, permitiendo que el amnios se deslice suavemente sobre el corion subyacente⁸. Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil^{7,8}.

2. MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD

2.1 Fisiopatología

La ruptura de las membranas fetales durante el trabajo de parto, se ha atribuido a una debilidad generalizada de éstas debido a las contracciones uterinas y al estiramiento repetido. Se ha encontrado disminución de la fuerza tensil de las membranas luego del trabajo de parto, comparado con aquellas en las que se termina el embarazo por cesárea³.

En la RPMO ha sido más difícil establecer debilidad en las membranas fetales cuando ésta ocurre, al compararlas con membranas que fueron rotas artificialmente durante el trabajo de parto^{8,9}. Se ha identificado un área cercana al lugar de ruptura y se ha descrito como “zona de morfología alterada”, presente antes de la ruptura de la membrana y debida al trabajo de parto. Según Malak et al es posible que esta zona represente el sitio desde donde se inicie el proceso de ruptura⁹. Nuevos estudios han intentado determinar si estos cambios ocurrían previamente al trabajo de parto. McLaren et al en su estudio publicado consideraron tomar muestras de las membranas fetales a diferentes regiones, encontrando las siguientes diferencias: 1) las membranas cervicales pudieran representar una región de debilidad estructural susceptible a la ruptura de membranas durante el trabajo de parto y 2) las relaciones

paracrinas entre las membranas fetales y el miometrio pudieran estar afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero¹⁰.

2.1.1 Degradación de la matriz extracelular

El colágeno es un componente importante, envuelto en la matriz extracelular de las membranas fetales, que contribuye a la elasticidad y fuerza tensil del amnios. La colagenasa es una enzima lítica que se encuentra en altas concentraciones en la placenta humana a término; su actividad aumenta a medida que avanza el trabajo de parto a término, el mecanismo propuesto es una falta de equilibrio entre factores de degradación y síntesis de la matriz extracelular. Se encuentran además otras enzimas que contribuyen al cambio en la estructura del colágeno como son la elastasa de neutrófilos, metaloproteasas, gelatinasa, proteoglucanasa y cisteinoproteinasas¹¹⁻¹³.

Un amplio número de sistemas enzimáticos proteolíticos regulados finamente, incluyendo la cascada de activación del plasminógeno y metaloproteinasas de la matriz (MMP, por su sigla en inglés *Matrix Metalloproteinases*), juegan un papel esencial en la remodelación de la matriz extracelular durante el embarazo y el trabajo de parto. Se ha comprobado la existencia de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP, del inglés *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*). Las MMP representan una familia de enzimas dependientes de zinc, capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular incluyendo el colágeno^{8,11-13}. Las distintas MMP poseen diferentes actividades especiales y deben actuar conjuntamente entre sí para poder llevar a cabo la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales^{13,14}.

La integridad de las membranas fetales durante la gestación permanece sin alteraciones debido a una baja concentración de MMP y alta concentración de TIMP. Durante el trabajo de parto los estudios indican que se origina una relación inversamente proporcional a la anteriormente mencionada encontrándose así una alta concentración de MMP y baja de TIMP^{8-10,15}. Romero et al en sus estudios

encontraron que la concentración de MMP-9 en compartimentos fetales (plasma fetal y líquido amniótico) se encontraba elevada en pacientes con RPMOP comparado con aquellas que presentaban trabajo de parto pretérmino sin RPMOP, además descartaron que esta elevación fuera parte de una respuesta inflamatoria fetal. Así, dos hipótesis a considerar para nuevos estudios serían si el feto es responsable en parte por el proceso de RPMOP y por qué en algunos embarazos se genera trabajo de parto pretérmino sin RPMO¹⁶.

2.2 Enfermedades del tejido conectivo y deficiencias nutricionales como factores de riesgo

Las enfermedades del tejido conectivo se han asociado con membranas fetales más débiles y un incremento en la incidencia de RPMO¹⁷. Dentro de estas enfermedades se pueden encontrar el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Ehlers- Danlos, ambos asociados con una mayor ocurrencia de RPMOP¹⁸⁻²⁰. El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo de al menos 11 desórdenes hereditarios del tejido conectivo, caracterizado por hiper elasticidad de las articulaciones, los tejidos y la piel¹⁹. Un estudio en mujeres que padecían el síndrome de Ehlers-Danlos encontró que los tipos más frecuentes de este síndrome eran el I, III y IV. Adicionalmente, documentó una tasa de parto pretérmino de 23,1% y de aborto espontáneo de 28,9%. La tasa de parto por vía no vaginal fue de 8,4%, con 14,7% de estas con problemas para la coagulación²¹. Estos resultados pudieran ser extrapolables cuando se compara con otros estudios con objetivos similares²⁰. Es por esto que se ha establecido que los embarazos con el Síndrome de Ehlers-Danlos tienen tasas más elevadas de morbilidad tanto materna como fetal²¹.

Algunos autores han asociado deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar RPMOP. Estaría en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de cobre^{8,22}.

Según algunos estudios, las mujeres que han presentado RPMO presentan bajas concentraciones de cobre en sangre materna como en muestras de cordón²³.

También se ha asociado la deficiencia de ácido ascórbico con la ocurrencia de RPMO; Siega-Riz et al en el 2003 señalaron que las mujeres con niveles de vitamina C bajos antes de la concepción, presentaban el doble de riesgo para parto pretérmino debido a RPMO y que este disminuía con la ingesta de vitamina C en el segundo trimestre, concluyendo que la dieta y nutrición son factores variables y por lo tanto pueden ser modificables, como intervención estratégica, para reducir la incidencia de RPMO²³⁻²⁵.

La deficiencia de hierro y la anemia (que genera hipoxia) pudieran inducir a estrés materno y fetal, lo cual estimula la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH del inglés, *corticotropin releasing hormone*). Las concentraciones elevadas de CRH son un factor de riesgo para presentar no solo RPMO, sino también otras complicaciones como hipertensión inducida por el embarazo, eclampsia, retardo del crecimiento intrauterino e infección. Un mecanismo alternativo sugiere que la marcada disminución del hierro puede llevar a daño oxidativo de los eritrocitos y por consiguiente de la unidad feto-placentaria²⁶.

3. Factores asociados

La prevalencia de vaginosis bacteriana en mujeres asintomáticas varía ampliamente. Esta ha sido asociada consistentemente con un incremento en el riesgo de parto pretérmino, pero permanece en estudio si es la causa del parto pretérmino o si es solo un marcador temprano de colonización. Aun cuando los estudios realizados en la década de los noventa sugerían que el tratamiento pudiera ser útil en las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino o en embarazos de mujeres con pesos menores a 50 kg²⁷; estas observaciones no fueron confirmadas por un experimento clínico controlado que comparó el uso de metronidazol contra placebo en mujeres embarazadas con vaginosis asintomática, en donde se concluye que no hay diferencia estadística entre el uso de metronidazol y de placebo

para desarrollar trabajo de parto pretérmino. De la misma manera, el análisis de un subgrupo de 210 mujeres clasificadas con alto riesgo para trabajo de parto pretérmino falló en demostrar algún beneficio de la terapia farmacológica^{27,28}. Asimismo, una revisión sistemática en Cochrane concluyó que no hay beneficio en la realización de tamizaje universal y tratamiento para la vaginosis bacteriana en embarazo, pero que pudiera sugerirse algún beneficio en pacientes de alto riesgo²⁹, lo cual estaría de acuerdo con el *U.S. Preventive Services Task Force* quienes determinan que no hay evidencia suficiente para recomendar o no recomendar el tamizaje para vaginosis bacteriana en pacientes embarazadas, aun en aquellas con antecedente de trabajo de parto pretérmino³⁰. Así, también el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, del inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*) junto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos consideran que el tamizaje universal de mujeres asintomáticas no es recomendado, sin embargo, el CDC deja en consideración para tamizaje aquellas mujeres con alto riesgo^{31,32}.

Un estudio encontró asociación de RPMOP con las siguientes situaciones: raza negra, bajo índice de masa corporal, sangrado vaginal, contracciones, infección pélvica, vaginosis bacteriana, parto pretérmino previo, niveles de fibronectina fetal elevada y cérvix corto; siendo estas tres últimas las de mayor importancia como predictores, llegando a ser incluso factores potenciadores²⁷. Incluso el tabaquismo puede de ser tomado como factor de riesgo, considerado así por algunos estudios. Vitoratos et al concluyeron que el hábito de fumar durante el embarazo aumenta el riesgo de parto antes de la semana 32, así como el riesgo de RPMOP, independiente del número de cigarrillos consumidos por día³³. Por otra parte, Williams et al encontraron en su estudio que el consumo de 3 o más tazas de café en mujeres embarazadas, presentaba una tendencia lineal de riesgo de RPMOP, manteniendo una relación directamente proporcional al número de tazas de café consumidas por día³⁴.

4. Marcadores tempranos de infección

Clásicamente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica evidenciable en la corioamnionitis es definido por elevación de la temperatura mayor a 38°C con usualmente dos de los siguientes signos: distensión intrauterina, flujo vaginal fétido, aumento en el recuento de leucocitos y taquicardia materna o fetal. Usualmente la fiebre por sí sola sugiere el diagnóstico en pacientes con RPMO. Debido a que los hallazgos histopatológicos y de cultivo indican que antes de que la corioamnionitis se exprese clínicamente existe un proceso previo de infección, el diagnóstico de infección intra amniótica es un reto y se requieren nuevos marcadores para la detección temprana de esta. Es teóricamente importante hacer un diagnóstico temprano de infección porque existe un incremento de 2 a 4 veces de morbilidad y mortalidad una vez la fiebre es evidenciada³⁵. Debido a la morbimortalidad que puede agregar la RPMO tanto en el feto como en la madre, la vigilancia clínica clásica de las pacientes que cursan con esta enfermedad consta de control de signos vitales, perfil biofísico fetal, evaluación de la frecuencia cardiaca fetal y exámenes en sangre materna como la cuantificación de proteína C reactiva (PCR), recuento de leucocitos y la velocidad de sedimentación globular (VSG)^{3,36}. La leucocitosis es un estándar clínico de infección sistémica grave, pero es una prueba inespecífica. Yoon et al evaluaron el conteo de leucocitos correlacionándolo con cultivos positivos de líquido amniótico en mujeres con infección clínica y subclínica, concluyendo que esta prueba presenta bajos niveles de sensibilidad y de valor predictivo positivo haciéndolo inadecuado para su uso en la práctica clínica³⁷.

La PCR es un producto de la reacción hepática de fase aguda a la infección en respuesta a la síntesis de IL-6 sintetizada durante el curso de infección o daño tisular. Se han realizado estudios para cuantificar la PCR encontrándose resultados no concluyentes al compararlos^{37,38}. Nowak et al en su estudio establecieron una sensibilidad que oscilaba entre 85-91% y un valor predictivo positivo entre 86-94% determinando distintos puntos de anormalidad en la cuantificación de PCR comparado con la presencia histopatológica de corioamnionitis. Estos investigadores concluyeron finalmente que la cuantificación de la PCR en sangre

materna era el indicador de corioamnionitis histopatológica y de infección intrauterina más confiable comparado con el recuento de leucocitos y la VSG³⁸. La VSG es una prueba inespecífica de una reacción inflamatoria sistémica. Esta se aumenta durante cualquier infección o enfermedad autoinmune, además por se el estado de embarazo aumenta sus concentraciones. Se ha encontrado que una VSG > 60 mm³/hora es muy específica pero moderadamente sensible, lo cual limita su utilidad clínica. Las últimas investigaciones se han dedicado a la detección de mediadores de la inflamación como las citocinas. La IL-6 es una citocina pleiotrópica producida por una gran variedad de células en respuesta a productos microbianos y se piensa que tiene una regulación en la respuesta del hospedero ante la infección y el daño tisular. Por otra parte, está en discusión si esta citocina es producto materno, placentario o fetal; algunos estudios recientes indican que su origen es fetal.

Algunos proponen utilizar niveles detectables de IL-6 en líquido amniótico como un método de tamizaje para la detección de infección intrauterina. Distintos estudios han indicado que los niveles de IL-6 en suero materno se encuentran elevados con una cifra mayor de 8 pg/ml en mujeres con infección intrauterina con un excelente valor predictivo positivo y negativo, sin embargo esta prueba todavía está limitada para estudios y no es utilizada ampliamente en la práctica clínica^{3,39}. Por otra parte un mecanismo potencial de detección precoz de infección intra-amniótica posterior a una RPMOP propuesto por distintos estudios, es la obtención de productos de degradación de los neutrófilos en plasma materno, como lactoferrina y defensina, obteniendo resultados favorables especialmente con éste últimamente mencionado⁴⁰.

El cultivo del líquido amniótico ha sido calificado como el estándar ideal para identificar infección intrauterina. Su principal desventaja es el tiempo prolongado para la obtención de resultado, lo cual lo hace poco útil clínicamente. Además, el cultivo no identifica infecciones localizadas en la decidua y corion que pudieran suceder sin la invasión bacteriana hacia cavidad amniótica. En cuanto a la tinción

de Gram se requieren aproximadamente 10 organismos por mL para que sea positiva, sin embargo, debe recordarse que ésta no identifica micoplasmas que son conocidos como un grupo importante de causa de infección intrauterina en RPMO. La revisión de estudios indica gran variabilidad de resultados, limitando así su práctica clínica. Los niveles de glucosa bajos en el líquido amniótico se han propuesto para la detección temprana de infección debido probablemente a su metabolismo tanto bacteriano como de polimorfonucleares.

Se han estudiado datos demográficos, exámenes de laboratorio y el examen físico como predictores de parto pretérmino espontáneo. Su especificidad y sensibilidad son bajas y por esto son poco útiles. Sin embargo, se ha encontrado una asociación de parto pretérmino con la longitud cervical. La longitud promedio del cérvix en mujeres no embarazadas se encuentra reportada entre 3,1 y 3,8 cm, y en mujeres embarazadas en su primer trimestre se encontró una longitud mayor de 4,5 cm como factor que disminuía el riesgo de presentar parto pretérmino⁴¹. Estudios recientes han comparado la longitud cervical y el riesgo de parto pretérmino, encontrando una asociación inversamente proporcional entre la longitud y el riesgo de presentar el evento. Este factor por sí solo no ha tenido el poder predictivo necesario y es por esto que en algunos estudios se le ha combinado con la medición de fibronectina fetal, encontrando una mayor asociación^{42,43}.

Los marcadores tempranos de la enfermedad que se encuentran más avanzados en su investigación son, principalmente, los del campo de la infección intrauterina, sin embargo, existen otros factores asociados con la RPMOP mencionados previamente como son los nutricionales, genéticos y ambientales entre otros. Aun cuando varios estudios han buscado la distinta asociación de varios de estos factores es necesario continuar con una búsqueda más acuciosa de estos debido a que en el momento no hay estudios que sugieran una adecuada especificidad y sensibilidad para su uso.

5. ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO

El *Streptococcus agalactiae* (Estreptococo Beta hemolítico del grupo B, EGB) es una bacteria que vive de manera saprófita en los tractos gastrointestinal y genitourinario del ser humano⁴⁴. En pacientes con el sistema inmunológico alterado, diabéticos, cirróticos, dializados, entre otros, es responsable de patologías tales como osteomielitis, bacteriemias, endocarditis, neumonías e infecciones de piel y partes blandas⁴⁵.

En la mujer gestante el tracto gastrointestinal es el principal reservorio del germen, seguido por el aparato genitourinario. Las tasas de colonización varían según la etnia, área geográfica y edad; no varían entre embarazadas y no embarazadas. Durante la gestación y puerperio puede dar origen a infección urinaria, corioamnionitis, endometritis, endocarditis y fiebre, siendo la causa más frecuente de sepsis bacteriana y meningitis neonatal. El germen puede también traspasar las membranas ovulares intactas, y se le ha relacionado con muerte fetal y parto pretérmino⁴⁶. La transmisión vertical se produce en 40-73% de las pacientes con cultivo positivo para Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) y, a pesar que no todos los recién nacidos colonizados desarrollan una enfermedad grave precoz (sepsis, neumonía, meningitis), muchos de ellos pueden presentar secuelas neurológicas y por ello es importante desarrollar estrategias de prevención para esta enfermedad⁴⁷. Desde su reconocimiento como patógeno prevalente en la década de 1.970, estudios realizados fueron aportando datos sobre colonización materna, incidencia de afección neonatal, sensibilidad a los antibióticos y eficacia de las guías clínicas de prevención⁴⁶. A pesar de esto, en nuestro medio se ignora el impacto de esta patología y no se han implementado estrategias de prevención adecuadas debido al desconocimiento de la prevalencia de la misma.

En los últimos 20 años la infección por Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) ha sido la principal causa de sepsis, bronconeumonía, meningitis y muerte por infección en el período neonatal precoz, en la mayoría de los países desarrollados⁴⁸. La letalidad oscila actualmente entre 6-20% de los neonatos

afectados, dependiendo en gran medida de la calidad de cuidados neonatales disponibles⁴⁹. El Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) es una bacteria tipo coco Gram positivo⁴⁹. Es un microorganismo saprófito habitual de los tractos genitourinario y gastrointestinal del ser humano. Se sabe que vive en las áreas vaginales o rectales del 10-35% de las mujeres adultas sanas. No se transmite por los alimentos, relaciones sexuales ni agua, sino que puede entrar y salir del cuerpo de manera natural. Las mujeres gestantes colonizadas tienen la posibilidad de transmitir verticalmente esta bacteria a sus hijos y ésta es la principal vía para el desarrollo de la enfermedad invasiva temprana⁵⁰. La colonización puede ser intermitente; esta característica, conduce a que los cultivos realizados en el segundo trimestre tengan poco valor predictivo para asumir la colonización en el momento del parto, por lo que es aconsejable el estudio entre las semanas 35-37 de gestación⁴⁵. Asimismo, un bajo nivel de anticuerpos maternos contra el antígeno capsular del Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) y la colonización masiva incrementan la probabilidad de enfermedad invasora en el recién nacido. Se presenta colonización entre 40-70% de los hijos de madres portadoras y de estos entre 1-2% desarrolla la enfermedad invasora; de la misma manera el Estreptococo Beta hemolítico del grupo B (EGB) constituye la principal causa de infección y muerte neonatal en Estados Unidos de América, siendo actualmente su incidencia en este país de 1,8 por 1.000 nacidos vivos (7.600 casos al año)⁴⁴. En Colombia, existen reportes muy variables de colonización materna, los cuales van desde 0% hasta 17%⁵⁰, con una prevalencia de colonización materna de 8,6%⁴⁴. En Argentina, la mortalidad de los neonatos afectados oscila entre 6-20% y la tasa de secuela neurológica llega al 30%⁴⁶.

5.1 Diagnóstico bacteriológico

Para un correcto diagnóstico bacteriológico de EGB deben seguirse los pasos siguientes. De utilizarse otra metodología y/u otros medios de cultivo, serán muy elevados los resultados falsos negativos.

5.2 Toma, transporte y conservación de muestras clínicas para el cultivo de EGB en la semana 35-37 de gestación

- Hisopar la parte inferior de la vagina (introito vaginal), a continuación, tomar un hisopado rectal (introducir el hisopo a través del esfínter anal), usando el mismo hisopo o dos hisopos diferentes. Los especímenes clínicos podrán ser tomados por personal de enfermería o por la misma paciente, quien deberá ser debidamente instruida. Los cultivos cervicales no son recomendados y no se deberá usar espéculo para la toma de muestra.
- Colocar el o los hisopos dentro de un medio de transporte. Los sistemas de transporte apropiados son el medio de transporte Amies y el medio Stuart sin el agregado de carbón. Si el hisopado vaginal y rectal se toman en forma separada, ambos hisopos deben ser colocados en el mismo tubo que contiene el medio de transporte. El medio de transporte deberá mantener la viabilidad del EGB, hasta 4 días mantenido a temperatura ambiente o refrigerado.
- El rótulo de la muestra deberá indicar claramente que la misma debe ser cultivada para la búsqueda de EGB. Si se solicita, además, la realización de las pruebas de sensibilidad porque la paciente es alérgica a la penicilina, en el rótulo de la muestra deberá también constar este dato, especificando que la prueba de sensibilidad a clindamicina y eritromicina deberá hacerse en el caso de aislarse EGB.

5.3 Procesamiento de muestras clínicas para el cultivo de EGB

- Inocular los hisopos en los medios líquidos selectivos recomendados, tales como caldo Todd-Hewitt suplementado con gentamicina (8µg/ml) y Acido Nalidíxico (15µg/ml), o con Colistín (10µg/ml) y Acido Nalidíxico (15µg/ml).
- Además del caldo selectivo los hisopos se pueden sembrar en una placa de agar sangre de carnero o en una placa de agar sangre con el agregado de Ácido Nalidíxico y Colistín (As-ANC), rotándolos sobre la misma, antes de inocular el caldo selectivo.
- Incubar la placa y el caldo selectivo a 35-37°C en atmósfera común o en 5% de CO₂, durante 18-24 horas. Examinar la placa en búsqueda de colonias beta hemolíticas.

- Subcultivar el caldo desarrollado en una placa de agar sangre de carnero (ej. agar tripteína soya con 5% de sangre carnero defibrinada).
- Examinar e identificar las colonias beta hemolíticas sospechosas de EGB. La hemólisis puede ser difícil de observar, por lo tanto, colonias típicas sin hemólisis deberán ser tenidas en consideración para la identificación. Si a las 18-24 horas de incubación, no se observan colonias beta hemolíticas, reincubar otras 24 horas más.
- Identificar en forma presuntiva las colonias compatibles de EGB mediante la prueba de CAMP e hidrólisis del Hipurato. Realizar la confirmación serológica de los aislamientos, utilizando el suero específico para la detección antigénica, mediante técnicas de aglutinación con partículas de látex.

5.4 Situaciones especiales

En aquellas instituciones donde se realiza cultivo vaginal / anal a las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de EG:

- Debe medicarse en el momento del parto a aquellas mujeres positivas con el mismo esquema antes descrito.
- En caso de que no se hubiera realizado el cultivo, se debe medicar sólo a las mujeres que presentan los factores de riesgo ya comentados.
- Si una embarazada presenta un cultivo negativo dentro de las últimas 5 semanas previas al parto, no debe ser medicada, aunque presente algún factor de riesgo.
- Si una embarazada es positiva, pero se programa una cesárea en ausencia de trabajo de parto y sin ruptura de membranas, no debe medicarse.
- No se debe medicar a mujeres cuyo cultivo actual es negativo pero que tuvieron un cultivo positivo en un embarazo anterior y su hijo no fue afectado.

6. PREVENCIÓN

Actualmente, es controvertido el manejo y la forma de prevenir los casos de infección neonatal en el mundo. Hay acuerdo en que la profilaxis antibiótica en el momento del parto reduce en un 60-80% la infección neonatal precoz, no así la tardía.

El Centro de Control de Infecciones de Atlanta EE. UU (CDC) desde el año 2002^{51,52}, propone realizar un cultivo vaginal y/o rectal a todas las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de gestación y realizar profilaxis intraparto en aquellas mujeres positivas.

En Gran Bretaña, las guías nacionales del NICE (National Institute for Clinical Excellence)⁵³ del año 2003 no recomiendan el rastreo universal debido a que hay incertidumbre respecto a su efectividad y porque no se considera factible un sistema de rastreo prenatal. Sí recomiendan la administración de antibióticos durante el parto en las mujeres con factores de riesgo de portar dicho germen.

En España, por consenso de Sociedades Científicas⁵⁴, se recomienda el cultivo a todas las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de gestación basados en la elevada frecuencia con que se presenta la enfermedad perinatal en ausencia de factores de riesgo en su país.

La Organización Mundial de la Salud no recomienda el cultivo a todas las embarazadas⁵⁵. Sí recomienda el tratamiento antibiótico en las mujeres con factores de riesgo⁵⁶.

En Latino América, en general, no se realiza el rastreo universal. En el consenso del Centro Latino Americano de Perinatología de Montevideo, Uruguay (CLAP, OPS/OMS)⁵⁷ se decidió que la estrategia más recomendable para la región de Latinoamérica es la de profilaxis intraparto a mujeres con factores de riesgo.

7. ANTIBIÓTICOS PARA LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

La administración de antibióticos para las mujeres con ruptura prematura de membranas antes del inicio del trabajo de parto está asociada con una reducción estadísticamente significativa de corioamnionitis [riesgo relativo (RR): 0.57, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.37 a 0.86). También hubo una reducción estadísticamente significativa de los partos que ocurren dentro de las 48 horas

(RR: 0.71, IC 95%: 0.58 a 0.87) y dentro de los 7 días posteriores a la aleatorización (RR: 0.80, IC 95%: 0.71 a 0.90).

La administración de antibióticos después de la ruptura prematura de membranas antes del inicio del trabajo de parto está asociada con un retraso en el parto y con una reducción en los marcadores de morbilidad neonatal grave con la excepción de la enterocolitis necrosante.

El esquema antibiótico recomendado y que esta protocolizado en el Hospital Roosevelt para Ruptura prematura de membranas pretérmino es:

- Ampicilina 2 grs IV c/6hrs por 48 horas
- Eritromicina 250mg IV c/6hrs por 48 horas

Luego

- Amoxicilina 250mg PO c/8hrs por 5 días
- Eritromicina 333mg PO c/8hrs por 5 días

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Determinar las consecuencias del Estreptococo Beta hemolítico en secreción vaginal (introito vaginal) en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

3.2 Objetivos Específicos:

- 3.2.1** Delimitar el periodo de latencia entre la ruptura prematura de membranas pre término y la terminación del embarazo.
- 3.2.2** Valorar la relación entre el periodo de latencia y complicaciones.
- 3.2.3** Valorar la relación entre prematuridad y complicaciones

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

➤ TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Estudio Observacional de casos y controles.

➤ SUJETO A ESTUDIO:

Mujeres embarazadas con Ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino (RPMOP) que acuden al Hospital Roosevelt.

➤ POBLACIÓN

Mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Roosevelt.

➤ SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO:

Criterios de Inclusión:

○ **Casos:**

- Pacientes embarazadas a las que se comprueba clínicamente RPMO.
- Edad gestacional mayor o igual a 27 semanas y menor de 37 semanas calculada por fecha de última regla y/o ultrasonido.
- Pacientes a quienes en cultivo tomado de introito vaginal se aisló el Estreptococo Beta hemolítico.

○ **Controles:**

- Pacientes embarazadas a las que se comprueba clínicamente RPMO.
- Edad gestacional mayor o igual a 27 semanas y menor de 37 semanas calculada por fecha de última regla y/o ultrasonido.

Criterios de Exclusión:

- Paciente que 48 horas antes tuvo relaciones sexuales.
- Pacientes con hemorragia vaginal.

➤ OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Edad gestacional	<i>Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.</i>	<i>Duración del embarazo comprendido desde la semana 27 hasta la semana 36 con 6 días calculada con gestómetro por última regla y por ultrasonido.</i>	Cuantitativa	De razón	Semanas
Cultivo de secreción vaginal	<i>Examen de laboratorio que se realiza a mujeres, tomando muestra de toda secreción identificada en introito vaginal.</i>	<i>Examen de introito vaginal de utilidad para identificar Estreptococo Beta hemolítico, además de otros gérmenes.</i>	Cualitativa	Nominal	<i>Positivo para Estreptococo Beta Hemolítico</i> <i>Negativo para Estreptococo Beta Hemolítico</i>

Periodo de latencia		<i>Tiempo transcurrido entre el momento en el que se produce la RPMO y terminación del embarazo</i>	<i>Periodo de latencia medido por el número de horas, días y/o semanas que transcurren entre la RPMO y la terminación del embarazo</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>De intervalo</i>	<i>< 48 horas</i> <i>48 hrs a 168 hrs (7 días)</i> <i>> 7 días</i>
Complicaciones para la gestación	<i>Corioamnionitis</i>	<i>Proceso inflamatorio y/o infeccioso del líquido amniótico, placenta y membranas fetales)</i>	<i>Presencia de fiebre y taquicardia fetal o materna, o irritabilidad uterina, o fetidez del líquido amniótico, o leucocitosis.</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Corioamnionitis</i>
	<i>Sufrimiento fetal agudo</i>	<i>Estado que afecta la fisiología fetal antes o durante el parto.</i>	<i>Presencia de taquicardia y/o bradicardia fetal sostenida o monitoreo fetal indicativo de este.</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Sufrimiento fetal agudo</i>

	<i>Muerte fetal</i>	<i>Muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la gestación.</i>	<i>Ausencia de frecuencia cardíaca fetal.</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Sufrimiento fetal agudo</i>
--	---------------------	---	---	--------------------	----------------	--------------------------------

➤ **Instrumento para recolectar los datos:** Se utilizarán boletas de recolección de datos, la cual cuenta con todos los ítems que se desean investigar. Posteriormente se tabularán datos obtenidos y se aplicaron las gráficas correspondientes. **Ver anexo 1.**

➤ **Procedimiento para recolección de la información:**

➤ Se procederá a estudiar a mujeres embarazadas que asistan a la emergencia de Gineco-obstetricia del Hospital Roosevelt, que consulten por ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino.

➤ Muestra de introito: Recogiendo el material cada uno con un hisopo estéril, colocándolo en un medio de transporte estéril tipo Stuart, proporcionado por el laboratorio del Hospital que deberá ser trasladado al mismo para su posterior cultivo.

➤ **Análisis Estadístico**

Se utilizó el programa Excel para poder organizar y tabular los datos y así producir resultados, los cuales servirán para obtener conclusiones necesarias para este estudio observacional. Se realizó una estimación de la frecuencia simple de sus variables.

➤ **Aspectos éticos**

En este estudio se investigaron las complicaciones en la gestación causadas por la RPMOP en sí y el valor agregado de la presencia o no del Estreptococo Beta hemolítico. Siempre se respetaron los cuatro principios básicos de la bioética los cuales son, la autonomía, la justicia, la beneficencia y no maleficencia. Por lo que no se le hará daño en ningún momento a la madre, ni al feto, ya que será un estudio de observación, sin interrumpir el curso natural de los sucesos, ni tampoco realizando experimentación con los mismos.

➤ **CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.** En el que se le explicó a la paciente la autorización para permitir su participación en el presente estudio, la cual se describe textualmente “Permitir que se me realice un cultivo de introito vaginal durante mi embarazo para conocer si soy portadora de la bacteria estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) y aportar datos personales que sean pertinentes a la investigación”, en la que finalmente la paciente aceptó y firmó. **Ver anexo 2.**

V. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 62 casos de RPMO pretérmino, los cuales se presentaron en el periodo comprendido entre enero de 2017 a octubre de 2017. Se tomaron en cuenta los casos comprendidos entre las semanas 27 a 36, observando que la mayoría de los casos se presentaron hacia las 35 semanas (29%).

Tabla 1.

Datos de la población de estudio

Edad gestacional	Tiempo de latencia						Total
	< 48 horas		> 48 horas		> 7 días		
	Cultivo Negativo	Cultivo Positivo	Cultivo Negativo	Cultivo Positivo	Cultivo Negativo	Cultivo Positivo	
27			3		1		4
28	4		1		1		6
29	1		2	1			4
30	4		3	1	1	1	10
31			1		1		2
32	1				1		2
33	2	1	1				4
34	5	3					8
35	17	1					18
36	4						4
Total	38	5	11	2	5	1	62

Fuente: Base de datos del estudio

Solo el 13% de los cultivos realizados, resultó positivo para Estreptococo Beta hemolítico del grupo B. Para lo pertinente a este estudio, la gran mayoría fue negativo para este, encontrando otros gérmenes patógenos tales como E. Coli, Klebsiella y otras familias de Estreptococo. Fueron pocas las complicaciones observadas en los casos de RPMO pretérmino; claro está que durante este estudio solo fueron reportadas las de conocimiento inmediato. Dentro de las que se observaron, la corioamnionitis marcó la tendencia (50%). Se reportó un caso de muerte fetal, pero este feto presentaba otras complicaciones además de la estudiada en este estudio.

Tabla 2.

Asociación entre la positividad a estreptococo beta hemolítico y complicaciones fetales

Estreptococo beta hemolítico	Complicaciones	
	Sí	No
Positivo	4 (50.0%)	4 (50.0%)
Negativo	8 (6.0%)	46 (94.0%)

Valor p Test exacto de Fisher = 0.039

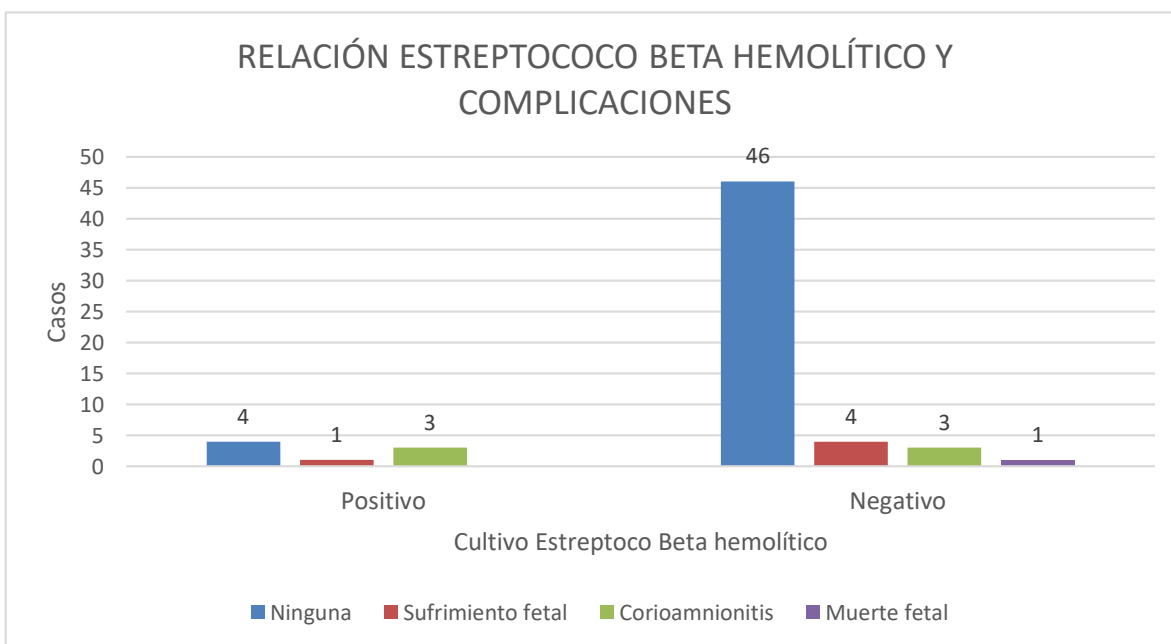
OR = 5.75 IC 95% [1.189 a 27.81]

Fuente: Base de datos del estudio

La asociación entre la positividad a estreptococo beta hemolítico y las complicaciones fetales fue estadísticamente significativa, observándose que los pacientes positivos a estreptococo beta hemolítico tienen 5.75 veces más riesgo de presentar complicaciones con relación a los pacientes negativos a estreptococo beta hemolítico.

Grafica 1.

Relación Estreptococo beta hemolítico y complicaciones (n = 62)



Fuente: Boleta de recolección de datos

Seis casos de corioamnionitis se reportaron, por lo que se quiso valorar la relación con la positividad de estreptococo en nuestros cultivos. Encontrando una relación 50/50, observando que no todos los casos de corioamnionitis requieren la presencia de este microorganismo. Se deseó también buscar la relación entre los casos positivos para estreptococo con la complicación señalada como sufrimiento fetal agudo (SFA), encontrando que de los 5 casos presentados solo 1 presento cultivo positivo (20%).

Tabla 3.

Asociación entre latencia y complicaciones fetales

Latencia	Complicaciones	
	Sí	No
< 48 horas	4 (9.3%)	39 (90.7%)
48 h a 7 días	4 (30.8%)	9 (69.2%)
> 7 días	4 (66.7%)	2 (33.3%)

Valor p Test exacto de Fisher = 0.002

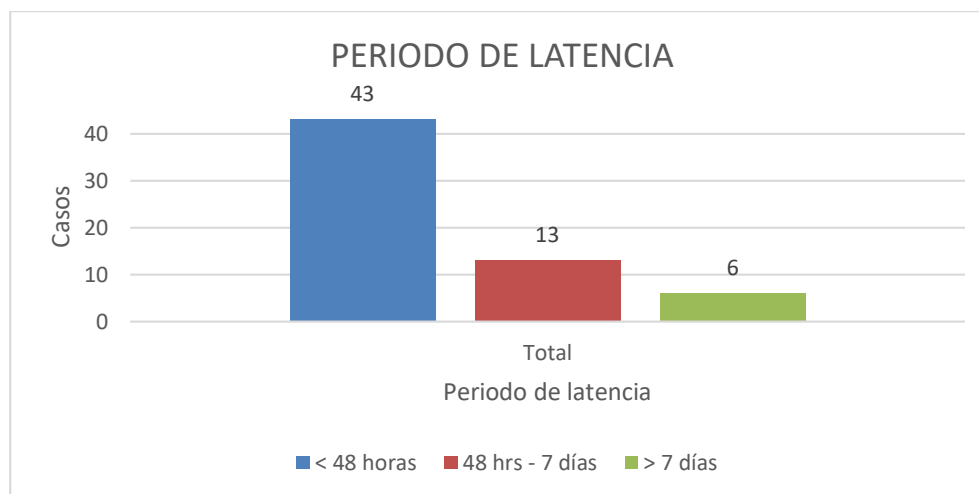
OR = 12.0 IC 95% [1.87 a 76.7]

Fuente: Boleta de recolección de datos

La Tabla 3 muestra que existe una asociación significativa entre latencia y complicaciones fetales, donde se observa que con una latencia mayor a 7 días se observa una incidencia de complicaciones del 66.7% y que estos pacientes tienen 12 veces el riesgo de complicación en comparación con aquellos otros donde la latencia tuvo una duración de < a 7 días.

Grafica 2.

Periodo de latencia RPMOP y terminación del embarazo (n = 62)



Fuente: Boleta de recolección de datos

En cuanto al periodo de latencia en los casos reportados de RPMO pretérmino, la mayoría de los embarazos finalizaron en el periodo <48 horas (69%), situación que guarda relación con embarazos mayores a 34 semanas los cuales indican terminación inmediata de la gestación dado protocolo de la institución.

Tabla 4.

Asociación entre edad gestacional y complicaciones fetales

Edad gestacional	Complicaciones	
	Sí	No
Pretérmino extremo*	7 (29.2%)	17 (70.8%)
Pretérmino moderado**	5 (13.2%)	33 (86.8%)

Valor p Test exacto de Fisher = 0.186

OR = 2.72 IC 95% [0.75 a 9.85]

* < 32 semanas

** 32 a 36 semanas y 6 días

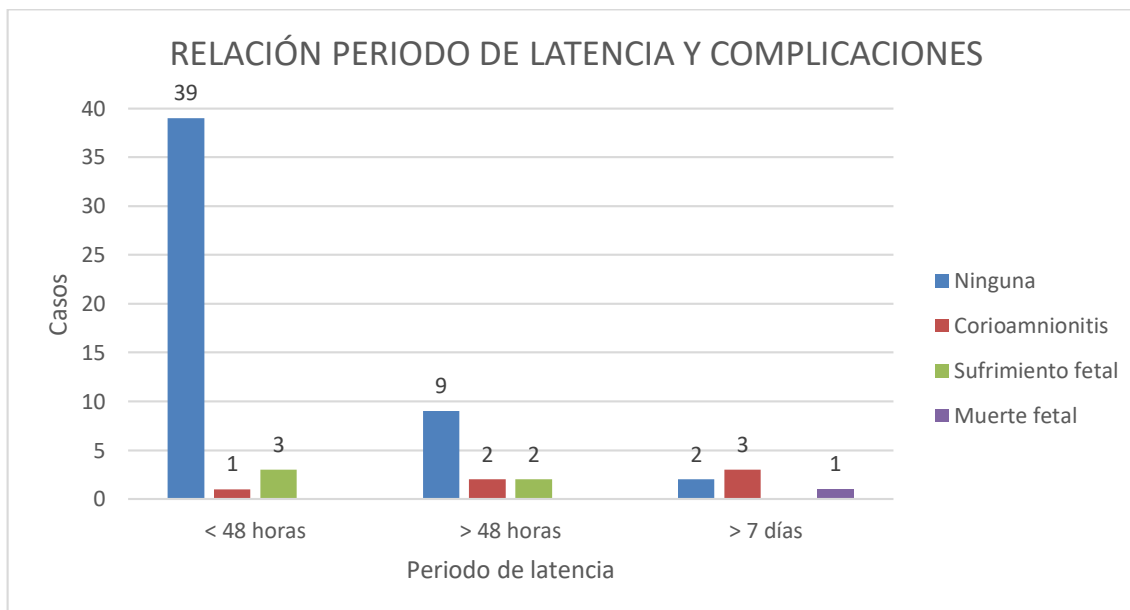
Fuente: Boleta de recolección de datos

Se observó que en el grupo de pacientes con edad gestacional clasificada como pretérmino extremo, el 29.2% presentaba alguna complicación fetal, comparado con el 13.2% de los pacientes clasificados como pretérmino moderado, por lo que estos bebés con mayor prematurez, tienen 2.72 veces mayor riesgo de presentar una complicación que el resto de los bebés evaluados, sin embargo, esa diferencia no fue significativa.

En la literatura siempre se ha argumentado que el periodo de latencia de RPMO es un factor importante para el desarrollo de infección intra amniótica por lo que se quiso ver esta relación, observando que dentro de los casos con corioamnionitis la gran mayoría tuvo una latencia >7 días (50%). Ahora bien, como ya se señaló la importancia del periodo de latencia en RPMO, se observó que de los 5 casos de SFA, 3 (60%) se presentaron con un periodo menor a 48 horas, lo que nos demuestra que no necesariamente un tiempo prolongado puede desencadenar sufrimiento fetal.

Grafica 3.

Relación periodo de latencia RPMOP y complicaciones (n = 62)

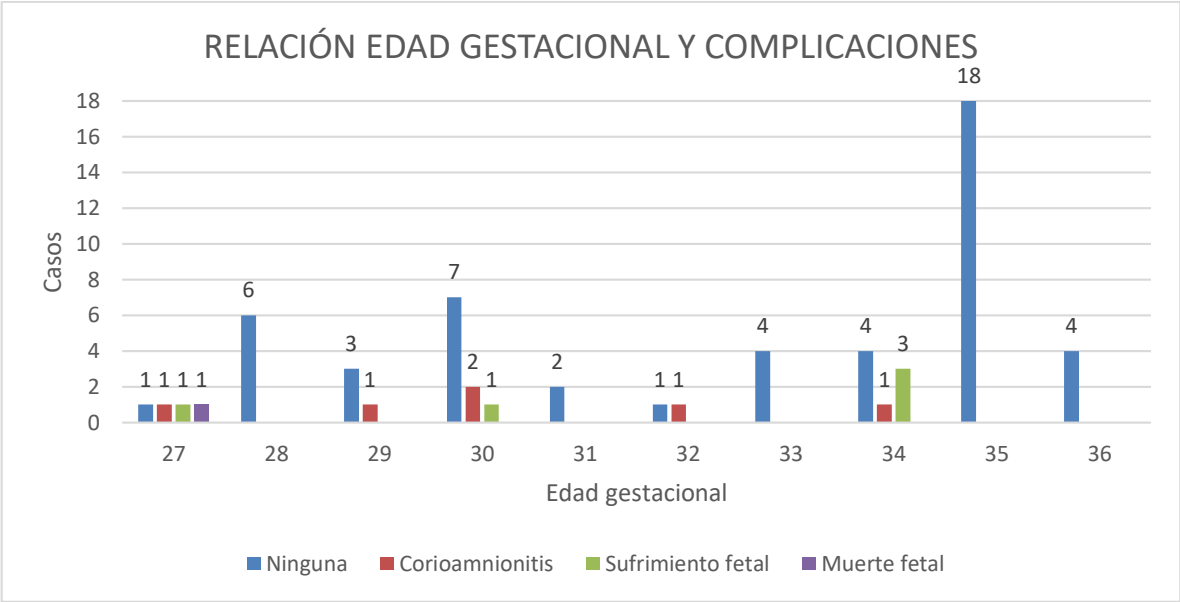


Fuente: Boleta de recolección de dato

Se presentaron 12 complicaciones (19%) en los 62 casos reportados de RPMOP, en ninguna de las edades gestacionales reportadas hubo una mayor incidencia de estas respecto a ninguna complicación. Para las 27 semanas de gestación se observó una igual proporción entre complicaciones, lo cual puede evidenciar que las 27 semanas se encuentran dentro de una edad gestacional no viable, con un obvio mayor riesgo fetal. Para edades gestacionales más cercanas del término (35-36 semanas), no hubo evidencia de complicaciones.

Grafica 4.

Relación edad gestacional y complicaciones (n = 62)



Fuente: Boleta de recolección de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El Hospital Roosevelt es uno de los principales centros de referencia del país y dado esto acoge la mayoría de complicaciones obstétricas, entre ellas la ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), que se presenta en el 8% de todos los embarazos y de estos el 3% afecta las gestaciones pre término⁵⁸, en el Hospital Roosevelt afecta al 1.75%⁵⁹ y este es el punto de interés de este estudio. La población elegida fue aquella que se encontraba con una gestación pretérmino comprendida entre 27 y 37 semanas, periodo en el que podríamos observar un mayor riesgo de complicación, dada la prematuridad. En este se incluyeron los casos presentados entre enero y octubre de 2017, periodo que presentó 62 casos, de los cuales el mayor porcentaje se observó en el mes de julio (9.9%). La edad gestacional que involucró la mayoría de casos fue 35 semanas (29%), seguido por 30 semanas (10%), periodos que representan viabilidad fetal, documentada en el hospital como mayor de 28 semanas.

El periodo de latencia factor importante ya comentado con anterioridad, se clasificó como menor a 48 horas, mayor a 48 horas y > 7 días; encontrando que la mayoría de los embarazos se finalizaron en el periodo < 48 horas (69%), seguido por el periodo >48 horas, dado que casi el 50% de los casos se presentó en gestaciones de 34 semanas o más (momento en el que se indica terminación del embarazo por protocolo institucional). Factor que nos hace ver que afortunadamente son pocos los casos en que se tiene que prolongar la latencia dadas gestaciones lejos del termino; pero que a su vez es inversamente proporcional con complicaciones documentadas como la corioamnionitis, en la que se reportó un 83% para todo periodo mayor a 48 horas. Acerca de este periodo de latencia es poco lo que se describe en la literatura internacional, ya que nuestra población estudiada fue pretérmino y todos los índices, prevalencias o incidencias argumentadas en otros nos hablan de gestaciones a término.

En cuanto al motivo principal de este estudio que es evaluar la presencia del Estreptococo B-hemolítico, se documentaron 8 casos (13%), número cercano a

otros estudios reportados en la literatura universal (18%)⁶¹, 14.4% en otro estudio guatemalteco realizado en la consulta prenatal del Hospital San Juan de Dios en el año 2003⁶¹ y sólo 2.89% en 2013 en otro estudio en dicho Hospital⁶². Tasa que puede ser muy variable y es atribuida a ciertos factores como el tipo de población atendida, las técnicas de aislamiento utilizadas, el número y sitio anatómicos de muestras obtenidas y el tiempo de gestación.

De los casos reportados como positivos para colonización por *Estreptococo Beta hemolítico* se quiso evaluar la relación con diferentes complicaciones, encontrando que no necesariamente su presencia genera estas (50%). La principal relación se guardó con la corioamnionitis en la que, de los 8 cultivos positivos, 3 presentaron esta complicación (37%). Se reportó un caso de muerte fetal (8%), este se presentó en una paciente con 27 semanas de gestación, en la que además de la complicación de RPMO, presentaba algunas otras anomalías que muy seguramente llevaron a esta. De resaltar que el cultivo en este caso se reportó como negativo.

Debido a que la población que consulta al Hospital Roosevelt es muy grande, hace a este un lugar atractivo para realizar diferentes estudios, sin embargo, la falta de sistematización a la hora de realizar una historia clínica afecta en gran medida la parte estadística y de allí lo que se pueda aprovechar. Al tener solo un registro en físico hace que se pierda bastante información y que la muestra se reduzca notablemente. Este fue el principal inconveniente de esta investigación en el que no todos los casos fueron cultivados, por diversas situaciones, entre ellas el sub registro dado por casos en el que se resolvió el embarazo de forma mediata o por casos no cultivados inmediatamente y que posteriormente iniciaron profilaxis antibiótica, medida que sesga el diagnóstico. Además del valor agregado y ya nombrado con anterioridad que es la población estudiada, el tipo de técnica de cultivo utilizada y los sitios anatómicos.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 En el presente estudio se incluyeron 62 casos de RPMO pre término, el 13% de los cultivos realizados, resultó positivo para *Estreptococo Beta hemolítico* del grupo B. Se reportaron 12 complicaciones (19%) en los casos de RPMO pre término, dentro de estas, la corioamnionitis se encontró en un 50%, seguido por el sufrimiento fetal agudo en un 42% y la muerte fetal en un 8%, la positividad del cultivo por *Estreptococo* no fue factor indispensable para la presencia de estas (50%,20%,0% subsecuentemente). La asociación fue significativa ($p = 0.039$, OR = 5.75).
- 6.1.2 El periodo de latencia mayormente encontrado fue <48 horas (69%). Esta situación guarda relación con que la mayoría de embarazos fue detectado a las 34 semanas o más y que esta edad gestacional es indicativa de terminación inmediata dada protocolo de la institución, la asociación fue significativa ($p = 0.002$, OR = 12.0).
- 6.1.3 La latencia > a 7 días se relacionó en mayor porcentaje a corioamnionitis (50%), situación que sugiere que el periodo de latencia de RPMO, sí es un factor importante para el desarrollo de infección intra amniótica. De los 5 casos de SFA, 3 (60%) se presentaron con un periodo menor a 48 horas, lo que nos demuestra que no necesariamente un tiempo prolongado puede desencadenar sufrimiento fetal. La asociación resultó no significativa ($p = 0.186$, OR = 2.72).
- 6.1.4 Las complicaciones tuvieron una distribución proporcional, respecto a la edad gestacional. Se presentaron 12 complicaciones (19%) en los 62 casos reportados de RPMOP. A las 34 semanas se presentaron 4 complicaciones (33%), edad ya evidenciada como punto de corte para resolución del embarazo y por ende límite normal para la aparición de estas.

RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Recomendamos realizar nuevos estudios por un período mayor de tiempo para poder incluir mayor número de casos y poder tener resultados más concluyentes, al igual que realizar una sistematización de la historia clínica en el Hospital Roosevelt, así se tendría un registro detallado de la población afectada con RPMO y se derivarían múltiples usos estadísticos.
- 6.2.2 Incluir en el protocolo, el cultivo de líquido amniótico, a toda embarazada idealmente desde la consulta prenatal y no cuando se produce la RPMO pre término, con el objetivo de detectar todo microorganismo en el ambiente vaginal, que podría estar implicado en sepsis neonatal.
- 6.2.3 Una vez diagnosticada la colonización por Estreptococo Beta hemolítico desde la consulta prenatal, realizar la concerniente profilaxis intraparto según recomendación de la CDC y de no ser diagnosticada previamente realizar la profilaxis a las mujeres con factores de riesgo según OMS y CLAP.
- 6.2.4 Socializar los resultados del presente estudio, para conocimiento general de la patología, resaltar la importancia de la detección de microorganismos y su consecuente manejo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):918---930.
2. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e39---51.
3. Callahan TL, Caughey AB, Heffner L. Blueprints in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2001.
4. Steer P, Flint C. ABC of labour care: preterm labour and premature rupture of membranes. *BMJ* 1999; 318:1059-62.
5. López-Osma F, Ordoñez-Sánchez S. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Col Obstet y Ginecol* 2006; 57 (4): 279-90.
6. Jacobson J. Líquido amniótico. MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Medlineplus.gov. 2018 (Revisado 25 septiembre de 2018). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002220.htm>
7. Reyna-Villasmil E, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, et al. Estructura y función de la matriz extracelular de las membranas fetales humanas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63:19-30.
8. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *New Eng J Med* 1998; 338:663-70.
9. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:375-86.
10. McLaren J, Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes prior to labour: identification of an area of altered morphology overlying the cervix. *Hum Reprod* 1999;14:237-41.
11. Makrakis E, Grigoriou O, Kouskouni E, Vitoratos N, Salamalekis E, Chatzoudi E. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in

plasma/serum and urine of women during term and threatened preterm labor: a clinical approach. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2003;14:170-6.

12. Ulug U, Goldman Sh, Ben-Shlomo I, Shalev E. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term deciduas and fetal membranes: effect of prostaglandin F(2alpha) and indomethacin. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1187-93.
13. Goldman S, Weiss A, Eyali V, Shalev E. Differential activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour. *Mol Hum Reprod* 2003;9:367-73.
14. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Garite TJ, et al.. Fetal fi bronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Eng J Med* 1991;325:669-74.
15. Br yant-Greenwood GD, Millar LK. Human fetal membranes: their preterm premature rupture. *Biol Reprod* 2000;63:1575-9.
16. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza K, Gomez R, Yoon BH, Ewdwin S, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1125-30.
17. Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature ruptura of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:810-6.
18. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus eithematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995;86:396-9.
19. Diaz Arguello D, Reyes Cuervo H, Rojas Poceros G, von der Meden W, Kably Ambe A. Ehlers-Danlos syndrome in pregnancy. Report of a case and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:253-5.
20. Lind J, Wallenburg HC. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:293-300.

21. Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, Richardson DA, Evans MI. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos Syndrome. *J Reprod Med* 1994;39:281-4.
22. Casey ML, MacDonald PC. Lysyl oxidase (lysyl oxidase gene) expression in human amnion: ontogeny and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:167-72.
23. Kiilholma P, Gronroos M, Erkkola R, Pakarinen P, Nanto V. The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:194-201.
24. Siega-Riz AM, Promislow JH, Savitz DA, Thorp JM Jr, McDonald T. Vitamin C intake and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:519-25.
25. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Preterm premature rupture of membranes. Nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol* 2002;100:1250-6.
26. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth *J Nutr* 2001;131:581S-589S.
27. Vidaeff AC, Ramin SM. From Concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part II: Subclinical infection and hormonal effects. *Am J Perinatol* 2006;23:75-84.
28. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier S, Thom EA, Ernest JM, et al.. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534-40.
29. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, United Kingdom: Update Software; 2002.
30. US Preventive Services Task Forces. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy: recommendation and rationale. *Am J Prev Med* 2001;20:59-61.

31. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-111.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Assessment of risk factors for preterm birth. Practice bulletin No. 31. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2001.
33. Vitoratos N, Botsis D, Grigoriou O, Bettas P, Papoulias I, Zourlas PA. Smoking and preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:220-2.
34. Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol* 1992;135:895-903.
35. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New Eng J Med* 2000;342:1500-7.
36. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
37. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996;88:1034-40.
38. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G. [Intrauterine infections. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes]. *Ginekol Pol* 1998;69:615-22.
39. Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of the membranes (PPROM). *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:849-63.
40. Grable IA, Heine RP. Neutrophil granule products: can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:808-12.

41. Zalar RW Jr. Early cervical length, preterm prelabor and gestational age at delivery. Is there a relationship? *J Reprod Med* 1998;43:1027-33.
42. To MS, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:515-8.
43. Vidaeff AC, Ramin SM. From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence. *Am J Perinatol* 2006;23:3-13.
44. Cortés H. Prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B, ¿Es necesaria en nuestro medio?. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Antioquia 2005. *Rev Colomb Obstet Ginecol* Sep 2005; 56(3): 231-8.
45. Di Bartolomeo S, Gentile M, Priore G, Valle S, Di Bella A. Streptococcus agalactiae en embarazadas. Prevalencia en el Hospital Nacional Alejandro Posadas. *Rev. argent. microbiol. jul./sep. 2005; 37(3): 142-4.*
46. Sad J, Capellino F, De Giusto R, Travella C, Gómez F, Kreiker G, et al. Colonización por estreptococo beta hemolítico del grupo B durante el embarazo y prevención de enfermedad neonatal. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2005; 65(3): 201-6.
47. G.C Palacios-Saucedo, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Gac Med Mex.* 2017; 153: 361-70.
48. Ovalle A, Gómez R, Martínez M, Aspillaga C, Dolz S. Infección vaginal y tratamiento del Streptococcus Grupo B en embarazadas con factores universales de riesgo de infección. Resultados neonatales y factores de riesgo de infección neonatal. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2002; 67(6): 467-75.
49. De la Rosa Fraile M, de Cueto López M. Streptococcus agalactiae. Servicio de microbiología. Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Control Calidad SEIMC. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/agalac.pdf>

50. Restrepo A, Serna A, Vanegas C, Sarría C, Durango H, Zapata C, et al. Prevalencia de Streptococcus agalactiae en gestantes con factores de riesgo y sus recién nacidos. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Infectio 2003; 7(3): 147-52.
51. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002;51:1-18
52. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 1996;45:1-24
53. National Institute for Clinical Excellence and the Neonatal Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Guideline for the NHS in England and Wales Antenatal Care. Routine Care for the pregnant women. October 2003.
54. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología, de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de Quimioterapia y Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por Estreptococo del Grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. Rev Española de Quimioterapia 2003;16(3):335-42.
55. WHO. Antenatal Care Randomized Trial: Manual for the implementation of the New Model. WHO/RHR/01.30.
56. WHO. IMPAC: Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. WHO/RHR/00.7.
57. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP OPS/OMS) Mayo 2004. Dr. Fernando Althabe, Comunicación personal.
58. López D-Amato F. Recomendaciones para el manejo de la ruptura prematura de membranas Revista del hospital materno infantil Ramón Sardá, Buenos Aires Argentina, Volumen 25, Número 04, Año 2,006, pp 172-177.
59. Molina Roberto. Protocolo de manejo obstétrico: Ruptura Prematura de Membranas. 3ra edición, Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt. Guatemala, C.A., pp.171-74.

- 60.** Hernán Cortés, M.D PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B, ¿ES NECESARIA EN NUESTRO MEDIO? Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 56 No. 3 • 2005 • (231-238).
- 61.** Pereira Q. Detección de Streptococcus agalactiae en Mujeres Embarazadas que Acuden a la Consulta Prenatal del Hospital General San Juan de Dios. Univ San Carlos Guatemala, Fac QQSS y Farm; Nov 2003.
- 62.** López M, Oliva C. PREVALENCIA DE ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B EN CANAL VAGINAL Y REGION PERINEAL EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES PRETERMINO. Univ San Carlos Guatemala, Fac Ciencias médicas; Ene 2015.

ANEXO 2.
CONSENTIMIENTO

Lugar y fecha: Guatemala, 2017

Por medio del presente acepto participar en el Trabajo de investigación titulado: **ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO EN EL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT.** El objetivo del estudio es: Analizar por grupos de casos y controles que población con Ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino (RPMO pretérmino) presenta alguna consecuencia por la presencia de Estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB). Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Permitir que se me realice un cultivo de introito vaginal durante mi embarazo para conocer si soy portadora de la bacteria estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) y aportar datos personales que sean pertinentes a la investigación. Yo: _____ portadora de la DPI: _____ declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Los Investigadores Responsables se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi salud y la de mi bebé, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LAS CONSECUENCIAS DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando seacualquier otro motivo diferente al que señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.