

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



**MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES ENCONTRADOS EN EL LÍQUIDO  
AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE  
MEMBRANAS**

**VIVIAN ANDREA TORRES PÉREZ**

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  
Maestra 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.220.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

### HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Vivian Andrea Torres Pérez

Registro Académico No.: 201690028

No. de CUI: A0799722

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 **MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES ENCONTRADOS EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

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 Sáenz 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, 19 de Julio del 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 la **DOCTORA VIVIAN ANDREA TORRES PÉREZ** carné 201690028 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES ENCONTRADOS EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.**

Luego de la asesoría, hago constar que La Dra. Torres Pérez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo 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 Santizo Salazar**  
Ginecologo y Obstetra  
Colegiado 6916

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 la Doctora Vivian Andrea Torres Pérez Carné 201690028, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula "MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES ENCONTRADOS EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS"

Luego de revisar, hago constar que la Doctora Vivian Andrea Torres Pérez 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: 26 de julio 2019

Fecha de dictamen: 10 de septiembre 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

*Vivian Andrea Torres Pérez*

*“Microorganismos más frecuentes encontrados en el líquido amniótico en  
pacientes con ruptura prematura de membranas.”*

Sugerencias de la Revisión: Autorizar examen privado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

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



Cc. Archivo

MIGM/karin

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darme la vida, la oportunidad de crecer personal, profesional y espiritualmente. Además de darme la posibilidad de formarme como especialista en este país y por todas las cosas maravillosas que me ha regalado.

A mis padres Jorge Torres y Claudia Pérez y mis hermanos Andrés y Juan, que, gracias a su esfuerzo, amor, apoyo incondicional, comprensión y motivación siempre han proporcionado todo lo que han tenido a su alcance para que yo cumpla mis objetivos.

A mis profesores, los cuales me brindaron su sabiduría durante mi formación como especialista.

A mis compañeros, agradezco su compañía, y apoyo en el desarrollo de mi profesión.

A mis amigos, por estar junto a mí en todo momento.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

PÁGINA

## RESUMEN

<b>I. INTRODUCCION</b> .....	1
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	3
2.1. Definición .....	3
2.2. Etiología.....	4
2.3. Membranas fetales .....	5
2.4. Mecanismos de la enfermedad .....	6
2.5. Factores Asociados .....	9
2.6. Diagnostico.....	13
2.7. Ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino tardío (34 a 37 semanas).....	15
2.8. Ruptura prematura de membranas lejos del término (24 a 34 semanas) .....	17
2.9. Utilidad de los antibióticos .....	19
2.10. Uso de tocolíticos.....	20
2.11. Uso de cerclaje.....	23
2.13. Vía para la terminación del embarazo .....	24
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	25
3.1. Objetivo general.....	25
3.2. Objetivos específicos .....	25
<b>IV. MATERIAL Y METODOS</b> .....	26
4.1. Tipo de estudio .....	26
4.2. Población.....	26
4.3. Sujeto de estudio.....	26
4.4. Cálculo de la muestra .....	26
4.5. Criterios de inclusión .....	26
4.6. Criterios de exclusión .....	27

4.7.	Operacionalización de variables.....	27
4.8.	Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	29
4.9.	Procedimiento para la recolección de la información.....	29
4.10.	Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación.....	29
V.	RESULTADOS.....	31
VI.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
6.1.	Conclusiones.....	39
6.2.	Recomendaciones.....	40
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
VIII.	ANEXOS.....	52
	Anexo 1. Consentimiento.....	52
	Anexo 2. Instrumento de recolección de datos.....	53

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla 1. Resumen de los resultados	31
Tabla 2. Asociación entre presencia de microorganismos y factores de riesgo	34

## GRÁFICAS

	PÁGINA
Gráfica 1. Edad gestacional	32
Gráfica 2. Latencia	32
Gráfica 3. Resultado de cultivo	33
Gráfica 4. Factores de riesgo	33
Gráfica 5. Relación entre factores de riesgo microorganismos	34
Gráfica 6. Relación entre fiebre y microorganismos	35

## RESUMEN

**Introducción:** A nivel mundial la incidencia de Ruptura Prematura de Membranas (RPMO) ocurre del 1-3% de mujeres embarazadas, además se encuentra asociada con aproximadamente el 30-40% de partos pretérmino. La RPMO y sus secuelas a corto y largo plazo se asocian a prematuridad, bajo peso al nacer y septicemia y elevada morbilidad materno-fetal. **Objetivo:** Determinar los microorganismos que se encuentran en el líquido amniótico en pacientes con ruptura prematura de membranas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal, muestreo no probabilístico de todos los casos de embarazadas con RPMO entre las 27 y 37 semanas que acudieron a la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt, tomando un cultivo de secreción vaginal durante enero a octubre de 2017. **Resultados:** En el periodo de estudio se observó que la mayoría de 85 casos evaluados, se agruparon entre las 31 a 36 semanas de gestación (74.1%) y los embarazos finalizaron en un periodo >48h (60.0%). Se identificaron microorganismos en el líquido amniótico del 85.9% de las pacientes con ruptura prematura de membranas; el microorganismo más frecuente fue *E. coli*, en el 34.1%, seguido de *S. beta*hemolítico en el 22.4% y *K. pneumoniae* en el 17.6%. En el 100% de las pacientes con vaginosis, infección del tracto urinario o sobredistensión uterina se encontraron microorganismos y en el 79.3% de las pacientes sin estos factores de riesgo, esta asociación fue significativa ( $p < 0.001$ ). **Conclusión:** En la mayoría de las pacientes con RPMO se encontró colonización por microorganismos en el líquido amniótico, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *E. coli*.

**Palabras clave:** Embarazo, RPMO pretérmino, *Escherichia coli*, Estreptococo B hemolítico.

## I. INTRODUCCION

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas más comunes y controversiales que se presenta en obstetricia, es una complicación obstétrica frecuente que ocurre de hecho en un poco más del 10% de todos los embarazos y es el antecedente de partos pretérmino por lo menos en una de cada tres gestantes, así mismo una de cada 5 ruptura prematura de membranas (RPMO) ocurre antes de las 37 semanas de gestación<sup>1,2</sup>.

A nivel mundial la incidencia de Ruptura Prematura de Membranas ocurre del 1-3% del total de mujeres embarazadas, además se encuentra asociada con aproximadamente el 30-40% de partos pretérmino a nivel mundial.<sup>3</sup> En este campo la importancia de la problemática que genera la Ruptura Prematura de Membranas y sus secuelas a corto y largo plazo lo constituye la elevada morbimortalidad materno-fetal, si consideramos que la Ruptura Prematura de Membranas se asocia a prematuridad, bajo peso al nacer y septicemia que incrementan la mortalidad fetal.

Es una causa importante de morbimortalidad materna y se le ha relacionado hasta con 10% de la mortalidad perinatal, la frecuencia y gravedad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo con la edad gestacional, además existe riesgo de Corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.<sup>4,5</sup>

Dado el impacto de la RPMO en la morbimortalidad materno-infantil, se realizó un estudio descriptivo transversal cuyo objetivo era determinar los microorganismos más frecuentes en el líquido amniótico en pacientes con ruptura prematura de membranas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt que acudieron en el periodo de enero a octubre de 2017.

Se observó que la mayoría de los casos se agruparon entre las 31 a 36 semanas (74.1%) y los embarazos finalizaron en un periodo >48h (60.0%). Se identificaron microorganismos en el líquido amniótico del 85.9% de las pacientes con ruptura prematura de membranas; el microorganismo más frecuente fue *E. coli*, en el 34.1%, seguido de *S. betahemolítico* en el 22.4% y *K. pneumoniae* en el 17.6%. En pacientes el 100% de las pacientes con factores de riesgo se encontraron microorganismos y en el 79.3% de las pacientes sin factores de riesgo y esta asociación fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. Definición

La ruptura prematura de membranas fetales (RPMO) se define como la ruptura de membranas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto. 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 embarazo.<sup>1</sup> Cuando la RPM ocurre antes de la semana 37 es conocida como ruptura prematura de membranas fetales pretérmino (RPMF).<sup>1</sup> Es así como muchos autores han clasificado la RPMF en distintas formas. En el momento una clasificación lógica y racional utilizada es: ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “pre viable” (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).<sup>2</sup>

En aproximadamente 8 a 10% del total de los embarazos a término las membranas fetales se rompen antes del inicio del trabajo de parto. Si el trabajo de parto no es inducido, 60-70% de estos comienzan trabajo de parto espontáneamente en un periodo de 24 horas y cerca del 95% lo hará en un periodo no mayor a 72 horas.<sup>2</sup> La RPMF 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 prematuridad.<sup>3</sup>

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 fetal.<sup>3</sup>

Tradicionalmente se ha atribuido la RPF 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.<sup>1,3</sup>

## **2.2. Etiología**

La causa de la ruptura prematura de membranas es multifactorial y varía con la edad gestacional. En algunas pacientes más de una posible causa es encontrada. A medida que la ruptura se ocurre a menor edad gestacional se observa una mayor asociación con la infección del corion/decidua <sup>4</sup>, aunque en algunos casos es difícil saber si la infección es la causa o es secundaria a la ruptura de las membranas. En cambio, las rupturas de membranas a mayor edad gestacional se asocian más con disminución del contenido de colágeno en las membranas <sup>5</sup>. El cual también puede ser secundario a algunos microorganismos que producen colagenasas, mucinasas y proteasas. Además de los dos factores ya señalados, otros factores asociados a ruptura prematura de membranas son: Bajo nivel socioeconómico, fumar, enfermedades adquiridas por transmisión sexual, antecedentes de parto pretérmino, labor de parto pretérmino en semanas anteriores en el actual embarazo, conización cervical por tratamientos al cérvix, polihidramnios, embarazos múltiples, amniocentesis, cerclaje del cuello del útero y sangrados vaginales durante el actual embarazo, enfermedades pulmonares durante el embarazo, bajo índice de masa corporal <sup>6,7</sup> y recientemente se ha demostrado que la suplementación con Vitamina C y E es un factor de riesgo <sup>8</sup>. A pesar de las múltiples posibilidades o factores de riesgo y de que en algunas pacientes se encuentran varios de estos riesgos, también es cierto que en otras pacientes no encontramos estos factores y en ellas es realmente desconocida la causa de la ruptura prematura de las membranas.

### 2.3. Membranas fetales

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 micción.<sup>1</sup> 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.<sup>1,9</sup>

Estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas.<sup>10</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>10</sup> 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 desliza suavemente sobre el corion subyacente.<sup>11</sup> Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil.<sup>12,10</sup>

## **2.4. Mecanismos de la enfermedad**

### **2.4.1. 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 cesárea.<sup>1</sup> 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.<sup>13,14</sup> 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 ruptura.<sup>14</sup> 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:

- a). Las membranas cervicales pudieran representar una región de debilidad estructural susceptible a la ruptura de membranas durante el trabajo de parto.
- b). Las relaciones paracrinas entre las membranas fetales y el miometrio pudieran estar afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero.<sup>15</sup>

### **2.4.2. 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 cisteinoproteinasas.<sup>16,18</sup>

Un amplio número de sistemas enzimáticos proteolíticos regulados finamente, incluyendo la cascada de activación del plasminógeno y metaloproteinasas de la matriz, 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.<sup>13,16-18</sup>

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.<sup>20,21</sup>

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.<sup>13-15,22</sup> 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 RPMO comparado con aquellas que presentaban trabajo de parto pretérmino sin RPMO, 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 RPMO y por qué en algunos embarazos se genera trabajo de parto pretérmino sin RPMO.<sup>23</sup>

### **2.4.3. 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 RPM.<sup>24</sup> Dentro de estas enfermedades se pueden encontrar el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Ehlers-Danlos, ambos asociados con una mayor ocurrencia de RPMO.<sup>25,26</sup> El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo de al menos 11 desórdenes hereditarios del tejido conectivo, caracterizado por hiperelasticidad de las articulaciones, los tejidos y la piel.<sup>27</sup> 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 coagulación.<sup>28</sup> Estos resultados pudieran ser extrapolables cuando se compara Con otros estudios con objetivos similares.<sup>26</sup> 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 fetal.<sup>28</sup>

Algunos autores han asociado deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar RPMO. Estaría en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de cobre.<sup>13, 29</sup>

Según algunos estudios, las mujeres que han presentado RPMO presentan bajas concentraciones de cobre en sangre materna como en muestras de cordón.<sup>30</sup> 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 RPMO.<sup>30-31</sup>

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, *corticotropinreleasing 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-placentaria.<sup>32</sup>

## **2.5. 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 kg;<sup>33</sup> 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.<sup>33,34</sup> 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 riesgo,<sup>35</sup> 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 pretérmino.<sup>36</sup> 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.<sup>37, 38</sup>

Un estudio encontró asociación de RPMO 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 potenciadores.<sup>33</sup>

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 RPMO, independiente del número de cigarrillos consumidos por día.<sup>39</sup> 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 RPMO, manteniendo una relación directamente proporcional al número de tazas de café consumidas por día.<sup>40</sup>

### **2.5.1. Hormonas**

Estudios en animales indican que la progesterona y el estradiol teóricamente podrían descender la incidencia de RPMP ya que disminuyen la concentración de MMP y aumentan la concentración de sus inhibidores (TIMP). Además se ha

encontrado en estudios con animales que estas hormonas tienen la capacidad de inhibir las colagenasas, enzimas importantes en la fisiopatología de la RPMO. Por otro lado, durante el embarazo humano, generan disminución de la capacidad contráctil de miometrio, bloquean la acción de la oxitocina e inhiben la formación de uniones electrolíticas; incluso algunos estudios se han llevado a cabo utilizando análogos de progesterona obteniendo resultados variables.<sup>13,41</sup> Otra hormona que juega un papel importante en los tejidos reproductivos es la relaxina, clásicamente conocida como una hormona producida por el cuerpo lúteo del embarazo con importancia en la remodelación de los tejidos. Estudios recientes indican que al exponer las membranas fetales in vitro a esta hormona se puede generar un incremento dosis dependiente de genes específicos de metaloproteinasas, sin embargo, es todavía un mecanismo desconocido.<sup>22</sup>

### **2.5.2. Infección**

La infección intrauterina ha emergido como una causa mayor de parto pretérmino. Se estima que 25% de todos los partos pretérmino ocurren a madres que han tenido invasión microbiana en la cavidad amniótica, aun cuando estas infecciones son en su mayoría subclínicas en naturaleza,<sup>34</sup> incluso otros estudios sugieren que puede llegar a ser responsable de hasta 40% de los casos de parto pretérmino, por lo cual es el único proceso patológico en el que se encuentra una relación firme de causalidad con prematuridad y en el que el proceso fisiopatológico es conocido.<sup>13,42,43</sup>

Se ha postulado como posible teoría que la infección intrauterina es un proceso crónico y usualmente asintomático hasta que el trabajo de parto comienza o hasta que la RPMO ocurre, se conoce a la infección intrauterina que ocurre junto a RPMO como Corioamnionitis<sup>44</sup> muchas veces este proceso puede estar ocurriendo mucho antes que se pueda evidenciar respuesta inflamatoria local o sistémica, por lo que se ha propuesto un nuevo término que abarcaría todas las entidades como es el de la infección intraamniótica.<sup>45</sup>

Los microorganismos pueden ganar acceso a la cavidad amniótica y al feto a través de distintos mecanismos de colonización: por medio de la migración de la cavidad abdominal a la trompa de Falopio, contaminación accidental durante la realización de procedimientos invasivos como amniocentesis o toma de sangre fetal, por diseminación hematógena a través de la placenta, o desde del cérvix por vía ascendente desde la vagina. Las mujeres que presentan vaginosis bacteriana, definida como una disminución de la especie de *Lactobacilli* y un incremento masivo de otros organismos incluyendo *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp*, *Mobiluncus spp*, *Ureaplasma urealyticum*, y *Micoplasma hominis* se encuentran en un riesgo significativamente mayor de presentar infección intrauterina y parto pretérmino.<sup>42, 46,47</sup>

Un concepto importante a tener en cuenta es que la relación entre parto pretérmino e infección no es consistente a cualquier edad gestacional. El parto pretérmino espontáneo que ocurre entre las semanas 34 a 36 de gestación usualmente ocurre sin asociación con infección, mientras que los partos pretérminos que ocurren en la semana 30 o menos de gestación, presentan una asociación directa con infección.<sup>47</sup>

La vía ascendente de infección intrauterina consta de distintas etapas. La invasión bacteriana del espacio coriodecidual activa monocitos en la decidua y en las membranas fetales produciendo finalmente un incremento en factores proinflamatorios, incluyendo entre otras TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF, sigla en inglés de *granulocyte colony stimulating factor*).<sup>42,46,47</sup>

Algunas de estas citocinas estimulan la síntesis y liberación de prostaglandinas, iniciando así la secuencia de la inflamación: quimioatracción, infiltración, activación de neutrófilos y liberación de MMP. Ocurre así un evento sinérgico ya que las prostaglandinas ayudan a maduración cervical y además, estimulan las contracciones junto con las citocinas; mientras tanto, las MMP degradan las membranas, produciendo consecuentemente ruptura de estas.<sup>33,47,48</sup> Se han

encontrado que otras infecciones del tracto genitourinario como son: la cervicitis gonocócica y la bacteriuria asintomática son también causa de parto pretérmino. El embarazo no incrementa la incidencia de bacteriuria asintomática; sin embargo la pielonefritis se desarrolla en el 20 a 40% de las mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática no tratada, por lo tanto se estima que aproximadamente 40 a 80% de las complicaciones del embarazo debidas a pielonefritis aguda pueden ser prevenibles con el tratamiento de la bacteriuria asintomática. Es por esto que se debe estar muy atento ante la presencia de esta condición la cual puede ser fácilmente tratada.<sup>49</sup>

## **2.6. Diagnostico**

La RPMO ocurre en cerca del 3% de todos los nacimientos<sup>6</sup>, sin embargo en embarazo de término los porcentajes son muchos más altos y las complicaciones mínimas. La ruptura de membranas puede documentarse utilizando varias técnicas diagnósticas.

**2.6.1. La clínica o visualización** de la salida de líquido amniótico transcervical o la acumulación de líquido en fondo de saco vaginal aunado a la historia de la paciente de pérdida transvaginal de líquido confirma el diagnóstico de ruptura de membrana en cerca del 90% de los casos <sup>6</sup>.

**2.6.2. Ecografía** cuando no se visualiza salida de líquido amniótico transcervical y hay historia de salida de líquido. En estos casos la sospecha de ruptura de membranas aumenta ante la presencia de oligoamnios, sin embargo, no se puede con solo observar el líquido amniótico disminuido confirmar la ruptura de membranas. En algunos casos puede observarse por ecografía una cantidad normal de líquido amniótico y existir la ruptura de membranas ovulares. Probablemente sea más útil hacer ecografía en aquellas pacientes que sospechamos de la presencia de líquido amniótico en el fondo de saco

vaginal y no vemos salida transcervical, en estos casos la disminución del líquido amniótico por ecografía aumenta las posibilidades diagnósticas.

**2.6.3. Prueba con Nitrazina** Consiste en usar un papel amarillo preparado para tal fin, donde lo que se cuantifica es el cambio del pH normal de la vagina (4.5-6.0) y al colocarle el líquido que sospechamos se torna de color azul/ púrpura (PH 7.1-7.3), confirmando la presencia de líquido amniótico. Esta prueba puede presentar falsos positivos ante la presencia de sangre, semen, o por la presencia de vaginosis bacteriana.

**2.6.4. Prueba de arborización en Helecho** Se coloca el líquido existente en el fondo de saco vaginal o de las paredes lateral de la vagina y se observa en forma de helechos al microscopio. Puede ser un falso positivo si se incluye moco cervical.

**2.6.5. Amniocentesis con Índigo Carmín** al inyectarlo por vía transuterina a la cavidad diluido en solución salina, se observaría un líquido de color azul pasando por la vagina, es una prueba indiscutible de confirmación de ruptura de membranas.

**2.6.6. Fibronectina Fetal** la determinación de fibronectina fetal a nivel cervico-vaginal ha sido recomendada por algunos investigadores, sin embargo por sus altos falsos positivos no es recomendado como prueba para diagnosticar ruptura de membranas ovulares.

## **2.7. Ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino tardío (34 a 37 semanas)**

Cuando la ruptura prematura de las membranas ocurre en cercanías del término del embarazo y que la maduración pulmonar es evidente, la recomendación que surge es que el parto se suceda dentro de las primeras 24 horas, tratando de disminuir el tiempo de latencia<sup>6</sup>. Sobre la base que el tiempo de latencia incrementa las posibilidades de infección perinatal y la compresión del cordón umbilical intrauterino. Siendo la parálisis cerebral una posibilidad ante la infección intrauterina.

Existen algunas controversias, sobre el mejor manejo ante estos casos, entre 34 y 36.6 semanas que se encuentran en estudio. Si bien la infección es el principal riesgo en mantener una conducta expectante, este riesgo tiene que equilibrarse contra el riesgo de la prematurez iatrogénica.

No podemos dejar de considerar la necesidad de la compleja asistencia neonatal que no se encuentra presente en todas las maternidades.

En gestaciones entre 34 y 37 semanas el recién nacido tiene un potencial riesgo de dificultad respiratoria, dificultad en la termorregulación y en la lactancia, pero estos riesgos deben estar contrarrestados por el aumento en la incidencia de Corioamnionitis asociados al manejo expectante en mujeres con ruptura prematura de membranas <sup>50</sup>.

La evidencia histológica de Corioamnionitis está presente en hasta un 50% de mujeres que tienen nacimiento prematuramente y a menudo no se asocia con síntomas o signos clínicos <sup>51</sup>. Pero este es un factor de riesgo importante para el neonato en el desarrollo de parálisis cerebral <sup>51,52</sup>.

La Biblioteca Cochrane <sup>53</sup> incluye en este tema siete ensayos (690 mujeres) en el estudio. No se identificaron diferencias en los resultados primarios de sepsis neonatal o dificultad respiratoria. El parto prematuro aumento la incidencia de cesárea. No hubo diferencias significativas en la mortalidad perinatal global, muerte

intrauterina o muerte neonatal al comparar el manejo expectante versus la finalización del embarazo. Tampoco hubo diferencias significativas en la morbilidad neonatal incluyendo hemorragia cerebro ventricular, enterocolitis necrotizante o la duración de la hospitalización neonatal. En la evolución de los resultados maternos se encontró que el parto prematuro aumento la incidencia de endometritis pero que la finalización del embarazo con menor tiempo de latencia no tuvo efecto sobre la Corioamnionitis. Los revisores concluyen que no hay pruebas suficientes para tener una definición clínica. Hasta la fecha todos los estudios clínicos han tenido deficiencias metodológicas. Considerando que se hacen necesarios más estudios es que se encuentra en evolución un ensayo patrocinada por el Real Colegio de Obstetras de Australia y Nueva Zelanda <sup>54</sup>. En una encuesta en estos países el 49% de los obstetras tenían una conducta expectante y el 51% era participe de que se suceda el parto tempranamente.

Las hipótesis principales de este estudio son:

- 1) Menor morbilidad a corto plazo neonatal y materno en comparación con el manejo expectante.
- 2) Menor costo económico en comparación con el manejo expectante.
- 3) No hay diferencia en la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Sin embargo, en un reciente estudio<sup>55</sup> las admisiones a la UCIN están más asociadas al pretérmino tardío con ruptura prematura de membranas que al pretérmino tardío con factores de riesgo materno.

En todos los pacientes con ruptura prematura de membranas entre 34 y 37 semanas debe ser examinada la edad gestacional cierta, la presentación fetal y el bienestar fetal. Ante la presencia de evidente infección intrauterina, desprendimiento de placenta normo inserta o evidencia de compromiso fetal el nacimiento se debe suceder a la brevedad <sup>7</sup>.

Si no se efectuó el estudio de presencia de Estreptococo grupo B se debe efectuar la profilaxis intraparto<sup>7</sup>.

En pacientes con ruptura prematura de membranas se debe efectuar monitoreo electrónico fetal y de actividad uterina para evaluar compresión del cordón umbilical<sup>56</sup>.

La decisión del parto está basada en múltiples consideraciones, a saber: edad gestacional, estado fetal y servicio de terapia intensiva neonatal capaz de recibir a ese recién nacido. Se recomienda derivación a centros terciarios con el útero-inhibición correspondiente en situaciones en que no haya una adecuada asistencia neonatal. Los corticosteroides antenatales no están justificados después de la semana<sup>34 57,58</sup>.

## **2.8. Ruptura prematura de membranas lejos del término (24 a 34 semanas)**

Independiente del manejo dado, la mayoría de las pacientes con RPPM lejos del término (24 a 34 semanas) terminan la gestación dentro de la primera semana luego de la ruptura.

La RPPM lejos del término conlleva riesgos maternos y riesgos fetales.

### **2.8.1. Riesgos Maternos y/o Fetales**

1- Infección intra-amniótica, puede ocurrir entre 13 y 60%<sup>7,59</sup> Es mayor a menor edad gestacional, además aumenta con los exámenes vaginales<sup>7</sup>.

2- Desprendimiento prematuro de placenta, puede presentarse entre 4-12%<sup>7,60</sup>

3- Infección post parto, puede ocurrir entre 2 y 13%<sup>7,59</sup>.

### 2.8.2. Riesgos fetales

- 1- El gran riesgo fetal para los recién nacidos es la prematuridad y la prematuridad significa posibilidad de síndrome de membrana hialina (problemas respiratorios), enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, sepsis y muerte neonatal. Por lo tanto, son estos los verdaderos riesgos fetales de la RPPM lejos del término <sup>6,9</sup>.
- 2- Síndrome de respuesta inflamatorio fetal. Es una entidad descrita hace poca más de una década y pero no está claramente entendida, sin embargo de ha descrito tanto en nacimientos de partos pretérmino y en nacimientos con ruptura prematura de membranas, sobre todo lejos del término. Este síndrome es un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad a corto plazo después del ajuste para la edad gestacional al nacimiento, además para el desarrollo de secuelas posterior como displasia broncopulmonar y daños cerebrales.
- 3- Compresión del cordón y prolapso del cordón umbilical. La compresión del cordón obviamente es más frecuente a menor cantidad de líquido amniótico. Esta condición se debe tener muy presente al realizar las monitorizaciones fetales electrónicas en vista que con gran frecuencia se observan desaceleraciones variables o umbilicales. En cuanto al prolapso de cordón la evaluación vaginal inicial debe descartar esta complicación y por supuesto se mantiene la posibilidad de prolapso del cordón umbilical si se mantiene el manejo conservador.
- 4- Oligohidramnios. La cuantificación del líquido amniótico luego de una RPM usando el índice de líquido amniótico, con valores inferiores a 5 cm se ha asociado con periodos cortos de latencia y con algunos riesgos neonatales, pero no con riesgos maternos o infección neonatal <sup>29</sup>. Sin embargo, el valor

predictivo de un índice de líquido amniótico bajo para efectos adversos es pobre y no debe ser usado para el manejo de la RPMO.

La decisión para la terminación del embarazo depende básicamente de tres factores: Edad gestacional, condición fetal y de la capacidad de atención que tiene el hospital donde ocurra el nacimiento. Con edades gestacionales entre 24 y 34 semanas parece haber mayor beneficio dando manejo conservador al embarazo, obviamente administrando corticoides y antibióticos como veremos adelante. Sin embargo, hay que hacer una diferenciación según la edad gestacional.

Para embarazadas entre las 24 y 30 semanas y ausencia de signos de infección existe un mayor beneficio del manejo conservador y aún más que en muchos hospitales la posibilidad de sobrevida está muy disminuida. Sin embargo, se debe tener presente la mayor posibilidad de Corioamnionitis con el manejo conservador<sup>7,59</sup>. En cambio cuando la edad gestacional es entre las 31 y 34 semanas la evidencia y opinión de expertos es controversial. Para algunos la conducta debe ser la interrupción<sup>61</sup> y para otros se debe evaluar la posibilidad de dar un manejo conservador<sup>62</sup>. La mejor decisión es probablemente dar manejo conservador a estas edades gestacionales hasta que inicia labor de parto. Definitivamente ante la sospecha de infección intraamniótica, signos de compromiso fetal o evidencia de maduración pulmonar la mejor conducta es la interrupción

## **2.9. Utilidad de los antibióticos**

El añadir antibióticos como terapia en pacientes con RPPM lejos del término ha sido ampliamente estudiado<sup>6, 63, 64, 65</sup>. El tratamiento va dirigido a prevenir la infección ascendente a la decidua, a prolongar el embarazo, a reducir las infecciones neonatales y a reducir las morbilidades dependientes de la edad gestacional<sup>6,9</sup>. Existe una significativa reducción de Corioamnionitis<sup>47</sup>, RR = 0.66 (0.46-0.96), reducción de nacimientos en las primeras 48 horas, RR = 0.71 (0.58- 0.87), reducción de nacimientos en los primeros 7 días, RR = 0.79 (0.71-0.89). Además,

menor infección neonatal 65, RR = 0.67 (0.52-0.85), menor uso de surfactante, RR = 0.83 (0.72-0.96), menor uso de terapia con oxígeno, RR = 0.88 (0.81-0.96), también se ha encontrado menos alteraciones ecográficas cerebrales usando antibióticos 47 RR = 0.81 (0.68-0.98).

Basados en las evidencias disponibles, la terapia con antibióticos en pacientes con RPPM lejos del término debe darse por 7 días y debe ser con dos antibióticos.

Los 2 antibióticos pueden ser administrados por vía parenteral y/o oral y deben ser Ampicilina o Amoxicilina más Eritromicina.

Esquema por los primeros dos días: Ampicilina 2 g intravenoso cada 6 horas, más Eritromicina 250 mg intravenoso cada 6 horas <sup>6,7</sup>.

Esquema por los últimos 5 días: Amoxicilina 250 mg por vía oral cada 8 horas más Eritromicina 333 mg vía oral cada 8 horas <sup>6,7</sup>.

La combinación de Ampicilina con ácido clavulánico parece no generar beneficios y puede ser perjudicial (mayor incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal, RR = 4.72 (1.57-14.23), por lo tanto, no es recomendada <sup>7,65</sup>.

Se debe tomar en consideración que la terapia con antibióticos en estas pacientes también lleva el objetivo de tratar la infección contra el Estreptococo del grupo B.

## **2.10. Uso de tocolíticos**

El uso de tocolisis profiláctica después de la RPMO pretermino ha demostrado prolongar el tiempo de latencia en el corto plazo mientras que el uso de tocolisis terapéutica (después de contracciones) no ha demostrado prolongar al tiempo de latencia <sup>66</sup>.

Con la tocolisis agresiva se encontró que ésta no se asocia con un tiempo de latencia mucho mayor, (3.8 frente a 4.5 días  $p= 0.16$ ). Otras investigaciones concluyen que la Corioamnionitis y un tiempo de latencia de más de una semana logrado por el uso prolongado de tocolisis, disminuye las ventajas de la mayor edad gestacional <sup>52</sup>. Sin embargo, el mayor índice de mortalidad perinatal se encuentra directamente relacionado con las complicaciones de la prematuridad. Las secuelas a largo plazo neurológicas o de dificultad respiratoria crónica tienen estricta vinculación con los recién nacidos antes de las 32 semanas o menores de 1500 gr. En cambio, hay una menor morbilidad y mayor sobrevida en los recién nacidos entre 32 a 36 semanas de gestación, aunque requieren de una mayor hospitalización. Una revisión efectuada por la Biblioteca Cochrane<sup>67</sup> en que se incluyeron ocho estudios con un total de 408 mujeres compararon la tocolisis con ninguna tocolisis, la tocolisis no se asoció con un efecto significativo sobre la mortalidad perinatal en mujeres con RPM (RR 1.67; IC 95% 0.85 - 3.29). La tocolisis se asoció con un aumento en el APGAR con menos de 7 a los 5 minutos (RR 6.05; IC 95% 1.65 - 22.2). Para los pacientes con RPMO menor a 34 semanas, se observó un aumento significativo de Corioamnionitis en los pacientes que recibieron tocolisis.

Una gran variedad de medicaciones se utiliza para suprimir las contracciones uterinas a saber: beta-agonistas, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, sulfato de magnesio y antagonistas de los receptores de oxitocina. El objetivo primario es demorar el parto y permitir la administración de un curso completo de corticosteroides y antibióticos.

Los tocolíticos son fármacos potentes y peligrosos que deben tener una selección y monitorización adecuada con un equipo asistencial, experto en su manejo. En la terapéutica útero inhibidora hay efectos deseados, fisiológicos en el miometrio y efectos adversos, fisiológicos fuera del miometrio como así también efectos no fisiológicos en el miometrio o fuera del miometrio.

El tratamiento con beta-agonistas solo es efectivo en la prolongación del embarazo en 24 horas. (RR 0.31; IC 95% 0.24 - 0.41) <sup>54</sup>. Siendo las complicaciones maternas severas: edema pulmonar, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, infarto de miocardio, etc. Y las complicaciones en el recién nacido: taquicardia, hipercalcemia, hipoglucemia, arritmias, etc. No se encontró significación estadística en muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia grado IV, enterocolitis necrotizante y patente de ductus <sup>55</sup>.

De los fármacos antagonistas del calcio, la nifedipina es la más utilizada. En un metaanálisis de 1029 mujeres en 12 ensayos, comparando los bloqueadores de calcio con otro agente tocolítico, revelan una significativa reducción del parto a 7 días y antes de 34 semanas. <sup>68</sup>

Dentro de los antiprostaglandínicos la más utilizada es la indometacina, esta se administra como droga de segunda línea y lejos del término del embarazo, dado que agrava el oligohidramnios. Sus efectos adversos son: el cierre precoz del ductus, enterocolitis necrotizante, hemorragia endocraneana y alteraciones del flujo renal <sup>69</sup>.

Con sulfato de magnesio no se encontró diferencia en prevenir el parto a 48 horas ni a 7 días. Sin embargo, en 1995 se publica el primer artículo caso – control que demuestra en pretérmino menores de 34 semanas la utilización del sulfato de magnesio en bajas dosis para prevenir la parálisis cerebral <sup>58</sup>. La dosis de carga es de 4 g a 6 g y de 1- 2 g/h. durante 12- 24 horas, el aumento en la dosis excede la ventana terapéutica <sup>59</sup>. La cantidad de casos (NNT) necesarios para prevenir un caso de parálisis cerebral en los recién nacidos es de 52 <sup>70</sup>. Evidencias recientes avalan este estudio <sup>70</sup> y el ACOG en su Comité de Opinión N° 455 define la neuroprotección que genera el sulfato de magnesio <sup>71</sup>.

El atosiban es un antagonista de los receptores de oxitocina que tiene un modo de acción específica, bloqueando los receptores de oxitocina con un buen perfil de

seguridad y un rápido inicio de la acción útero-inhibidora. La seguridad clínica materna es superior a la de los otros tocolíticos, demostrado en el “Estudio de Evaluación de la Eficacia del Atosiban en Europa”. (TREASURE) <sup>72</sup>.

Varios estudios de la práctica clínica revelan la mayor utilización de tocolisis en ruptura prematura de membranas. Un estudio sobre 731 Miembros del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Australia y Nueva Zelanda revela que la tocolisis después de una RPMO ha sido utilizada por el 75% de los obstetras <sup>73</sup>. Similar estudio sobre 1375 especialistas en medicina materno-fetal en Estados Unidos encontraron que el 73% administraba terapia tocolítica después de la RPMO <sup>64</sup>, esto a pesar de faltar clara evidencia que sustente su uso.

### **2.11. Uso de cerclaje**

No hay estudios prospectivos disponibles que guíen la toma de decisiones en cuanto al cuidado de la mujer con RPMO y cerclaje cervical<sup>9</sup> y los estudios que comparan la remoción del cerclaje versus la retención del mismo luego de la RPMO, tienen resultados contradictorios<sup>74,75</sup>. Algunos estudios encuentran una significativa prolongación del embarazo con la retención del mismo<sup>75</sup>, sin influir de manera positiva en la reducción de la morbilidad fetal. Por otra parte revisión de la literatura reciente, sugiere que la retención del cerclaje cervical después de la RPMO por 24 horas, se ha asociado a incremento de la morbilidad infecciosa materna <sup>67,68</sup>, con prolongación de la gestación por 48 horas y aumento de la sepsis y muerte neonatal. La remoción del cerclaje es la terapéutica recomendada previo a la administración de inducción de maduración fetal en fetos entre 28 a 34 semanas <sup>7,76</sup>.

### **2.12. Uso de amnioinfusión**

La amnioinfusión se ha utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos. En casos seleccionados donde hay disminución del líquido amniótico, este procedimiento

contribuye a la contemporización del embarazo, instilando en la cavidad amniótica solución isotónica al 0.9% a 37grados centígrados. Aunque la revisión de la base de datos de Cochrane en el año 2000 que compara la amnioinfusión versus el manejo expectante en RPMO, no encontró diferencias estadísticamente significativas en relación al número de cesáreas, mortalidad neonatal y baja puntuación de Apgar, con disminución de patrones no tranquilizadores de la frecuencia cardíaca fetal el grupo tratado con amnioinfusión, hallazgo este que coincide con la revisión de Cochrane sobre amnioinfusión para compresión de cordón umbilical, concluyendo la falta de evidencia para el uso de amnioinfusión en RPMO <sup>77</sup>. Sin embargo, otros estudios y algunos más recientes reportan la utilidad de la amnioinfusión seriada en casos de RPMO, prolongando el período de latencia, con disminución de la mortalidad perinatal y sepsis neonatal <sup>78,79</sup>. Se requiere de más investigaciones para definir la utilidad en el manejo de la RPMO.

### **2.13. Vía para la terminación del embarazo**

Las pacientes con RPMO deben ser evaluadas regularmente por inicio de labor de parto, por infección, por posible desprendimiento de placenta. Se debe hacer monitorización fetal electrónica por lo menos una vez por día sobre todo por la vigilancia por la posible complicación fetal que es tan frecuente como 32 a 76% <sup>80</sup>. Cuando se decide no dar manejo conservador a una paciente con RPMO lejos del término, o cuando inicia labor de parto, o cuando se logra las 34 semanas, ¿nos preguntamos cuál es la mejor vía para el nacimiento, cesárea o parto? En verdad hay poca evidencia sobre cuál será la mejor vía y usualmente la decisión depende del médico tratante y su experiencia. Los estudios existentes son reportes de casos o experiencias de series y sin llegar a conclusiones firmes <sup>81</sup>. Existe una tendencia que muestra mejores resultados si se hace cesárea en caso de embarazos menores de 30 semanas y más impactante si la presentación es podálica <sup>79</sup>. Se requieren más investigaciones sobre la mejor vía para el nacimiento en aquellos casos con RPMO.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

**3.1.1.** Determinar los microorganismos que se encuentran en el líquido amniótico en pacientes con ruptura prematura de membranas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

#### **3.2. Objetivos específicos**

**3.2.1.** Determinar la sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos patógenos aislados en el frotis y cultivo.

**3.2.2.** Evaluar la asociación entre la presencia de vaginosis, infección del tracto urinario o sobredistención uterina y colonización por microorganismos del líquido amniótico.

**3.2.3.** Determinar el periodo de latencia entre la ruptura prematura de membranas y la infección por determinado microorganismo.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1. Tipo de estudio**

Estudio Descriptivo transversal

### **4.2. Población**

Se encuentra conformada por 85 mujeres embarazadas que fueron atendidas en el departamento de Ginecología y Obstetricia durante el año 2017.

### **4.3. Sujeto de estudio**

Mujeres embarazadas que consultan al departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt y que tienen embarazo menor de 36 semanas y diagnóstico de Ruptura prematura de membranas pretérmino.

### **4.4. Cálculo de la muestra**

No se realizó un cálculo de tamaño mínimo de muestra, se evaluó de manera consecutiva a todas las pacientes que cumplieron criterios en el periodo de enero de 2017 a octubre de 2017.

### **4.5. Criterios de inclusión**

- Pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino definida por anamnesis o evidenciada al examen físico por especuloscopia
- Edad gestacional mayor de 27 semanas
- Estudio ultrasonográfico previo

#### 4.6. Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten: Trabajo de parto pretérmino, oligoamnios severo e infección por VIH o Herpes Genital.
- Las pacientes a las que sea imposible realizar cultivo de líquido amniótico.
- Pacientes con sangrado vaginal.

#### 4.7. Operacionalización de variables

VARIABLE ESTUDIADA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	Tiempo medido en semanas desde el primer día del último periodo menstrual de la mujer hasta la fecha en que se efectúa la medición o por ultrasonografía	Tiempo medido desde fecha de última regla confiable o por Ultrasonografía.	Cuantitativa	Razón	Semanas por FUR o USG
<b>FIEBRE</b>	Elevación de la temperatura corporal por encima de 38°C como consecuencia de cambios en el centro termorregulador en la región anterior del hipotálamo.	Se realizó toma de temperatura axilar con termómetro de mercurio, en escala de grados Celsius.	Cualitativa	Nominal	Presente > o = a 38°C Ausente < a 38°C
<b>CULTIVO DE LIQUIDO AMNIÓTICO</b>	Prueba de laboratorio que implica el cultivo de líquido amniótico en	Se realizó toma de muestra de líquido amniótico con técnica estéril con el uso de una sonda	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

	medios específicos para aislar microorganismos	relatón que se introducirá en el canal cervical y se fijó la muestra en laminilla y en medio de cultivo Stuart y se enviará a laboratorio de microbiología			
<b>MICROORGANISMOS</b>	Nombre genérico que se designa a los seres visibles solo por microscopio como bacterias, levaduras, parásitos etc.	En base a lo reportado en el servicio de microbiología del hospital Roosevelt	Cualitativa	Nominal	Bacterias Levaduras Hongos Parásitos  Ninguno
<b>FACTORES DE RIESGO</b>	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión	En base a lo reportado en la Historia clínica de la paciente	Cualitativa	Nominal	Vaginosis Infección del tracto urinario y sobredistención urinaria
PERIODO DE LATENCIA	El <b>período de latencia</b> , que es el tiempo de ruptura de membranas hasta el parto, por lo general es inversamente proporcional a la edad gestacional en que se produce la RPM.	Con base al historial clínico.	Cualitativa	Nominal	< 48 horas 48 horas o más
SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA	Probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual	Con base a resultado de antibiograma cuando se detectó algún microorganismo en el cultivo	Cualitativa	Nominal	Sensible Resistente

#### **4.8. Técnicas e instrumento de recolección de datos**

Se realizó un instrumento de recolección de datos diseñada base a los objetivos planteados, el cual consto de cinco apartados, los cuales se describen a continuación: el número del participante, edad gestacional, ruptura prematura de membranas, presencia o no de fiebre, resultado del cultivo del líquido amniótico positivo o negativo especificando el agente microbiológico asociado y otros factores de riesgo asociados especificando cual.

Dicha información se obtuvo mediante entrevista dirigida a las personas del proceso de evaluación, para luego proceder al registro de datos de dicha información (anexo 2).

#### **4.9. Procedimiento para la recolección de la información**

Se realizaron visitas al servicio de Emergencia y Tercer piso postparto del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt, utilizando la boleta de recolección de datos diseñada. Abordando a las pacientes durante su estancia en dicho servicio se realizó la toma de muestra y apoyándonos con la información contenida en los registros clínicos para posteriormente ser llevada al servicio de Microbiología para procesar la muestra.

#### **4.10. Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación**

Se solicitó el consentimiento informado a las pacientes que formaron parte de la muestra del estudio, las cuales se agruparon en número y no por nombre, para asegurar la confidencialidad de estas.

Los datos que fueron recolectados se tabularon únicamente por la investigadora y el análisis de los resultados fueron expuestos bajo fines formativos.

#### **4.11. Plan de análisis estadístico.**

Los datos se organizaron, analizaron y presentaron en tablas y gráficas.

Para evaluar asociación entre variables se hizo la prueba de ji cuadrado de Pearson con un nivel de error tipo I de 5%. Se calculó el intervalo de confianza del 95% de la prevalencia de microorganismos.

El software que se utilizó fue PSPP.

## V. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó una muestra de 85 pacientes embarazadas que acudieron a la emergencia y tercer piso postparto del Departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt por ruptura prematura de membranas (RPM) entre las 27 y 36 semanas de gestación. En la tabla 1 se resumen todos los resultados.

Tabla 1  
Resumen de la evaluación

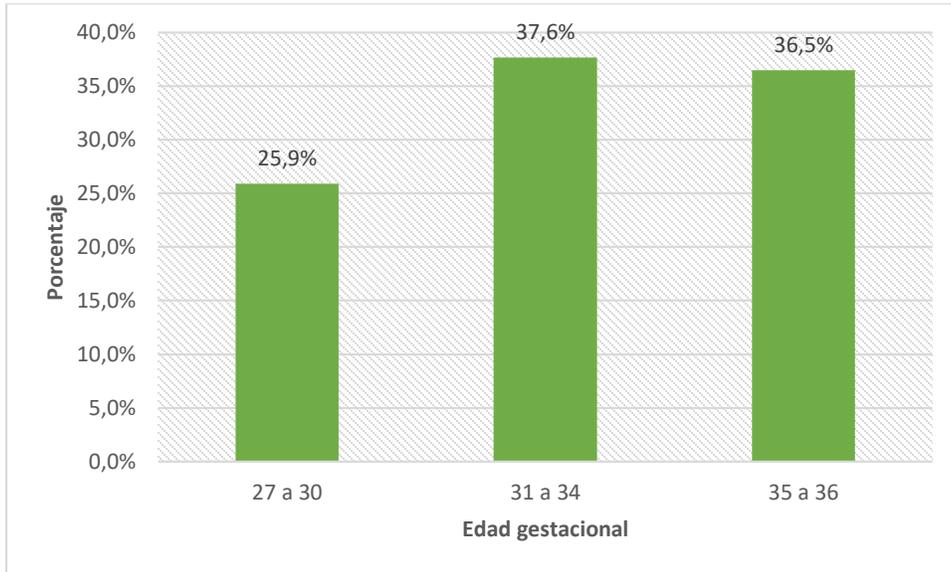
		<i>f</i>	%
Edad gestacional (semanas)	27 a 30	22	25.9%
	31 a 34	32	37.6%
	35 a 36	31	36.5%
		Media	Desvest
		32.7	2.7
Periodo de latencia	< 48 horas	51	60.0%
	48 horas o más	34	40.0%
Microorganismo	Negativo	12	14.1%
	Positivo	73	85.9%
Resultado del cultivo	Negativo	12	14.1%
	<i>Escherichia coli</i>	29	34.1%
	<i>Streptococcus</i> betahemolítico	19	22.4%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	17.6%
	<i>Staphylococcus sanguis</i>	4	4.7%
	<i>Enterococcus</i>	4	4.7%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2.4%
Fiebre	No	32	37.6%
	Sí	53	62.4%
Factores de riesgo	No	58	68.2%
	Vaginosis	14	16.5%
	Infección del tracto urinario	9	10.6%
	Sobredistención uterina	4	4.7%

Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

En la gráfica 1 se presenta la distribución de los casos según edad gestacional y en la gráfica 2 la distribución por periodo de latencia.

Grafica 1.

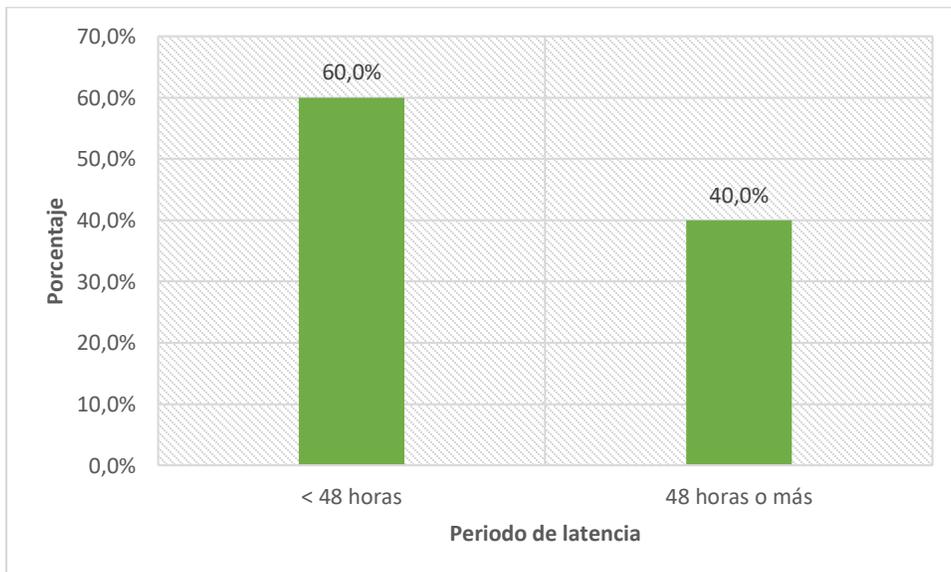
Distribución de los casos según la edad gestacional (n = 85)



Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

Gráfica 2.

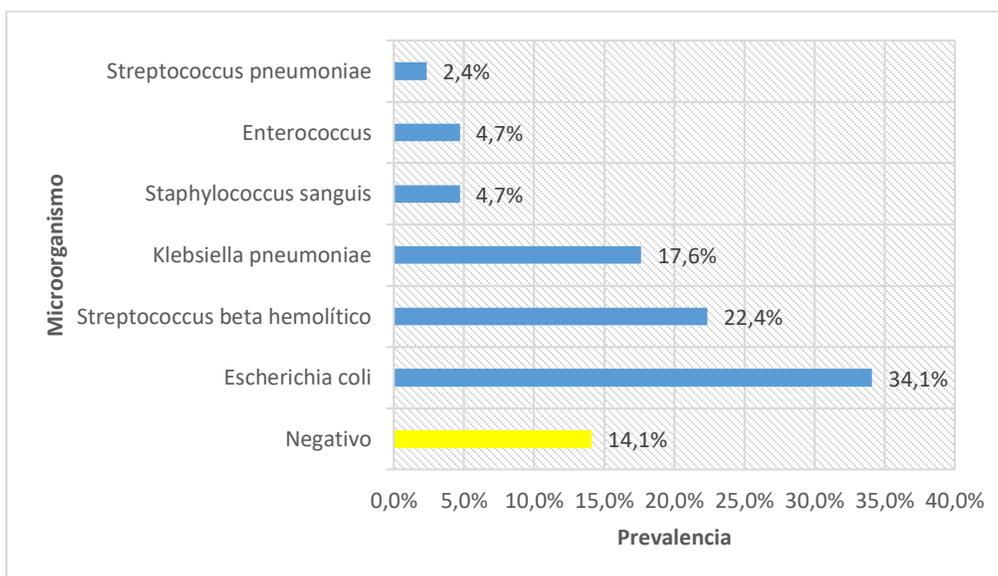
Distribución de casos según periodo de latencia



Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

En la gráfica 3 se presenta el resultado de cultivo y en la 4 la prevalencia de factores de riesgo.

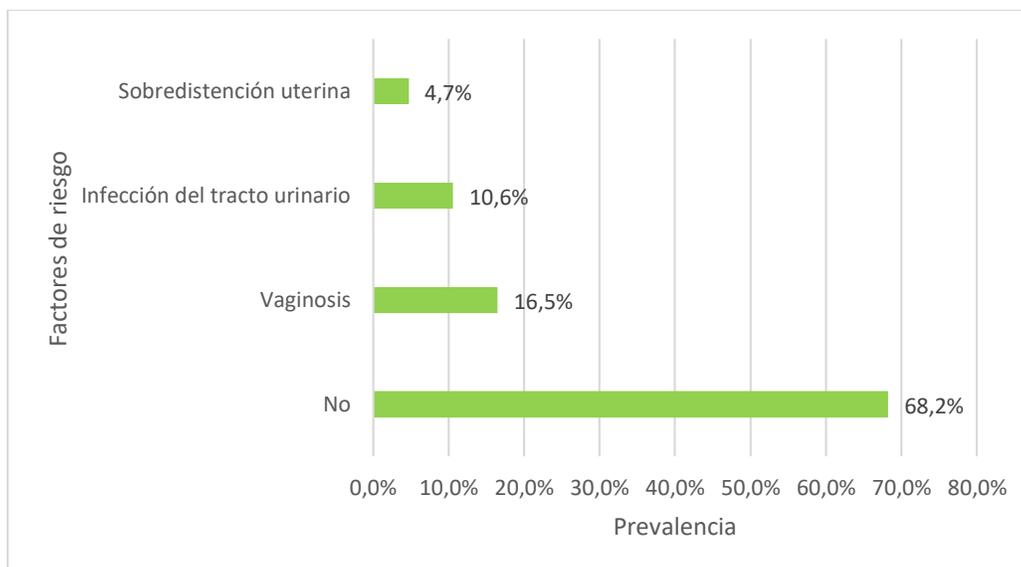
Gráfica 3.  
Resultado del cultivo



Prevalencia = 85.9, IC 95% [77.9 a 93.9]

Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

Gráfica 4.  
Prevalencia de factores de riesgo



Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

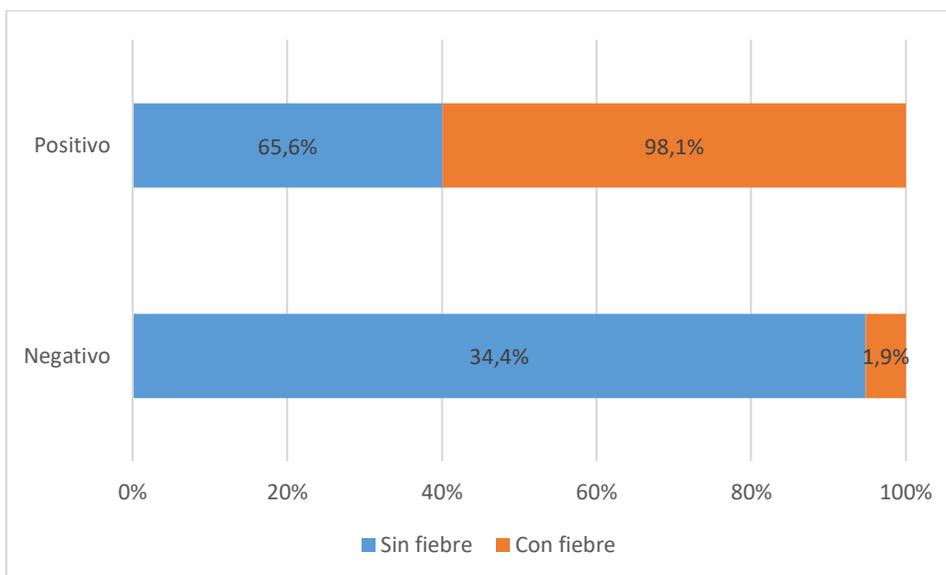
En la tabla 2 se observa la relación entre resultado de cultivo y la presencia de fiebre y factores de riesgo. Su representación gráfica se da en las gráficas 5 y 6.

Tabla 2.  
Relación entre fiebre y cultivo de líquido amniótico positivo

		Microorganismo				Valor p	OR
		Negativo		Positivo			
		f	%	f	%		
Fiebre	No	11	34.4%	21	65.6%	< 0.001	27.3
	Sí	1	1.9%	52	98.1%		
Factores de riesgo	No	12	20.7%	46	79.3%	0.011	14.8
	Sí	0	0.0%	27	100.0%		

Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

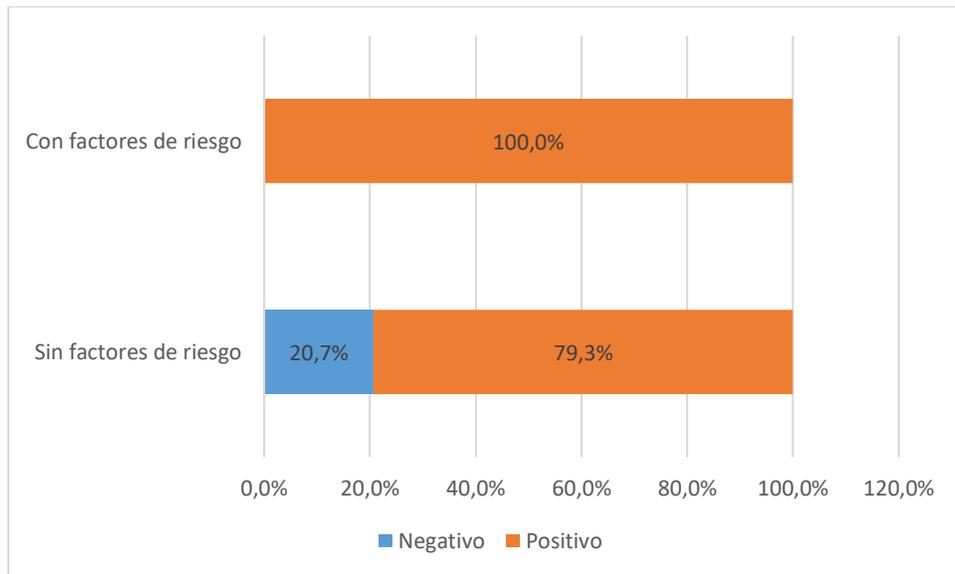
Gráfica 5.  
Relación entre presencia de fiebre y presencia de microorganismos



Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

Gráfica 6.

Relación entre presencia de factores de riesgo y presencia de microorganismos



Fuente: Datos recolectados de enero a octubre de 2017

## VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A nivel mundial la incidencia de Ruptura Prematura de Membranas fetales pretérmino ocurre del 1-3% del total de mujeres embarazadas, además se encuentra asociada con aproximadamente el 30-40% de partos pretérmino a nivel mundial <sup>1</sup>, por esta razón podría considerarse como un problema obstétrico debido a que esta reportado que el 85% de la morbilidad fetal está relacionado con la prematuridad<sup>11</sup>. En Guatemala y específicamente en el Hospital Roosevelt la frecuencia de este es de 1,75% <sup>82</sup>.

El estudio que a continuación se expone, lo que busco fue determinar los microorganismos más frecuentes que se encuentra en el líquido amniótico en pacientes con ruptura prematura de membranas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt, con una muestra representativa de 85 participantes que reunieron los criterios de inclusión para este estudio efectuado durante los meses de enero a octubre del 2017.

Se encontró que la mayoría de los casos de ruptura de membranas se agruparon entre las 31 a 36 semanas de gestación (74.1%) clasificada como la ruptura de membranas cerca al término, donde la viabilidad fetal y maduración pulmonar fetal ya están establecidos, llevando a menor morbilidad fetal y menos complicaciones tanto maternas como fetales.

En cuanto al periodo de latencia en los casos reportados de RPMO pretérmino, la mayoría de los embarazos se finalizaron en un periodo mayor a 48 horas en un 59% que corresponde a los casos agrupados entre las 27 a 33.6 semanas de embarazo donde según el protocolo institucional requiere cumplimiento de antibioticoterapia y esquema de maduración pulmonar fetal para lograr llevar estos embarazos cerca al término y ser resueltos a las 34 semanas <sup>82</sup> sin importar la vía del parto de acuerdo a antecedentes obstétricos de la paciente. Por lo tanto, el periodo de latencia y la

edad gestacional determinan el pronóstico y el manejo de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo.

Desarrollando el motivo principal de este estudio que era determinar el microorganismo más frecuente en el cultivo de líquido amniótico se encontró que el 34% de los casos corresponde a *Escherichia coli* seguido de Estreptococo B. Hemolítico en un 22% y en menor frecuencia *Enterococcus* y *S. sanguis* en un 5% respectivamente. Se sabe que la etiología de la RPMO pretermino es multifactorial y varía con la edad gestacional cuando ocurre a menor edad gestacional existe mayor asociación con infección corioamniótica; mientras que a mayor edad gestacional se asocia con disminución de contenido de colágeno, que puede ser consecuencia de microorganismos que producen colágenasas, proteasas y mucinasas.<sup>3</sup> En un estudio realizado en Guatemala, solo el 2.9% de las pacientes con RPMO presentaron cultivo positivo a estreptococo del grupo B, un valor mucho menor al del actual estudio es importante recordar que la infección intrauterina es la principal causa de parto pretérmino <sup>83</sup>, mientras que en el estudio de Quiñonez, también realizado en Guatemala, en un grupo de pacientes con corioamnionitis el microorganismo más frecuente era *E. coli* <sup>84</sup>.

El riesgo de infección se eleva con la disminución de la edad gestacional al momento de la RPM y con el tiempo de duración de la latencia. De estos casos en los que el cultivo era positivo se quiso determinar la relación entre el cultivo positivo y las pacientes que presentaron fiebre y se encontró que el 73% de los casos con cultivos positivos presentaron fiebre durante el periodo de latencia, lo que podría llevar a pensar y de acuerdo a la literatura médica a menor edad gestacional mayor periodo de latencia y por lo tanto aumenta la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal<sup>3</sup>.

Numerosos factores de riesgos están asociados con la RPMO las cuales abarcan: bajo estatus socioeconómicos, historia de infecciones, antecedente de parto

pretérmino, sangrado vaginal o sobre distensión uterina (polihidramnios, embarazo multifetal), procedimientos que incluyen cerclaje y amniocentesis.<sup>3</sup>.

Se encontró que solo el 32% de los casos de ruptura de membranas pretérmino tuvieron factores de riesgo asociados. Para lo concerniente con este estudio de los casos con factores de riesgo se evidencio que el más frecuente es de tipo infeccioso en un 52% para Vaginosis, 33% para Infección del tracto urinario, teniendo relación con la literatura encontrada para las infecciones cérvicovaginales constituyeron el 37.9% siendo similar para este estudio. Y en menor frecuencia sobredistención uterina en un 15%. Se encontró asociación significativa entre la presencia de estos factores de riesgo y la presencia de microorganismos en el líquido amniótico ( $p < 0.001$ ).

Los resultados de los factores de riesgo son muy similares encontrados en en la caracterización de pacientes con RPMO, realizado en Guatemala por Tello en 2015 donde los antecedentes Clínicos Maternos de RPMO fueron ITU (18%) y Vaginosis (18%) e ITU concomitante con vaginosis un total del (22%)<sup>85</sup>.

De los factores de riesgo mencionados anteriormente solo sería factible actuar de una forma preventiva sobre la etiología infecciosa y en menor medida sobre las causas de sobredistención uterina, aunque en este último caso la efectividad puede ser más difícil de precisar.

En cuanto al tipo de microorganismo aislado en el cultivo de líquido amniótico se encontró que en la mayoría de los casos *E. coli* en un (34%), seguido de *S. B* hemolítico (22%), *K. Pneumoniae* (20%), y en menor frecuencia *S. Sanguis* (4%) y enterococos (4%).

Se encontró que el 73% de los casos con cultivos positivos presentaron fiebre durante el periodo de latencia y la presencia de fiebre se relacionó significativamente a presencia de microorganismos ( $p = 0.011$ ).

## 6.1. Conclusiones

- 6.1.1. Se identificaron microorganismos en el líquido amniótico del 85.9% de las pacientes con ruptura prematura de membranas; el microorganismo más frecuente fue *E. coli*, en el 34.1%, seguido de *S. betahemolítico* en el 22.4% y *K. pneumoniae* en el 17.6%.
- 6.1.2. El periodo de latencia en los casos reportados de RPMO pretérmino la mayoría de los embarazos se finalizaron en un periodo >48 horas (60.0%).
- 6.1.3. Se encontró asociación entre la presencia de vaginosis, infección del tracto urinario o sobredistención uterina y colonización por microorganismos del líquido amniótico ( $p < 0.001$ ), en pacientes el 100% de las pacientes con factores de riesgo se encontraron microorganismos y en el 79.3% de las pacientes sin factores de riesgo.

## **6.2. Recomendaciones**

- 6.2.1.** Realizar cultivo de líquido amniótico a todas las pacientes al ingreso al servicio de la emergencia con ruptura prematura de membranas pretérmino ya confirmada por clínica y paraclínicos con medidas estrictas de asepsia y antisepsia con el fin de establecer la colonización bacteriana del líquido amniótico y dar un tratamiento oportuno.
- 6.2.2.** Socializar los resultados del presente estudio con todos los residentes para conocimiento general de la patología, diagnóstico y tratamiento adecuado.
- 6.2.3.** Incluir en el protocolo institucional la realización del cultivo de líquido amniótico en los casos de RPMO pretérmino.
- 6.2.4.** Captación temprana de las gestantes con el fin de detectar e intervenir oportunamente sobre los factores predisponentes modificables que acompañan a la RPMO.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callahan TL, Caughey AB, Heffner L. Blueprints in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2001.
2. Steer P, Flint C. ABC of labour care: preterm labour premature rupture of membranes. BMJ 1999; 318:1059-62.
3. Wilkes P, Galan H. Premature Rupture of Membranes. Disponible en: [www.e-medicne.com](http://www.e-medicne.com).
4. Bendon RW, Faye-Peterson O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M et al. Fetal membrane histology in preterm premature ruptura of membranes: Comparison to control, and between antibiotic and placebo treatment. . Pediatr Dev Pathol 1999;2:552-8.
5. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: Effect of gestation length and premature rupture. Obstet Gynecol 1981;5:487-9.
6. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003;101:178-93.
7. ACOG practice Bulletin. Premature rupture of membranes. Number 80, April 2007.
8. Tran SH, Cheng YW, Kaimal AJ, et al. Length of rupture of membranes at term and infectious maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:700.e1- 700.e5.
9. Marchiano D. Medical Encyclopedia MedlinePlus. ADAM Inc. Disponible en: [www.nlm.nih.gov/medlineplus](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus).

10. Moore Keith, Persaud T. (2004). Embriología clínica, El desarrollo del ser humano. 7ª Edición. ELSEVIER. España.
11. López Osma Fernando, Ordoñez Sánchez Sergio A. "Ruptura prematura de membranas fetales: De la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad". Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 4 • 2006 • (279-290).
12. Bloom Steven, Cunningham Gary, Hauth John, Leveno Kenneth, Rouse Dwight, Spong Catherine. (2011). Parto prematuro." Williams Obstetricia". 23ª edición. Mc Graw Hill. México. Pp 818-821.
13. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. New Eng J Med 1998;338:663-70.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Cunningham, F.G. WILLIAMS OBSTETRICIA. 23°. Edición, Editorial Médica Panamericana, España, 2005. pp: 855-870
18. 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.
19. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Garite TJ, et al.. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Eng J Med* 1991;325:669-74.
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. Bryant-Greenwood GD, Millar LK. Human fetal membranes: their preterm premature rupture. *Biol Reprod* 2000;63:1575-9.
23. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza K, Gomez R, Yoon BH, Edwin 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.
24. Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:810-6.
25. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995;86:396-9.

26. 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.
27. 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.
28. Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, Richadson DA, Evans MI. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers- Danlos Syndrome. *J Reprod Med* 1994;39:281-4.
29. Casey ML, MacDonald PC. Lysyl oxidase (ras recision gene) expression in human amnion: ontogeny and celular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:167-72.
30. 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.
31. 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.
32. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth *J Nutr* 2001;131:581S-589S.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. US Preventive Services Task Forces. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy: recommendation and rationale. *Am J Prev Med* 2001;20:59-61.
37. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-111.
38. 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.
39. Vitoratos N, Botsis D, Grigoriou O, Bettas P, Papoulias I, Zourlas PA. Smoking and preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:220-2.
40. 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.
41. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al.. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.

42. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003;133:1668S-1673S.
43. Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:769-78.
44. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2005;32:571-600.
45. Asrat T. Intra-amniotic Infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:735-51.
46. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New Eng J Med* 2000;342:1500-7.
47. Goldberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002;60:S19-25.
48. 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.
49. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Barker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002;65:241-8.
50. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term: TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334 (16):1005-10.

51. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284: 1417-1424
52. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv*. 2001; 56: 433-436.
53. Buchanan S, Crowther C, Levett K, Middleton, Morris . Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17;(3):CD004735.
54. Australian PPRoMT (Pre- term Pre-labour Rupture of the Membranes Close to term ISRCTN 44485060) trial.
55. Carter MF, Xenakis E, Holden A, Dudley D. Neonatal intensive care unit admissions and their associations with late preterm birth and maternal risk factors in a population- based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 May 19
56. Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. *J Reprod Med* 1987; 32: 1-4.
57. ACOG. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-3
- 58-Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858. CD004454. pub 2.

59. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:339-51.

60. Annath CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309- 18.

61. Hartling L, Chiari R, Friesen C et al. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:177-87.

62. Strevens H, Allen K, Thornton JG. Management of premature prelabor rupture of the membranes. *Ann N.Y. Acad Sci* 2010;1205:123-9.

63. Mercer BM, Rabello Ya, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volumen on pregnancy outcome. NICHD-MFMU Network. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:438-45.

64. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, et al. Antibiotic treatment in premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:589-97.

65. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010, Issue 8: CD001058.

65. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritrodine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388-93.

67. Keirse MJNC. Betamimetic tocolytics in preterm labour. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, et al, eds. Pregnancy and Childbirth Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. 1995.
68. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. 2003; 1.
69. Norton M, Merrill, Cooper B, Kuller J, Clyman R. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. N Engl J Med 1993 Nov 25;329(22):1602-7.
70. Agustin Conde- Agudelo, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2009.
71. ACOG. Committee Opinion N<sup>o</sup> 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Obstet Gynecol. 2010 Mar; 115 (3): 669- 71.
72. Husslein P, Cabero-Roura L, Dudenhausen J, Helmer H; Frydman R, Rizzo N, Schneider D, on behalf of the TREASURE study group. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European Countries. BJOG 2006; 113 (Suppl. 3): 105- 110.
73. Buchanan S, Crowther C, Morris J. Preterm prelabour rupture of the membranes: a survey of current practice. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2004; 44:400-403.
74. Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1994; 84:823-6

75. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Mass BD, Pollock MA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 847-52.
76. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1147-1152.
77. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000942.
78. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusion in management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 10:167-172.
79. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2003 Nov-Dec;18 (6):412-7
80. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: Prediction, prevention, principles. *Clinical Obstet Gynecol* 2011;54:307-12.
81. Mousiolis A, Papantoniou N, Mesogitis S, Baglatzi L, Baroutis G, Antsaklis A. Optimum mode of delivery in gestations complicated by preterm premature rupture of the membranes. *J Mat-Fet Neonatal Med* 2011, DOI:10.3109/14767058.2011.614659.

82. MOLINA ROBERTO. Protocolo de manejo obstétrico: Ruptura Prematura de Membranas.3ra edición, Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt. Guatemala, C.A., pp.171-74.

83. López A, Oliva H. Prevalencia de estreptococo del grupo B en canal vaginal y región perineal en pacientes con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino (tesis de posgrado). Universidad de San Carlos de Guatemala; 2015.

84. Quiñonez W. Correlación clínico-microbiológica en el diagnóstico preparto de corioamnionitis en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino (tesis de pregrado). Universidad de San Carlos de Guatemala; 2012.

85. Tello S. Caracterización epidemiológica de las pacientes embarazadas con ruptura prematura de membranas ovulares (tesis de posgrado). Universidad de San Carlos de Guatemala; 2015.

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1. Consentimiento

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**HOSPITAL ROOSEVELT, DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y**  
**OBSTETRICIA**

Hoja de consentimiento para participación en protocolo de investigación

**Título: DETERMINAR LOS MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES QUE SE ENCUENTRAN EN EL LIQUIDO AMNIOTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN EL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT EN EL PERIODO DE 1 DE ENERO DEL 2017 AL 30 DE OCTUBRE DEL 2017.**

**INVESTIGADORA: DRA VIVIAN A. TORRES P.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Número de registro: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Los médicos del servicio de Ginecoobstetricia, me han informado de mi estado actual de salud, por lo que necesito someterme a estudios de laboratorio, examen genital, toma de muestras, así como a tratamiento médico si se requiriera, considerados como indispensables para disminuir riesgos tanto maternos como fetales. Los médicos me informaron de los riesgos y de las posibles complicaciones del procedimiento, por lo que acepto los riesgos que implica este.

Autorizo a los médicos de este hospital para que realicen los estudios y tratamientos convenientes. Tengo plena libertad de revocar la autorización de los estudios y tratamientos en cualquier momento, antes de realizarse. En caso de ser menor de edad o con capacidades diferentes, se informó y autoriza el responsable del paciente.

NOMBRE, FIRMA Y DPI DE QUIEN AUTORIZA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

No: \_\_\_\_\_

VARIABLE		TOTAL
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	27- 30.6 smn _____ 31- 33.6 smn _____ 34- 36.6 smn _____	
<b>FIEBRE (&gt; 0 = 38 °C)</b>	PRESENTE _____ AUSENTE _____	
<b>CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO</b>	POSITIVO _____ NEGATIVO _____  Si es positivo que germen se aisló: _____	
<b>FACTORES DE RIESGO ESPECIFICOS</b>	VAGINOSIS <b>SI</b> __ <b>NO</b> __  INFECCION DEL TRACTO URINARIO  <b>SI</b> __ <b>NO</b> __  SOBREDISTENSIÓN UTERINA <b>SI</b> __ <b>NO</b> __	

## PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“DETERMINAR LOS MICROORGANISMOS MAS FRECUENTE QUE SE ENCUENTRA EN EL LIQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.