

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

**CORRELACIÓN CLÍNICA MICROBIOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO
PRE-PARTO DE CORIOAMNIONITIS, EN PACIENTES CON RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO, MEDIANTE CULTIVO
DE LÍQUIDO AMNIÓTICO OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS**

WENDY JOHANNA QUIÑONEZ DUBÓN

Tesis

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

Marzo 2012



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Wendy Johanna Quiñonez Dubón

Carné Universitario No.: 100016536

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretermino, mediante cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis"**

Que fue asesorado: Dr. Francisco Eduardo Luna Mejía

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2012.

Guatemala, 13 de marzo de 2012

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



//lamo



Oficio CPP.EEP/HR 021/2012
Guatemala, Febrero de 2012


Doctor
Luís Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

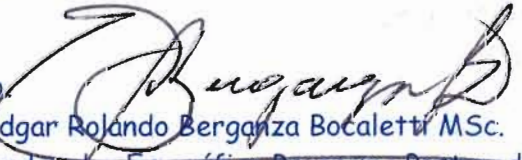
Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he revisado el trabajo de tesis titulado: "CORRELACION CLINICA MICROBIOLOGICA EN EL DIAGNOSTICO PRE-PARTO DE CORIOAMNIONITIS, EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO, MEDIANTE CULTIVO DE LIQUIDO AMINIOTICO OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS". Realizada por la doctora WENDY JOHANNA QUIÑONEZ DUBON, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval por esta coordinación pudiendo continuar con los tramites correspondientes para impresión de tesis y tramite de graduación.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Docente Investigación Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Vo.Bo. 
Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Coordinador Específico Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

c.c. Archivo
CESR-ERBB/evelyn





Oficio CPP.EEP/HR 021/2012
Guatemala, Febrero de 2012

Doctor
Luís Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

PEDIATRÍA

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "CORRELACION CLINICA MICROBIOLÓGICA EN EL DIAGNOSTICO PRE-PARTO DE CORIOAMNIONITIS, EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO, MEDIANTE CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS". Realizada por la doctora WENDY JOHANNA QUIÑONEZ DUBON, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Docente Investigación Programa Postgrado
Hospital Roosevelt
Revisor



c.c. Archivo
CESR-ERBB/evelyn

Guatemala marzo de 2,012

DR. LUIS RUIZ
COORDINADOR GENERAL DE PROGRAMAS DE ESPECIALIDADES Y MAESTRIAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
PRESENTE,

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus actividades diarias, para informarle que he sido asesor del trabajo de tesis titulado: *"Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante cultivo de liquido amniótico obtenido por amniocentesis"*, realizado por la Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón para la obtención de la Maestría en Ginecología y Obstetricia. Por lo cual doy mi aprobación y mi aval para continuar con los trámites pertinentes de Graduación. Sin otro particular se despide de usted,



DR. FRANCISCO E. LUNA MEJIA
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 9194

DR. FRANCISCO EDUARDO LUNA MEJIA
COL. 9,194
ASESOR

INDICE DE CONTENIDOS

I.	RESUMEN	01
II.	INTRODUCCION	02
III.	OBJETIVOS	05
IV.	ANTECEDENTES	06
V.	MATERIAL Y METODOS	31
VI.	RESULTADOS	40
VII.	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	48
VIII.	REVISION BIBLIOGRAFICA	52
IX.	ANEXOS	55

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: La ruptura prematura de membranas ovulares en el Hospital Roosevelt tiene una incidencia del 1.75%. Una de sus principales complicaciones es la corioamnionitis, presentando una incidencia en el Hospital Roosevelt 0.5-10% en estas pacientes. En las pacientes con ruptura de membranas pretérmino que se encuentran en los servicios de ginecología y obstetricia del Hospital Roosevelt el diagnóstico de corioamnionitis es clínico, sin embargo no existen estudios realizados en el líquido amniótico para la confirmación a través de microbiología este diagnóstico por lo cual se realiza el presente estudio. **OBJETIVOS:** Correlacionar clínica y microbiológicamente, el diagnóstico pre parto de corioamnionitis, en pacientes que cursan con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino. **DISEÑO Y PROCEDIMIENTO:** Estudio descriptivo realizado en los servicios del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt de enero a octubre del año 2,009. La población de estudio fueron las gestantes con corioamnionitis clínica y ruptura prematura de membranas pretérmino. El sujeto de estudio fueron todas aquellas con cultivos positivos. Se excluyeron a las pacientes con edades gestacionales <de 28 y> de 36.6 semanas de gestación, que presentaran trabajo de parto, oligohidramnios severo, infección por virus de inmunodeficiencia humana ó herpes genital y con bolsas amnióticas menores a 2cm por ultrasonido. Se incluyeron todas las que cumplieran criterios para la investigación y que firmaran el consentimiento informado para la amniocentesis. La información se analizó por medio de tablas, gráficas usando el programa Excel 2007. Utilizando estadística descriptiva. **RESULTADOS:** Participaron 25 pacientes, de las cuales 6 tuvieron cultivos positivos para Escherichia Coli, Enterococcus SP, Ureaplasma Urealyticum. **CONCLUSIONES:** No hubo correlación clínico microbiológica en el diagnóstico pre parto de corioamnionitis en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. Se deberá realizar estudios con un período de tiempo mayor para una mejor correlación.

II. INTRODUCCION

Las membranas amnióticas constituyen una protección contra los diferentes factores que pueden afectar el embarazo, hacen que haya una barrera protectora entre el medio interno intrauterino y extrauterino. Las infecciones cervico vaginales, en las cuales hay un ascenso a través del tracto genital de bacterias tanto aerobias como anaerobias pueden ocasionar ruptura de las mismas.(11) La hipótesis fisiopatológica, es que las bacterias situadas cerca del amnios producen fosfolipasa A2, la cual metaboliza los fosfolípidos de la membrana e inicia la síntesis de prostaglandinas, debilitando las membranas, las que finalmente pueden romperse.(22) Dependiendo de la virulencias de las bacterias permanecerán las membranas intactas. La ruptura prematura de membranas ovulares , se define como aquella que ocurre antes del inicio del trabajo, de parto, y se clasifica pretérmino si se produce antes de las 37 semanas de gestación.(2) En un estudio realizado en el Hospital Dr. Rafael Calles Sierra de Venezuela en el Servicio de obstetricia se estudio la incidencia y complicaciones de la ruptura prematura de membranas, se realizo una revisión de 212 historias clínicas con este diagnóstico, donde encuentran que la mayor complicación materna presentada fue la corioamnionitis en un 27% correspondiente a 17 casos. (13)

Definimos infección de la cavidad amniótica, cuando tenemos un cultivo positivo para microorganismos. (7) Hablamos de inflamación intra amniótica cuando tenemos en el líquido amniótico un conteo de glóbulos blancos $\geq 100\text{mm}^3$. La corioamnionitis clínica fue definida por Gibbs con los siguientes criterios: temperatura >37.8 Celsius, y dos de los siguientes criterios: hipersensibilidad uterina, descarga vaginal fétida, leucocitosis mayor de $15,000\text{ mm}^3$, taquicardia materna y fetal. (6)

Según una revisión publicada en la revista Europea de Ginecología y obstetricia del año 2,001 realizada sobre el papel de la amniocentesis en el parto pretérmino, se dieron cuenta que las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino tienen una tasa elevada de infección intrauterina. Y que la prevalencia de cultivos positivos procedentes del líquido amniótico, es del 35% en estas. (22) Se han aislado aerobios gram negativos (*Escherichia Coli*), gram positivos (*Streptococcus Agalactiae*, *Enterococcus Fecalis* y *Aereus*), anaerobios gram negativos (*Fusobacterium sp.*, *Gardenella Vaginalis*, *Bacteriodes Fragilis*, y *Bacteriodes Sp.*), gram positivos (*Peptoestreptococos sp.*, *Peptococcus sp.* Y *Clostridium sp.*) y otros como *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (3).

En un estudio publicado en "The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine" de febrero 2,007, realizado en el Hospital Sotéro del Río, Puente Alto en Chile, toman 481 pacientes en los cuales desean demostrar que la administración antibiótica a pacientes con ruptura prematura de membranas no erradica la infección intra amniótica. Por lo que realizan cultivos en las mismas, encontrando siete pacientes con cultivos positivos para microorganismos, aislando en 6 de los 7 casos Ureoplasma Urealyticum y en tan solo uno Mycoplasma Hominis. (7)

Los patrones de la infección durante el embarazo cambian de manera continua con el paso de los años, de lo cual no escapa la corioamnionitis, que aparece aproximadamente en el 1% de todas las gestaciones y tiene como génesis uno o varios agentes. (12) Los gérmenes más frecuentemente aislados en el líquido amniótico tanto en pacientes con parto prematuro como en el caso de la ruptura de membranas pretérmino son los Mycoplasmas y Ureoplasmas, además de Escherichia Coli, Listeria Monocytogenes, Estreptococo B hemolítico y Chlamydia Tracomatis(10)

En general la prevalencia de RPM es del 8% de todos los embarazos. (11) Se produce en el 3% de los embarazos pretérmino (antes de las 37 semanas). Las mujeres que han tenido RPM pretérmino tienen un riesgo de presentarla en un próximo embarazo del 13.5% en comparación de la población que no tiene el antecedente que es del 4.5%(11). En el Hospital Roosevelt la incidencia es del 1.75% (17) La ruptura prematura de membranas pretérmino en general recibe tratamiento conservador para mejorar los resultados perinatales, por ejemplo, dando espacio para acelerar la maduración pulmonar fetal con la ayuda de esteroides, sin embargo pueden presentarse algunas complicaciones asociadas a la ruptura de membranas como la corioamnionitis.

La corioamnionitis se presenta en el 1 % de todas las gestaciones; se presenta en un 5-10% en pacientes con ruptura de membranas a término y en un 10-30% en la pretérmino. (10) En el Hospital Roosevelt es del 0.5% al 2%.(17)

En las pacientes con ruptura de membranas pretérmino que se encuentran en los servicios de ginecología y obstetricia del Hospital Roosevelt el diagnóstico de corioamnionitis es clínico, sin embargo no se han realizado estudios en el líquido amniótico para la confirmación a través de microbiología de este diagnóstico.

Por lo anterior y la naturaleza cambiante de las infecciones durante el embarazo y la variedad de síntomas inespecíficos de infección (irritabilidad uterina, fiebre, etc.) creemos que es de importancia realizar la correlación clínica y microbiológica de las pacientes que cursan con ruptura prematura de membranas pretérmino que presentan corioamnionitis clínica mediante el aislamiento del agente causal en el líquido amniótico. Con el fin de evaluar si dentro del Departamento de Ginecología y Obstetricia se está efectuando con certeza el diagnóstico clínico de corioamnionitis y así evaluar si no se están evacuando embarazos pretérmino con diagnóstico equivoco de corioamnionitis.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL:

Correlacionar clínica y microbiológicamente, el diagnóstico pre parto de corioamnionitis, en pacientes que cursan con ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino.

3.2 ESPECIFICOS:

3.2.1 Determinar cuál de los síntomas clínicos de corioamnionitis se asocian con mayor frecuencia con el diagnóstico microbiológico de corioamnionitis.

3.2.2 Identificar los gérmenes más frecuentes asociados a corioamnionitis.

IV. ANTECEDENTES

4.1 RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES

4.1.1 Definiciones:

Las membranas que rodean la cavidad amniótica están compuestas del corion y el amnios, las cuales son capas adherentes cercanas, consistentes de varios tipos de células, incluyendo células epiteliales, mesénquimales y trofoblásticas, incrustadas en una matriz de colágena. Estas retienen el fluido amniótico, secretan sustancias dentro de la cavidad amniótica y hacia el útero, protege al feto de infecciones ascendentes del tracto reproductivo.(16) Las membranas se rompen usualmente durante el trabajo de parto. La ruptura prematura de membranas ovulares fetales, es definida como la que ocurre antes del inicio del trabajo de parto. La ruptura prematura de membranas que ocurre antes de las 37 semanas de gestación es llamada ruptura prematura de membranas pretérmino (16). A pesar de los avances en los cuidados perinatales, la ruptura prematura de membranas y la ruptura prematura de membranas pretérmino continúa siendo una importante parte de complicaciones obstétricas. A término un 8 a 10% de embarazos presentan ruptura prematura de membranas, en estas mujeres esta incrementado el riesgo de infección intra-amniótica cuando el intervalo entre la ruptura y el parto es prolongado. La ruptura prematura de membranas pretérmino ocurre aproximadamente en 1% de todos los embarazos y está asociado a 30-40% de partos pretérmino. Así esta es una de las destacadas causas identificables de parto pretérmino y sus complicaciones, incluyendo síndrome de distrés respiratorio, infección neonatal y hemorragia intraventricular. (16)

Los obstetras tradicionalmente han atribuido la ruptura prematura de membranas al estrés físico, particularmente el relacionado con el trabajo de parto. De cualquier manera, evidencia reciente ha sugerido que la ruptura de membranas es también relacionada a procesos bioquímicos, incluyendo un desbaratamiento del colágeno dentro de la matriz extracelular del amnios y el corion, y la muerte celular programada en las membranas fetales. También ha sido propuesto que las membranas fetales y la decidua

materna responde a varios estímulos, incluyendo el estiramiento y la infección del tracto reproductivo, producido por mediadores, como prostaglandinas, citokinas y hormonas proteicas, que gobiernan las actividades de degradación enzimática de la matriz.

4.1.2 Fisiopatología:

4.1.2.1 Estructura de las 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. 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.(12)

Las membranas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas. (12)

El amnios humano está compuesto por cinco distintas capas. Estas no contienen vasos sanguíneos o nervios; los nutrientes que este requiere son dados por el fluido amniótico, La capa mas intima y cercana al feto, es la del epitelio amniótico. La células del epitelio amniótico secretan colágeno tipo III y IV, y glicoproteínas (como laminina, fibronectina) las cuales forman la base de la próxima capa seguida al amnios conocida como membrana basal. (16) En el siguiente estrato se encuentra la lámina compacta, compuesta de tejido conectivo, la cual se puede considerar como esqueleto fibroso principal del amnios.(12) Luego se encuentra la lámina fibroblástica en dónde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células

mesénquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior.(12) 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 subyacente. (12) Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil. (12)

4.1.2.2 Historia Natural de la Ruptura de membranas fetales

Después de la ruptura prematura de membranas a término, el 70% de mujeres inician el trabajo de parto dentro de las 24 horas que siguen, el grupo restante lo hará el 95% dentro de las 72 horas. Luego de la ruptura prematura de membranas pretérmino, el periodo de latencia desde la ruptura al parto disminuye inversamente con la edad gestacional. Por ejemplo, a las 20 a 26 semanas de gestación, el período de latencia medio es de 12 días; y a las 32 y 34 semanas, es de sólo 4 días. (16)

4.1.2.3 Mecanismo de ruptura de las membranas antes y durante el trabajo de parto.

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.(12) 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.(12) En la ruptura prematura de membranas 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. 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. 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, y b) las relaciones paracrinas entre las membranas fetales y el miometrio pudieran estar afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero. (12)

4.1.2.4 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.(12) 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 *matriz 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.(12) 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.(12) 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.(12) 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 RPMF comparado con aquellas que presentaban trabajo de parto pretérmino sin RPMF, 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 RPMP y por qué en algunos embarazos se genera trabajo de parto pretérmino sin RPM. (12)

4.1.3 Factores de Riesgo:

4.1.3.1 Enfermedades del tejido conectivo y deficiencias nutricionales

Las enfermedades del tejido conectivo se han asociado con membranas fetales más débiles y un incremento en la incidencia de RPM. Dentro de estas enfermedades se pueden encontrar el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Ehlers- Danlos, ambos asociados con una mayor ocurrencia de Ruptura prematura de membranas pretérmino(RPMP). 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. (12) Estos resultados pudieran ser extrapolables cuando se compara con otros estudios con objetivos similares.(12) 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. Algunos autores han asociado deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar RPMP. Estaría en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de cobre. Según algunos estudios, las mujeres que han presentado RPM presentan bajas concentraciones de cobre en sangre materna como en muestras de cordón.(12)

También se ha asociado la deficiencia de ácido ascórbico con la ocurrencia de RPM; 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 RPM 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 RPM.(12) 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 RPM, 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.(12)

4.1.3.2 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. 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. 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 (2), 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.(2) 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. (12)

Un estudio encontró asociación de RPMP 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. (23) 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 RPMP, independiente del número de cigarrillos consumidos por día.(24) 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 RPMP, manteniendo una relación directamente proporcional al número de tazas de café consumidas por día. (25)

4.1.3.3 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 RPM. 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. (11, 12) 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. (3)

4.1.3.4 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, 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.(12) 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 RPMP ocurre. Se conoce a la

infección intrauterina que ocurre junto a RPM como corioamnionitis, (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. (12) 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 hematogena 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 vaginales*, *Bacteroides spp*, *Mobiluncus spp*, *Ureaplasma urealyticum*, y *Mycoplasma hominis* se encuentran en un riesgo significativamente mayor de presentar infección intrauterina y parto pretérmino. (12)

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 pretérmino que ocurren en la semana 30 o menos de gestación, presentan una asociación directa con infección. La vía ascendente de infección intrauterina consta de distintas etapas. La invasión bacteriana del espacio coriodesidual activa monocitos en la decidua y en las membranas fetales produciendo finalmente un incremento en factores pro inflamatorios, incluyendo entre otras TNF-a, IL-1a, IL-1P, IL-6, IL-8 y factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF, sigla en inglés de *granulocyte colony stimulating factor*. (12) Algunas de estas citocinas estimulan la síntesis y liberación de prostaglandinas, iniciando así la secuencia de la inflamación: quimio atracción, 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. (16) 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. (12)

4.1.4 Aspectos Diagnósticos:

4.1.4 .1 Clínico:

En la mayoría de casos se basa en la anamnesis. La paciente refiere haber perdido líquido por los genitales, en ausencia de manifestaciones dolorosas. La cantidad de líquido puede ser abundante, en cuyo caso la sospecha diagnóstica es fácil pero, en ocasiones, la pérdida es escasa y se puede confundir con las secreciones vaginales que están aumentadas en la embarazada. A diferencia de las secreciones vaginales por infecciones, la pérdida de líquido de la RPM no produce síntomas genitales tipo prurito o mal olor, a menos que exista un proceso infeccioso secundario. (11)

Al examen físico, puede observarse salida franca de líquido amniótico a través de los genitales externos. Al realizar especuloscopia, se puede observar abundante líquido en el fondo de saco vaginal y la salida del mismo a través del orificio cervical externo. Para verificar que el líquido proviene de la cavidad uterina, se puede recurrir a la maniobra de Tarnier que consiste en realizar un tacto vaginal, desplazar la presentación hacia arriba y, al mismo tiempo, con la otra mano realizar la expresión del fondo uterino. El líquido es de aspecto claro y fluido, a diferencia de las secreciones por candidiasis que tienen el aspecto de leche cortada o el de la tricomoniasis, que tiene un color gris verdoso con tendencia a formar burbujas. (11) Hay que recordar que el líquido amniótico puede confundirse con: Moco cervical, semen, agua por ducha vaginal. (11)

Si se observa franca salida de líquido amniótico por el orificio cervical externo no se realizan métodos para clínicos como la cristalización y papel de nitrazina, pues estos se realizan ante dudas diagnósticas. (11)

Debido a que el tacto vaginal aumenta la probabilidad de corioamnionitis y acorta el tiempo de latencia en comparación a la especuloscopia. Hasta descartar la Ruptura Prematura de Membranas se debe evitar el tacto vaginal. (11)

4.1.4.2 Métodos Para clínicos

Debido a que con el interrogatorio y el examen cervical no se puede establecer con exactitud el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas, se han utilizado una serie de pruebas para clínicas con el fin de confirmar el diagnóstico, entre las que se encuentran las siguientes:

-Cristalización (test de ferming): Con un hisopo estéril se obtiene líquido del fondo de saco posterior, se extiende en una laminilla y se deja secar al aire un mínimo de 10 minutos, no debe realizar calentamiento con agua o fuego directo, ya que produce falsos negativos (11). El líquido amniótico, al ser evaluado al microscopio con baja magnificación muestra una arborización típica. Este método tiene una exactitud del 87%, pero puede dar falsos positivos por contaminación con semen y moco cervical. También puede dar falsos negativos porque el hisopo esté seco o se contamine con sangre o flujo (5). La cristalización no se ve afectada por escasa cantidad de meconio, sangre o por el Ph. La muestra se mantiene positiva por 2 semanas. (11)

-Prueba de la nitrazina: Otra forma de realizar el diagnóstico es determinar el pH del líquido vaginal. Para esto se usa una tira de papel de nitrazina, la cual cambia de amarillo a azul cuando es expuesta a cualquier fluido alcalino. Este método tiene una exactitud del 90% y puede dar falsos positivos por contaminación con orina, sangre, semen, flujo en caso de vaginosis por *Gardenella* o infección por *Trichomonas*. La combinación de los dos métodos antes expuestos optimiza el diagnóstico, con una exactitud del 93% (5).

-Ecografía: Mediante esta técnica, se puede observar una disminución en el volumen del líquido amniótico. La disminución del líquido amniótico, como único parámetro no puede considerarse diagnóstico, debe ser acompañado de al menos otros dos puntos de sospecha (clínica, cristalización o nitrazina).(11) Sin embargo, es necesario descartar otras causas de oligoamnios, como son la restricción del crecimiento intrauterino y las anomalías del tracto urinario También se ha utilizado la vía transvaginal y transperineal, con el fin de visualizar la salida de líquido amniótico a través del canal cervical (26). Hay que recordar que además de estimar la cantidad de líquido amniótico, la ecografía permite evaluar el bienestar fetal,

edad gestacional y predecir o apoyar el diagnóstico de una corioamnionitis.(11)

-Otros: En algunos casos, es necesario la inyección intra amniótica de sustancias como el índigo de carmín o el azul de Evans y colocar un tapón de gasa en la vagina para así verificar la salida de líquido amniótico teñido por el colorante. También se ha señalado que la presencia de niveles elevados de glucosa, fructosa, prolactina y alfa-feto-proteína en el líquido del fondo de saco posterior o en el cuello uterino, son indicativos de Ruptura Prematura de Membranas.

4.1.5 MANEJO:

Ante una paciente que refiere pérdida de líquido por genitales externos en el consultorio o emergencia:(11)

1. Anamnesis completa (signos y síntomas)
2. Especuloscopia (No tacto vaginal) ante duda:
3. Cristalización y
4. Ph vaginal. Una vez realizado el diagnóstico, pasa a observación para realizar:
5. Ecografía.
6. Recuento y fórmula de glóbulos blancos
7. Proteína C reactiva
8. NST

Confirmada edad gestacional y descartadas las complicaciones, se decide la conducta según el embarazo sea menor o mayor a las 34 semanas. En cualquier paciente en la que se ha establecido el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas (RPM), se debe determinar la edad gestacional, el bienestar fetal, los signos y síntomas de corioamnionitis y los de inicio de trabajo de parto. La edad gestacional se determina con la ayuda de la fecha de última regla o sobre la base de una biometría fetal por ecografía realizada, preferiblemente, durante primer trimestre del embarazo (11).Se debe descartar infección, siendo la sintomatología más frecuente: temperatura superior a los a 37.8°C, taquicardia materna y fetal, hipersensibilidad uterina y secreción vaginal

fétida. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se practica un recuento leucocitario y fórmula, así como la determinación sérica de proteína C reactiva (PCR). Una leucocitosis con desviación a la izquierda y un aumento de la PCR, son indicativos de infección intra amniótica. En caso de que se decida una conducta expectante, la vigilancia anteparto se debe realizar a través del monitoreo fetal no estresante (NST) y el perfil biofísico. En cuanto al tacto, la única justificación es determinar las características del cuello uterino en mujeres en trabajo de parto porque los tactos repetidos favorecen la infección; por eso, es preferible el examen con espéculo y la evaluación ecográfica del cuello. (26)

4.1.5.1 Menor ó igual a 33,6 semanas (15)

Descartada la coriomionitis, u otra contraindicación de conducta expectante se indicará:

- Reposo absoluto
- Inducción de maduración pulmonar (Betametasona 12 mg IM cada 24 hrs por dos dosis ó Dexametasona 6 mg IM cada 12hrs por 4 dosis)
- Antibioticoterapia: Ampicilina 2g y luego 1g cada 4 hrs por 3 días De no haber contracciones, luego de iniciado el tratamiento corticoide y antibiótico, pasa a sala de internación para completar el mismo y se realizan:
- NST cada 72hrs, a partir de las 32 semanas si el Phelan es igual o mayor de 5 y a partir de las 28 semanas si el Phelan es menor a 5 (para descartar desaceleraciones graves)
- Recuento y fórmula de glóbulos blancos cada semana
- Ecografía cada 14 días para control de crecimiento y semanal para evaluación de LA (líquido amniótico)
- A los 7 días de finalizado el tratamiento antibiótico, se realizará cultivo endocervical, de fondo de saco y rectal, repitiéndolos luego cada 10 días si resulta negativo. Si el cultivo es positivo se debe dar tratamiento según antibiograma.

4.1.5.2 Entre las 34 y 36,6 semanas: (11)

- Antibioticoterapia con Ampicilina 2g y luego 1g cada 4 hrs hasta finalización de embarazo

- Se inicia inducción del trabajo de parto luego de 12 hrs de la rotura con oxitocina
- Recuento de glóbulos blancos

4.1.5.3 Mayor o igual de 37 semanas: (17)

- Inducción del trabajo de parto con oxitocina (si no hay contra indicaciones)
- Considerar indicaciones de antibioticoterapia para prevención de sepsis neonatal por estreptococo

4.1.5.4 Internación y Reposo:

No hay todavía evidencia suficiente que demuestre los beneficios de la internación domiciliaria en la RPM pretérmino, es por eso que se recomienda la internación hospitalaria (15). El reposo pelviano en cama favorece el sellado de las membranas, reduce las posibilidades de prolapso del cordón, pretérmino y la infección. (15)

4.1.5.5 Monitoreo Fetal No Estresante (NST):

El mayor problema clínico en la interpretación del NST, en los embarazos pretérmino, es realizar el diagnóstico diferencial entre prematuridad, infección o hipoxia. Algunos estudios han demostrado que los fetos pretérminos, con RPM entre las semanas 24 y 37, tienen un aumento significativo de la incidencia de trazos reactivos que aquellos de idénticas características sin RPM. También se han observado desaceleraciones aisladas de la frecuencia cardíaca fetal que se explican por la disminución del volumen de líquido amniótico. La sensibilidad y la especificidad en la predicción de infecciones de la falta de reactividad del NST es de 94% y 70%, respectivamente. Sin embargo, el índice de falsos positivos es de 35%, por lo que no se recomienda como prueba diagnóstica de infección en los casos de RPM (15).

4.1.5.6 Volumen de líquido amniótico.

La RPM no necesariamente va asociada a oligoamnios. Las pacientes que tienen un

bolsillo vertical de líquido amniótico menor de 2 cm, tienen un período de latencia más corto y una más alta incidencia de corioamnionitis y de sepsis neonatal, que aquellas con un bolsillo vertical igual o mayor a 2 cm .(11) Esto indica que hay una asociación entre la disminución de líquido amniótico y la invasión microbiana de la cavidad amniótica; sin embargo, esta asociación no es suficiente como para tomar decisiones en el manejo de las pacientes, basados en este parámetro (11). Se desconoce la causa de este alto porcentaje de infecciones en pacientes con oligoamnios. Una posible teoría, es que la disminución del volumen altera las propiedades antibacterianas normales del líquido amniótico. (11)

4.1.5.7 Administración de esteroides.

La seguridad y eficacia de la administración de esteroides en RPM pretérmino ha sido evaluada por múltiples estudios. Con su uso puede haber una reducción significativa en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, con un pequeño incremento en el riesgo de infección puerperal, que puede ser fácilmente manejado con la antibioticoterapia actual.

4.1.5.8 Tocólisis.

Es quizá uno de los puntos más controversiales en el manejo de las RPM pretérmino. Las investigaciones realizadas hasta ahora, no han podido demostrar diferencias significativas con el uso de los agentes tocolíticos en la disminución de la morbi-mortalidad. En cuanto al aumento de la duración del embarazo, se ha sugerido que la tocólisis puede prolongarlos, sobre todo en los menores de 28 semanas. Sin embargo, en la actualidad no hay suficientes evidencias que justifiquen el uso de agentes tocolíticos en pacientes con RPM pretérmino (11).

4.1.5.9 Antibioticoterapia.

Como se analizó antes, la infección constituye la principal causa de RPM. Hay estudios que señalan que el 28% de las pacientes con RPM tienen cultivos positivos del líquido amniótico al momento del ingreso y que, de las pacientes que inician trabajo de parto, el 75% tienen invasión microbiana de la cavidad amniótica. Debido a esto, se ha utilizado la antibioticoterapia profiláctica con el fin de disminuir la morbi-mortalidad neonatal; sin embargo, a pesar de haber una prolongación significativa del período de latencia, esto no ha resultado en una mejor evolución perinatal (11). En los casos en

que se ha observado una disminución significativa de la corioamnionitis materna y de la hemorragia intraventricular neonatal, se ha asociado el antibiótico a un esteroide. En cuanto al régimen de antibióticos, generalmente, es necesario un tratamiento de amplio espectro para cubrir la flora gram-negativa, gram-positiva, aeróbica y anaeróbica que se ha relacionado con la infecciones intracavitarias. Los medicamentos más utilizados son la ampicilina, a la dosis de 1 g, por vía IV, cada 6 horas por 24 horas y luego 500 mg, por VO, por 7 días. Otras alternativas son la eritromicina, a la dosis 330 mg, por VO tres veces al día, por 7 días y la cefalexina, a la dosis de 250 mg, por VO, tres veces al día, hasta el momento del parto. No se han señalado efectos adversos por el uso de la antibioticoterapia para la madre o el neonato, pero existe riesgo de resistencia bacteriana y se puede incrementar el riesgo de supe infección o de infección neonatal por patógenos resistentes, en casos de terapia prolongada. Se ha sugerido que la invasión microbiana de la cavidad amniótica puede ser tratada con antibióticos intrauterinos, para evitar la progresión de la infección, sin necesidad de interrumpir el embarazo. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la selección de las pacientes, factores pronósticos y riesgo materno y neonatal asociado con esta terapia (11).

4.1.6 Complicaciones:

La principal complicación asociada a la RPM pretérmino es la corioamnionitis, con una incidencia de del 38%. (11) No se ha demostrado correlación alguna entre la duración del período de latencia y el desarrollo de la corioamnionitis, pero si existe una relación inversa con el volumen del líquido amniótico, siendo mucho más frecuente cuando el volumen de líquido amniótico, medido en los cuatro cuadrantes, es menor de 2 cm. Las muertes fetales y neonatales se presentan en el 15% y las neonatales en el 39% de los casos respectivamente y las causas más frecuentes son la hipoplasia pulmonar y la membrana hialina, que llevan a una insuficiencia respiratoria (9). Entre las complicaciones de las RPM están además de la corioamnionitis la prematuridad, metrorragia, endometritis puerperal.

4.1.6.1 Entre las complicaciones adicionales:(11)

a) Asfixia perinatal por: Compresión del cordón secundario a oligoamnios,

desprendimiento prematuro de placenta, infección materna.

b) Hipoplasia Pulmonar:

Es una complicación propia de aquellos embarazos en los que la RPM se produce antes de las 25 semanas de gestación y que cursan con oligoamnios severo de larga evolución. Es una complicación grave que se asocia a mortalidad perinatal del 80%.

c) Deformidades ortopédicas:

Constituyen parte de las anomalías propias de las secuelas de oligoamnios; estas incluyen hipoplasia pulmonar, facies típica y posiciones aberrantes en manos y pies.

4.1.7 Causas de finalización del embarazo :(11)

El manejo conservador mas allá de las 34 semanas aumenta el riesgo de corioamnionitis (2 al 16%), la hospitalización materna (de 2,6 a 5,2 días), y se asocia a menor Ph del cordón (7,35 a 7,25), sin mejorar los resultados por prematuridad. Si se diagnostica corioamnionitis debe realizarse tratamiento con antibióticos de amplio espectro. El Comité Latinoamericano de Perinatología (CLAP) recomienda la interrupción inmediata el embarazo para las mujeres que presentan RPM con un embarazo de 34 semanas independientemente de la paridad y madurez cervical. En cuanto al método de inducción la oxitocina es la de elección. El manejo en la RPM pretérmino tiene como objetivo disminuir la morbilidad neonatal. Con este fin cuando la edad gestacional es menor de 33,6 semanas se recomienda conducta expectante como fue descrito con anterioridad.

Se indica la finalización del embarazo cuando (11):

- RPM mayor o igual a 34 semanas
- Corioamnionitis
- Desprendimiento Placentario
- Alteración de la vitalidad fetal
- Muerte Fetal
- Prolapso de cordón Umbilical

- Trabajo de Parto Prematuro

Ante cualquiera de las situaciones mencionadas, se debe evaluar la finalización del embarazo pues son contraindicaciones de tratamiento expectante. (11)

4.2 CORIOAMNIONITIS:

4.2.1 Definiciones:

La corioamnionitis se presenta en el 1 % de todas las gestaciones; se presenta en un 5-10% en pacientes con ruptura de membranas a término y en un 10-30% en la pretérmino. (10) En el Hospital Roosevelt es del 0.5% al 2%.(17) Es una inflamación de las membranas placentarias inducido por microorganismos los cuales entran a la cavidad amniótica desde la vagina y el cérvix. (14) La corioamnionitis puede ser aguda ó crónica, dependiendo de los factores de virulencia, el tamaño del inoculo microbiano y de los mecanismos de defensa del huésped. El tiempo y severidad de la presentación clínica varía ampliamente. (14) Una gran proporción de casos de corioamnionitis son subclínicos (corioamnionitis histológica), sin signos clínicos suficientes. (14) Al contrario, la corioamnionitis clínica está definida según los criterios obstétricos de fiebre materna asociada a con taquicardia materna o fetal, irritabilidad uterina o liquido amniótico con fetidez. (14) Actualmente, la infección intra amniótica se define como la presencia de un cultivo positivo en líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

4.2.2 Factores predisponentes:(10)

-Deficiencia de la actividad antimicrobiana del líquido amniótico por bajos niveles de Zinc en la dieta.(4)

-Aumento del ph vaginal

-Ausencia de moco cervical

-Coito cerca del término

-Los cursos semanales de corticoides en mujeres con Rotura Prematura de

Membrana no mejoraron los resultados neonatales por sobre los obtenidos con un curso único, y se asociaron con un riesgo aumentado de corioamnionitis.

-Los factores que más incidieron en la aparición de corioamnionitis, fueron: (10) Malnutrición materna por defecto, infecciones genitales asociadas al embarazo, tiempo de ruptura de membranas e inicio de trabajo de parto superior a 24 horas y el politacto; asimismo, partos pretérmino, altos índices de cesárea, infecciones neonatales precoces y puerperales, y largas estadías hospitalarias.

4.2.3 Fisiopatología:

La infección generalmente comienza en las membranas adyacentes al orificio interno. Cuando las bacterias tienen poca virulencia las membranas permanecen intactas. De esta primitiva localización las bacterias se difunden a través de las membranas y llegan a la placenta en 12 a 48 hrs después de iniciada la infección en el orificio cervical interno. (20) El feto se puede contaminar al inhalar el LA infectado. La infección puede desencadenar el trabajo de parto debido a la liberación de prostaglandinas por parte de la decidua y membranas. La mayoría de las bacterias tienen altos niveles de fosfolipasa A2, enzima que degrada los fosfolípidos de la membrana celulares en ácidos grasos libres, entre los cuales se encuentra el araquidónico, principal precursor de la síntesis de prostaglandinas, como el F2 alfa y del grupo E, que tienen un gran efecto oxiótico. En la placenta se produce edema vellositario, el que se asocia con mal pronóstico feto neonatal. (20) La invasión bacteriana del espacio coriodecidual activa la decidua y las membranas fetales para producir citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1-alfa, 1-beta 6 y 8, y factor estimulante de colonias de granulocitos). Esta activación se debe en parte al efecto de exotoxinas y endotoxinas liberadas por las bacterias, lo cual resulta relativamente frecuente en los casos de vaginosis bacterianas y otras infecciones crónicas de tipo subclínico. Cuando el feto está infectado, se activa la producción de citoquinas y otros compuestos como CRH, ACTH y cortisol, que pueden favorecer la madurez pulmonar de este. (15)

Hay una relación de proporcionalidad directa entre las concentraciones de fibronectina en las secreciones cervico-vaginales y la vaginosis bacteriana. Todo parece indicar que la vaginosis bacteriana es la causante de lesiones en la unión de las membranas fetales y la decidua; de este modo provoca la liberación de fibronectina cervico-vaginal. La cascada sería: vaginosis bacteriana que origina lesiones en la unión de

las membranas fetales y la decidua, liberación de fibronectina, corioamnionitis, ruptura de membranas por debilitamiento del sitio de inflamación, parto pretérmino y finalmente endometritis y sepsis neonatal.(15)

4.2.4 Diagnóstico:

4.2.4.1 Criterios Diagnósticos de corioamnionitis clínica: (6)

- Fiebre mayor de 37.8 C otros autores refieren mayor a 38 C con dos ó más de los siguientes criterios:
 - Taquicardia materna mayor de 100lpm
 - Taquicardia fetal mayor de 160lpm
 - Hipersensibilidad uterina
 - Flujo vaginal fétido u olor fétido en el líquido amniótico
 - Leucocitosis en sangre materna mayor de 15,000/mm

Los síntomas mencionados pueden deberse a otras situaciones, y además muchas pacientes pueden presentar fiebre sin que eso signifique una corioamnionitis, por ello se han intentado diversos exámenes para precisar el diagnóstico. La mayoría de los cuadros son subclínicos en un 80%.(6)

La corioamnionitis subclínica o infección intraamniótica, se caracteriza además por el hallazgo de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial. Se reconoce como respuesta fetal histológica al hallazgo de migración de polimorfonucleares en las paredes de los vasos fetales de la placa corial y del cordón umbilical en dirección al amnios. (6)

El recuento de glóbulos blancos en sangre materna sobre 15000/mm, tiene una sensibilidad cercana al 70% (6), para el diagnóstico de coriomaniionitis; concomitante el cultivo de placenta; ecografía en donde la corioamnionitis se suele asociar precozmente con ausencia de movimientos respiratorios y, de forma más tardía, con ausencia de movimientos fetales y de tono fetal; la amniocentesis es opcional. A pesar de ser un método invasivo, se puede realizar cuando existan dudas razonables a través de la clínica o de las exploraciones complementarias anteriores. (3) En el líquido amniótico obtenido se puede

determinar: Recuento de leucocitos. En condiciones normales el líquido amniótico debe ser estéril, por lo que no debe haber leucocitos. Se considera un resultado positivo si presenta > 50 leucocitos/mm. (3)

4.2.5 Fisiopatología:

4.2.5.1 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 RPM. (12) 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 evidenciada. Debido a la morbi-mortalidad que puede agregar la RPM 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 cardíaca fetal y exámenes en sangre materna como la cuantificación de proteína C reactiva (PCR), recuento de leucocitos y la velocidad de sedimentación globular (VSG). 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 clínica. 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. 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.(12) 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 VSG. (12)

La VSG es una prueba inespecífica de una reacción inflamatoria sistémica. Esta se aumenta durante cualquier infección o enfermedad autoinmune, además per 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.(12)

Por otra parte un mecanismo potencial de detección precoz de infección intra-amniótica posterior a una RPMP 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 mencionado. 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. (12)

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 mycoplasmas que son conocidos como un grupo importante de causa de infección

intrauterina en RPM. 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. Romero et al., usando niveles de glucosa menores de 14 mg/dl asociado a cultivos de líquido amniótico positivos, encontraron una sensibilidad de 87% comparado con la tinción de Gram sola con 65%. Otro método muy estudiado fue la medición de niveles de gonadotropina coriónica humana beta en secreciones vaginales, evidenciando que valores por encima de 39,8 mIU/ml tienen un valor predictivo positivo para diagnosticar RPM de 94,7% y un valor predictivo negativo de 95,5%, convirtiéndose en una prueba segura, sencilla y rápida para diagnosticar RPM en aquellos casos equívocos o poco claros.(3) Así también se han realizado estudios para detectar biomarcadores para infección intra-amniótica utilizando la identificación de péptidos que se correlacionen en las mujeres embarazadas con esta enfermedad subclínica. Es por esto que Gravett M et. al. Realizaron un estudio en donde se usó un análisis basado en *proteomics* en líquido amniótico tanto en un modelo experimental en primates no humanos como en una cohorte de mujeres con trabajo de parto pretérmino e infección intra-amniótica; compararon los resultados de la identificación de péptidos y encontraron elevación de algunas proteínas y moléculas inmunorreguladoras, siendo la primera vez reportadas. (3) También se describió en este mismo estudio que estos péptidos podrían ser considerados candidatos para desarrollar inmunoensayos que pudieran ser tanto costo efectivos y no invasivos, debido a que estos se elevan tanto en líquido amniótico como en sangre materna, pero no en ausencia de infección.(3)

4.2.6 Evolución y Pronóstico :(6)

Las madres pueden desarrollar endometritis puerperal y los neonatos pueden nacer con neumonía neonatal, cuyo pronóstico es muy grave si además se trata de niños prematuros. Existe una asociación entre corioamnionitis histológica y leucomalacia cística periventricular y con las hemorragias intraventriculares severas.

4.2.7 Tratamiento:

- Preventivo:

Suplemento de cinc en la dieta, evitar el coito luego de la segunda mitad en embarazos de riesgo, tratamientos de las infecciones cervico vaginales.

-Frente al diagnóstico de corioamnionitis:

- Es esencial que ocurra el parto para la resolución de la enfermedad y eso es independiente de la edad gestacional.
- Siempre se debe administrar antibióticos desde el momento en que se haga el diagnóstico, debe incluir antibióticos combinados y de amplio espectro dado que es un cuadro polimicrobiano.
- La madre debe ser tratada con soporte general de hidratación, medición de diuresis y control de signos vitales, para detectar a tiempo una eventual sepsis secundaria al foco uterina
- La vía de parto no depende de la infección, por lo tanto la decisión es según la valoración de cada caso.

4.3 AMNIOCENTESIS

La técnica de amniocentesis fue descrita en 1882 como posible tratamiento de polihidramnios; posteriormente se utilizó en el diagnóstico de isoimmunización Rh. En el 1952 se practicó, por primera vez, la amniocentesis, para determinar la relación entre el líquido amniótico, los niveles de bilirrubina, y la severidad de la anemia fetal en la enfermedad hemolítica Rh. En 1956 se demostró la posibilidad de identificar el sexo en fase prenatal en las células del líquido amniótico por la identificación de la cromatina X. En 1965 se señaló la utilidad del líquido amniótico para errores innatos del metabolismo. Después de este año, gracias a la creación y perfeccionamiento de la amniocentesis se logró hacer el diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo. (21)

En 1967 se informó el primer diagnóstico intrauterino de una anomalía cromosómica y, finalmente, a partir de la práctica de la amniocentesis trans abdominal se diagnosticó el síndrome de Down, la galactosemia y la mucopolisacaridosis. Desde entonces se sigue utilizando esta técnica para el diagnóstico prenatal de algunas enfermedades, incluidas las genéticas. Además de su utilidad en aislar agentes infecciosos por medio de cultivos. (21)

Esta técnica facilita el estudio de algunas enfermedades hereditarias al nivel de DNA, mediante técnicas de genética molecular o bioquímica genética, lo que implica que la tecnología que se va a utilizar sea aún más compleja y laboriosa. Es conveniente aclarar que un número creciente de cuadros graves que no se detectan por medio de técnicas enzimáticas se conocen gracias a un conjunto de tecnologías de DNA recombinante.(21)

Consiste en la punción de la cavidad amniótica con fines diagnósticos o terapéuticos. La aplicación de la amniocentesis implica riesgos, por eso el médico debe explicar a la pareja los riesgos potenciales posibles y las ventajas, de forma que se pueda hacer una valoración de los beneficios sobre las desventajas que el procedimiento lleva implícito. (21) Estos riesgos maternos incluyen: metrorragias, infección microbiana, punción de la víscera abdominal, hemorragia feto-materna e isoimmunización. Los riesgos fetales implican pérdidas fetales o abortos, lesión fetal por punción, que se derivan de la pérdida de líquido amniótico, complicaciones del parto, complicaciones neonatales y tardías. (21) Según la literatura, se han detectado o producido abortos posteriores a la aplicación de la técnica y a su vez daños fetales, ya que del 1 al 3 % de los casos el feto debe ser tocado por la aguja, asimismo han aparecido casos de gangrena del vaso por lesión vascular, fistula ileo-cutánea,

exanguinación por punción del cordón y otros. En la actualidad, gracias al concurso de la ecocardiografía, este procedimiento es muy seguro y prácticamente inocuo. *Terzic MM et al* sugieren que si se realiza la técnica correctamente, llega a ser exitosa y disminuyen los riesgos. (21)

V. MATERIAL Y METODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO:

Se realizará un estudio de tipo descriptivo en pacientes gestantes que cursen con corioamnionitis clínica y con ruptura prematura de membranas pretérmino en los servicios de obstetricia del Hospital Roosevelt, en el período comprendido de enero a octubre 2,009.

5.2 POBLACIÓN:

Estará comprendida por las gestantes que cursen con corioamnionitis clínica y ruptura prematura de membranas pretérmino.

5.3 SUJETO DE ESTUDIO:

Estará compuesta por las gestantes que cursen con corioamnionitis clínica y ruptura prematura de membranas pretérmino con cultivos positivos.

5.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Estará comprendida por la totalidad de gestantes que ingresen a los servicios de obstetricia con ruptura prematura de membranas pretérmino y corioamnionitis clínica ó bien que desarrollen la misma durante su estancia hospitalaria.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de Inclusión:

1. Edad gestacional de 28 semanas a 36.6 semanas
2. Que curse con ruptura prematura de membranas pretérmino (definida por anamnesis, pérdida de líquido amniótico por genitales externos y salida de líquido amniótico por el orificio cervical externo observado mediante especuloscopia).
3. Que cursen al ingreso o que desarrollen durante estancia hospitalaria corioamnionitis clínica:
 - Fiebre mayor de 37.8 C otros autores refieren mayor a 38 C con dos o más de los siguientes criterios:
 - Taquicardia materna mayor de 100 lpm
 - Taquicardia fetal mayor de 160 lpm

- Hipersensibilidad uterina
- Flujo vaginal fétido u olor fétido en el líquido amniótico
- Leucocitosis en sangre materna mayor de 15,000mm³ con desviación a la izquierda.

4. Medición ultrasonográfica del líquido amniótico con una bolsa > de 2 cm.

Criterios de Exclusión

1. Edad gestacional > 36.6 semanas
2. Que presente: Trabajo de parto pretérmino, oligoamnios severo e infección por VIH o Herpes Genital
3. Las pacientes a las que sea imposible la realización de amniocentesis por tamaño reducido de las bolsas amnióticas (< de 2 cm)

5.6 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad Gestacional	Tiempo medido en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha en que se efectúa la medición. O tiempo medido a través de ultrasonografía	Tiempo medido desde fecha de última regla confiable o por ultrasonografía.	Cuantitativa	Intervalo	28 – 30.6 sem 31- 33.6 sem 34- 36.6 sem
Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino	Rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del parto con la consiguiente salida involuntaria del liquido amniótico. El término pretérmino se refiere a un acontecimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación.	Se tomará como presente si se tiene historia de salida de líquido claro por genitales, asociado a salida de líquido por genitales evidente y si se observa salida de líquido amniótico a través del orificio cervical interno por especuloscopia. Se tomará como ausente si no ocurre lo descrito anteriormente.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal total por arriba de 37 °C, como consecuencia de una enfermedad.	En este caso se tomará como presencia de fiebre si presenta una elevación de la temperatura por arriba de 37.8°C tomada con termómetro de mercurio en cavidad bucal en escala de grados Celsius. Y ausente en caso que no	Cuantitativa	Numérica	Presente >37.8°C Ausente ≤37.8°C

		ocurra lo anterior			
Leucocitosis	Aumento del recuento de leucocitos en sangre periférica como respuesta a una infección usualmente bacteriana. Encontrando los leucocitos fuera de rango normal (5,000 a 10,000 mm ³)	Se tomará como leucocitosis presente si leucocitos se encuentran arriba de 15,000mm ³ con desviación a la izquierda. Y ausente si no ocurre lo anterior. Se tomarán datos realizando a paciente hematología completa.	Cuantitativa	Numérica	Presente: >15,000mm ³ Ausente: <15,000mm ³
Taquicardia Materna	Trastorno en el cual el miocardio se contrae en forma regular pero a una frecuencia superior a los 100 latidos por minuto.	Se tomará como taquicardia si frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto. Se realizará tomando el pulso radial de la paciente.	Cuantitativa	Numérica	>100lpm
Taquicardia Fetal	Es una frecuencia cardíaca fetal arriba de 160 lpm	Se tomará como taquicardia fetal si FCF arriba de 160 lpm. Para ello se utilizará estetoscopio o doppler para conteo de la frecuencia cardíaca fetal.	Cuantitativa	Numérica	>160lpm
Hipersensibilidad Uterina	Reacción excesiva a un estímulo en particular.		Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Liquido Amniótico con Fetidez	Liquido amniótico con olor pútrido	Se tomará como presente si lo refiere el examinador y ausente si no lo refiere.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Cultivo de liquido amniótico	Prueba de laboratorio que implica el cultivo	Se realizará amniocentesis lo cual incluye	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

	de líquido amniótico en medios específicos para aislar microorganismos.	técnica estéril y se enviará a laboratorio de microbiología la muestra para ser cultivada en diferentes medios de cultivo (Aerobios, Anaerobios, Mycoplasmas) Se tomará como cultivo positivo: si se aisla agente microbiológico. Se tomará como negativo: si el mismo es estéril			
Tinción de Gram de líquido amniótico	Método de tinción de microorganismos utilizando un colorante violeta, seguido de solución yodada, decoloración con una solución de alcohol o acetona y una nueva tinción con safranina. La conservación del color violeta del primer colorante o del color rosado de la contra coloración constituye el método fundamental para la clasificación de bacterias.	Se enviará la muestra del líquido amniótico tomado por amniocentesis para cultivo y al mismo se le realizará tinción de Gram, lo realizarán técnicos de laboratorio se tomará como positivo si se tiñe de color violeta o rosáceo y como negativo si esto no ocurre.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

5.8 DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO REALIZADO:

Se seleccionaron la totalidad de pacientes que estuvieron en los servicios de ginecología y obstetricia del Hospital Roosevelt, que tenían diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino, clínica de corioamnionitis, que cumplieron criterios de inclusión y que estuvieron de acuerdo con participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado para realización de amniocentesis(Anexo 2). Se explicó a las pacientes los riesgos que conlleva la realización de la amniocentesis, además de la importancia del estudio. La amniocentesis fue guiada por ultrasonido y realizada mediante supervisión por el Dr. Francisco Luna el cual fue asesor de la investigación.

Se tomaron los datos generales de las pacientes en base a las papeletas de los servicios donde estaban ingresadas las mismas, los cuales se anotaron en la boleta recolectora de información (ver Anexo 1): las muestras de líquido amniótico se tomaron con técnica estéril, se rotularon debidamente y se enviaron inmediatamente al laboratorio de microbiología para sus cultivos de aeróbios, anaerobios y mycoplasmas, además de la realización de tinción de gram. Los resultados fueron anotados en la misma boleta, para posteriormente realizar la tabulación y análisis de los resultados obtenidos según plan de análisis estadístico y se emitieron conclusiones.

5.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS:

Se realizó un instrumento de recolección de datos, el cual incluyó las variables del estudio, se anotaron los hallazgos clínicos y de laboratorio. Esta comprendido por: número correlativo de participante, edad gestacional, variables clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de corioamnionitis. Resultado del cultivo: positivo o negativo, especificando el agente microbiológico aislado. Resultado de la tinción de Gram es positiva y el tipo de microorganismo aislado. (Ver anexo 1)

5.10 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION:

Previamente se presentó el protocolo de investigación a la Unidad de Investigación del Hospital Roosevelt y a la Dirección del Departamento de Ginecología y obstetricia del Hospital Roosevelt con fin de avalar la investigación.

Se les informó a las gestantes que participaron en el estudio, los beneficios que aportará esta investigación, como los riesgos que corren al realizarles amniocentesis que es parte

fundamental en este estudio, brindándoles la posibilidad de retirarse en cualquier momento previo aviso a la investigadora. Se tuvo como premisa fundamental la obtención del Consentimiento Informado a las gestantes, que debieron firmar como dato confirmatorio de su aprobación para participar en la investigación y que se confeccionará para este fin (Ver Anexo 2)

Los datos recogidos de las planillas fueron totalmente confidenciales, por lo que no contendrá el nombre de las pacientes ni ningún otro dato de identificación personal como número de cédula o pasaporte, sólo un número correlativo para mejor organización de las mismas.

5.11 PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

La información recopilada procedente de los instrumentos de recolección de datos fue procesada de forma computarizada realizando una base de datos en Excel 2007, paquete de Office proveniente de Sistema Operativo Windows Vista, para lo cual se empleó computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC. Se utilizó la estadística descriptiva, específica. Se utilizaron gráficos para aquellos datos que sean más visibles por este medio. Posteriormente se consultaron y compararon los resultados obtenidos con bibliografía reciente.

5.12 RECURSOS

- **Recursos Humanos:**

- Pacientes
- Médicos Residentes
- Médico Asesor de Investigación (Ultrasonografista)
- Personal de Enfermería
- Técnicos de Laboratorio Microbiología
- Técnicos de Laboratorio de Hematología

- **Recursos Materiales:**

- **De Oficina:**
 - Computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC
 - Impresora Canon iP 1500
 - Resma de Hojas Bond blancas tamaño carta
 - Cartuchos de Tinta para impresora Canon iP 1500 (Colores y Negra)

- Bolígrafos (Una caja de 10 color negro marca Pilot)
- Folders (No.10)
- Fásteners
- **De Laboratorio (proporcionado por el Hospital)**
 - Reactivos para realización de Hematología
 - Medios de Cultivo para Aerobios, Anaerobios, Mycoplasma
 - Medios para realización de Tinción de Gram
 - Instalaciones y equipo para llevarse a cabo proporcionado por Hospital Roosevelt (Previa Autorización).
- **Equipo para Amniocentesis: (proporcionado por el hospital)**
 - Ecógrafo de tiempo real con sonda sectorial trans-abdominal.
 - -Mesa de exploración y mesa auxiliar (cigüeña).
 - -Equipo compuesto por:
 - - dos paños,
 - -dos pares de guantes,
 - -un paquete de gasas,
 - - jeringas de 2 ml y 20 ml,
 - -aguja de punción espinal de 15 cm. de largo y de 20 ó 21 (Gaguee),
 - -apósito
 - -dos toallas.
 - -Clorhexidina y tubo transportador de muestras.

5.11.1 COSTOS DE LA INVESTIGACION

EQUIPO	COSTO
OFICINA	
Computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC	Q00.00*
Impresora Canon iP 1500	Q00.00*
Resma de Hojas Bond blancas tamaño	Q36.00
Cartuchos de Tinta para impresora Canon Ip	Q200.00
Bolígrafos (Una caja de 10 color negro marca Pilot	Q25.00
Fólders y Fasteners	Q20.00
DE LABORATORIO	
Hematología	Q00.00**
Medios de Cultivos	Q3000.00 (proporcionado por Hospital Roosevelt)
Tinción de Gram	Q600.00
AMNIOCENTESIS	
Gasas	Q100.00
Jeringas	Q100.00
Angiocats	Q100.00
Clorhexidina	Q100.00
Equipo para Ecografía	Q00.00
OTROS (No contemplado)	Q500.00
TOTAL	Q4781.00

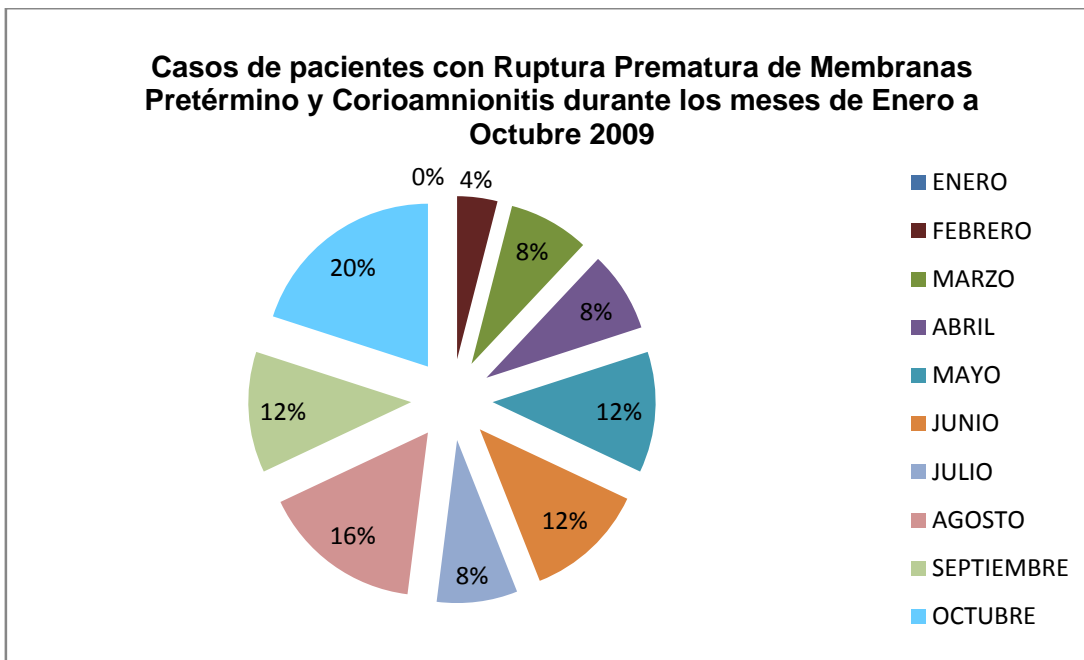
VI. RESULTADOS

CUADRO No. 1

Casos de pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Corioamnionitis durante los meses de Enero a Octubre 2009

Mes	Casos
ENERO	0
FEBRERO	01
MARZO	02
ABRIL	02
MAYO	03
JUNIO	03
JULIO	02
AGOSTO	04
SEPTIEMBRE	03
OCTUBRE	05
TOTAL	25

GRAFICA No.1

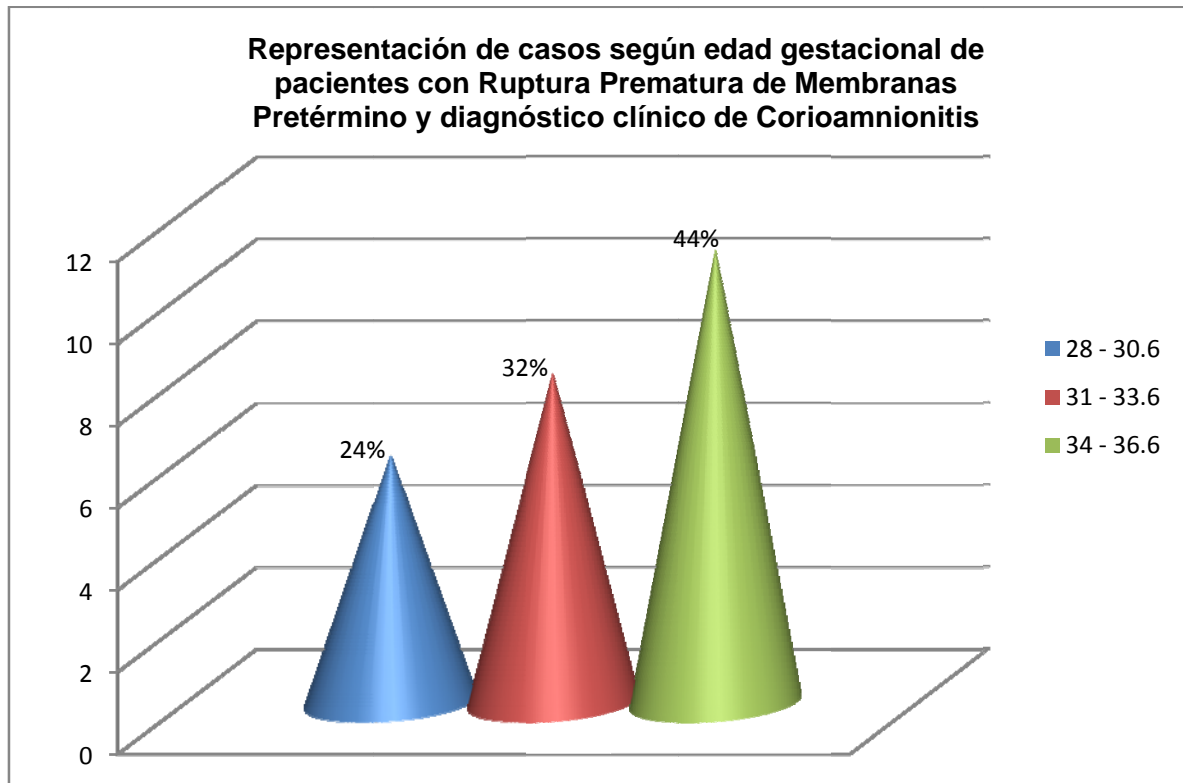


CUADRO No.2:

Representación de casos según edad gestacional de pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y diagnóstico clínico de Corioamnionitis.

EDAD GESTACIONAL (semanas)	CASOS
28 - 30.6	6
31 - 33.6	8
34 - 36.6	11
TOTAL	25

GRAFICA No.2

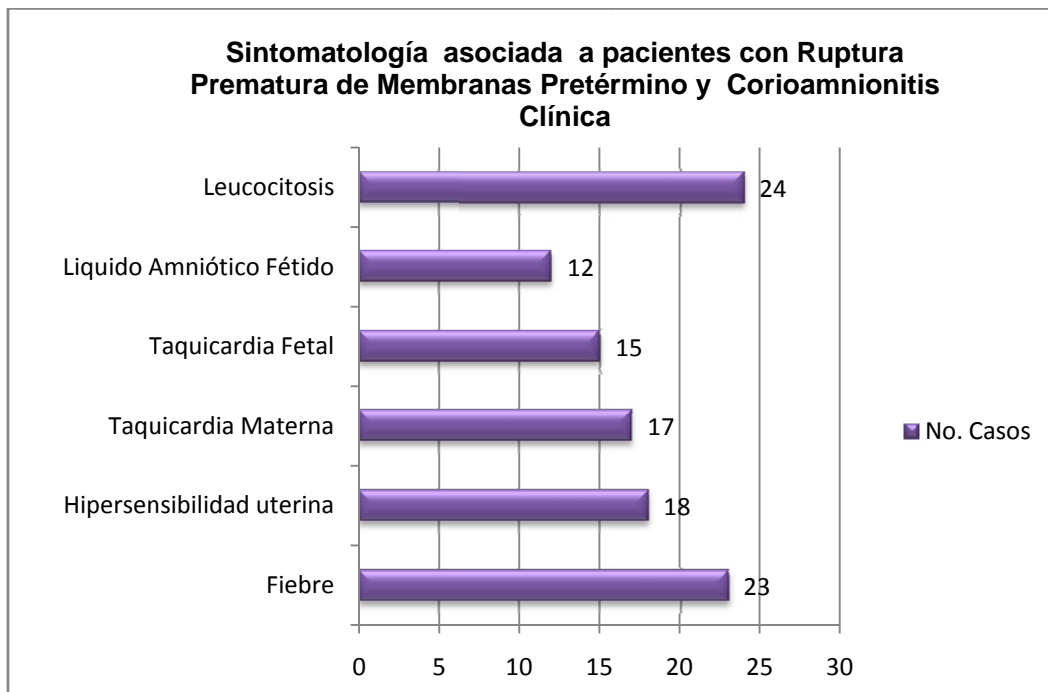


CUADRO No.3:

Sintomatología asociada a pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Corioamnionitis Clínica

Síntomas	No. Casos
Fiebre	23
Hipersensibilidad uterina	18
Taquicardia Materna	17
Taquicardia Fetal	15
Líquido Amniótico Fétido	12
Leucocitosis	24

GRAFICA No. 3

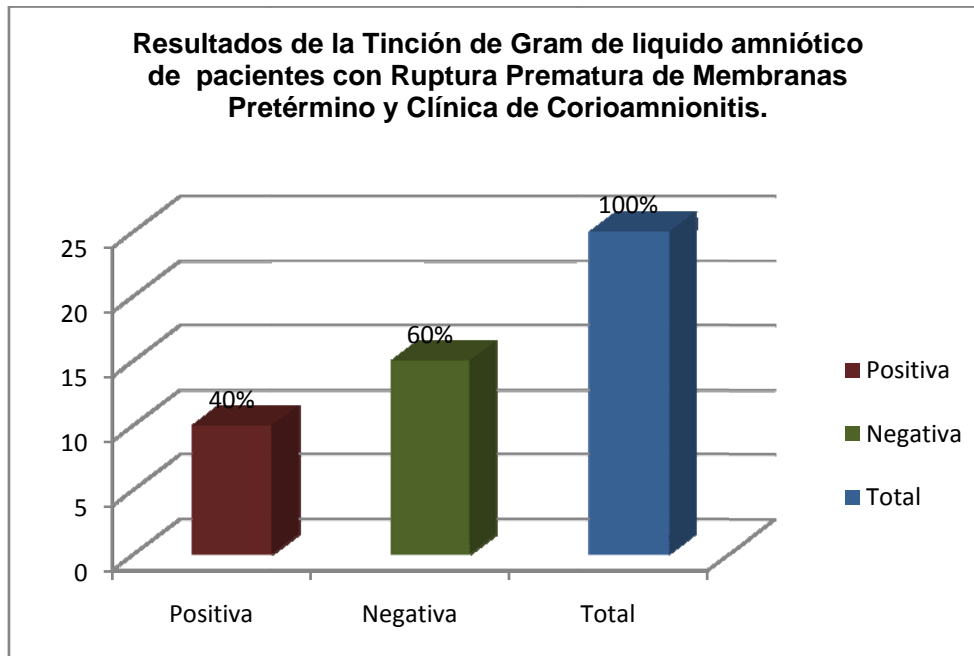


Cuadro No. 4:

Resultados de la Tinción de Gram de liquido amniótico de pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Clínica de Corioamnionitis.

Tinción de Gram	Casos
Positiva	10
Negativa	15
TOTAL	25

GRAFICA: No. 4

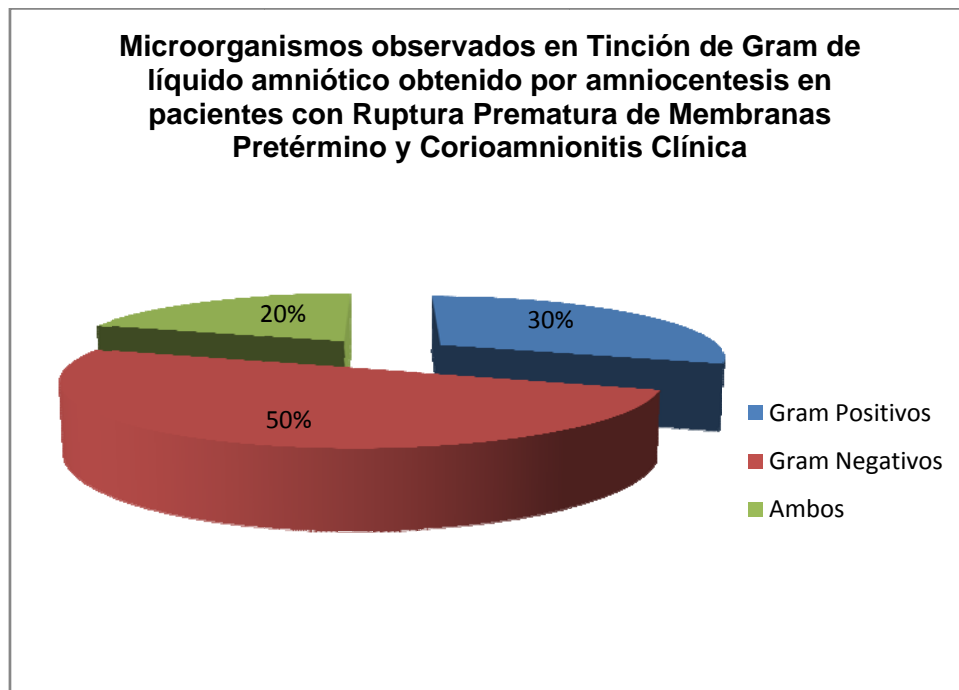


CUADRO No. 5:

Microorganismos observados en Tinción de Gram de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Corioamnionitis Clínica

Microorganismos	Casos
Gram Positivos	3
Gram Negativos	5
Ambos	
Microorganismo	2
TOTAL	10

GRAFICA No.5



CUADRO No. 6:
Microorganismos aislados en cultivo de líquido amniótico en pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Corioamnionitis Clínica

Cultivos	Número
Negativos	19
Positivos	6
TOTAL	25

GRAFICA No. 6

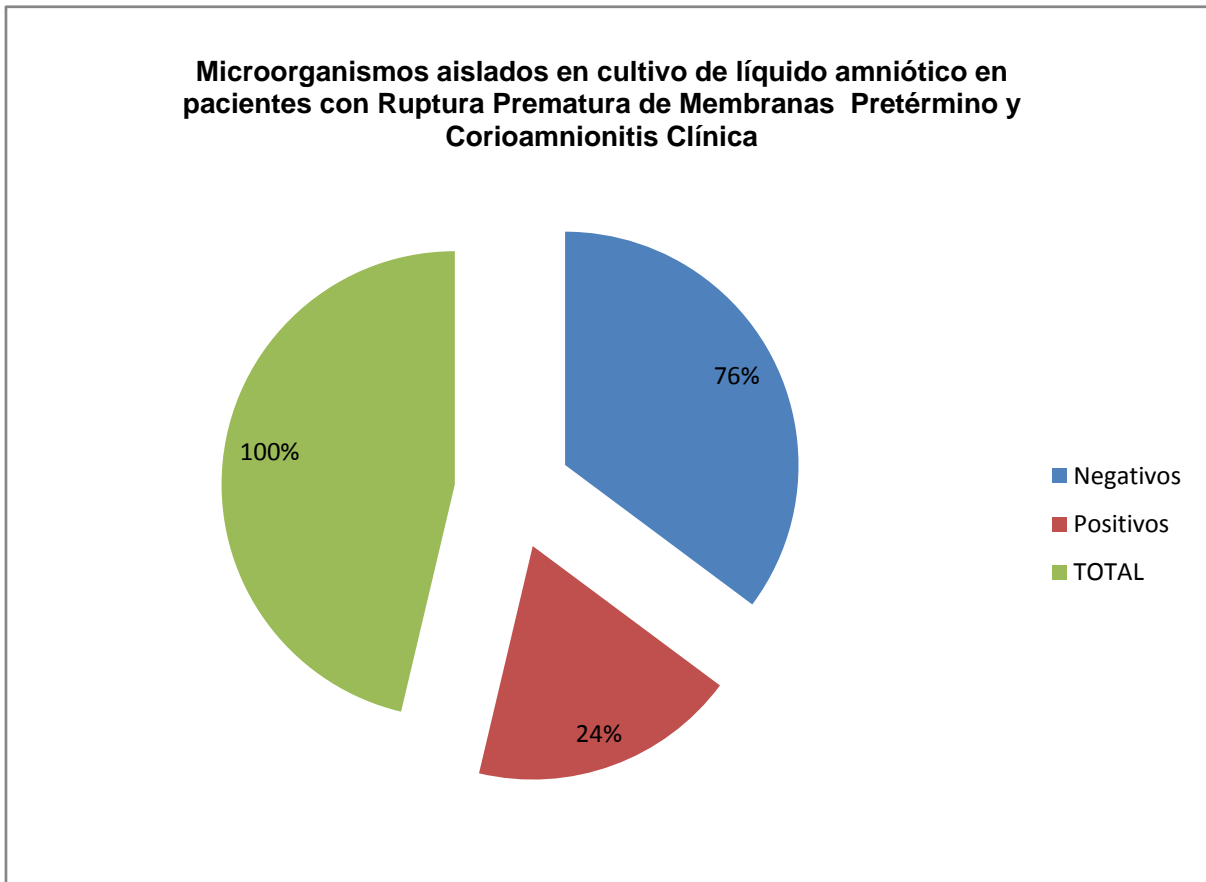
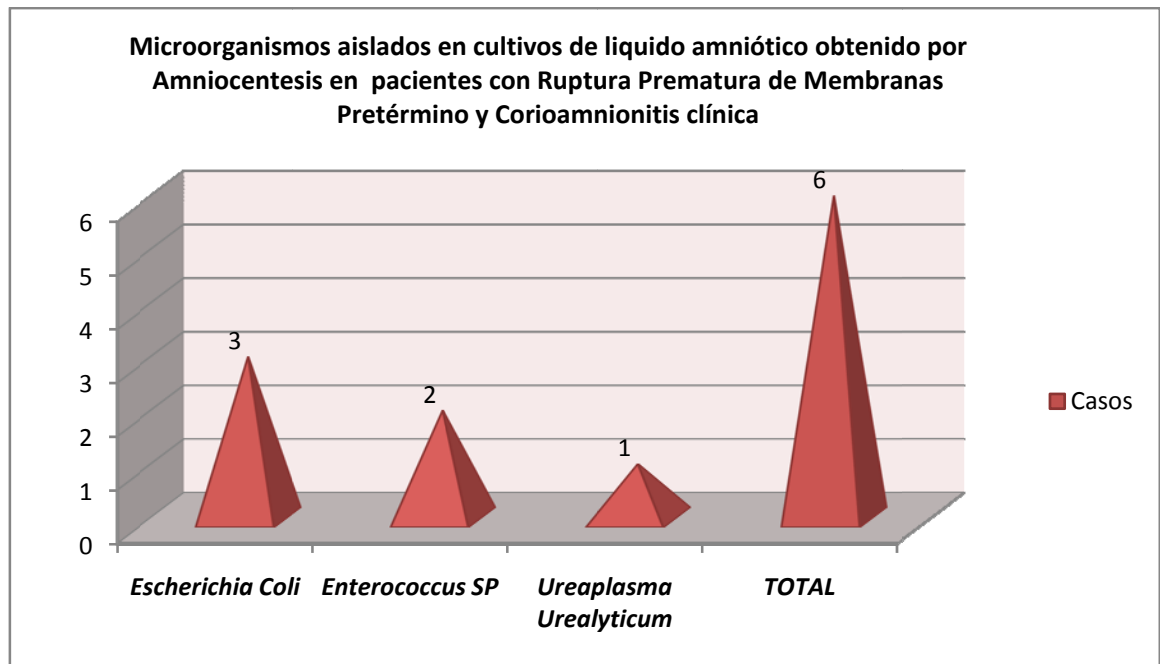


TABLA No.7

Microorganismos aislados en cultivos de líquido amniótico en pacientes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino y Corioamnionitis Clínica

Microorganismo	Casos
<i>Escherichia Coli</i>	3
<i>Enterococcus SP</i>	2
<i>Ureaplasma Urealyticum</i>	1
TOTAL	6

GRAFICA No.7:

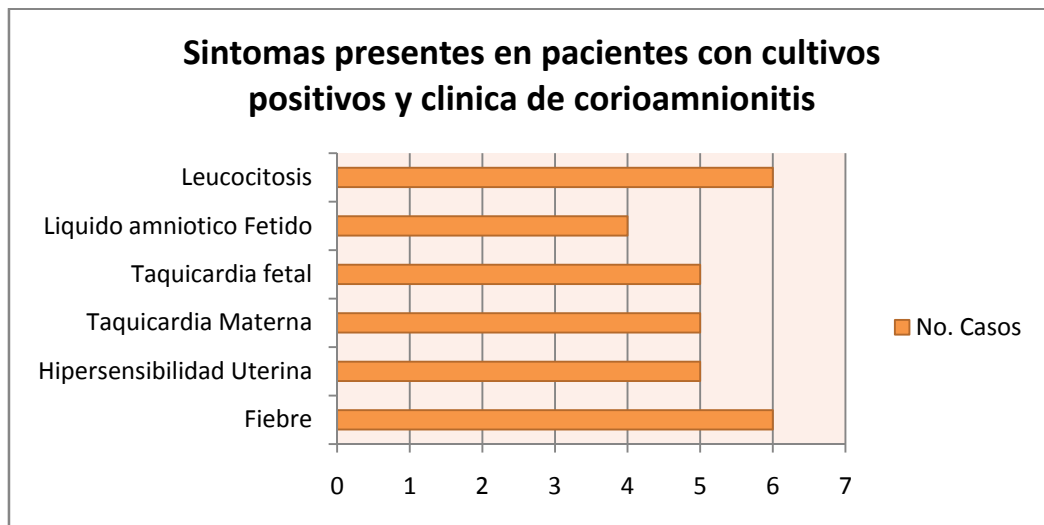


CUADRO No.8

Síntomas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con corioamnionitis clínica y cultivos de líquido amniótico positivos.

Presencia de síntomas con cultivo positivo	No. Casos
Fiebre	6
Hipersensibilidad Uterina	5
Taquicardia Materna	5
Taquicardia fetal	5
Líquido amniótico Fetido	4
Leucocitosis	6

GRAFICA No.8



VII. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se captaron 25 casos, la mayor incidencia en el mes de octubre con el 20% de los mismos, el rango de edad gestacional en el cual hubo mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas y clínica de corioamnionitis, se situó entre las 34 y 36.6 semanas con 44% casos. Recordemos que el 3% de las rupturas prematuras de membranas afectan a los embarazos pretérmino (11).

Entre la sintomatología de la corioamnionitis la leucocitosis estuvo presente en el 95% de casos, la fiebre fue en segundo en orden de frecuencia, junto con la hipersensibilidad uterina. Se presento en menor frecuencia la fetidez del líquido amniótico, la taquicardia materna y fetal. Solo en el 48% de los casos se presentaron los 5 criterios de corioamnionitis clínica. Al comparar con la sintomatología que se asocio a cultivos positivos para microorganismos podemos ver que en la mayoría de casos se presentaron 5 de los 6 criterios clínicos. Los síntomas que se correlacionaron con mayor frecuencia con cultivos positivos fueron la fiebre y la presencia de leucocitosis.

Con respecto al estudio del líquido amniótico las tinciones de gram fueron positivas para microorganismos en un 40%. De estas el 50% correspondieron a microorganismos gram negativos y un 30% a gram positivos; aislándose en un 20% ambos tipos de microorganismos. Hay que tomar en cuenta que para que una tinción de gram sea positiva es necesario que existan al menos 10 microorganismos por ml. No identifica mycoplasmas, en la literatura se reportan resultados variables, limitando su práctica clínica. La tinción de gram sola tiene una sensibilidad del 65%.(3)

De los 25 cultivos realizados sólo en el 24% de los mismos se aislaron microorganismos. Es de importancia mencionar que estos casos se correlacionaron con una tinción de gram positiva para microorganismos. El microorganismo que se se aisló con mayor frecuencia en los cultivos fue Escherichia coli en un 50%, seguido por Enterococcus SP en un 33% y Ureaplasma Urealyticum en un 17%. Lo cual concuerda con la literatura descrita como los agentes aislados en pacientes con infección intrauterina y ruptura prematura de membranas como también causantes de corioamnionitis.(3)

Se necesita realizar estudios con un plazo de tiempo mayor o bien modificar las variables a estudiar para identificar con mayor precisión para poder realizar una adecuada correlación entre la clínica y los microorganismos causantes de corioamnionitis. Con este estudio nos damos cuenta a grandes rasgos que los agentes causales de corioamnionitis siguen siendo los mismos aunque se necesitan estudios más concluyentes.

Uno de los principales obstáculos de esta investigación es que de las pacientes que presentan Ruptura Prematura de Membranas Oculares Pretérmino, muchas de ellas no tienen una bolsa amniótica adecuada para realización de amniocentesis la y sobre todo presentan anhidramnios condiciones que hacen imposible realizar la misma, entonces estos casos se pierden.

7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1 No hay una correlación clínico microbiológica satisfactoria en el diagnóstico pre parto de corioamnionitis en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino; ya que sólo en el 24% de los casos hubo cultivos positivos.
- 7.1.2 Los síntomas clínicos que se asociaron con mayor frecuencia a corioamnionitis clínica y cultivos positivos, fueron: Fiebre y leucocitosis. Aunque si se presentaron los cinco criterios clínicos en 4 de los 6 casos. Por lo cual no podemos asociar exclusivamente un síntoma.
- 7.1.3 Los microorganismos aislados en orden de frecuencia en los cultivos positivos fueron *Escherichia Coli*, *Enterococcus S.P.* y *Ureaplasma Urealyticum*.

7.2 RECOMENDACIONES

- 7.2.1 Recomendamos realizar nuevos estudios por un período mayor de tiempo para poder incluir mayor número de casos y poder tener resultados más concluyentes.
- 7.2.2 Utilizar variables cuantitativas para poder realizar una adecuada correlación ya que estadísticamente no se pudo realizar en este estudio.

VIII. REVISION BIBLIOGRAFICA

- 1)BAFFOE P. Ginecología y Obstetricia : Medicina Preventiva y Salud Publica. Repercusión de la corioamnionitis en los indicadores de salud materno perinatales de un hospital materno provincial. Revista Electrónica de Portales Médicos: ISSN 1886-8924.Volumen 3. Número 2,(2008).[Consulta:15marzo2008) Disponible en : <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/910/1/Repercusion-de-ia-corioamnitis-en-los-indicadores-de-salud-maternoperinatales.html>.
- 2)BROCKLEHURS, P. *Cochrane Database Systematic Reviews [onlínel.*“ Interventions for treating bacteria; vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000,2-CD000262., Issue 1. Oxford, United Kingdom: Update Software; 2002. (Consulta 10 de mayo 2,008).Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796189?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.PubmedResultsPanel.PubmedDefaultReportPanel.PubmedRVDocSum>
- 3)BRYANT GILLIAN."Human fetal membranes: their preterm premature rupture". Biology of Reproduction. Volume 63, Año 2000. Pp 1575-9.
- 4)CASTRO, E. "Factores asociados a corioamnionitis en pacientes de la Clínica San Pedro Clavar de Bogotá D. C." Revista de la Facultad de Medicina. Universidad el Bosque. Volumen 10. Número 1. Junio 2,005, p 55-62.
- 5)FRIEDMAN, ML."Diagnosis of Ruptura Fetal Membranas". American Journal Obstetrics and Gynecology. Volumen 104. Number 4. 1969. P 544-50.
- 6)GIBBS RS. "Magnament of Acute Chorioamnionitis". American Journal Obstetrics & Gynecology Volume 136, Año 1980, pp: 709-15.
- 7)GOMEZ R. "Antibiotic administration to patients whit preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra amniotic infection" Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine. Volme 20, Number 2, Frebruary 2,007, pp:167-173
- 8)GOLDENBERG RL, "Intrauterina Infeccion and Preteren Delivery", New England Journal of Medicine. Volume 342. Number 20. May 2008. Pp. 1500-1507
- 9)HADI HA." Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks gestation. Role of amniotic Huid volume in perinatal outcome". American Journal Obstetrics and Gynecology, volume 170. Number 4. 1994. pp1139-44.
- 10)KOCH, María. "Corioamnionitis" Revista de Posgrado de Vía Cátedra de Medicina Año 2008, Número 180: 21-23, Abril 2008, pp 21-23.
- 11)LOPEZ D'AMATO F. "Recomendaciones para el manejo de la rotura prematura de membranas" Revista del hospital materno infantil Ramón Sardá, Buenos Aires Argentina, Volumen 25, Número 04, Año 2,006, pp 172-177

- 12)** LÓPEZ FERNANDO. "Ruptura Prematura de Membranas Fetales: De la Fisiopatología Hacia los Marcadores Tempranos de la Enfermedad", Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Volumen: 57, Número 4, Año 2,006, pp279-290.
- 13)** LOPEZ J."Incidencia y complicaciones de la ruptura prematura de membranas en el Hospital DR. Rafael Calles Sierra" Revistas Venezolanas, Año 1996. Disponible en: <http://www.indexmedico.com/publicaciones/journals/revistas/venezuela/cardon/edicion3/rupturamembranas%20.htm>
- 14)** MELIS, G. B. "Chorioamnionitis" Journal of Chemotherapy. Volume: 19, Number: 2. pp 17- 19 Year: 2007
- 15)** MERCER BM. High "Risk Series Review: Preterm Premature rupture of the membranes". Obstetrics and Gynecology. Volume 101. January 2003; pp: 178-93.
- 16)** MOLINA ROBERTO. Protocolo de manejo obstétrico: Infección Intraamniótica. 3ra edición, Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt. Guatemala, C.A., pp.102-104
- 17)** MOLINA ROBERTO. Protocolo de manejo obstétrico: Ruptura Prematura de Membranas. 3ra edición, Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt. Guatemala, C.A., pp.171-74
- 18)** PARRY, SAMUEL. " Mechanisms of Disease: Premature Rupture of the Fetal Membranas" New England Journal of Medicine, Volume 338, Number 10, March 5, 1998, pp 663 -670.
- 19)** Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Recommendations and Rationale" American Journal of Preventive Medicine. Elsevier. Volume 20. Number 3. 2,001. P. 59-61.
- 20)** SCHWARCZ. Obstetricia: Infección intraamniótica. 2da edición, Buenos Aires. Editorial el Ateneo, Año 2005 pp.:248-251
- 21)** VALDÉS ABREU MANUELA, "La amniocentesis como técnica de diagnóstico prenatal", Revista Cubana de obstetricia y ginecología. Volumen 23, Número 2-3, Año 1997, pp. 67-64.
- 22)** VASSILIS TSATSARIS, "Papel de la amniocentesis en la valoración del parto pretérmino" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (edición española). Volumen 1 Año 2001, pp: 185-191
- 23)** VIDAEFF ALEX. From Concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part II: Subclinical infection and hormonal effects". American Journal of Perinatology. Volume 23, Number 2 February 2006. Pp :75-84.
- 24)** VITORATOS N "Smoking and preterm labor". Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. Volume 24, Number 4, Año 1,997; pp :220-222.

25) WILLIAMS MA. "Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes" . American Journal of Epidemiology. Volume 135. Number 8, April 1,992. Pp-. 895-903.

26) ZILIANI M . "Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective". Journal of Ultrasound in Medicine Volume 14, Number 10, Year 1995, pp: 719-24.

IX. ANEXOS

1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hospital Roosevelt

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Instrumento de Recolección de Datos:

“Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino mediante cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis.”

No. _____

1-Edad Gestacional:

28 – 30.6 sem _____ 31- 33.6 sem _____ 4- 36.6 sem _____

2- Fiebre: (>37.8 C)

Presente: _____ Ausente: _____

3-Hipersensibilidad Uterina

Presente: _____ Ausente: _____

4-Taquicardia Materna (FC > de 100lpm):

Presente: _____ Ausente: _____

5-Taquicardia Fetal: (FCF > 160lpm)

Presente: _____ Ausente: _____

6-Líquido Amniótico con Fetidez:

Presente: _____ Ausente: _____

7-Leucocitocis (>15,000mm³ con desviación a la izquierda):

Positivo_____ Negativo_____

8-Tinción de Gram*:

Positiva:_____ Negativa:_____

*(Tipo de microorganismos encontrados:

Gram Positivos:_____ Gram Negativos:_____)

9-Cultivo de Líquido Amniótico*:

Positivo:_____ Negativo:_____

*(Si es positivo especifique agente microbiológico aislado:_____)

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Introducción

Por este medio se le invita a participar en el estudio CORRELACION CLINICA MICROBIOLOGICA EN EL DIAGNOSTICO PRE PARTO DE CORIOAMNIONITIS, EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO MEDIANTE CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS, cuyo objetivo es buscar el organismo causante de la infección en aquellas pacientes en quienes se sospecha la infección. Debido a que se realizará una intervención terapéutica, se solicita su consentimiento para participar.

2. Antecedentes

La infección del líquido amniótico (“el líquido en que crece el bebé”), es una de las principales complicaciones médicas en las pacientes que presentan con ruptura prematura de membranas pretérmino (salida de líquido amniótico antes de completar las semanas de embarazo). El diagnóstico se realiza generalmente con la entrevista y síntomas que presenta la paciente y el feto. Es necesario identificar el agente causal (bacterias) de la infección, para brindar un mejor tratamiento. La forma de identificar es por medio del cultivo de líquido amniótico y para ello es necesario realizar una amniocentesis (procedimiento dirigido por ultrasonido en el cual se introduce una aguja hasta el lugar donde se encuentra el feto para sacar una pequeña cantidad de líquido amniótico).

3. Propósito del estudio

Investigar en las pacientes que se sospecha infección del líquido amniótico por los síntomas que presentan. El tipo de bacteria que ocasiona la infección y el tipo de antibiótico que se debe usar.

Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante el cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en los servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt

Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón

4. Diseño del estudio

Este estudio es de tipo descriptivo que se llevará a cabo en el periodo comprendido de los meses de enero a diciembre del año 2009 en el Departamento de Ginecología y Obstetricia. Participarán todas las embarazadas que tengan un embarazo entre las 28 y las 36 semanas inclusive, que ingresen a los servicios de obstetricia con la ruptura de las membranas en quienes se sospeche infección del líquido amniótico.

5. Lo que se pedirá que se haga en participación

Se pedirá a las pacientes la realización de amniocentesis, para cultivar el líquido amniótico y determinar la presencia de bacterias.

6. Pacientes que pueden participar

1-Las pacientes que presenten ruptura prematura de membranas pretérmino, que a su ingreso se sospechen infección del líquido amniótico por síntomas.

2-Pacientes que durante el período de observación presenten síntomas que hagan sospechar la infección.

7. Pacientes que a pesar de criterios de inclusión no pueden participar:

Toda paciente la cual se niegue a participar en el estudio.

8. Responsabilidad de las pacientes:

Las pacientes deben saber de qué trata el estudio, los beneficios y riesgos del mismo. Tener claro lo que es el procedimiento de amniocentesis y colaborar en su realización.

9. De qué se trata la amniocentesis:

Se trata de una técnica que consiste en la introducción de una aguja por la pared abdominal de la madre que atraviesa el útero y llega a la llamada bolsa de aguas. A través de ella, se saca líquido amniótico para realizar cultivo. Es un procedimiento guiado por ultrasonido que permite ver el avance y movimiento de la aguja. Se realizará únicamente si hay líquido.

10. Riesgos molestias y efectos secundarios:

Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante el cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en los servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt

Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón

Los riesgos maternos incluyen: Punción de intestino, infección y sangrado. Los riesgos fetales: lesión fetal porque puede pinchar al bebé en cualquier parte y provocarle sangrado ó infección.

11. Qué hacer en caso de efectos adversos:

Se suspenderá el procedimiento y se dará atención médica y quirúrgica oportuna según el caso.

12. Beneficios esperados:

Evaluar si se está realizando un adecuado diagnóstico de la infección del líquido amniótico. Aislado al agente causante de la infección y el empleo de un medicamento más efectivo para atacar la infección.

13. Participación voluntaria:

La paciente, como participante voluntaria de este estudio, puede negarse a participar o salirse del estudio en cualquier momento.

14. Compensación por participación:

No se remunerará económicamente a las participantes.

15. Publicación y confidencialidad:

El presente estudio garantiza la privacidad de todas las participantes. Ya que se identificará a las mismas y las muestras obtenidas por amniocentesis por número correlativo. No se usará el nombre ni registros médicos. Los registros médicos de cada paciente podrán ser revisados por médicos, docente y comité de ética del Hospital Roosevelt.

16. En caso de complicaciones o preguntas:

Puede comunicarse con la Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón directamente, o al 52218437 (investigadora), o con el Dr. Francisco Luna (asesor) al teléfono 1770 (tele mensaje).

Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante el cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en los servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt

Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón

17. Consentimiento del participante:

He leído detenidamente el presente documento y la Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón ha resuelto todas mis dudas por lo cual he decidido participar en el estudio: *“Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en los servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt”*. Se me ha aclarado las dudas que me surgieron sobre el estudio y los procedimientos que se realizarán. Asimismo expreso que deseo participar voluntariamente y comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento si lo considero necesario, sin afectar negativamente mi salud o la de mi bebé. Se me entregará una copia del consentimiento una vez éste sea totalmente firmado.

Nombre:_____ **Identificación:**_____

Firma:_____ **Fecha:**_____

TESTIGO:

Nombre:_____ **Identificación:**_____

Firma:_____ **Fecha:**_____

OBTUVO CONSENTIMIENTO:

Nombre:_____ **Identificación:**_____

Firma:_____ **Fecha:**_____

Correlación clínica microbiológica en el diagnóstico pre-parto de corioamnionitis, en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, mediante el cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en los servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt

Dra. Wendy Johanna Quiñonez Dubón

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "CORRELACION CLINICA MICROBIOLOGICA EN EL DIAGNOSTICO PRE—PARTO DE CORIOAMNIONITIS, EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO, MEDIANTE CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.