

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO – PUNO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE CORIOAMNIONITIS
HISTOLOGICA EN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
PRETERMINO EN EL HOSPITAL ALMENARA – 2013”**

**PRESENTADO POR:
ALEX MICHAEL TITO PAREDES**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

**DIRECTOR:
DR LUIS ELOY ENRIQUEZ LENCINAS**
Jefe del Departamento de Gineco-Obstetricia, HRMNB - Puno

**ASESOR:
DR RAUL ALEGRIA GUERRERO**
Jefe del Servicio de ARO, HNGAI – Lima

PUNO – PERU

2014

**"PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE
CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA EN ROTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS PRETERMINO EN EL HOSPITAL ALMENARA -
2013"**

TESIS PRESENTADO POR:

Bachiller Alex Michael Tito Paredes

PARA OPTAR EL TITULO DE:

MEDICO CIRUJANO GENERAL

JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE DEL JURADO

Dr. José Miranda Farfán

[Signature]
Dr. José MIRANDA FARFAN
Ginecologo - Obstetra
C.M.P. 14370 R.N.E. 11206

PRIMER MIEMBRO

Dr. Mario G. Salinas Rojas

[Signature]
Dr. Mario G. Salinas Rojas
GINECOLOGO - OBSTETRA
C.M.P. 23925 R.N.E. 11204

SEGUNDO MIEMBRO

Dr. Agustín Passano Del Carpio

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luis Eloy Enriquez Leachas

[Signature]
Dr. Luis Eloy Enriquez Leachas
Ginecologo - Obstetra
C.M.P. 8410 R.N.E. 8798
MIMP. REG. "UNIB" - PUNO

ASESOR DE TESIS

Dr. Raúl Alegría Guerrero

[Signature]
Dr. Raúl Alegría Guerrero
Ginecologo - Obstetra
C.M.P. 15104 R.N.E. 11204
MIMP. REG. "UNIB" - PUNO

AREA: CIENCIAS CLINICAS

TEMA: Patología ginecológica y obstétrica - enfermedad hipertensiva del embarazo

DEDICATORIA

A Dios, por protegerme y darme fortaleza frente a las adversidades.

Con el más sincero cariño, reconocimiento y eterna gratitud a mi madre MARIA PAREDES CHURA, quien con su constante sacrificio, ayuda y estímulo permitió el logro de mi carrera profesional.

A mis hermanos Romel, William, Yudy y Cros por su apoyo incondicional.

A mi director, asesor, jurados de tesis por su apoyo y paciente en la realización de este trabajo.

A mis docentes, compañeros y amigos por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Gracias al servicio de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen por su facilitación en el presente trabajo.

A mi director Dr. Luis Enriquez y asesor Dr. Raúl Alegría, quienes desde el inicio me brindaron su ayuda y orientación en la elaboración del presente trabajo.

A mis jurados Dr. José Miranda, Dr. Mario Salinas y Dr. Agustín Passano que a lo largo de estos meses tuvieron la paciencia para guiarme y darme las facilidades para la culminación de esta tesis. Muchas gracias.

Gracias a mi alma mater la Universidad Nacional del Altiplano que me albergó desde hace años, mi Facultad y mis docentes por haberme formado como médico durante estos años.

INDICE

	Página
RESUMEN	7
INTRODUCCION	8
CAPITULO I	
EL PROBLEMA	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA	10
1.3. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.4. JUSTIFICACION	13
1.5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	14
CAPITULO II	
MARCO TEÓRICO	15
2.1. Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino	15
2.2. Corioamnionitis	27
2.3. Proteína C Reactiva	38
2.4. Definición de términos	40
CAPITULO III	
HIPOTESIS Y VARIABLES	41
3.1. Hipótesis	41
3.2. Variables	42
CAPITULO IV	
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	43
4.1. Método de investigación	43
4.2. Población y muestra de estudio	40
4.3. Técnica e instrumentos de recolección de datos	45
4.4. Procesamiento y análisis de datos	45
CAPITULO V	
CARACTERIZACION DE LA INVESTIGACION	46
5.1. Utilidad de los resultados	46
CAPITULO VI	
AMBITO DE ESTUDIO	47
CAPITULO VII	
RECURSOS	47

CAPITULO VIII	
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	48
CAPITULO IX	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
CAPITULO X	
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFIA	62
ANEXOS	67



RESUMEN

Introducción: La corioamnionitis afecta muchas gestaciones complicadas por ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP). Encontrar un factor serológico que podría predecir con precisión la corioamnionitis podría llevar potencialmente a un manejo más eficiente del RPMP y mejora de los resultados neonatales. **Objetivos:** Determinar la utilidad de la proteína C Reactiva como predictor de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino en el hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Lima durante el periodo comprendido entre el 01 de enero y 30 de noviembre del 2013. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo y analítico de corte transversal. Tomando como población todas las gestantes con RPMP atendidas durante el periodo de estudio conformada por 81 casos seleccionados (n=81) con RPMP a partir de 326 pacientes. **Resultados:** El total de la población fue de 81 gestantes con RPMP incluidos en el análisis final que fueron divididos en pacientes con corioamnionitis histológica (n=32) y sin corioamnionitis histológica (n=49) con una incidencia de 39.5%. No se observó entre los grupos diferencia en edad y periodo de latencia. El grupo con corioamnionitis histológica tuvieron parto a una edad gestacional más temprana 27.9 vs 33,6 semanas ($p<0.001$). El valor de la PCR sérica vario entre 3,0 a 47 mg/l (15,4 +/- 8.8 mg/l). En nuestro análisis se observó diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre el valor de la PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino que desarrollaron corioamnionitis histológica (22.3 +/-8.8 mg/l) y aquellas que sin corioamnionitis histológica (10.9 +/- 5.1 mg/l). Se determinó el punto de corte de 14.5 mg/l que predice corioamnionitis histológica con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$) con lo cual se determinó una sensibilidad de 84.4%, especificidad de 83.7%, valor predictivo positivo de 81%, valor predictivo negativo de 82.3%. **Conclusiones:** La PCR sérica fue una herramienta útil como predictor independiente de corioamnionitis histológica en gestantes con RPMP, sin embargo los signos clínicos como temperatura materna fue más importante.

Palabras clave: *Proteína C reactiva; corioamnionitis histológica; ruptura prematura de membranas, predictor.*

INTRODUCCION

Clásicamente en la bibliografía se ha descrito la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) como predictor temprano de corioamnionitis en gestantes con ruptura prematura de membranas (RPM) por lo que en muchos hospitales públicos y privados a lo largo del Perú como en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) a toda paciente gestante con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino (RPMP) se le realiza controles diarios serológicos de proteína C Reactiva y hemograma advirtiendo leucocitosis con desviación a la izquierda, con el objetivo de diagnosticar tempranamente corioamnionitis, ya que los signos clínicos como fiebre y taquicardia materna usualmente aparecen tardíamente. En revisiones más recientes se discute la utilidad del PCR como predictor temprano de corioamnionitis. Sin embargo se ve su uso cotidiano sin evidencia y recomendaciones recientes en gestantes con RPMP, además de existir casi nulos trabajos nacionales al respecto, por lo que se decidió realizar el presente trabajo.

Existe abundante evidencia biomédica, clínica y epidemiológica que permite establecer una relación causa-efecto entre la corioamnionitis y el desencadenamiento del parto prematuro; y ya no se discute la existencia de especificidad, consistencia y temporalidad de asociación entre esta infección con el parto pretérmino y/o la ruptura prematura de membranas.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, ANTECEDENTES, JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La corioamnionitis es una infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica o amnionitis y puede ir acompañada de una ruptura prematura de membranas o con el saco amniótico completo¹. Se asocia a una mayor morbilidad materna y neonatal, especialmente en recién nacidos pretérmino^{2, 3}. La etiología del parto pretérmino es multifactorial, aunque se piensa que la infección juega un rol importante en una gran proporción de casos⁴. La rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP) se ha asociado fuertemente con corioamnionitis y prematuridad⁵. La detección temprana de infección permitiría terminar la gestación en el parto pre término. La infección temprana no es confiablemente precedida por la velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento leucocitario, neutrofilico o cultivo bacteriano vaginal. Cuando ocurre la RPM entre las 22 - 34 semanas de gestación, se relaciona con un riesgo de corioamnionitis del 13 - 60 %⁶. Mientras la corioamnionitis clínica ocurre en 1 - 2% de los partos a término y hasta en 15% de los partos pretérmino⁵, la corioamnionitis histológica se diagnostica hasta en 20% de los partos a término y en más del 50% de los partos pretérmino⁸; existiendo controversia si el diagnóstico debe ser clínico o histológico.

La corioamnionitis es la primera causa como factor de riesgo de sepsis neonatal, y aumenta el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, convulsiones en las primeras 24 horas de vida, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular⁹⁻¹³.

La proteína C – reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda secretado por el hígado en respuesta a la inflamación, inespecífico, pero usado en el diagnóstico de diferentes condiciones inflamatorias,

infecciosas y malignas. Se usa en la práctica obstétrica a pesar de la controversia de sus beneficios particularmente en el diagnóstico temprano de corioamnionitis en ausencia de signos clínicos de infección¹⁴⁻¹⁶.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿ES DE UTILIDAD LA PROTEINA C REACTIVA EN EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE CORIOAMNIONITIS HISTOLOGICA EN GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO EN EL HOSPITAL ALMENARA EN EL AÑO 2013?

1.3. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Romen y Artal¹⁶ evaluaron la capacidad de la proteína C – reactiva para predecir la ocurrencia clínica de corioamnionitis en 51 mujeres con rotura prematura de membranas espontánea igual o menor a las 34 semanas de gestación. Del total de 51 pacientes, 14 desarrollaron signos clínicos compatibles con el diagnóstico de corioamnionitis. El estudio concluyó que la proteína C – reactiva es un marcador temprano y preciso para la predicción de corioamnionitis, mientras que el recuento de leucocitos y la fórmula diferencial son menos precisos en la predicción, especialmente después del tratamiento con corticoides.

Sereepapong *et al*¹⁷ realizaron un estudio en 128 mujeres con rotura prematura de membranas que tenían por lo menos 28 semanas de gestación, para evaluar el desempeño de la proteína C – reactiva materna, recuento de leucocitos maternos y recuento de neutrófilos en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Encontraron que entre las mujeres con y sin corioamnionitis histológica, los recuentos maternos de leucocitos y neutrófilos eran diferentes ($p < 0.05$), pero la PCR materna no lo era. Los puntos de corte para los valores de PCR, leucocitos y neutrófilos fueron 0,5 mg/dL, 15,000 cel/mm³, y 80%; respectivamente. La sensibilidad y especificidad fueron 56% y 58% para la PCR, 60% y 63% para el recuento

de leucocitos, y 62% y 54% para el recuento de neutrófilos; respectivamente. Concluyeron que la PCR materna, recuento de leucocitos maternos y recuento de neutrófilos tienen un pobre desempeño en el diagnóstico de corioamnionitis histológica.

Hawrylyshyn *et al*¹⁸ en un grupo de 52 gestantes con rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación con manejo expectante y que fueron evaluadas prospectivamente, encontraron que de 42 pacientes que tuvieron parto, 26 (61.9%) tuvo corioamnionitis en la histopatología y 18 tuvieron cultivos microbianos positivos en el parto. Sin embargo, sólo 7 pacientes (16.7%) desarrollaron signos clínicos de corioamnionitis. Concluyeron que las determinaciones de la proteína C – reactiva materna eran más confiables con una alta sensibilidad y especificidad y que los niveles elevados de PCR correlacionaron mejor con la confirmación patológica de corioamnionitis que con la enfermedad clínica.

Trochez-Martínez *et al*¹⁹ en una revisión sistemática de 8 estudios primarios que comprendieron 610 casos con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica de la PCR en la detección de corioamnionitis en mujeres con rotura prematura de membranas, concluyeron que no existe evidencia clara fundamentar uso de la PCR en el diagnóstico de corioamnionitis; por lo que se requiere mayor investigación para resolver los hallazgos contradictorios en la precisión diagnóstica.

Wiwanitkit⁴ en la revisión de seis reportes que requirieron posterior metaanálisis con el objetivo de determinar si la PCR es útil en el diagnóstico de corioamnionitis, encontró una prevalencia de corioamnionitis del 41% (191/ 466). Reportó una sensibilidad, especificidad, valor falso-positivo y valor falso-negativo de 72.8%, 76.4%, 23.6% y 27.2%, respectivamente, concluyendo que la estimación materna de PCR no es útil en el diagnóstico de corioamnionitis, comparada con investigaciones estándar.

Evans *et al*¹⁵ en un estudio realizado en la Escuela de Medicina de California del Sur, y en el Hospital de mujeres de Los Angeles para evaluar

los niveles de proteína C- reactiva sérica junto con el recuento de leucocitos y el curso de la temperatura en pacientes con rotura prematura de membranas y controles observaron que la PCR elevada precisamente dividió a los pacientes en aquellos con morbilidad infecciosa de aquellos que no ($p < 0.001$). En el total de 109 pacientes, hubo 11 falsos-negativos y ningún falso-positivo. En 14 de los 20 pacientes que desarrollaron morbilidad, la PCR llegó a estar elevada hasta 12 horas antes que cualquier otro parámetro medido.

Van de Laar I²⁰ se evaluó si la PCR predice corioamnionitis y / o sepsis neonatal en mujeres con ruptura prematura de membranas. Este metaanálisis llevó una búsqueda de 200 investigaciones clínicas, de las cuales sólo cinco cumplieron con los criterios de inclusión. Estos cinco artículos reúnen información sobre 381 pacientes de los cuales 4 artículos (227 pacientes) informan sobre el valor de la PCR como un predictor de corioamnionitis histológica y 4 estudios (330 pacientes) como predictor de corioamnionitis clínica. Ninguno de los artículos seleccionados demuestra la utilidad de la PCR como un predictor de la sepsis neonatal. PCR fue moderadamente predictivo de corioamnionitis histológica pero no para la clínica. Este metaanálisis no apoya el uso de la PCR en mujeres con RPM.

Garibay Jorge²¹ en un estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, concluye a la proteína C reactiva como un predictor independiente de la presencia de corioamnionitis en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

La guía clínica del Royal College of Obstetricians and Gyneacologists²², recomienda la solicitud semanal de un hemograma y PCR. Esta frecuencia semanal está basada en la baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de corioamnionitis de estos parámetros. Se destaca el estricto control, cada 4 a 6 horas de elementos clínicos como los elementos de mayor valor diagnóstico.

La American College²³ en su publicación número 80 reafirma la baja sensibilidad y especificidad de esta paraclínica y recuerda que el aumento de leucocitos puede en ocasiones ser debida al uso de corticoides.

Erick J. Smith²⁴ en una evaluación retrospectiva de 73 gestantes con RPMP, de los cuales 26 con corioamnionitis histológica, evalúa que no hay diferencia en valores de PCR, periodo de latencia, leucocitos, estado de fumador, administración de antibióticos o beneficios de esteroides. Concluye que los valores de PCR no son factores predictores independientes de la corioamnionitis clínica o histológica ni tampoco los valores seriados.

Thomas Popowski²⁵ en un trabajo prospectivo en dos hospitales concluye que la PCR en la admisión de gestantes con RPM es el marcador infeccioso más preciso en la predicción de infección neonatal de inicio temprano, en su uso de rutina con una sensibilidad de más de 90%.

La revisión del Uptodate²⁶ actualizada al 7 de Junio del 2013, menciona a la PCR >2 mg/dL, como predictor no útil de corioamnionitis temprana.

Los resultados concluyen que la PCR puede ser un marcador temprano eficaz de morbilidad infecciosa y por otro lado hay estudios recientes que no aprueban su uso para diagnostico precoz de corioamnionitis en gestantes con RPM pretérmino.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La importancia de este trabajo de investigación como biomarcador temprano, la proteína C reactiva en gestantes con RPM pretermino (RPMP) radica en el uso clínico que significaría para la predicción de la corioamnionitis o si es que es una prueba no justificada como lo mencionan algunos trabajos recientes^{21, 22}. La zona elegida para este estudio, es el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), que se caracteriza por tener una carga elevada de pacientes, además de contar con tecnología médica accesible para realizar nuestro estudio. Al no encontrar

muchos estudios en nuestro país y región acerca del tema en estudio, además de objetivar en la práctica diaria el uso de dicha prueba, es que se decide realizar este trabajo con la finalidad de contribuir en el diagnóstico laboratorial y/o clínico de la corioamnionitis histológica en gestantes con RPM Pretérmino.

1.5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.5.1. Objetivo General:

Determinar si la Proteína C Reactiva es útil como biomarcador de diagnóstico temprano de corioamnionitis histológica en gestantes con RPM pre término en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre el 01 de enero al 30 de noviembre del 2013.

1.5.2. Objetivos Específicos:

- Describir las características de la población en estudio tales como edad, paridad.
- Hallar la incidencia de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura pretérmino.
- Hallar el valor promedio de PCR en pacientes con y sin corioamnionitis histológica.
- Determinar la utilidad de la PCR como biomarcador de diagnóstico temprano.
- Determinar un punto de corte curva ROC en la concentración sérica de la Proteína C reactiva para predecir corioamnionitis histológica.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PCR.
- Comparar la significancia estadística del valor de PCR con los signos clínicos de corioamnionitis.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO

La *rotura prematura de membranas* fetales (RPM) se define como la rotura de membranas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto o contracciones uterinas, la RPM Pretérmino (RPMP) se refiere al RPM antes de la 37^{0/7sem} de gestación. Es uno de los temas más controvertidos en la medicina perinatal²⁶.

El pronóstico perinatal y el manejo está relacionado con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas^{27,28}.

Los puntos conflictivos son²⁶:

El tratamiento expectante versus intervención.

El uso de tocolíticos.

Duración de la administración de la profilaxis antibiótica.

El tiempo de la administración de corticosteroides prenatales.

Los métodos de prueba para la infección materno/fetal.

Momento del parto.

La latencia se refiere al tiempo que transcurre entre la rotura y la terminación del embarazo. Así, el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y consecuentemente el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo²⁹.

INCIDENCIA

La ruptura prematura de membranas (RPM) se produce en el 3 por ciento de los embarazos y es responsable de, o está asociado con, aproximadamente un tercio de los nacimientos prematuros³⁰.

PATOGENESIS

La patogénesis de la ruptura prematura de membranas (RPM) no se

conoce completamente²⁶. Múltiples etiologías, mecánicas y fisiológicas, probablemente compartan una vía común final que conduce a la ruptura de la membrana.

FACTORES DE RIESGO

Factores fisiológicos, genéticos y ambientales maternos probablemente predisponen al desarrollo de la ruptura prematura de membranas (RPM) en muchos casos. Estos factores de riesgo son similares a los de parto prematuro, pero la mayoría de los pacientes no tienen factores de riesgo identificables.

Una historia de RPMP en un embarazo anterior, infección del tracto genital, hemorragia preparto, y tabaquismo tienen una particular fuerte asociación con la RPMP³⁰.

RPM Anterior - Los estudios han reportado consistentemente que una historia de la rotura prematura de membranas es un factor de riesgo de recurrencia.

Infección del tracto genital - infección del tracto genital es el único factor de riesgo identificable más común de rotura prematura de membranas. Tres líneas de evidencia epidemiológica apoyan fuertemente esta asociación: (1) las mujeres con rotura prematura de membranas son significativamente más propensas que las mujeres con membranas intactas de tener microorganismos patógenos en el líquido amniótico, (2) las mujeres con rotura prematura de membranas tienen una tasa significativamente mayor de corioamnionitis histológica de los que un parto prematuro sin rotura prematura de membranas, y (3) la frecuencia de rotura prematura de membranas es significativamente mayor en las mujeres con ciertas infecciones del tracto genital inferior (particularmente la vaginosis bacteriana) que en mujeres no infectadas³².

La asociación entre la colonización bacteriana del tracto genital inferior y rotura prematura de membranas no es sorprendente. Muchos de los microorganismos que colonizan el tracto genital inferior tienen la capacidad de producir fosfolipasas, que pueden estimular la producción

de prostaglandinas y de ese modo conducir a la aparición de las contracciones uterinas. Además, la respuesta inmune del huésped a la invasión bacteriana de la endocérvix y / o de las membranas fetales conduce a la producción de múltiples mediadores inflamatorios que pueden causar debilitamiento localizado de las membranas fetales y resultado en la rotura prematura de membranas²⁶. Regulación genética de la respuesta inmune e inflamatoria del huésped parece jugar un papel en la susceptibilidad y la respuesta a las infecciones asociadas con la rotura prematura de membranas.

Hemorragia parto - hemorragia parto en el primer trimestre del embarazo se asocia con un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en el riesgo de rotura prematura de membranas. Anteparto sangrado en más de un trimestre aumenta el riesgo de rotura prematura de membranas de tres a siete veces²⁶.

El consumo de cigarrillos - El riesgo de rotura prematura de membranas entre los fumadores se incrementa de dos a cuatro veces en comparación con los no fumadores. El riesgo persiste incluso después del ajuste para otros factores de riesgo conocidos para la rotura prematura de membranas, incluida la infección.

Además, varios polimorfismos genéticos de los genes relacionados con la infección, la inflamación, y la degradación de colágeno han sido identificados como factores de riesgo de rotura prematura de membranas³³.

PRESENTACION CLINICA

La presentación clínica clásica de rotura prematura de membranas es un repentino "chorro" de líquido transparente de color amarillo pálido de la vagina. Sin embargo, muchas mujeres describen pequeñas cantidades intermitentes o fugas de líquido constante o sólo una sensación de humedad en la vagina o en el perineo²⁴.

EXAMEN FISICO

Observación directa de líquido amniótico que sale del canal cervical o la

puesta en común en el fondo de saco vaginal es patognomónica de la rotura prematura de membranas. Si el líquido amniótico no es inmediatamente visible, a la mujer se le puede pedir a pujar en el fondo, Valsalva, toser para provocar fuga de líquido amniótico del orificio cervical.

Examen vaginal y cervical se lleva a cabo usando un espéculo estéril. El examen digital se debe evitar, ya que puede reducir el tiempo de latencia (es decir, el tiempo desde la ruptura de membranas hasta el parto) y aumentar el riesgo de infección intrauterina³⁴.

Los hallazgos en la ecografía – 50 a 70 por ciento de las mujeres con RPMP tienen volumen bajo de líquido amniótico en la ecografía inicial.

CURSO CLINICO

La mayoría de los embarazos con RPMP tienen el parto dentro de una semana de la rotura de membranas. En un ensayo aleatorizado de RPMP de 24 a 32 semanas, el tiempo medio de parto de 239 pacientes estreptococos del grupo B (GBS) negativos con antibióticos profilácticos fue de 6,1 días, el 27 por ciento dentro de 48 horas, el 56 por ciento entregado en 7 días, 76 por ciento entregado dentro de 14 días, y el 86 por ciento entregado dentro de 21 días. Cese de la pérdida de líquido es rara, excepto en mujeres con rotura prematura de membranas relacionados con la amniocentesis²⁶.

El feto y el recién nacido se encuentran en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionada con la rotura prematura de membranas de la madre. La morbilidad relacionada con la prematuridad varía con la edad gestacional y es mayor en el ajuste de la corioamnionitis. La exposición del feto a la inflamación intrauterina se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo. Aproximadamente un tercio de las mujeres con rotura prematura de membranas desarrollan infecciones potencialmente graves, como infección intraamniótica (corioamnionitis y funisitis), endometritis o septicemia. La endometritis es más común

después de una cesárea que un parto vaginal.

RPM también se asocia con un mayor riesgo de desprendimiento de la placenta y el prolapso del cordón umbilical. Desprendimiento de la placenta ocurre en el 2 al 5 por ciento de los embarazos complicados con rotura prematura de membranas. El riesgo aumenta de siete a nueve veces en la RPMP embarazos en los que está presente la infección intrauterina o oligohidramnios. Desprendimiento de la placenta puede ser el evento precipitante a favor o en consecuencia de rotura prematura de membranas.

La mala presentación fetal es frecuente, dada la edad gestacional, parto prematuro y la aparición frecuente de volumen de líquido amniótico reducido. El riesgo de prolapso del cordón es especialmente alta (11 por ciento en un estudio en el ajuste de tanto la presentación fetal no del vértice y rotura prematura de membranas. Presentación no cefálica también puede aumentar el riesgo de desprendimiento, la infección y la muerte del feto en el útero.

Oligohidramnios temprano, grave y prolongado puede asociarse con hipoplasia pulmonar, deformación facial y anomalías ortopédicas. Estas complicaciones son más probables cuando ruptura de la membrana se produce en menos de 23 semanas de gestación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM) es clínico y se basa generalmente en la visualización del líquido amniótico en la vagina que se presenta con una historia de pérdida de líquido. Las pruebas de laboratorio se utilizan para confirmar el diagnóstico clínico cuando es no certero²⁶.

Nitrazina y pruebas de hehecho.- Si rotura prematura de membranas no es evidente después de la inspección visual, el diagnóstico puede ser confirmado por el examen de pH del fluido vaginal, lo cual se logra fácilmente con papel de nitrazina. El líquido amniótico por lo general tiene un intervalo de pH de 7,0 a 7,3 en comparación con el pH vaginal

normalmente ácido de 3.8 a 4.2. Resultados de las pruebas nitrazina falsos negativos y falsos positivos ocurren hasta en un 5 por ciento de los casos²⁶. Resultados falsos negativos pueden ocurrir cuando la fuga es intermitente o el líquido amniótico es diluido por otros fluidos vaginales. Los resultados falsos positivos pueden deberse a la presencia de fluidos alcalinos en la vagina, tales como sangre, líquido seminal, o jabón. Además, el pH de la orina puede ser elevado a cerca de 8.0 si están infectados con especies de Proteus.

Una segunda prueba de confirmación es la presencia de arborización (helecho). El fluido del fórnix posterior de la vagina se limpia en un portaobjetos de vidrio y se deja secar durante al menos 10 minutos. El líquido amniótico produce un delicado patrón de helecho, en contraste con el patrón de arborización de espesor y ancho del moco cervical seco.

En el Reino Unido, una almohadilla absorbente (AmnioSense) que cambia de color a $\text{pH} > 5,2$ se utiliza como un protector de panty y comercializado a las mujeres embarazadas. En un estudio de 157 mujeres embarazadas, la sensibilidad y la especificidad de este dispositivo para el diagnóstico de la rotura de membranas fueron 98 y 65 por ciento, respectivamente³⁴.

Ecografía e instilación de índigo carmín.- En los casos dudosos, el ultrasonido se pueden realizar para buscar una reducción en el volumen de líquido amniótico. Además, la instilación de índigo carmín en la cavidad amniótica puede ser considerado y por lo general conduce a un diagnóstico definitivo. Bajo la guía del ultrasonido, 1 ml de índigo carmín en 9 ml de solución salina estéril se inyecta transabdominal en el líquido amniótico. Un tampón se coloca en la vagina. Veinte minutos más tarde, el tampón se retira y se examina para la tinción de azul, lo que indica pérdida de líquido amniótico.

Alfa Microglobulina - 1 placentaria (AmniSure).- Es una prueba rápida en portaobjetos que ha ganado cada vez más atención en los

últimos años. AmniSure utiliza métodos de inmunocromatografía para detectar pequeñas cantidades de proteína placentaria microglobulina alfa-1 en el fluido vaginal. Una ventaja de esta prueba es que no se ve afectada por el semen o cantidades traza de sangre. La prueba cuesta entre 35 y 45 dólares de los Estados Unidos por uso. En estudios a gran escala, la sensibilidad osciló desde 94,4 hasta 98,9 por ciento y la especificidad varió desde 87,5 hasta 100 por ciento³⁵⁻³⁹.

Proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (Actim RPMP) - Identificación de crecimiento similar a insulina factor de la proteína de unión 1 (IGFBP-1) también puede ser de valor para confirmar el diagnóstico de rotura prematura de membranas en los casos problemáticos. Esta proteína es secretada por las células deciduales y de la placenta y tiene una muy alta concentración en el líquido amniótico en comparación con otros fluidos corporales. Un método fácil de usar, inmunocromatografía varilla de nivel (por ejemplo, ACTIM™ RPMP) está disponible en algunos países para su uso en la cabecera del paciente para detectar la IGFBP-1 en las secreciones vaginales. Esta prueba es muy popular en Europa, pero no es ampliamente utilizado en los Estados Unidos. Una prueba positiva se indica por la presencia de dos líneas azules en la varilla. La prueba no se ve afectada por la presencia de secreciones infectadas vaginales, orina, semen, o pequeñas cantidades de sangre. La prueba es más exacta cuando se aplica tan pronto como sea posible después de la rotura de las membranas. La sensibilidad en la detección de rotura de membranas rangos de 95 a 100 por ciento, especificidad oscila desde 93 hasta 98 por ciento, y el valor predictivo positivo se aproxima a 98 por ciento³⁸. La prueba es especialmente útil para identificar a las mujeres que puedan ofrecer un plazo de siete días.

A 2.013 meta-análisis de estudios observacionales de cohortes prospectivos investigaron IGFBP-1 y PAMG-1 pruebas de diagnóstico de RPM concluyó PAMG-1 (AmniSure) fue más preciso que IGFBP-1

(Actim RPMP) para el diagnóstico de RPM en todas las poblaciones de pacientes (por ejemplo, el estado de ruptura conocido, el estado de ruptura incierto)³⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de la humedad vaginal / perineal, incluir incontinencia urinaria, descarga vaginal, y la transpiración. Estas causas deben ser consideradas en las mujeres con los hallazgos clínicos y de laboratorio negativos para la rotura prematura de membranas. Si se realiza la ecografía, una leve reducción del volumen de líquido amniótico es un hallazgo inespecífico relacionado con múltiples etiologías, incluyendo rotura prematura de membranas. Por otro lado, el hallazgo de anhidramnios o grave oligohidramnios, combinado con una historia característica, es altamente sugerente de la rotura de membranas, aunque la agenesia renal, uropatía obstructiva, o grave insuficiencia útero-placentaria también puede causar marcadas reducciones en el volumen de líquido amniótico.

MANEJO

Enfoque Inicial

El enfoque inicial del RPMP 26-37 semanas, se basa en la consideración de varios factores, los cuales son evaluados mediante la presentación:

- La edad gestacional
- Presencia o ausencia de la infección materna / fetal
- La presencia o ausencia trabajo de parto
- Presentación fetal
- Bienestar fetal
- Madurez pulmonar fetal
- Estado de cuello uterino (por inspección visual)
- Disponibilidad de cuidados intensivos neonatales

La decisión clave es si se debe inducir parto (o realizar un parto por

cesárea) o para gestionar el embarazo expectante. El feto inmaduro se beneficiará por la prolongación del embarazo que resulta en una reducción significativa en la morbilidad gestacional relacionada con la edad, pero este beneficio debe equilibrar con los riesgos de complicaciones asociadas a rotura prematura de membranas y sus secuelas.

El parto es apropiado si hay o se sospecha de infección intrauterina, desprendimiento de placenta, prueba fetal anormal, o un alto riesgo de prolapso de cordón. En cada una de estas condiciones, el bienestar del feto se puede deteriorar con el manejo expectante, y no existen intervenciones terapéuticas distintas.

El momento óptimo para la intervención varía entre las instituciones y depende del equilibrio entre la morbilidad relacionada con la prematuridad y la morbilidad relacionada con las complicaciones del RPMP. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) considera la intervención tan pronto como 32 a 33 semanas si la madurez pulmonar está documentada y en 34 semanas en todos los pacientes³⁹.

Conducta expectante

La administración de corticosteroides prenatales - Un curso de corticosteroides debe administrarse a embarazos de menos de 32 semanas de gestación. Los datos que apoyan esta recomendación fueron proporcionados por dos revisiones sistemáticas de ensayos randomizados que mostraba la muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (Hiv), enterocolitis necrotizante (NEC), y la duración de la asistencia respiratoria neonatal fueron significativamente reducidas por el tratamiento con glucocorticoides prenatal, sin un aumento en cualquiera de infección materna o neonatal. La media de reducción de riesgo de estos eventos adversos varió de 30 a 60 por ciento.

Antibioticoterapia

Los antibióticos están indicados para prolongar la latencia y reducir el riesgo de aparición temprana neonatal por estreptococo grupo B (GBS), la infección, así como para el tratamiento de la infección intraamniótica abierta, si está presente.

Profilaxis.- La justificación de la profilaxis con antibióticos es que la infección parece ser a la vez causa y consecuencia de la rotura prematura de membranas y se relaciona con el parto prematuro. El objetivo de la terapia con antibióticos es reducir la frecuencia de la infección materna y fetal y retrasar el inicio de trabajo de parto prematuro (es decir, prolongar la latencia). La importancia de la reducción de la infección se ve subrayada por estudios que sugieren una relación entre la corioamnionitis, la duración de la ruptura de la membrana, y el desarrollo de parálisis cerebral o trastornos del neurodesarrollo.

Una revisión Cochrane de 2010 de 22 ensayos aleatorios controlados con placebo que involucran 6.800 mujeres evaluó el uso de antibióticos después de rotura prematura de membranas antes de las 37 semanas de gestación⁴⁰. En comparación con placebo / ningún tratamiento, el uso de antibióticos se asoció con reducciones significativas en:

- Corioamnionitis
- Bebés que nacen dentro de las 48 horas y 7 días.
- Infección neonatal
- Uso de surfactante
- Terapia de oxígeno neonatal
- Ecografía cerebral anormal antes del alta hospitalaria

Los datos fueron insuficientes para determinar si cualquier régimen de antibióticos (medicamentos, dosis, duración) fue mejor que otro, pero la amoxicilina-clavulánico se asoció con un mayor riesgo de enterocolitis

necrotizante neonatal (RR 4,72, IC del 95%: 1,57 a 14,23). La validez de esta asociación requiere más investigación en ensayos grandes, dado el amplio intervalo de confianza.

Un meta-análisis de 2008 se limitó a rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación, y reportó resultados similares²⁶.

Régimen de Antibióticos.- Un régimen de actividad razonable frente a los principales patógenos pélvicos deben utilizarse⁴³. Se recomienda la administración de un curso de siete días de la profilaxis antibiótica para todas las mujeres con rotura prematura de membranas que están siendo manejados con expectación. La preferencia es para dar 2 g de ampicilina por vía intravenosa cada 6 horas durante 48 horas, seguido de amoxicilina (500 mg por vía oral tres veces al día o 875 mg por vía oral dos veces al día) durante cinco días adicionales. Además, se recomienda administrar una dosis de azitromicina (un gramo por vía oral) en la admisión. La ampicilina se dirige específicamente a estreptococos del grupo B, muchos bacilos aeróbicos gram-negativos, y algunos anaerobios. La azitromicina se dirige específicamente a los micoplasmas genitales, que pueden ser causas importantes de corioamnionitis en este entorno, y también ofrece cobertura de Chlamydia trachomatis, que es una importante causa de la conjuntivitis neonatal y neumonía.

Las mujeres con alergia a la penicilina - Si la historia de la paciente sugiere un "bajo riesgo" para la anafilaxia (por ejemplo, aislado rash maculopapular sin urticaria o prurito), entonces le sugerimos cefazolina 1 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 48 horas, seguido de cefalexina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante cinco días. Estos medicamentos proporcionan cobertura tanto para EGB y E. Coli, las dos principales causas de infección neonatal. También damos una sola dosis oral de azitromicina 1g.

Tocolíticos.- La indicación principal para tocólisis en el marco de rotura

prematura de membranas es retrasar el parto durante 48 horas para permitir la administración de corticosteroides. Como regla general, tocolíticos no se debe administrar durante más de 48 horas. Asimismo, no se debe administrar a pacientes que están en trabajo de parto avanzado (> 4 cm de dilatación) o que tienen cualquier hallazgo sugestivo de corioamnionitis subclínica o evidente. Otras contraindicaciones potenciales para tocólisis incluyen prueba fetal desalentadora, desprendimiento prematuro de placenta, y el riesgo significativo de prolapso del cordón (por ejemplo, el cuello uterino dilatado y mala presentación fetal).

Progesterona Suplementario.- No hay evidencia de que la administración de progesterona suplementaria se extienda el período de latencia en mujeres con rotura prematura de membranas o proporcione otros beneficios⁴⁴.

Monitoreo materno.- Las mujeres con rotura prematura de membranas debe ser monitoreada para detectar signos de infección, sin embargo, no hay consenso sobre el mejor enfoque. Como mínimo, deben ser controlados los parámetros clínicos de rutina (por ejemplo, temperatura materna, la irritabilidad y las contracciones uterinas, frecuencia cardiaca materna y fetal).

La amniocentesis para obtener líquido amniótico para la tinción de Gram, cultivo, esterasa leucocitaria y la concentración de glucosa es más controvertida. No realizamos rutinariamente amniocentesis para detectar la infección intraamniótica en mujeres asintomáticas.

Monitoreo fetal - Algún tipo de vigilancia fetal se emplea generalmente (por ejemplo, recuento de patadas, NSTs, perfil biofísico) para proporcionar al clínico y paciente cierta garantía de bienestar fetal.

PARTO

Momento del parto en gestantes con conducta expectante.- En

general, la prematuridad es el mayor riesgo para el feto, con RPMP sin complicaciones con menos de 34 semanas de gestación. Por lo tanto, gestionamos los embarazos a esta edad gestacional, expectante ante la ausencia de complicaciones (por ejemplo, infección, desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, presentación fetal inestable, desalentador evaluación fetal).

Cuando el embarazo llega a 34 semanas, intentamos aspirar el líquido amniótico de la cavidad vaginal para la prueba de madurez pulmonar fetal. Utilizamos el conteo de cuerpos lamelares como nuestra pantalla inicial para la madurez pulmonar fetal. Si esta prueba es inmadura, llevamos a cabo una relación lecitina/esfingomielina (L/S). Si la prueba muestra un bajo riesgo de problemas respiratorios neonatales, iniciamos el parto porque creemos que los riesgos de la prematurez son pequeños en este entorno en comparación con el riesgo de desarrollar complicaciones maternas o fetales durante el manejo expectante. Si no podemos aspirar fluidos o de pruebas sugiere un alto riesgo de problemas respiratorios neonatales, seguimos para administrar al paciente expectante hasta la semana 36 de gestación, momento en el cual se procede a la entrega sin remuestrear el fluido. El parto mas temprano se indicará si el paciente desarrolló signos clínicos de infección o desprendimiento de placenta, parto prematuro, o perdida de bienestar fetal.

Tipo de parto.- En ausencia de contraindicaciones para el trabajo de parto vaginal, la mayoría de los pacientes se entregará por parto vaginal espontáneo o inducido⁴³. El parto por cesárea se lleva a cabo para las indicaciones estándares, de lo contrario, se induce el parto. Llevamos a cabo un examen cervical digital para determinar si se ha producido la maduración cervical. Si el cuello uterino es favorable, la oxitocina se administra para la inducción de acuerdo con protocolos estándares. Una vez que se ha producido la maduración cervical, se prefiere utilizar la oxitocina sobre prostaglandinas porque la oxitocina se valora más fácilmente.

El sulfato de magnesio se administra de acuerdo con los protocolos

clínicos estándar para la neuroprotección del feto. El misoprostol también es eficaz para la inducción del parto, y puede ser ventajoso en las mujeres con un cuello uterino desfavorable.

2.2. CORIOAMNINITIS

La infección intraamniótica (IAI) se refiere a la infección del líquido amniótico, las membranas, la placenta y/o decidua. Otros términos que se han utilizado para describir esta condición incluyen infección intraamniótica, amnionitis. Basándose en la presencia o ausencia de signos clínicos manifiestos y los resultados de las pruebas de diagnóstico, la IAI se puede sub-agruparse en infección clínica o subclínica y/o corioamnionitis histológica (que puede ser no infecciosa)²⁶.

La IAI es una causa de morbilidad febril materna en el período de parto. Se asocia con un 20 a 40 por ciento de los casos de sepsis neonatal temprana y neumonía. Además, un creciente cuerpo de investigación sugiere que una respuesta inmune fetal exuberante de IAI se asocia con lesión cerebral a la sustancia blanca y parálisis cerebral.

PATOGENIA.-

La infección intraamniótica (IAI) suele ser resultado de la migración de la flora cervicovaginal través del canal cervical para infectar las membranas fetales, placenta, líquido amniótico y feto. La rotura de membranas facilita este proceso. Con poca frecuencia, la puerta de enlace es transplacentaria como resultado de la infección placentaria relacionado con bacteriemia (por ejemplo, *Listeria monocytogenes*) o el líquido amniótico/placenta se inocula con bacterias durante los procedimientos invasivos (por ejemplo, la amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, la cirugía fetal). Independientemente del origen de la infección, la activación de la respuesta inflamatoria materna y fetal conduce a menudo a parto y/o ruptura de las membranas.

Los factores específicos locales del huésped probablemente juegan un papel en la prevención de la infección. El tapón de moco cervical, la

placenta y membranas proporcionan una barrera a la infección del líquido amniótico y al feto. Los lactobacilos en la vagina pueden inducir cambios en la flora que deterioran la virulencia de los organismos patógenos.

INCIDENCIA.- La incidencia de la infección intraamniótica (IAI) en los Estados Unidos varía mucho entre las publicaciones, pero siempre muestra una disminución a medida que avanza hacia el término del embarazo. La variación en la incidencia se debe a varios factores, incluyendo diferencias en la determinación (estudios prospectivos reportan tasas más altas que los estudios retrospectivos), las diferencias en la prevalencia de factores de riesgo en las poblaciones estudiadas, el uso de diferentes criterios de diagnóstico (por ejemplo, clínico contra histológico) y los cambios temporales en la práctica obstétrica²⁶.

Pretérmino.- La frecuencia de IAI es mayor en los partos prematuros. En una revisión, la incidencia de la IAI en mujeres con rotura prematura de las membranas con menos de 27 semanas de gestación, de 28 a 36 semanas de gestación y a término, la duración fue de 41, 15, y 2 por ciento, respectivamente²⁶. La IAI se asocia con un tercio de los casos de parto prematuro con membranas intactas y está presente en el 40 por ciento de las mujeres con RPM admitidos con contracciones y el 75 por ciento de las personas que desarrollan parto después de ser admitidos con RPM pretérmino²⁶.

A término.- La IAI se produce normalmente en el ámbito del trabajo y la ruptura de membranas, lo que complica aproximadamente de 2 a 4 por ciento de los partos a término general [5]. Hasta un 12 por ciento de las mujeres en trabajo de parto a término quienes tuvieron una cesárea primaria tienen clínicamente diagnosticado IAI.

FACTORES DE RIESGO - Varios factores obstétricos han sido asociados con la infección intraamniótica (IAI), incluyendo trabajo de

parto prolongado, la ruptura de membranas prolongada, exámenes vaginales múltiples digitales (especialmente con rotura de membranas), el líquido amniótico teñido de meconio, monitoreo fetal o uterina interna, la presencia de patógenos de las vías genitales (por ejemplo, las infecciones de transmisión sexual, estreptococos del grupo B [EGB], vaginosis bacteriana), y el alcohol y el consumo de tabaco²⁶. Mayor duración del trabajo de parto y duración de la RPM parecen ser factores de riesgo importantes, mientras que un número cada vez mayor de los exámenes digitales puede ser una consecuencia del trabajo más largo en lugar de un factor de riesgo independiente, particularmente antes de la ruptura de la membrana.

Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de IAI, mientras que los pacientes multiparas tienen un riesgo bajo, independientemente de las prácticas obstétricas o factores de riesgo.

Es de destacar que IAI puede ser un factor de riesgo de, o como resultado de, trabajo de parto prematuro o la ruptura prematura de las membranas (RPMP), particularmente a edades gestacionales tempranas.

MICROBIOLOGÍA

La infección intraamniótica (IAI) es polimicrobiana, cultivo de líquido amniótico en embarazos complicados por IAI revela múltiples organismos, por lo general de la flora vaginal o entérica. Dos tercios de las mujeres con IAI tienen por lo menos dos cepas aisladas por espécimen de líquido amniótico. Independientemente de la edad gestacional, micoplasmas genitales (especies *Ureaplasma* y *Mycoplasma*) son las cepas más comunes. Anaerobios (incluyendo *Gardnerella vaginalis*), bacilos entéricos gramnegativos y estreptococos del grupo B (GBS) son otros patógenos frecuentes. Anaerobios parecen estar involucrados en prematuros IAI con más frecuencia que IAI plazo.

Los Micoplasmas genitales son los organismos más frecuentes detectados en los casos de corioamnionitis confirmada por cultivo y tienen una alta prevalencia (> 70 por ciento) en el tracto genital inferior.

Por esta razón, algunos autores atribuyen su aislamiento de los pacientes con IAI a la contaminación o colonización del tracto inferior, en lugar de una verdadera infección. Sin embargo, ya que los datos se acumulan, cada vez hay más apoyo de su patogenicidad, incluyendo la inducción de una respuesta inflamatoria robusta con consecuencias clínicas para la madre y el recién nacido²⁶.

Presentación del Paciente.- La infección intraamniótica (IAI) se produce normalmente en el contexto de la ruptura prematura de las membranas (RPMP), pero puede ocurrir con membranas intactas. Las manifestaciones clínicas principales son fiebre, dolor uterino, taquicardia materna ($> 100/\text{min}$), taquicardia fetal ($> 160/\text{min}$) y el líquido amniótico purulento o ausencia. La fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) está presente en todos los casos de corioamnionitis clínica, ya que se requiere para el diagnóstico clínico. Taquicardia materna (> 100 latidos por minuto) y taquicardia fetal (> 160 latidos por minuto) se presentan en el 50 a 80 por ciento y del 40 al 70 por ciento de los casos, respectivamente [18]. Sensibilidad uterina y fetidez o falta de líquido amniótico se presentan en 4 a 25 por ciento de los casos.

La leucocitosis materna (definida de varias maneras como de glóbulos blancos [GB] $> 12.000 / \text{mm}^3$ o $> 15.000 / \text{mm}^3$) se informan en el 70 a 90 por ciento de los casos.

La bacteriemia se produce en el 5 al 10 por ciento de todos los casos, pero es más común cuando IAI está asociada con estreptococos del grupo B (GBS) o Escherichia coli (bacteriemia en 18 y 15 por ciento de los casos, respectivamente).

IAI puede ser subclínica, que por definición no se presenta con los hallazgos clínicos anteriores. Puede manifestarse como trabajo de parto prematuro o como RPMP, especialmente cuando es prematuro.

Curso clínico.- IAI se asocia con un mayor riesgo de anomalías de parto, atonía uterina, hemorragia posparto y endometritis. El tipo de la infección parece desempeñar un papel importante: las mujeres con

organismos de alta virulencia persistentes en su líquido amniótico tienen más anomalías de parto que las mujeres con los organismos de baja virulencia. Los mecanismos fisiopatológicos de anomalías de parto relacionadas con IAI, son poco conocidos y, a menudo complicada por otros factores (por ejemplo, la anestesia epidural), pero la relación entre el IAI y ambas anomalías de parto y hemorragia posparto sugiere la contractilidad del miometrio disfuncional debido a la inflamación²⁶. Los pacientes que se someten a cesárea en presencia del IAI, que es común, están en mayor riesgo de infección de la herida, endometritis, y trombosis venosa.

El riesgo de secuelas en peligro vida, tales como sepsis, coagulopatía y síndrome de distrés respiratorio del adulto en relación con IAI, es bajo si se inicia el tratamiento con antibióticos de amplio espectro

Histología y cultivo de placenta.- La respuesta inmune materna y fetal de IAI se manifiesta por inflamación de la corioamnios (corioamnionitis) y el cordón umbilical (funisitis), respectivamente. Aunque corioamnionitis está presente en casi todos los casos de funisitis, la funisitis está presente en sólo el 60 por ciento de los casos de corioamnionitis²⁶.

En un estudio, los resultados histológicos y bacteriológicos fueron concordantes en aproximadamente el 70 por ciento de las 376 placentas examinadas. Cuando el diagnóstico de corioamnionitis se basa en el líquido amniótico con cultivo positivo, histología tiene una sensibilidad del 83 al 100 por ciento y especificidad de 23 a 52 por ciento²⁶. Cuando la histología es positiva, los cultivos pueden ser negativos porque los cambios inflamatorios en las membranas pueden resultar de daños no infecciosos (lesión hipóxica, el trauma, el meconio, los alérgenos). Otra de las razones de los cultivos negativos es que los cultivos de microorganismos exigentes como micoplasmas genital son los organismos más comunes asociados con corioamnionitis, no son muy sensibles. La terapia con antibióticos antes del parto también puede jugar un papel.

DIAGNÓSTICO DE LA CORIOAMNIONITIS CLÍNICA - El criterio esencial para el diagnóstico clínico de la infección intraamniótica (IAI) es la fiebre materna (variable definida como $37,8^{\circ}\text{C}$ [100°F] o 38°C [$100,4^{\circ}\text{F}$])²⁶, que es una manifestación de la inflamación sistémica; los otros criterios son insensibles. El diagnóstico clínico presuntivo se ve reforzada por la presencia de factores de riesgo de la enfermedad, especialmente en las membranas rotas, y por exclusión de otras posibles fuentes de la fiebre y los signos clínicos y síntomas inespecíficos (por ejemplo, sensibilidad uterina, taquicardia materna y fetal, líquido amniótico maloliente, leucocitosis).

Para la investigación clínica, el diagnóstico de IAI abierta se basa típicamente en la presencia de fiebre materna mayor que 38 grados C (100,4 F) y al menos dos de las siguientes condiciones, mientras que en la práctica clínica, el diagnóstico de IAI es manifiesta normalmente sobre la base de la presencia de fiebre materna más una constatación adicional de esta lista³¹.

Leucocitosis materna (más de 15.000 células/mm³)

Taquicardia materna (más de 100 latidos / minuto)

Taquicardia fetal (más de 160 latidos / minuto)

Irritabilidad uterina

Mal olor del líquido amniótico

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.-

Diagnóstico diferencial incluye, pero no se limita a:

Parto, que puede causar leucocitosis, taquicardia, sensibilidad uterina, y la fiebre (si el paciente tiene un anestésico epidural)

Desprendimiento placentario, que puede causar dolor uterino y la taquicardia, pero se suele asociar con sangrado vaginal y ausencia de fiebre.

Infecciones extrauterinas que pueden causar fiebre y dolor abdominal (con o sin trabajo de parto), como la pielonefritis, la gripe, la apendicitis y la neumonía.

La ausencia de fiebre, signos y síntomas individuales no son

específicos para IAI. Taquicardia materna puede ser fisiológica o relacionada con el dolor, anestesia epidural o medicaciones (efedrina); taquicardia fetal puede ser debido a la medicación materna o hipoxemia fetal, y dolor y sensibilidad uterina también ocurrir con desprendimiento de la placenta. Recuento de leucocitos materna es alta en presencia de la infección, pero los valores altos se encuentran con frecuencia en ausencia de infección manifiesta (por ejemplo, en asociación con el trabajo o los corticosteroides prenatales). Cuando preocupación clínica sobre la infección es elevada, leucocitosis (especialmente cuando se acompaña de un cambio hacia la izquierda o bandemia) apoya el diagnóstico.

PRUEBAS AUXILIARES EN DIAGNOSTICO INCIERTO

Amniocentesis - Amniocentesis para cultivo de líquido amniótico se establece un diagnóstico microbiológico de IAI, cuando los resultados del cultivo son positivos. Este procedimiento ha sido utilizado principalmente en las mujeres con trabajo de parto prematuro refractario para determinar si la tocolisis continua es apropiada y en mujeres con rotura prematura de membranas (RPM) para determinar si la inducción se indica. En ocasiones, la amniocentesis se utiliza para discriminar entre IAI y otras causas de dolor abdominal, sensibilidad uterina o fiebre materna (por ejemplo, síndrome viral materna, desprendimiento, apendicitis).

Cultivo de líquido amniótico sigue siendo el "estándar de oro" y la prueba más específica para la documentación del IAI, pero está limitada por el hecho de que puede tomar días para obtener resultados definitivos, que es demasiado largo para ser clínicamente útil. Varias otras pruebas, incluyendo, la concentración de glucosa en la tinción de Gram, la concentración de glóbulos blancos, y el nivel de esterasa de leucocitos, se pueden obtener más rápidamente. La mayoría de estas pruebas tiene relativamente bajo valor predictivo para un cultivo positivo de líquido amniótico (25 a 75 por ciento) y la capacidad aún más baja para predecir la sepsis neonatal²⁶.

En pacientes con trabajo de parto prematuro, el resultado combinado de la tinción de gram positiva, positiva esterasa de leucocitos, baja concentración de glucosa, y la concentración del CMB tiene elevada sensibilidad de 90 por ciento y una especificidad del 80 por ciento para la predicción de resultados positivos de cultivo de líquido amniótico. Sin embargo, ya que la prevalencia de IAI es relativamente baja (alrededor de 10 por ciento), esta combinación de pruebas tiene una tasa de falsos positivos del 67 por ciento, por lo tanto el médico debe tener cuidado en la actuación antes de obtener los resultados del cultivo, en particular cuando la intervención implica la entrega de un feto inmaduro. Además, una concentración elevada del CMB es menos predictivo de infección si la amniocentesis es traumática (definido como el líquido amniótico que contiene 1000 células rojas de la sangre [glóbulos rojos] / mm³)³⁷. Niveles elevados de citoquinas (por ejemplo, la interleuquina-6, metaloproteinasas de la matriz^{35, 36} en el líquido amniótico y la sangre fetal están asociados con la infección, el nacimiento prematuro y el síndrome fetal inflamatoria sistémica. Además de la naturaleza invasiva de obtención de la muestra, la complejidad técnica de los ensayos, la falta de estándares en los laboratorios, y relativamente altas tasas de falsos positiva actualmente limitar esta prueba a entornos de investigación.

Los marcadores inflamatorios.- Medición de la respuesta inflamatoria materna (por ejemplo, proteína C-reactiva > 2 mg / dl) no es útil para la predicción de principios de IAI³⁹⁻⁴¹. Nuevos Biomarcadores proteómicos en el líquido amniótico o en el suero materno están bajo investigación en un intento de identificar las proteínas únicas de diagnóstico de IAI subclínica. Los estudios preliminares son prometedores en el diagnóstico temprano de IAI.

MANEJO MATERNO

Los antibióticos se administran para controlar la infección intrauterina, pero la infección intraamniótica (IAI) sólo puede considerarse curado

después del parto.

Antibióticos.- Antibióticos de amplio espectro se debe dar inmediatamente después de un diagnóstico de la IAI para iniciar el tratamiento de la madre y el feto. Nosotros administramos antibióticos por presunta corioamnionitis, incluso si la fiebre epidural relacionada no puede ser excluida.

Elección de drogas.- La administración de antibióticos parenterales de amplio espectro con cobertura para aerobios productores de beta-lactamasas y anaerobios es el tratamiento de elección de la endometritis tanto corioamnionitis y parto.

El tratamiento estándar de ampicilina (2 g por vía intravenosa cada seis horas) y gentamicina (1,5 mg / kg cada ocho horas para los pacientes con función renal normal) es seguro y efectiva. Una dosis única diaria de gentamicina (5,0 mg / kg una vez al día) es igualmente eficaces [46].

Esta dosis no da lugar a niveles tóxicos maternos (pico de 18,2 microgramos / ml y <2 ug / ml por 10 horas) y los resultados en los niveles de suero fetal apropiadas (pico de 6,9 microgramos/ml); niveles fetales son más bajos con la dosificación estándar (1,5 mg / kg cada ocho horas: nivel fetal 2,9 microg / ml). El monitoreo rutinario de los niveles de gentamicina no está indicado para la mujer por lo demás sanos, con corioamnionitis.

Algunos regímenes de antibióticos alternativos incluyen:

La ampicilina-sulbactam (3 gramos por vía intravenosa cada seis horas)

Ticarcilina-ácido clavulánico (3,1 gramos por vía intravenosa cada cuatro horas)

Cefoxitin (2 gramos por vía intravenosa cada seis horas)

Parto por cesárea.- Los anaerobios juegan un papel importante en la patogénesis de parto prematuro, la flora del líquido amniótico de IAI, y las complicaciones asociadas a poscesárea endometritis. La adición de la cobertura anaeróbica ha reducido las tasas de fracaso de

endometritis poscesárea y, debido a este hallazgo, se añade clindamicina (900 mg por vía intravenosa) o metronidazol (500 mg por vía intravenosa) para el régimen de antibióticos primaria si el paciente está sometido a una cesárea. Tradicionalmente, la cobertura anaeróbica se ha iniciado después de pinzamiento del cordón umbilical en el parto. Sin embargo, dado el reciente cambio a la previa a la incisión inicio de la profilaxis antibiótica para la cesárea, puede ser prudente iniciar la cobertura anaeróbica tan pronto como sea posible o de 30 a 60 minutos antes de la incisión para prevenir la infección de la herida posterior.

Pacientes alérgicos a la penicilina - datos basados en la evidencia para guiar el tratamiento de IAI en pacientes alérgicos a la penicilina. En nuestra institución, sustituimos vancomicina 1 g por vía intravenosa cada 12 horas para la ampicilina.

Mujeres positivas al B streptococcus.- Los pacientes que reciben durante el parto penicilina G de estreptococos del grupo B (GBS) profilaxis necesitan cobertura antibiótica más amplia si desarrollan IAI. Una opción adecuada es la ampicilina y gentamicina.

Algunos médicos continúan la administración de antibióticos después del parto hasta que la paciente está afebril y asintomática durante al menos 24 horas. Este es un enfoque alternativo razonable, dado el pequeño número de sujetos y eventos febriles después del parto en los estudios y las diferencias entre los estudios en las características del paciente y de los regímenes de tratamiento disponibles. En un estudio, los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de este enfoque fueron los que se sometieron a una cesárea, ya que tenían una mayor prevalencia de fiebre persistente después del parto (15 por ciento frente al 1 por ciento después del parto vaginal).

Ruta del parto

Algunos médicos creen que cuanto más tiempo el feto permanece en un ambiente infectado, mayor es la probabilidad de desarrollar una infección neonatal y complicaciones a corto plazo ya largo plazo. Esta

preocupación puede contribuir a la mayor tasa de intervención en IAI por un parto por cesárea. Sin embargo, un servicio de parto urgente no parece estar justificada.

La terapia antimicrobiana intraparto proporciona concentraciones bactericidas de los antibióticos para el feto, membranas, y el líquido amniótico dentro de media a una hora después de la infusión. Dado que el tiempo medio entre el diagnóstico de IAI y la entrega es de tres a cinco horas, es poco probable que la reducción de este período va a afectar el resultado neonatal si el feto está recibiendo terapia antibiótica adecuada por vía transplacentaria y el trabajo está progresando. Por último, en general, no hay evidencia de que la duración de la infección o parto se correlaciona con resultado neonatal adverso por lo tanto, la cesárea debe reservarse para indicaciones obstétricas estándares.

RESULTADOS FETALES Y NEONATALES

Resultados adversos pueden incluir la muerte perinatal, asfixia, sepsis neonatal precoz, shock séptico, neumonía, meningitis, hemorragia intraventricular (HIV), daño de la sustancia blanca cerebral, discapacidad a largo plazo, incluida la parálisis cerebral, así como la morbilidad relacionada de parto prematuro. Los recién nacidos prematuros tienen una mayor tasa de complicaciones de la corioamnionitis de recién nacidos a término, como en un estudio: la muerte perinatal (25 frente a 6 por ciento en los recién nacidos prematuros ya término), sepsis neonatal (28 frente a 6 por ciento), neumonía (20 frente a 3 por ciento), grados 3 o 4 Hiv (24 frente a 8 por ciento) y dificultad respiratoria (62 versus 35 por ciento)²⁶. En general, la corioamnionitis se asocia con un máximo de 40 por ciento de los casos de sepsis neonatal de aparición temprana.

PREVENCIÓN.- La estrategia preventiva principal es la administración de antibióticos a mujeres con rotura prematura de membranas (RPM), lo que reduce la incidencia de corioamnionitis clínica, prolonga la latencia y mejora los resultados neonatales.

2.3. RELACION CON LA PROTEINA C REACTIVA

En el curso de la respuesta inflamatoria se produce en el organismo una alteración importante del equilibrio proteico plasmático⁴⁶. Los reactantes de fase aguda (RFA) pueden definirse como un grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas cuya concentración se modifica en respuesta al estímulo inflamatorio. Se clasifican en dos grandes grupos: proteínas cuya concentración plasmática es superior al nivel basal o RFA positivos, y proteínas cuya concentración plasmática disminuye o RFA negativos. Los principales reactantes de fase aguda positivos son la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica amiloide A (SAA), la haptoglobina, la alfa-1-glucoproteína ácida u orosomucoide, la alfa-1-antitripsina, la antitripsina, la ceruloplasmina, el fibrinógeno y los factores del complemento.

Entre los reactantes de fase aguda negativos se encuentran la albúmina, la prealbúmina, la apolipoproteína A1, la transferrina y la fibronectina. Los reactantes de fase aguda positivos, a su vez, se clasifican en cuatro grandes grupos atendiendo a la magnitud de su elevación, al momento del máximo valor en plasma, a su vida media biológica y al momento de retorno a la normalidad de sus valores⁴⁷. Aunque pueden producirse en otras células, la síntesis de los reactantes de fase aguda se realiza principalmente en los hepatocitos⁴⁶. La mayoría son glucoproteínas, con las excepciones de la proteína C reactiva y la proteína SAA. La PCR es un pentámero simétrico resultante de la asociación no covalente de 5 subunidades idénticas y forma parte de la familia de las pentraxinas, en la que también se incluye la proteína sérica amiloide P (SAP)^{48, 49}.

La síntesis de los RFA está regulada por varios tipos de sustancias. Las citosinas inflamatorias IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) y los glucocorticoides estimulan su síntesis, mientras que la

insulina y otros factores de crecimiento la inhiben. El mecanismo por el que ejercen esta acción es diferente. Las citocinas actúan como estimuladores de la expresión de los genes de los RFA y los glucocorticoides y los factores de crecimiento lo hacen como moduladores de la acción de estas citocinas. Aunque la IL-1, el TNF y la IL-6 actúan sinérgicamente, se considera que ésta es la principal inductora de la síntesis de los RFA⁴⁹.

Los reactantes de fase aguda participan, junto a otras sustancias, en la regulación fisiológica de la respuesta inflamatoria, que se halla sometida a un importante control, tanto local como general. Su función principal es regular la inflamación, para ello poseen capacidad para neutralizar al agente inflamatorio, limitan la progresión de la lesión tisular por su acción depuradora de los desechos celulares y productos tóxicos, y finalmente activan el proceso de reparación; además muchos de ellos ejercen acción inmunomoduladora^{49, 50}.

La función de la PCR es reconocer en el plasma la presencia de productos potencialmente tóxicos liberados por los tejidos lesionados, unirse a ellos y eliminarlos o facilitar su aclaramiento⁵¹. Así, se ha comprobado su capacidad para unirse a lisofosfolípidos de membrana, ribonucleoproteínas de tamaño pequeño, cromatina e histonas. Además de su función depuradora, es capaz de opsonizar bacterias facilitando su fagocitosis, incrementar la actividad quimiotáctica y fagocítica de neutrófilos y macrófagos, incrementar la actividad de las células *natural killer* (NK) y la actividad tumoricida de los macrófagos e inactivar el factor activador de las plaquetas (PAF). Sin embargo, es posible que la principal función *in vivo* de la PCR sea la activación del sistema del complemento por la vía clásica, que a su vez a través de la generación de péptidos como C5_a ejerce una acción quimioattractante y opsonizante. Finalmente la PCR estimula la síntesis de citocinas antiinflamatorias por los macrófagos⁵².

La proteína C-reactiva 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 tisular⁵³. Las concentraciones séricas de la proteína C-reactiva se elevan con rapidez hasta 1000 veces como respuesta a traumatismo o inflamación tisular⁵⁰. Se han realizado estudios para cuantificar la PCR encontrándose resultados no concluyentes al compararlos^{48, 49}. Nowak *et al*^{55, 56, 57} establecieron una sensibilidad que oscilaba entre 85-91% y un valor predictivo positivo entre 86-94% determinando distintos puntos de anomalía en la cuantificación de PCR comparado con la presencia histopatológica de corioamnionitis. Estos investigadores concluyeron que la cuantificación de la PCR en sangre materna era el indicador de corioamnionitis histopatológica y de infección intrauterina más confiable.

2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA:** Conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas ovulares que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto, caracterizada por el hallazgo de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial confirmada por estudio histopatológico, clasificándose en leve, moderada o severa según los criterios de Salafia⁶⁶.
- **NIVEL DE PCR:** Se considerará el valor más alto de todos los dosajes de proteína C reactiva en suero expresado en mg/l realizado a una paciente diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino.
- **ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO:** Rotura de las membranas ovulares entre las 22 – 36 semanas de gestación confirmada por la visualización del líquido amniótico al examen clínico y/o el antecedente de pérdida

de líquido por vía vaginal con presencia de oligohidramnios al estudio ecográfico.

- PERIODO DE LATENCIA: Tiempo que transcurre entre la rotura de las membranas ovulares y el parto.
- SOSPECHA CLINICA DE CORIOAMNIONITIS: Presencia de cualquiera una o más de las siguientes condiciones en la gestante con rotura prematura de membranas pretérmino: fiebre $> 37,8^{\circ}\text{C}$, taquicardia fetal (>160 lpm), hipersensibilidad uterina, leucocitosis materna (>15000 leucocitos/ mm^3), olor fétido del líquido amniótico.
- PARIDAD: Clasificación de la madre según el número de partos anteriores a la gestación actual: nulípara (0 hijos), primípara (1 hijo), múltipara (2-5 hijos) y gran múltipara (≥ 6).
- INCIDENCIA: Número de casos nuevos de una enfermedad que se producen durante un período determinado en una población especificada.

CAPITULO III

HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPOTESIS

3.1.1. Hipótesis general

- La proteína C – reactiva predice corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo enero a noviembre 2013.

3.1.2. Hipótesis específicas

1. Los valores de PCR seriados son útiles en las gestantes con RPM Pretérmino.
2. Existe un punto de corte bajo la curva ROC en la concentración de Proteína C reactiva sérica que sea de utilidad clínica para

- diagnosticar corioamnionitis histológica en las gestantes con RPM Pretérmino.
3. Una menor edad gestacional en las gestantes con RPM Pretérmino está relacionado positivamente con la presencia de corioamnionitis histológica.
 4. Los signos clínicos de corioamniotitis son más sensibles, útiles y tienen mayor valor diagnóstico como predictores de corioamnionitis histológica en gestantes con RPM.
 5. La Proteína C reactiva sérica tiene baja sensibilidad para diagnosticar corioamnionitis histológica en las gestantes con RPM Pretérmino.
 6. La Proteína C reactiva sérica tiene baja especificidad para diagnosticar corioamnionitis histológica en las gestantes con RPM Pretérmino.
 7. La Proteína C Reactiva tiene un bajo Valor Predictivo Positivo para diagnosticar corioamnionitis histológica en las gestantes con RPM Pretérmino.
 8. La proteína C Reactiva tiene un bajo Valor Predictivo Negativo para diagnosticar corioamnionitis histológica en las gestantes con RPM Pretérmino.

3.2. VARIABLES

Independiente

- Valor de PCR

Dependiente

- Corioamnionitis histológica

Intervinientes

- Edad gestacional
- Período de latencia
- Tratamiento antibiótico al ingreso

- Signos de corioamnionitis clínica al ingreso

3.2.1. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	CRITERIO DE MEDICION
Valor de PCR	Cuantitativa	De razón		mg/l
Corioamnionitis histológica	Cualitativa	Nominal	Confirmación al estudio histológico No confirmado	Porcentaje Frecuencia
Edad gestacional	Cuantitativa	De razón	22 - 36	Semanas
Período de latencia	Cuantitativa	De razón		Días
Tratamiento antibiótico al ingreso	Cualitativa	Nominal	Recibió No recibió	Porcentaje Frecuencia
Signos de corioamnionitis al ingreso	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje Frecuencia

CAPITULO IV METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

4.1. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo descriptivo y analítico de corte transversal.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

La población estudiada la constituyen las gestantes que acudieron al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con el diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino durante el periodo comprendido entre el 01 de enero al 30 de noviembre del 2013.

Unidad de análisis

Gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino entre las 22 – 36 semanas.

Tamaño de la muestra

No fue necesario calcular el tamaño de la muestra a utilizar, ni recurrir a técnicas de muestreo, porque se trabajó con el total de la población durante el período de estudio. Se utilizó la identificación de casos consecutivos.

4.2.1. Criterios de inclusión.

- a) Edad gestacional entre las 22 – 36 semanas.
- b) Gestación viable (feto vivo y sin malformaciones congénitas detectadas por ecografía).
- c) Gestación única.
- d) Historia clínica accesible e información requerida completa.
- e) Ausencia de interurrencias infecciosas (urinarias, respiratorias, dermatológicas, gastrointestinales, y/o de cualquier otro foco).

4.2.2. Criterios de exclusión.

- a) Edad gestacional menor de 22 semanas o mayor de 36 semanas
- b) Gestación no viable (feto muerto o con malformaciones)
- c) Presencia de interurrencias infecciosas.
- d) Embarazo múltiple
- e) Historia clínica no disponible y/o con información requerida incompleta.

4.3. TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que se utilizó para la obtención de los datos fue la revisión de fuente secundaria (historia clínica materna) para lo cual se utilizó la ficha de recolección de datos que se muestra en el anexo 1.

Se gestionó la autorización del servicio de Alto Riesgo Obstétrico y Anatomía patológica del HNGAI. La recolección de información se realizó, de acuerdo al Cronograma de Actividades entre los meses de septiembre a diciembre del año 2013 y fue hecha por el investigador. Se identificó a las pacientes según los criterios de inclusión y se realizó la recolección de datos registrando datos sociodemográficos y epidemiológicos previa coordinación con el personal de la institución que pudo intervenir en el estudio. Se verificó en las historias clínicas los valores de la PCR en suero que se tomaban diariamente como parte del manejo de la rotura prematura de membranas según las Guías clínicas y de procedimientos para la Atención Obstétrica vigentes, consignándose el valor más alto.

4.4. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.4.1. PROCESAMIENTO DE DATOS

En el presente estudio, los textos fueron procesados en Microsoft Word y las tablas y gráficos en Microsoft Excel-2010. Se empleó el Software Windows Seven, y para el análisis estadístico de datos el programa SPS versión 22.

4.4.2. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico descriptivo y analítico se realizó con el apoyo del paquete SPSS versión 22. Para las variables cuantitativas: valor de PCR, edad gestacional y período de latencia se determinará medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Además, para el valor de PCR se determinó los percentiles 90mo, 75to, 50mo, 25to, 10mo, 5to y se construyó el histograma con curva de distribución normal correspondiente. Para demostrar la normalidad de la distribución de los valores de la PCR se utilizó la prueba de

Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas: corioamnionitis histológica, tratamiento antibiótico al ingreso y signos de corioamnionitis clínica al ingreso; se determinó frecuencias y porcentajes.

Para demostrar asociación entre la variable cuantitativa valor de PCR y la presencia de corioamnionitis histológica, se realizó la prueba estadística paramétrica de T de student para datos independientes. Se utilizó el análisis de regresión logística para evaluar la relación entre corioamnionitis y los valores de PCR. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Se calculó los índices diagnósticos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PCR para predecir corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

Se usó la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) o curva de operación característica del receptor para determinar el punto de corte óptimo de los valores de PCR por encima del cual se puede predecir riesgo de corioamnionitis histológica.

CAPITULO V

CARACTERIZACION DE LA INVESTIGACION

5.1. UTILIDAD DE RESULTADOS.

Los resultados del presente estudio pretenden ayudar en el diagnóstico predictivo del biomarcador PCR en la ruptura prematura de membranas pretérmino. Permitirá emplear la presente investigación como fuente de información y consulta para los profesionales y estudiantes de la carrera profesional de medicina humana y afines.

CAPITULO VI

AMBITO DE ESTUDIO

El presente trabajo se realizara en la ciudad de Lima, distrito La Victoria, en el Hospital Essalud Guillermo Almenara Irigoyen, el cual está ubicado en el la costa central del país, frente al Océano Pacífico, en las márgenes del Río Rímac, a 154 m.s.n.m., con la cordillera de los Andes hacia el Este. Con una superficie de 34,801kilómetros cuadrados, con una población de 6'931,587 habitantes.

CAPITULO VII

RECURSOS

Recursos Humanos:

- Autor
- Internos del servicio de Alto Riesgo HNGAI
- Servicio de ARO
- Servicio de Anatomía Patológica
- Asesor de tesis
- Director de tesis
- Pacientes

Recursos Materiales:

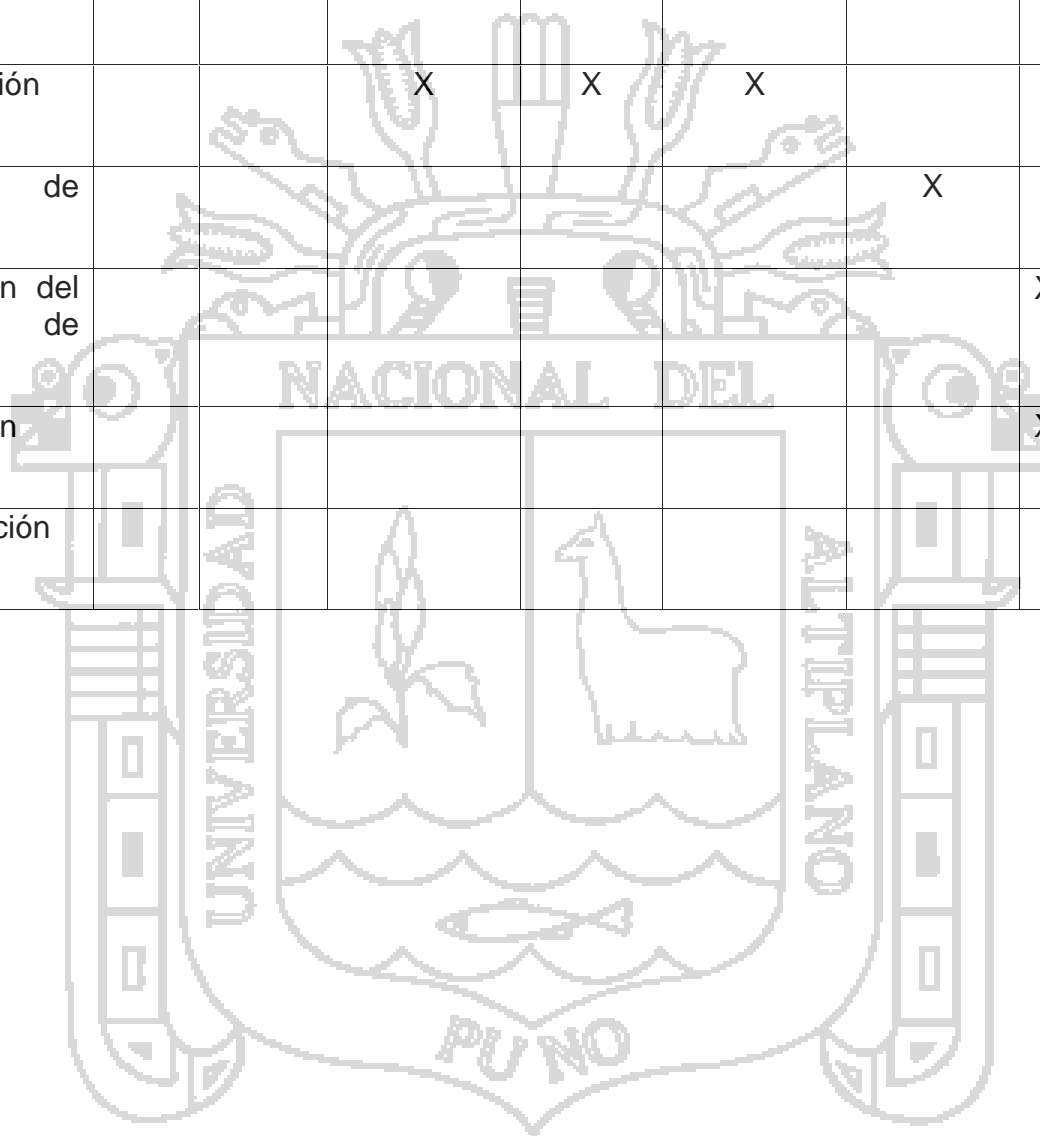
- Material de escritorio
- Material para el estudio anatomopatológico

Recursos Institucionales:

- Historias Clínicas
- Presupuesto: s/ 3000. 00

CAPITULO VIII
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Junio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Elaboración del proyecto	X						
Revisión por el jurado		X					
Recolección de datos			X	X	X		
Análisis de datos						X	
Redacción del borrador de tesis							X
Redacción final							X
Sustentación de Tesis							X



CAPITULO IX RESULTADOS Y DISCUSION

RESULTADOS

De un total de 326 gestantes con RPM que ingresaron al servicio de Alto Riesgo Obstetrico del HNGAI en el periodo de enero a noviembre 2013, 102 pacientes fueron con ruptura prematura de membranas pretermino (RPMP), hubo 81 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con una incidencia de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino de 39,5% (32/81).

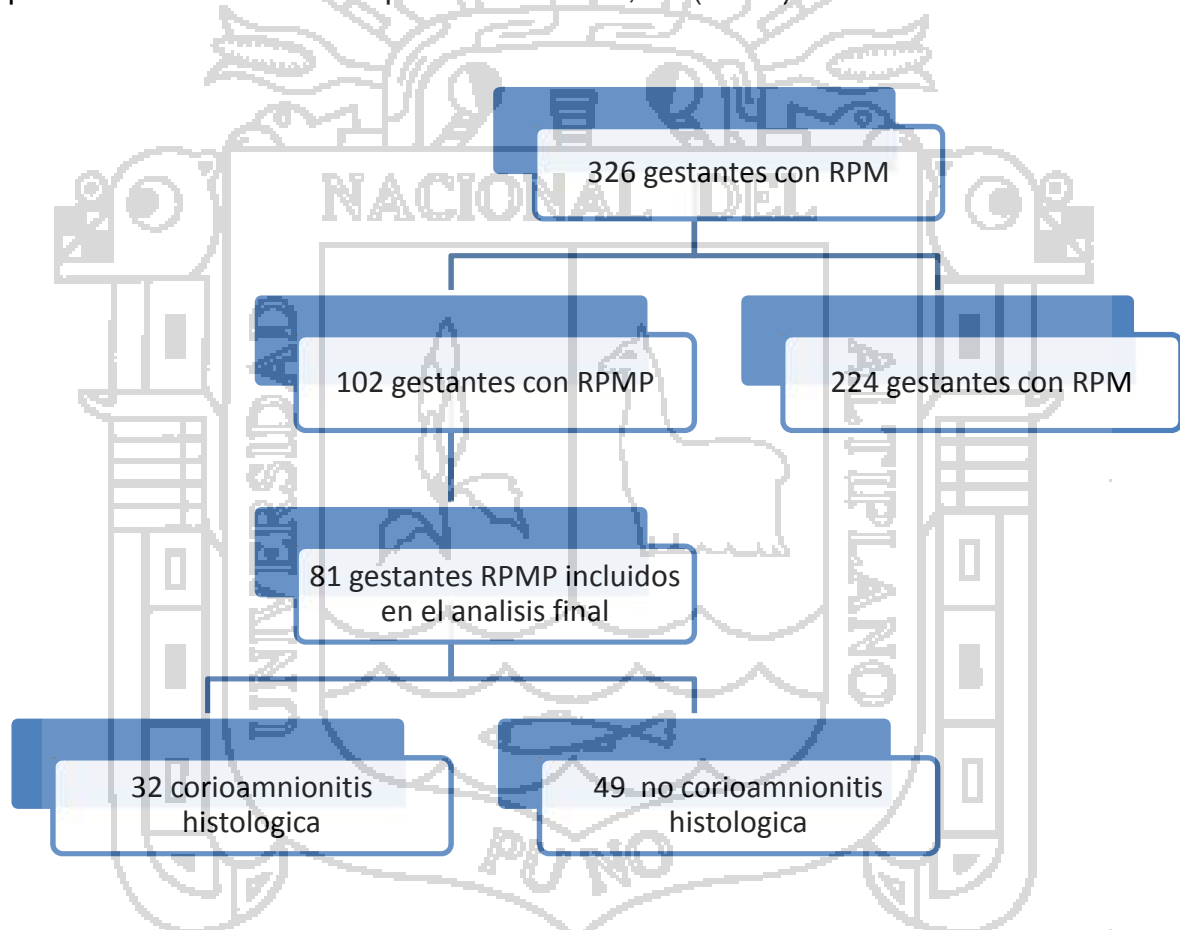


Figura 1. Algoritmo distribución de gestantes con diagnóstico de RPM. HNGAI, enero – noviembre 2013.

La edad del total de gestantes estudiadas varió entre los 18 – 38 años, con una media de 26,4 +/- 5,5 años siguió una distribución normal. No se observó diferencia estadística significativa ($p < 0,106$) entre la edad de gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino con corioamnionitis histológica (25,2 +/- 4,7 años) y aquellas sin corioamnionitis histológica (27,3 +/- 5,9 años). Ver figura 2.

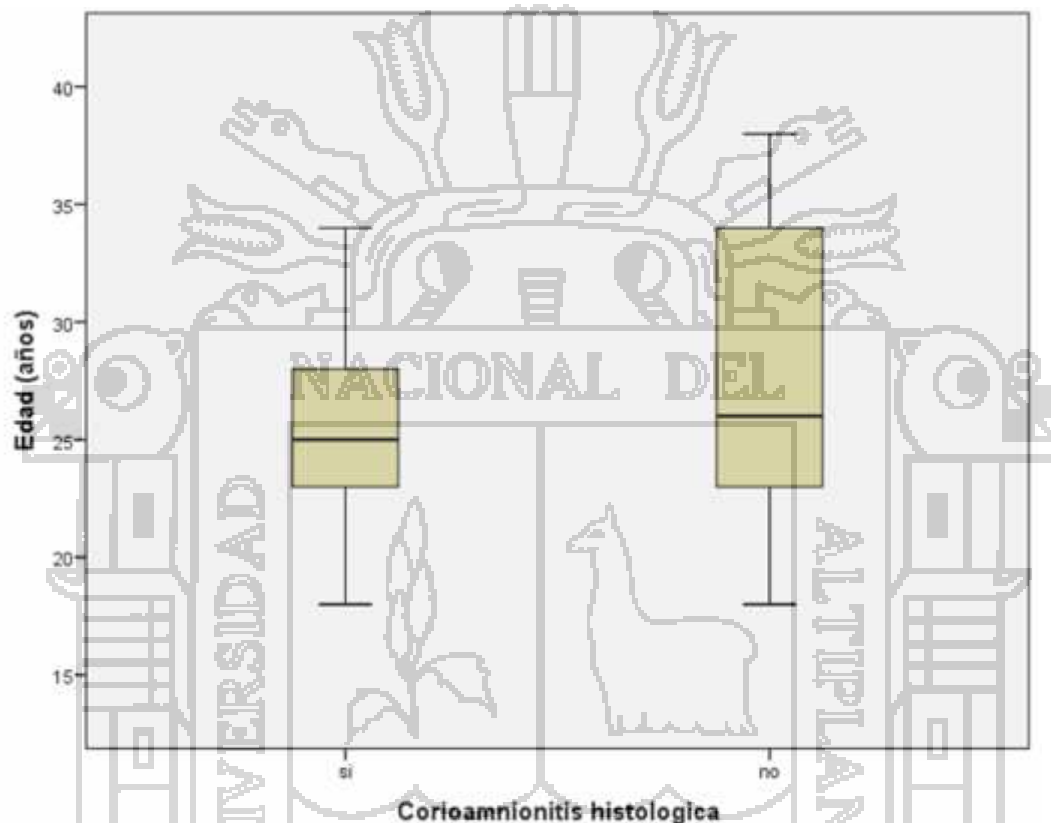


Figura 2. Gráfico de Cajas para la edad de gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino según presencia de corioamnionitis histológica. HNGAI, enero – noviembre 2013.

Las características de paridad de la población.

Tabla 1. Características de paridad en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino según presencia de corioamnionitis histológica. HNGAI, enero – noviembre 2013.

Paridad	Corioamnionitis histológica			
	Si		No	
	n	%	n	%
Nulípara	17	55,6	15	44,4
Primípara	6	60,0	4	40,0
Multipara	18	68,4	14	31,6
Gran multipara	4	66,7	3	33,3

La edad gestacional al momento de la rotura prematura de membranas pretérmino varió entre las 24 – 36 semanas, con una media de 31,4 +/- 3,4 semanas y siguió una distribución normal. Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la edad gestacional de pacientes con corioamnionitis histológica (27,9 +/- 2,3 semanas) y aquellas que sin corioamnionitis (33,6 +/- 1,8 semanas). Ver figura 3.

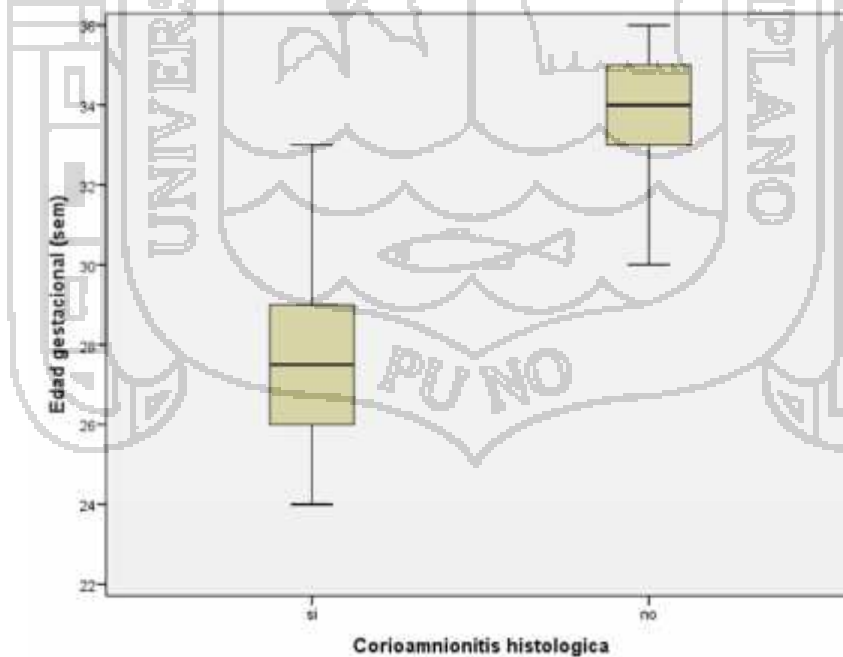


Figura 3. Gráfico de Cajas para la edad gestacional de pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino según presencia de

corioamnionitis histológica. HNGAI, enero – noviembre 2013.

El valor de la PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino varió entre 3.0 – 47 mg/l, con una media de 15.4 +/- 8.8mg/l, mediana 14.0, moda 13.0 y siguió una distribución normal (figura 4). Los percentiles 5to, 10mo, 25to, 50mo, 75to, 90mo fueron 4, 6, 9, 14, 18 y 30.8 mg/l; respectivamente. Se observó diferencia altamente significativa ($p < 0,001$) entre el valor de la PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino que desarrollaron corioamnionitis histológica (22,3 +/-8.8 mg/l) y aquellas que sin corioamnionitis histológica (10.9 +/- 5,1 mg/l).

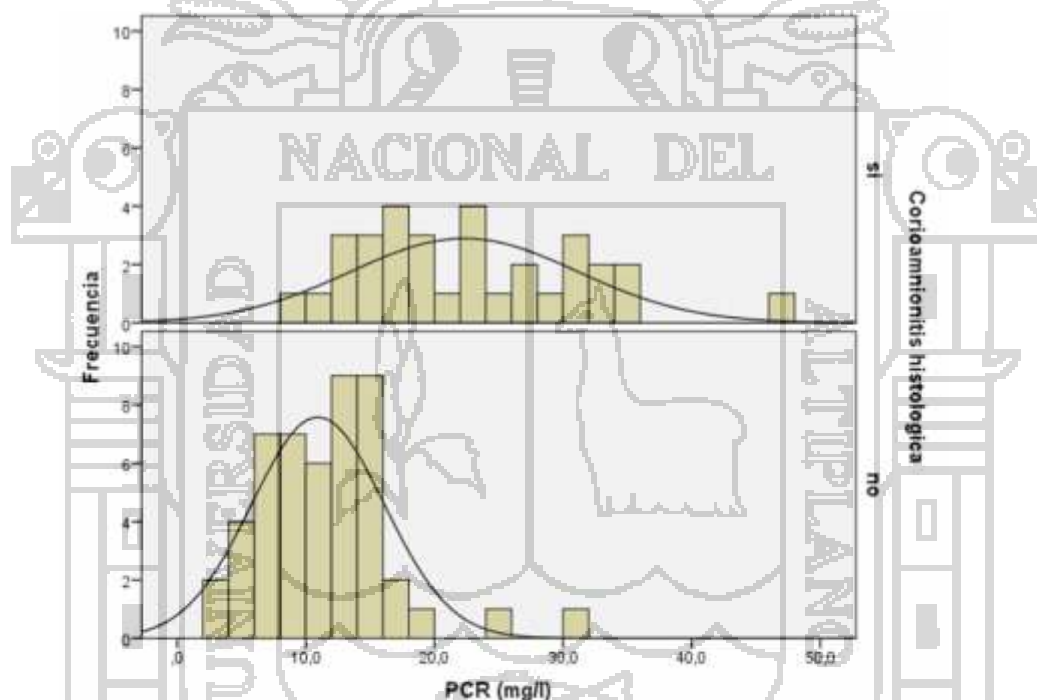


Figura 4. Histograma del valor de PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino con y sin corioamnionitis histológica. HNGAI, enero – noviembre 2013.

El área bajo la curva de 0,80 fue estadísticamente significativa ($p = 0.000$) (figura 5). Se estableció en 14.5 mg/l el valor de la proteína C reactiva que predice el desarrollo de corioamnionitis en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

El análisis de regresión logística demostró que el riesgo de corioamnionitis de una gestante con rotura prematura de membranas comparada con una gestante que tiene una unidad menos de valor de la PCR fue 1,1 ($p = 0.02$; IC 95%: 1,01 – 1,17).

Los índices diagnósticos de la proteína C reactiva para la predicción del riesgo de corioamnionitis se muestran en la tabla 2.

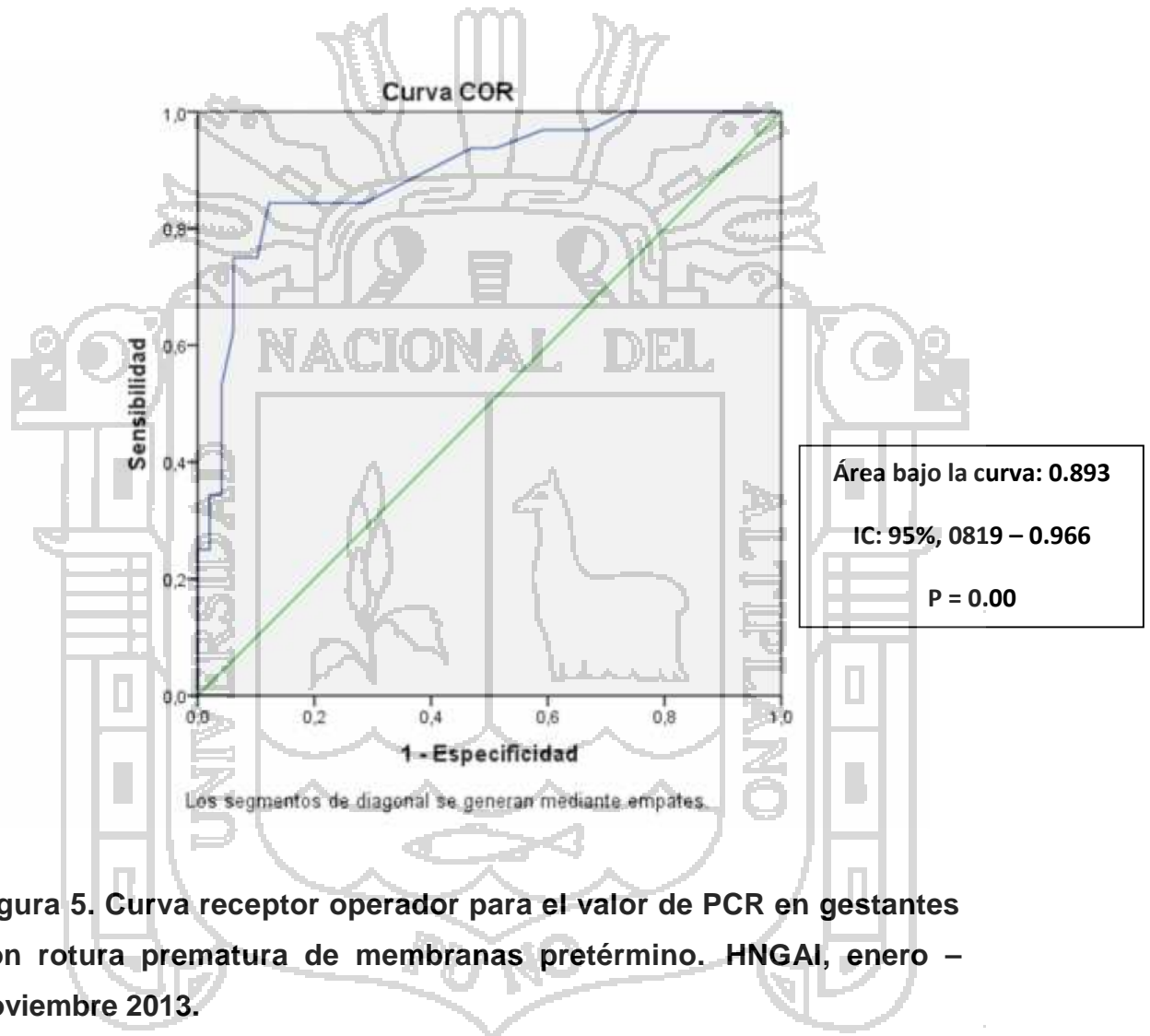


Figura 5. Curva receptor operador para el valor de PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. HNGAI, enero – noviembre 2013.

El período de latencia en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino varió entre 1 – 24 días, con una media de 11.4 +/- 7,3 días y siguió una distribución normal. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,238$) entre la edad gestacional de pacientes con corioamnionitis histológica (12.7 +/- 8.3 días) y aquellas que sin corioamnionitis (10.5 +/- 6.6 días). Ver figura 6.

Tabla 2. Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de la PCR para corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. HNGAI, enero – noviembre 2013.

Proteína C reactiva	Corioamnionitis
Sensibilidad (%)	74.4
Especificidad (%)	63.7
Valor predictivo positivo (%)	71.0
Valor predictivo negativo (%)	72.3

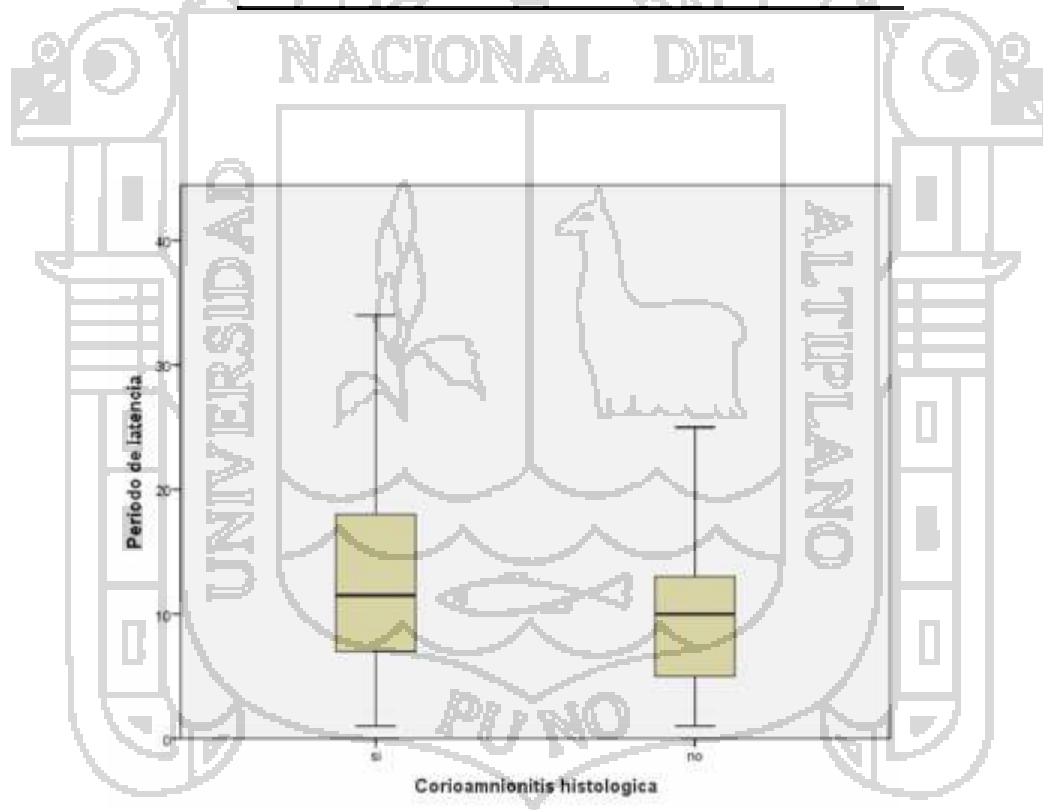


Figura 6. Gráfico de Cajas para el período de latencia según la presencia de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. HNGAI, enero – noviembre 2013.

La medición de la temperatura materna al inicio del parto vario entre 36,4°C a 38,9°C, con una media de 37,0°C +/- 0,6. Se observó diferencia altamente significativa ($p=0.0001$) del valor de temperatura en el grupo que desarrolló corioamnionitis histológica (37,7°C +/- 0,61) y aquellos que no (36,6°C +/- 0,14).

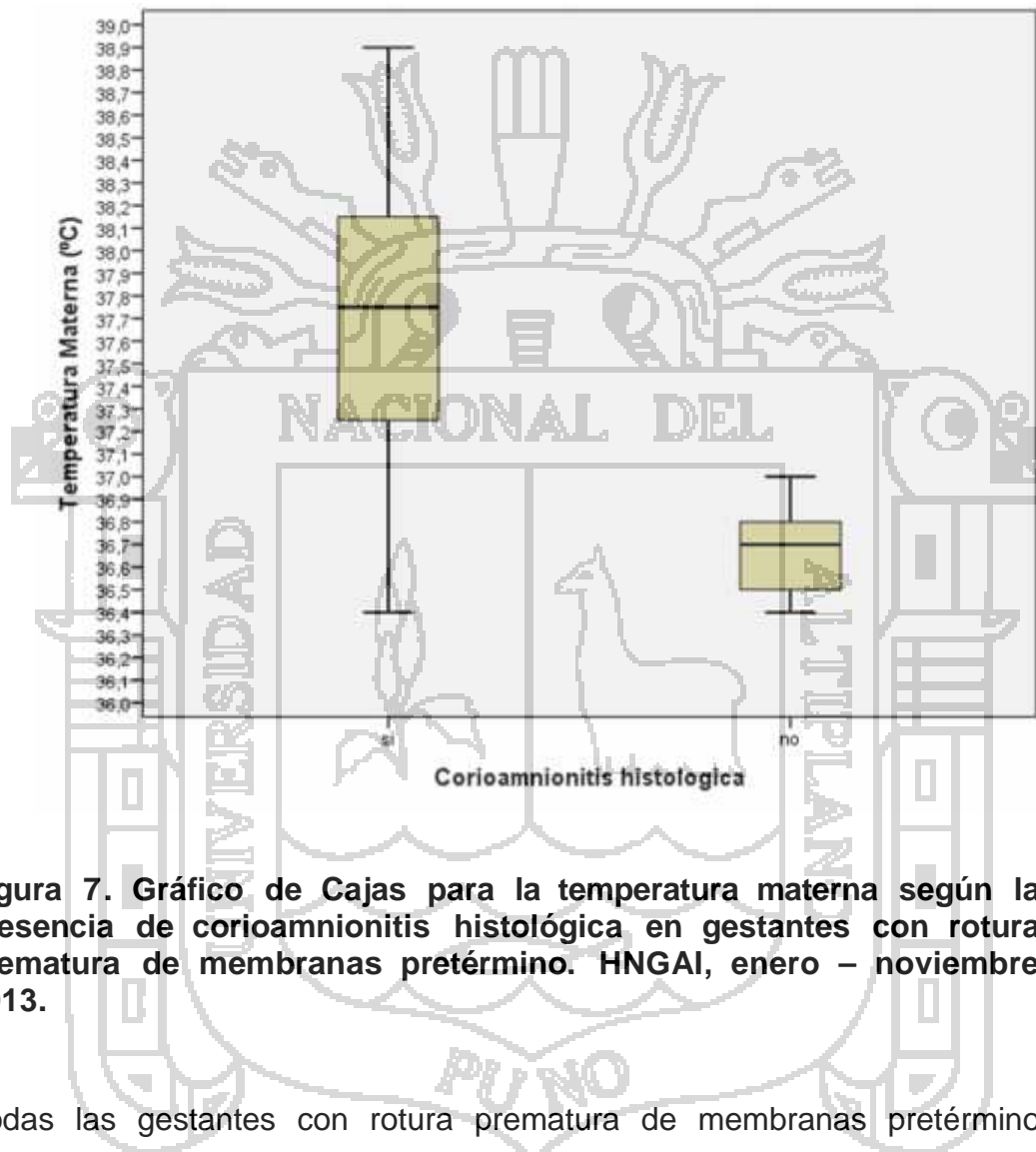


Figura 7. Gráfico de Cajas para la temperatura materna según la presencia de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. HNGAI, enero – noviembre 2013.

Todas las gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino por protocolo de hospital recibieron tratamiento antibiótico al momento de ingreso.

DISCUSION

El parto por RPM Pretermino en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es una de las patologías que demanda atención con mayor

frecuencia, dado que se presenta en un tercio de los partos prematuros que según estadísticas del propio hospital es alrededor del 6%⁵⁷.

La corioamnionitis es una infección común de las complicaciones del embarazo. Aunque puede ocurrir sin ruptura prematura de membranas en una presentación subclínica, se le observa más frecuentemente durante la RPM pretermino. Se le asocia sustancial morbi – mortalidad materna, neonata y fetal incluyendo sepsis neonatal, bronconeumonía, parto prematuro, lesiones neurológicas (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral), enfermedad crónica pulmonar e infección materna postparto⁵⁸. Estrategias de prevención incluyen a la antibiótico profilaxis.

Evaluar los beneficios de prolongar el embarazo para permitir la maduración pulmonar fetal en comparación con los riesgos de infección representa un reto importante para el gineco-obstetra. La detección temprana de la infección permitirá mejorar las condiciones del parto pretérmino; sin embargo, los parámetros de laboratorio comúnmente usados (velocidad de sedimentación globular, recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos o cultivo de secreción vaginal) no son predictores confiables de infección temprana. Los signos clínicos (fiebre y taquicardia materna) aparecen tardíamente⁶ y los marcadores de líquido amniótico, requieren amniocentesis, procedimiento que conlleva dificultades logísticas.

Para nuestro conocimiento, existen pocas investigaciones sobre el valor de la proteína C reactiva en mujeres con corioamnionitis y rotura prematura de membranas pretérmino, sin embargo se usa frecuentemente. La relación de la amniorrexis con la corioamnionitis ha sido señalada previamente, pero se ha basado en una comparación indirecta que relaciona la PCR con bacteriemia fetal y cultivo de líquido amniótico positivo⁵⁹ y posteriormente con corioamnionitis histológica. Para el presente estudio se eligió estudiar la corioamnionitis histológica porque está fuertemente relacionada con infección de la membrana corioamniótica y parto pretérmino¹. Además la corioamnionitis clínica es

más fácil de diagnosticar y su manejo se demora por las pruebas que se realizan.

La incidencia de corioamnionitis histológica encontrada en el presente estudio (39,5%) fue menor que el 41% reportado por Wiwanitkit⁴, el 61,4 encontrado por Moraes et al⁶⁰ y el 61,9% descrito por Hawrylyshyn et al¹⁸, pero mayor que el 20,9% y el 27,5% observado por Khashoggi et al⁴⁴ y Romem y Artal¹⁶. La presente investigación reveló una alta prevalencia de corioamnionitis entre la población de estudio, que resalta la necesidad de una prueba eficiente para la condición.

La media de la edad (26,4 +/- 5,5 años) de las gestantes en esta investigación fue similar a las edades promedio reportadas por otros autores^{63,62}, que varían entre 24 – 27 años.

A diferencia de Rouse et al⁶³ quienes reportaron que la corioamnionitis ocurre con mayor frecuencia en nulíparas, en esta serie se observó más frecuentemente en multíparas. Se confirmó la amplia variación del valor de la proteína C reactiva (3.0 – 47 mg/l) para el diagnóstico de corioamnionitis, concordando con lo descrito en investigaciones previas^{1,9,13,15,16,26,41}.

La utilidad de una prueba diagnóstica depende de numerosos factores: a) cuando se compara con otras pruebas; b) cuán fácil es combinarla con otras variables clínicas o de laboratorio, c) cuales son los riesgos de intervención en respuesta a una prueba falsa-positiva, en este caso, un parto pretérmino innecesario y d) cuales son los riesgos de no intervenir debido a una prueba falsa – negativa, en este caso, corioamnionitis. Por lo tanto, una determinación única de proteína C reactiva sería útil para predecir el riesgo de corioamnionitis. La curva receptor operador para el valor de PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino demostró que una gestante seleccionada aleatoriamente del grupo con rotura prematura de membranas pretérmino que desarrolló corioamnionitis, tendrá el 89 % de las veces un valor de proteína C reactiva mayor que una gestante elegida al azar del grupo sin corioamnionitis.

La sensibilidad de 74.4% observada en este estudio se mantuvo dentro del rango descrito por otros investigadores. Fue mayor al 50% reportado por Teichmann et al⁶⁴ y al 56% de Sereepapong et al¹⁷; pero menor al 71,5% de Mazor et al⁴³, al 75,5% de Steinborn et al⁴⁴, al 88,8% de Nowak et al⁵⁷ y al 94,1% de Ibarra Chavarria et al⁶⁵. Sin embargo; a diferencia de la mayoría de autores^{17,18,63-65} que reportaron tasas de falsos positivos de 10–30%, en esta casuística la tasa de falsos positivos casuística fue del 35.6%.

El tamaño de la muestra fue similar a lo descrito en otras series^{17,18,62-65}. Fisk et al⁶⁵ concluyeron que hubo una asociación significativa entre un nivel elevado de PCR y corioamnionitis histológica pero reconocieron que la utilidad de la PCR como prueba diagnóstica era limitada debido al solapamiento entre los casos infectados y no infectados, particularmente cuando generalmente se acepta como normales valores de PCR menores o iguales de 20 mg/l. Ellos propusieron usar umbrales de PCR mayores de 30, 35 and 40 mg/l para estimaciones únicas para mejorar la especificidad para predecir corioamnionitis en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. Dos estudios adicionales fundamentan el uso de la PCR como predictor de infección en la paciente obstétrica^{19,56}.

El punto de corte del valor de la proteína C reactiva que predice el desarrollo de corioamnionitis en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en este estudio fue 14,5 mg/l, el mismo que se encuentra dentro del rango de 5 – 40 mg/l reportado en otras investigaciones^{13,15,16,36,46-49}. En ese sentido, Nowak et al⁵⁶ usaron dos puntos de corte de los valores de proteína C reactiva (12 mg/l y 20 mg/l). las guías clínicas del HNGAI - 2010 da un punto de corte de 7mg/dl, rango de 7 a 20mg/dl. Esto confirma que aún no existe un acuerdo sobre el punto de corte del valor de la PCR por encima del cual se incrementa el riesgo de corioamnionitis en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino, por lo que se requiere estudios adicionales con poblaciones más grandes para establecer este valor. Sin embargo, su valor diagnóstico tiene que ser evaluado en el contexto de las situaciones clínicas

individuales conjuntamente con otros predictores clínicos, teniendo en cuenta los riesgos significativos de intervenir o no frente a un caso falso positivo o falso negativo, respectivamente. Aunque se ha demostrado la asociación entre un nivel elevado de la PCR y la presencia de corioamnionitis histológica, aceptar el uso de puntos de corte específicos de valores de PCR podría inducir a error. Sin embargo, la evidencia actual^{4,19} recomienda considerar puntos de corte de por lo menos 30 mg/l si se hace una sola medición de PCR; mientras que para determinaciones seriadas de PCR, los niveles < 20 mg/l, parecen predecir mejor la presencia de corioamnionitis. En todas las gestantes se realizó administración de antibióticos, esto debido a que existe consenso en que la utilización de antibióticos en el caso de rotura pretérmino de membranas disminuye el riesgo de sepsis neonatal y prolonga la gestación¹⁹



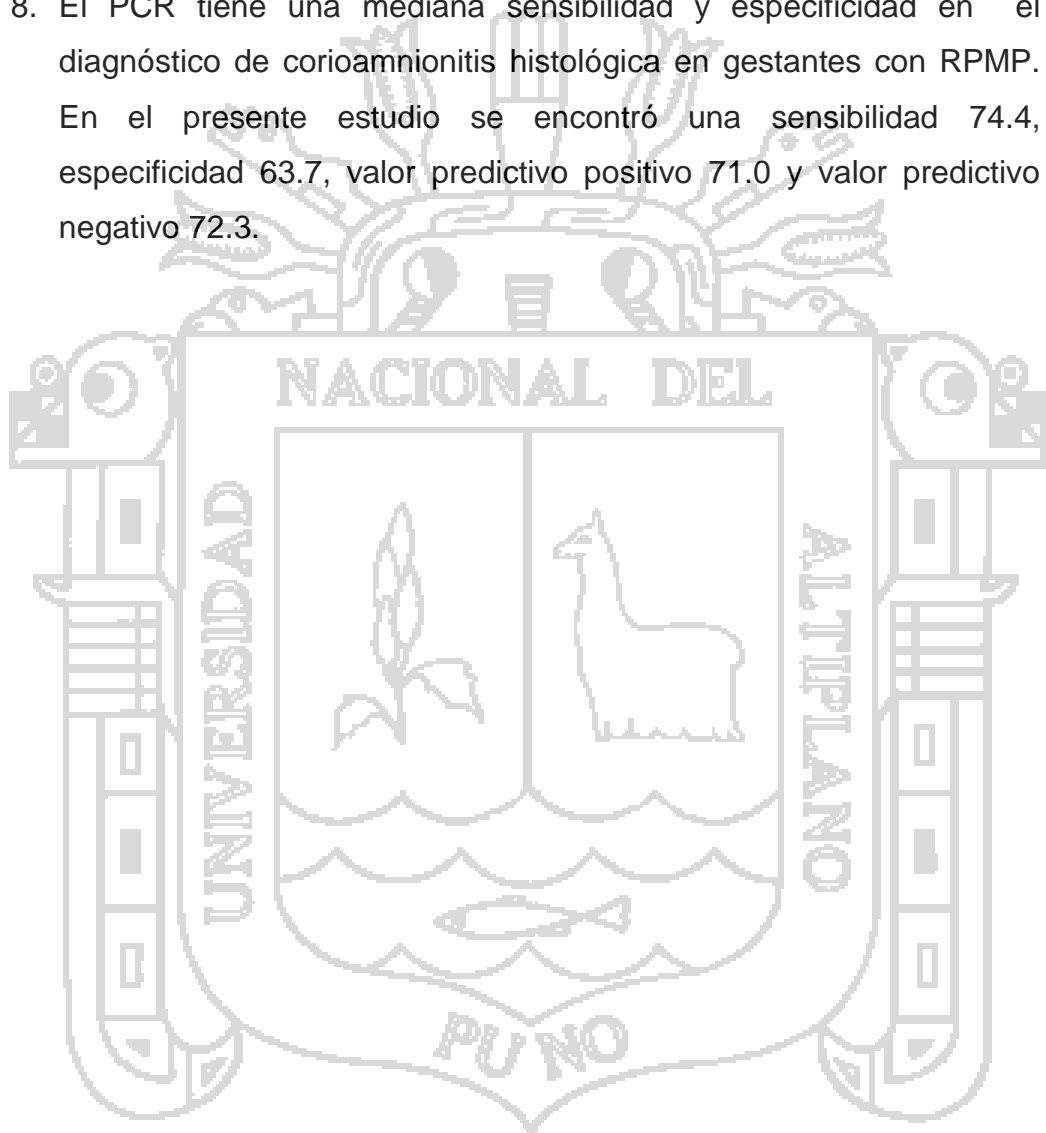
CAPITULO X

CONCLUSIONES

1. Muchos marcadores serológicos han sido investigados en el diagnóstico y manejo de RPMP. La no utilidad de la PCR ha estado bajo escrutinio en numerosos multiestudios y en dos revisiones sistemáticas concluyendo que su rol como predictor de corioamnionitis ni apoyado ni llevado a cabo. En nuestro estudio vimos que el valor de la proteína C reactiva fue un factor de riesgo independiente de corioamnionitis histológica, en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.
2. Pese a los recientes trabajos que refieren la escasa utilidad del PRC en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP). En nuestro estudio el valor de la proteína C reactiva fue un predictor importante de corioamnionitis histológica. Sin embargo se requiere más estudios, con mayores poblaciones, prospectivos, con repercusiones sobre neonatos donde la PCR se describe como el marcador infeccioso más preciso en la detección de infección neonatal de inicio temprano²⁵.
3. En gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino el riesgo de corioamnionitis histológica se incrementó conforme aumenta el valor de la proteína C reactiva.
4. Un valor de proteína C reactiva 14,5 mg/l se identificó como el punto de corte para predecir corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.
5. Nuestros hallazgos fueron consistentes en demostrar que una menor edad gestacional en promedio fue asociados positivamente con la presencia de corioamnionitis histológica.
6. La medición de los signos clínicos como la temperatura materna al inicio del parto encontró más diferencia estadísticamente significativa en predicción de corioamnionitis histológica en relación al PCR. Como menciona la guía clínica del Royal College of Obstetricians and Gyneacologists²² el estricto control, cada 4 a 6 horas de elementos clínicos como los elementos de mayor valor

diagnóstico. El monitoreo clínico es más importante en el diagnóstico.

7. No se puede recomendar el uso rutinario del PCR como predictor aislado de corioamnionitis en el tratamiento de RPMP. Sin embargo la lectura asociada además a la temperatura materna y recuento leucocitario es sugestivo de un rol complementario potencial.
8. El PCR tiene una mediana sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de corioamnionitis histológica en gestantes con RPMP. En el presente estudio se encontró una sensibilidad 74.4, especificidad 63.7, valor predictivo positivo 71.0 y valor predictivo negativo 72.3.



BIBLIOGRAFIA

1. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kivian N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972-8.
2. Armer TL, Duff P. Intraamniotic infection in patients with intact membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:589-93.
3. Gibbs R, Romero R, Hiller SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
4. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: An appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13: 179–81.
5. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach D. A case- control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972–8.
6. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539– 45.
7. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1317 –26.
8. Edwards KR. Chorioamnionitis and Labor. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005, 32:287– 296.
9. Horváth B, Grasselly M, Turay A, Hegedüs A. Histologic chorioamnionitis is associated with cerebral palsy. *Orv Hetil* 2006; 147(5): 211 – 6.
10. Richardson BS, Wakim E, da Silva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (5): 1357 – 65.
11. Miyazaki K, Furuhashi M, Matsuo K, Minami K, Yoshida K, Kuno N. Impact of subclinical chorioamnionitis on maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(2):191-7.
12. Osmanañoğlu MA, Unal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(1): 33-9.
13. Oboro VO, Adekanle BA, Apantaku BD, Onadipe OA. Pre-term pre-labour rupture of membranes: effect of chorioamnionitis on overall neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(8): 740-3.
14. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 809 –18.
15. Evans MI, Hajj SN, Devoe LD, Angerman NS, Moawad AH. C reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 648 – 52.

16. Romem Y, Artal R. C reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150: 546 – 50.
17. Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1:S360-6.
18. Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S. Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(3):240-6.
19. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007;114:796–801.
20. Van de Laar I, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Eur J Obstet Precisión de la determinación de la proteína C-reactiva en la predicción de la corioamnionitis y la infección neonatal en mujeres embarazadas con rotura prematura de membranas: una revisión sistemática *Gynecol Reprod Biol*. 2009 Dec; 147 (2) :124-9. Epub 2009 Oct 12.
21. Garibay Jorge. Proteína C reactiva como predictor de corioamnionitis histológica en rotura prematura de membranas pretermino: Instituto Nacional Materno Perinatal febrero – mayo 2009. Tesis de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de San Marcos. 2009.
22. Royal College of Obstetricians and Gyneacologists Guideline N° 44, noviembre 2006
23. ACOG Practic Ebulletin Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologists Number 80, Abril 2007
24. Erik J. Smith et al. C-Reactive Protein as a Predictor of Chorioamnionitis. *J Am Osteopath Assoc*.2012;112(10):660-664.
25. Thomas Popowski et al. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011,11:26.
26. Uptodate. Intraamniotic infection (chorioamnionitis). Junio 2013.
27. Scott Taylor C, Kimberly G, Calvin H. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001; 18: 397-413.
28. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93.
29. Callahan TL, Caughey AB, Heffner L. Blueprints in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2001.

30. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
31. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634.
32. Schuller DE, Hamaker RC, Gluckman JL. Mediastinal dissection. A multi-institutional assessment. *Arch Otolaryngol* 1981; 107:715.
33. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003.
34. Mulhair L, Carter J, Poston L, et al. Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSense method for detection of spontaneous rupture of membranes. *BJOG* 2009; 116:313.
35. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005; 22:317.
36. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634.
37. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:985.
38. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40:651.
39. Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J, et al. Placental alpha-microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:21.
40. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med* 2013; 41:233.
41. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007.
42. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD001058.
43. ACOG Committee Opinion No. 445: antibiotics for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1159.
44. Khashoggi TY Outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes. *Saudi Med J* 2004; 25 (12); 25: 1957-61.

45. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:54.e1.
46. Kunze M, Hart JE, Lynch AM, Gibbs RS. Intrapartum management of premature rupture of membranes: effect on cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1247.
47. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:438.
48. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007.
49. Gabbe NS. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 4th Ed. Elsevier Science. 2002.
50. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
51. Llorente MJ. Reactantes de fase aguda. Su utilidad clínica. *Rev Clin Esp* 1994;194: 34 – 37.
52. Galimany-Solé R. Interés de la valoración de la proteína C reactiva. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 453 – 55.
53. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–12.
54. Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:85-90.
55. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996;88:1034-40.
56. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G. [Intrauterine infections. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes]. *Ginekol Pol* 1998;69:615-22.
57. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:387.
58. HNGAI; Departamento de Epidemiología y Estadística-Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Estadísticas – 2006*.
59. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(3): 301-6.

60. Carroll SG, Papaioannou S, Davies ET, Nicolaides KH. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:290–6.
61. Moraes C, Cancela J, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rev chil pediatr* 2008; 79(1): 98-104.
62. Rouse DJ, Landon M, Leveno K, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration and relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 211- 16.
63. Teichmann AT, Arendt P, Speer CP. Premature rupture of the membranes and amniotic infections—the significance of laboratory tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 34: 217–22.
64. Ibarra Chavarria V, Sanhueza Smith P, Mota Gonzalez M, del Rey Pineda G, Karchmer S. C-reactive protein as early marker of chorioamnionitis in premature rupture of membranes. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57:203–208.
65. Fisk N, Fysh J, Child A, Gatenby P, Jeffery H, Bradfield A. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:1159–64.
66. Salafia CM, Weigl C, Silberman L: The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstetrics and gynecology* 1989, 73(3 Pt 1): 383-389.

ANEXOS
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Caso Nro :

Datos generales

Fecha :

Edad : años

Paridad:

1) Nulípara ()

2) Primípara ()

3) Multípara ()

4) Gran multípara ()

Corioamnionitis histológica : Sí () NO ()

Test de Amnisure : Positivo () Negativo ()

Ingreso : EMG () Consulta ex ()

VARIABLES EN ESTUDIO:

1) Valor de PCR (mg/l.) :

2) Edad gestacional (semanas) :

3) Período de latencia (días) :

4) Tratamiento antibiótico al ingreso:

1) Recibió () 2) No recibió ()

5) Signos de corioamnionitis clínica al ingreso:

1) Sí () 2) No ()

6) Signos de corioamnionitis clínica durante hospitalización:

I. Fiebre materna mayor o igual a 38 °C

II. Taquicardia materna (en reposo > a 90 latidos/min)

III. Taquicardia fetal (mayor de 160 latidos/min)

IV. Hipersensibilidad dolorosa uterina

V. Líquido amniótico mal oliente o fétido

VI. Líquido amniótico turbio o francamente purulento

VII. Ausencia de infección en otros órganos o sistemas

7) Factor asociado (ITU, Periodontitis, Bacteriuria asintomática, otro):