

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**MANEJO EXPECTANTE VS MANEJO ACTIVO DE LA ROTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS EN EMBARAZOS MAYORES DE 34 SEMANAS COMO FACTOR
ASOCIADO A LA DISMINUCIÓN DE COMPLICACIONES NEONATALES POR
PREMATUREZ EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE
QUITO ENTRE EL AÑO 2016 Y JULIO DEL 2019.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA**

AUTOR: AMANDA ANGÉLICA JÁCOME ESPINOZA¹

DIRECTOR ACADÉMICO:

DR. RAMIRO HIDALGO YÁNEZ²

DIRECTOR METODOLÓGICO:

DRA. MARÍA L. CARRASCO GUERRA

Quito- 2019

¹ Médico Postgradista de Ginecología y Obstetricia PUCE. E-mail: angeajes@hotmail.es

² Director de Tesis - Médico tratante del servicio de Ginecología y Obstetricia HCAM / Docente de la Facultad de Medicina PUCE

³ Tutora Metodológica – Médico Patóloga Clínica-Salubrista / Docente Facultad de Medicina PUCE.

APROBACIÓN DEL DIRECTOR

En mi responsabilidad de director académico, certifico que la Srta. Amanda Angélica Jácome Espinoza, ha desarrollado el trabajo de investigación titulado: **“Manejo expectante vs manejo activo de la rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 34 semanas como factor asociado a la disminución de complicaciones neonatales por prematurez en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre el año 2016 y julio del 2019”**, aplicando todas las disposiciones institucionales, metodológicas y técnicas que dirigen ésta actividad académica.

Atentamente.

Dr. Ramiro Hidalgo Yáñez

AUTORÍA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Yo, Amanda Angélica Jácome Espinoza, con documento de identificación 1600383135, egresada del posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, en relación con el Trabajo de titulación presentado para la obtención del título de especialista en Ginecología-Obstetricia, declaro que asumo la originalidad de dicho trabajo, entendida en el sentido de que no se ha utilizado fuentes sin citarlas debidamente.

Quito, 2 de Octubre de 2019.

DEDICATORIA

Para aquellas madres que soñaron con un parto diferente, cuyas vidas fueron marcadas por la enfermedad neonatal que más secuelas acarrea, la prematuridad.

Para mis colegas médicos que con dedicación trabajan cada día para alcanzar la excelencia en atención a sus pacientes y al mundo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que con dedicación, sacrificio y amor, me han acompañado en este maravilloso camino, que me ha transformado en la persona de bien que algún día soñé.

Al resto de mi familia por ser el soporte incondicional ante cualquier circunstancia.

A mis queridos profesores y amigos, mi Director de Tesis, Asesor Metodológico y tercer lector que con su exigencia, generosidad al compartir sus conocimientos y paciencia, cultivaron en mí, grandes cualidades profesionales, humanas y académicas, siendo una inspiración de progreso personal.

ÍNDICE DE CONTENIDO

VI

APROBACIÓN DEL DIRECTOR.....	II
AUTORIA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ÍNDICE DE CONTENIDO	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN	IX
2.1. ABSTRACT.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS:.....	XIII
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	5
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)	5
2.1.1. Definición:	5
2.1.3. Epidemiología:.....	6
2.1.4. Membranas corioamnióticas	7
2.1.5. Fisiopatología:.....	8
2.1.6. Etiología y Factores de Riesgo:	9
2.1.7. Diagnóstico:	14
2.2. COMPLICACIONES:	16
2.2.1. Complicaciones maternas	16
2.2.2. Complicaciones ovulares	19
2.2.3. Complicaciones neonatales	19
2.3. MANEJO:	21
2.3.1. Evaluación inicial:	21
2.3.2. Hospitalización	21
2.3.3. Indicaciones inmediatas para suspender el embarazo.....	22
2.3.4. Manejo de la RPM en el embarazo de término.....	22
2.3.5. Manejo en gestantes de 34.0 a 36.6 semanas.....	22
2.3.6. Manejo en embarazos < 24.0 semanas.....	25
2.4. ANTECEDENTES:	25
2.4.1. INDUCCIÓN DEL PARTO VS MANEJO EXPECTANTE EN EMBARAZOS MAYORES DE 34 SEMANAS.....	25
CAPÍTULO III.....	28

3.	JUSTIFICACIÓN	28
CAPITULO IV.....		32
4.	MARCO METODOLÓGICO.....	32
4.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
4.2.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	33
4.3.	OBJETIVOS	33
4.3.1.	Objetivo general.....	33
4.3.2.	Objetivos específicos:	33
4.4.	HIPÓTESIS.....	34
4.5.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:.....	34
4.6.	VARIABLES:.....	38
4.7.	POBLACIÓN.....	38
4.8.	MUESTRA	38
4.8.1.	Grupo de expuestos (manejo expectante)	38
4.8.2.	Grupo no expuesto (manejo activo).....	39
4.9.	TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO.....	40
4.10.	PROCEDIMIENTO.....	40
4.10.1.	Plan de Análisis.....	41
4.11.	ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y CONFLICTOS DE INTERES.	42
CAPÍTULO V		43
5.	RESULTADOS.....	43
CAPÍTULO VI.....		54
6.	DISCUSIÓN	54
CAPÍTULO VII		59
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	59
7.1.	CONCLUSIONES	59
7.2.	RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		61
1.-	Matriz de recolección de datos	75
2.-	Base de datos (captura parcial).....	76
3.-	Fotografías	76

ÍNDICE DE TABLAS

VIII

Tabla 1. Precisión Diagnóstica.....	16
Tabla 2. Características clínicas de las pacientes con rotura prematura de membranas.....	44
Tabla 3. Análisis de los resultados de biomarcadores inflamatorios y parámetros hematológicos en pacientes con rotura prematura de membranas.....	46
Tabla 4. Características clínicas de recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas.....	47
Tabla 5. Complicaciones en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas.....	49
Tabla 6. Relación de la edad gestacional y la presencia de complicaciones en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas.....	51
Tabla 7. Relación de la maduración pulmonar con corticoides y la presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos.....	52
Tabla 8. Análisis de riesgo de complicaciones maternas y neonatales en función del tratamiento aplicados a pacientes por rotura prematura de membrana.....	53

El manejo expectante de la rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 34 semanas es un tema controversial, porque se podría asociar con un incremento en el riesgo de sepsis neonatal, sin embargo se podría continuar con el embarazo en un intento por disminuir las complicaciones por prematurez, la falta de espacio en los servicios de neonatología y el costo socio económico que implica el prematuro. **Objetivo:** Evaluar el manejo expectante vs el manejo activo de la rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 34 semanas como factor asociado a la disminución de complicaciones neonatales por prematurez. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo, con 209 pacientes de 34 a 36,6 semanas de gestación con rotura prematura de membranas, atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito entre los años 2016 a julio 2019. Se realizó un análisis comparativo entre el manejo expectante vs. el manejo activo en embarazos pretérmino con rotura de membranas, el riesgo fue estimado mediante el cálculo de riesgo relativo (RR) y Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas, mediante SPSS 24.0 para Windows, y Microsoft Office Excel 2010, con valor de p menor de 0,05 como estadísticamente significativo e IC del 95%. **Resultados:** La rotura prematura de membranas entre las 34 y 36,6 semanas tuvo una prevalencia del 1,95% y se asoció a parto pretérmino en el 13.59%. De las 209 pacientes: 103 fueron de manejo expectante y 106 de manejo activo. El tiempo de latencia cuando la labor fue espontánea fue menor a 24 horas en el 55,4%. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a uso de corticoide, antibioticoterapia antenatal, peso, Apgar y sexo del recién nacido, la frecuencia de parto por cesárea fue del 25.2% (manejo expectante), frente 50.9% (manejo activo) con una $p < 0.05$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las variables: infección materna en manejo expectante tuvo un RR: 1.324 (IC95%: 0.972 – 1.885), mientras que, el manejo activo tuvo un RR: 0.683 (IC95%: 0.398 – 1.172); sepsis neonatal RR: 0.909 (IC95%: 0.608 – 1.359) en manejo expectante, y RR: 1.091 (IC95%: 0.773 – 1.540) en manejo activo; síndrome de distrés respiratorio RR: 0.993 (expectante) y RR: 1.01 (activo), y la hospitalización prolongada RR: 0.891 (IC95%: 0.649 – 1,222) para manejo expectante y RR: 1,121 (IC95%: 0.821 – 1,530) para manejo activo. El riesgo de mortalidad neonatal y enterocolitis necrotizante, es mayor en recién nacidos de madres bajo manejo activo, con RR: 2.013 (IC95%: 1.723 – 2.351) y RR: 1.321 (IC95%: 0.587 – 2.973) respectivamente. **Conclusiones:** Se evaluó el grado de complicaciones

neonatales en cada grupo de manejo y se estableció que no hay diferencias estadísticamenteX significativas entre ambos grupos, pero si se evidenció que tras el manejo activo hubo un aumento significativo de riesgo de mortalidad neonatal, enterocolitis necrotizante y frecuencia de cesáreas; así como un aumento aunque no significativo de síndrome de distrés respiratorio, siendo la principal causa de hospitalización prolongada en este grupo.

Palabras clave: rotura prematura de membranas, manejo expectante, manejo activo, complicaciones neonatales.

The expectant management of premature rupture of membranes in pregnancies older than 34 weeks is a controversial issue, because it could be associated with an increased risk of neonatal sepsis, however pregnancy could be continued in an attempt to reduce complications due to prematurity, the lack of space in neonatology services and the socio-economic cost of prematurity. **Objective:** To evaluate expectant management vs active management of premature rupture of membranes in pregnancies older than 34 weeks as a factor associated with decreased on neonatal complications due to prematurity. **Methodology:** Retrospective cohort study, with 209 patients from 34 to 36.6 weeks of gestation with premature rupture of membranes, treated at the Carlos Andrade Marín Hospital in Quito between the years 2016 to July 2019. A comparative analysis was conducted between expectant management vs. active management in preterm pregnancies with rupture of membranes, the risk was estimated through of calculate of relative risk (RR) and Chi square for comparison of qualitative variables, using SPSS 24.0 for Windows, and Microsoft Office Excel 2010, with a lower p-value 0.05 as statistically significant and 95% CI. **Results:** Premature rupture of membranes between 34 and 36.6 weeks had a prevalence of 1.95% and was associated with preterm delivery in 13.59%. Of the 209 patients: 103 were expectant management and 106 were active management. The latency time in spontaneous labor was less than 24 hours in 55.4%. The groups were homogeneous in terms of corticosteroid use, antenatal antibiotic therapy, weight, Apgar and sex of the newborn, the frequency of cesarean delivery was 25.2% (expectant management), versus 50.9% (active management) with a $p < 0.05$. No statistical differences were found in the variables: maternal infection in expectant management RR: 1,324 (95% CI: 0.972 - 1.885), while active management RR: 0.683 (95% CI: 0.398 - 1.172); neonatal sepsis RR: 0.909 (95% CI: 0.608 - 1,359) in expectant management, and RR: 1,091 (95% CI: 0.773 - 1,540) in active management; respiratory distress syndrome RR: 0.993 (expectant) and RR: 1.01 (active), and prolonged hospitalization RR: 0.891 (95% CI: 0.649 - 1.222) for expectant management and RR: 1.111 (95% CI: 0.821 - 1.530) for management active. The risk of neonatal mortality and necrotizing enterocolitis is higher in newborns of mothers under active management, with RR: 2,013 (95% CI: 1,723 - 2,351) and RR: 1,321 (95% CI: 0.587 - 2,973) respectively. **Conclusions:** The degree of neonatal

complications in each management group was evaluated and it was established that there are^{XII} no statistically significant differences between both groups, but it was evidenced that after active management there was a significant increase in the risk of neonatal mortality, necrotizing enterocolitis and frequency of caesarean sections; as well as a but not significant increase in respiratory distress syndrome, being the main cause of prolonged hospitalization in this group.

Keywords: premature rupture of membranes, expectant management, active management, neonatal complications.

LISTA DE ABREVIATURAS:

XIII

RPM	Rotura Prematura De Membranas
LA	Líquido amniótico
PAMG-1	Test α -microglobulina - 1 placentaria
IGFBP-1	Factor de crecimiento insulino similar ligado a proteínas
FCF	Frecuencia Cardíaca Fetal
LPM	Latidos por Minuto
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
WHO	World Health Organization
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
FASGO	Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia
MSP	Ministerio de Salud Pública
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
IL	Interleuquina
FNT – α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
CNGOF	Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia
NF-kB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
Fox03 y Fox04	Factores de transcripción genética

1. INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas es la pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas que se produce a partir de las 20 semanas de gestación hasta antes del inicio del trabajo de parto (Vergara, 2009), se presenta con una frecuencia de 2 a 3% antes de las 37 semanas (Schmitz et al., 2019) y está asociado con el 30 al 49% de los embarazos pretérmino (Mercer, 2005).

El periodo de latencia que se refiere al tiempo transcurrido desde que se produce la rotura de membranas hasta que se da el parto; y la edad gestacional determinará el pronóstico, tratamiento ideal y la forma de finalizar el embarazo (Vergara, 2009).

Es posible que la rotura de membranas en embarazos pretérmino sea originada a partir de la activación de mecanismos de apoptosis, fuerzas mecánicas o por acción de enzimas catabólicas como la collagenasa vinculados a respuestas tanto inflamatorias como infecciosas.

La respuesta inflamatoria causada por una infección materna ya sea sistémica o localizada tiene como posible componente, la activación de citocinas como interleucina 1β y el $TNF-\alpha$ (Chan, Lee, Baqui, Tan, y Black, 2015). Las citoquinas, también denominadas interleuquinas (IL), son mediadores solubles, que permiten las interacciones entre las células del sistema inmune (Oppenheim y Ruscetti, 2002). Su función es estimular la síntesis de prostaglandinas y la producción de metaloproteinasas de la matriz extracelular e IL-8, lo que provoca debilidad de las membranas corioamnióticas y el ablandamiento del cuello del útero (Bryant-Greenwood, Kern, Yamamoto, Sadowsky, y Novy, 2007), también promueven la apoptosis de amniocitos y activación de la cascada del complemento que conduce a daño endotelial con aumento de la permeabilidad, alteración de la perfusión feto placentaria y contracciones miométriales que conducen a la rotura de membranas (Hasbun y Hasbun, 2000).

Es posible que exista una respuesta inflamatoria estéril, que se estimule la producción de² receptores de citocinas idénticos a los que se generarían secundarios a una infección, pero seguramente siguen procesos distintos (Bryant-Greenwood et al., 2007). En un estudio de Romero et al. (2014) encontraron que la inflamación intraamniótica estéril ocurría en el 29% de las pacientes con rotura prematura de membranas y fue más común mientras más temprano es el embarazo.

La infección intraamniótica es la principal causa del parto pretérmino, uno de los principales problemas en obstetricia (Hasbun y Hasbun, 2000). La infección intraamniótica demostrada por estudio de líquido amniótico tras amniocentesis demuestran que la invasión microbiana a la cavidad amniótica está presente en el 10 al 15% (Rincón, Magdaleno, Sancha, Omeñaca, y González, 2010), otros autores dicen que en un 20% (Saji et al, 2000) de las paciente con parto pretérmino y membranas integra, llegando hasta el 25% cuando se desencadena el trabajo de parto (Muglia y Kats, 2010) y en el 30 al 50% de las paciente con parto pretérmino y rotura prematura de membranas (Rincón et al, 2010) (Muglia y Kats, 2010).

Para la identificación de infección tanto materna como neonatal secundaria a rotura de membranas se puede optar por la cuantificación de los niveles de interleucina 6. Los valores referenciales en sangre materna oscilan entre 0.2 a 7.8 pg/ml (Thompson, Huffman, Kraus y Krause, 2012). En el neonato ésta citocina es un buen predictor de sepsis temprana con el punto de corte de 40pg/ml con un valor predictivo positivo de 100% cuando se lo usa en combinación con otro marcador como el PCR siempre y cuando este sea positivo (Chinedu et al., 2019); otros marcadores como leucocitos, neutrófilos, procalcitonina también son usados como criterio diagnóstico, los rangos referenciales pueden variar de acuerdo al laboratorio que realice el análisis.

Las complicaciones secundarias a esta patología incrementan el riesgo de morbilidad tanto a la madre como al neonato, entre las más importantes se encuentran: infección intra-amniótica, desprendimiento placentario prematuro, prolapso de cordón, sepsis materna, dificultad respiratoria neonatal, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, afectación del desarrollo neurológico, etc (Romero, Álvarez y Ramos, 2010).

El manejo de la rotura de membranas pretérmino varía de acuerdo a la edad gestacional,³ es un tema controversial en embarazos de 34 a 36,6 semanas, cuando el feto es considerado relativamente maduro, sin que esté exento de complicaciones propias de la prematuridad, por lo que los beneficios en el feto al continuar la gestación luego de la RPM (Rotura Prematura de Membranas) pueden ser considerables. El manejo expectante óptimo pretende maximizar los beneficios de la madurez pulmonar fetal tras la administración de corticoides, permitir el aumento de peso fetal al continuar el tiempo de espera, y evitar potenciales daños en el binomio madre – hijo.

Los tratamientos con corticoides y antibioticoterapia son parte del manejo expectante de la rotura pretérmino de membranas, que incluye observación de la madre mientras se aguarda el inicio de la labor de parto de manera espontánea en ausencia de complicaciones que incrementan la necesidad de parto pretérmino inmediato, con el objetivo primordial de llegar lo más cerca del término. El reconocimiento de las complicaciones maternas y fetales es imperativo en cuanto a la posibilidad de manejarlas adecuadamente durante el manejo expectante.

El riesgo potencial de prematuridad iatrogénica asociado a la terminación de embarazo de forma temprana y planificada en embarazos con RPM, es significativo. Incluye complicaciones propias de la prematuridad principalmente dificultad respiratoria, déficit del desarrollo neurológico, dificultad en la alimentación y termorregulación, y una hospitalización neonatal prolongada que dependerán de la edad gestacional a la que se produzca el parto.

El estudio de Lewis 1996 concluye que las complicaciones de la prematuridad se reducen significativamente cuando el parto se produce luego de las 34 semanas comparadas con los que nacen antes de las 34 semanas, sin embargo se considera que los recién nacidos prematuros de 34 a 37 semanas aún se encuentran fisiológicamente inmaduros por lo que su morbilidad se incrementa significativamente comparados con los que nacen a término (Engle, Tomashek y Wallman 2007) (Engle y Kominiarek, 2008).

Por lo tanto, la evaluación de los resultados perinatales en el estudio de pacientes con⁴ rotura de membranas de la semana 34 a 36,6 semanas manejadas de forma expectante podría ser una alternativa en la disminución de las complicaciones neonatales relacionadas con la prematurez en comparación con el manejo activo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)

2.1.1. Definición:

La rotura prematura de membranas (RPM) se trata de la pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas que se produce espontáneamente en la gestación a partir de las 20 semanas hasta antes del inicio del trabajo de parto (Vergara, 2009). Puede darse en cualquier momento de la gestación, en caso de producirse antes de las 37 semanas se la conoce como rotura prematura de membranas pretérmino (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

La clasificación se realiza de acuerdo a la edad gestacional a la que se produjo la rotura de membranas (Vigil, Savransky, Wuff, Delgado y Nunez 2011):

- RPM cerca del término, incluyen gestantes en las que la rotura de membranas se produjo entre las 34 y 37 semanas.
- RPM lejos del término, incluyen gestantes en las que la rotura de membranas se produjo entre las 24 y 34 semanas.
- RPPM pre-viable, incluyen gestantes en las que la rotura de membranas se produjo antes de las 24 semanas o antes del límite de viabilidad.

El tiempo transcurrido desde que se produce la rotura de membranas hasta que se da la expulsión del producto de la concepción se lo conoce como periodo de latencia, en conjunto con la edad gestacional determinará el pronóstico, tratamiento ideal y la decisión de finalizar el embarazo (Vergara, 2009). Cuando ha pasado un tiempo mayor de 24 horas tras la rotura, se lo designa como periodo de latencia prolongado (Ministerio de Salud Pública, 2015).

La literatura nos ha enseñado que: el tiempo de latencia en embarazos prematuros con una⁶ edad gestacional media de 35 semanas es en promedio de 2 días (Sae-Lin y Wanitpongpan, 2018) y para embarazos menores de 32 semanas, el parto espontáneo se dará en la primera semana tras la rotura pretérmino de membranas en el 50% de las pacientes, este tiempo dependerá de la edad gestacional: aproximadamente 9 días para las 24 a 28 semanas (Peaceman et al., 2015) y de 2 a 4 días luego de las 29 semanas; por lo tanto, a menor edad gestacional mayor será el tiempo de latencia, posiblemente relacionado con el restablecimiento de líquido amniótico que favorece el tiempo de espera (Gutiérrez, 2018).

2.1.3. Epidemiología:

Forma parte del 8% en embarazos a término y del 3% de complicaciones de las gestaciones pretérmino (Mercer, 2005), las cifras según edad gestacional se encuentran en: aproximadamente el 0.5% de los embarazos menores de 27 semanas, el 1% de los embarazos de 27 a 34 semanas y el 1% de los embarazos de 34 a 37 semanas (Van der Heyden, 2014) y está asociado con el 30 al 49% de los partos pretérmino (Mercer, 2005).

La prematuridad constituye la causa más frecuente e importante de morbilidad perinatal, con una prevalencia del 12% en los Estados Unidos de Norteamérica (Hamilton, Martin, Ventura, Sutton, y Menacker, 2005) y de 5,1% para Ecuador (World Health Organization, 2012); aunque se estima una prevalencia mayor debido al sub registro de datos. La principal causa del parto pretérmino es la infección intraamniótica (Hasbun y Hasbun, 2000).

En gestantes con membranas íntegras y riesgo de parto pretérmino la infección intraamniótica demostrada por estudio de líquido amniótico tras amniocentesis, demuestran que la invasión microbiana a la cavidad amniótica está presente en el 10 al 15% (Rincón et al., 2010). Por otra parte, otros autores indican que se presenta en un 20% de éstas pacientes (Saji et al, 2000), llegando hasta el 25% cuando se desencadena el trabajo de parto (Muglia y Kats, 2010).

En pacientes con parto pretérmino y rotura prematura de membranas la invasión⁷ microbiana puede estar presente en el 30 al 50% de las paciente (Rincón et al, 2010) (Muglia y Kats, 2010), otro estudio realizado por Romero et al. (2014) determino mediante cultivo y PCR de líquido amniótico, que la presencia de microorganismos era del 40%, con una respuesta inflamatoria estéril del 29%.

En el Ecuador, existen varios estudios que se realizaron mediante la modalidad de tesis de posgrado, entre los cuales se exponen los siguientes:

En la ciudad de Guayaquil en la Maternidad Mariana de Jesús se determinó una prevalencia de RPM del 10%, en el 12% de éstos se identificó infección intraamniótica (Burgos, 2013). En Cuenca, se realizó un estudio de prevalencia en el Hospital Vicente Corral Moscoso en el que se identificó que el 15,7% de embarazos presentaron RPM (Ordoñez, Fajardo y Cuenca, 2015).

En Quito un estudio de prevalencia realizado en la Maternidad Isidro Ayora en los años 2015 a 2017, encontraron que la prevalencia de Rotura Prematura de Membranas fue del 5,03% (511 casos) de los 19390 partos y de éstos, el 26,8% (137 pacientes) correspondieron a partos prematuros (Altamirano y Tapia, 2018).

2.1.4. Membranas corioamnióticas

Anatómicamente las membranas fetales están conformadas por 2 estructuras avasculares y viscoelásticas: el amnios y el corion. El amnios y el corion delimitan la cavidad amniótica, antes de las 12 semanas estas estructuras permanecen separadas, luego de este periodo: de 12 a 15 semanas de gestación entran en íntimo contacto entre ellas (Benirschke, Burton y Baergen, 2012), a través de una red fibrosa delgada, que da la posibilidad de separarlas mecánicamente (Tchirikov et al., 2018). Son morfológicamente distintas y están propensas a defectos cada una de ellas.

El amnios se compone de 5 capas: (1) la capa más interna (cerca al feto) es la de epitelio cúbico simple, secreta glicoproteínas, fibronectina y colágeno tipo III y IV (Tchirikov et al,

2018); este epitelio se asienta sobre (2) la membrana basal que contiene laminina,³ nitrógeno, colágeno tipo I, III, V y VI, y fibronectina (usada usualmente para predicción de parto pretérmino), (3) la capa compacta, compuesta de colágeno tipo I, III, V y VI, constituye la principal estructura fibrosa que da la integridad a las membranas, luego (4) una capa fibroblástica conformada por tejido conectivo laxo y macrófagos, y finalmente (5) una capa esponjosa compuesta de proteoglicanos, glicoproteínas y colágeno tipo III (Malak y Bell, 1994) (Pasquier y Doret, 2008).

El corion es una estructura más gruesa que el amnios pero con menos fuerza de tensión, se compone de 3 capas: (1) capa reticular compuesta de colágeno tipo I, III, IV, V, VI, células fusiformes y proteoglicanos, está en contacto con la capa esponjosa del amnios; le sigue (2) la membrana basal formada por fibronectina, colágeno tipo IV y laminina; finalmente (3) la capa trofoblástica contiene células con polaridad directa hacia la decidua (Tchirikov et al, 2018) (Pasquier y Doret, 2008).

2.1.5. Fisiopatología:

Debido a que no se conocen completamente los mecanismos fisiopatológicos, se ha hipotetizado que la rotura de membranas corioamnióticas depende de la interacción y secuencia de varios eventos.

- a)** Alteración histoestructural: en un estudio realizado por Malak y Bell (1994) determinaron que en los sitios de rotura de las membranas fetales la capa compacta y la capa trofoblástica eran finas, la decidua delgada o ausente y el tejido conectivo edematoso y con disrupciones. En zonas débiles principalmente las que se encuentran sobre el orificio cervical incrementan los niveles de metaloproteinasa 9, se activan factores y vías de transcripción como NF-kB, Fox03 y Fox04 los cuales regulan la expresión de genes implicados en la remodelación de la matriz extracelular, inflamación y apoptosis (Strauss, 2012). El debilitamiento de las membranas por pérdida de la resistencia, fuerza y elasticidad, conducen a una secuencia de: desprendimiento amniocorial, rotura coriodecidual, herniación del amnios, su distensión y rotura (Arikat et al., 2006).

- b) El aumento de la presión intrauterina secundaria a mecanismos de contractilidad o⁹ hiperdistensión, sumado al debilitamiento de las membranas causarían la rotura de las mismas (Lugones y Ramírez, 2010).
- c) Es probable que la insuficiencia cervical, cambios cervicales y del segmento uterino inferior faciliten la rotura de membranas pretérmino (Strauss, 2012).

La actividad de enzimas proteolíticas, colagenasas y elastasas disminuye la resistencia de la membrana al aumentar la degradación del colágeno. Las metaloproteasas de matriz (MMP) pueden ser activadas o no ser inhibidas por una variedad de eventos patológicos (infección bacteriana, inflamación, dinámica uterina, sangrado) que pueden iniciar una cascada de cambios bioquímicos (Kumar et al., 2016), como producción de citocinas proinflamatorias, liberación de prostaglandinas (estimulan las contracciones uterinas), metaloproteasas (suavizan el cuello uterino) y otras sustancias bioactivas a nivel de las membranas, provocando su rotura (Goldenberg, Hauth y Andrews, 2000). Las acciones traumáticas directas sobre la membrana amnio-corial ya sean de origen externo como una amnioscopia o internos ante la fricción del polo fetal; pueden ocasionar adherencias amniocoriales como defectos en la cicatrización postprocedimiento. Aunque la etiología desencadenante sea diversa es probable que todos los procesos interactúen entre sí, llegando a una vía común que es la rotura de las membranas (Lugones y Ramírez, 2010).

Se encuentra muy bien sustentado que la infección focal e inflamación participan en la patogénesis de la RPM (ACOG, 2007), sin embargo también hay que tener en cuenta el perfil de expresión de genes asociados a la senescencia (expresión negativa de la ciclina quinasa CDK2 y las ciclinas CCNA2, CCNB1 y CCNE1) en pacientes sin corioamnionitis clínica o histológica (Gomez et al, 2017).

2.1.6. Etiología y Factores de Riesgo:

La mayoría de veces no se identifica una causa específica que inicia el proceso de RPM, se dice que es consecuencia de múltiples factores predisponentes que solos o en conjunto aumentan la incidencia de rotura de membranas, entre ellos tenemos:

A. Enfermedades del tejido conectivo, como el Lupus eritematoso sistémico, el¹⁰ síndrome de Ehlers Danlos (Vallejo, 2013), la distrofia indiferenciada de tejido conectivo; provocarían una modificación histoarquitectónica, mayor expresión de metaloproteasa 9 en amniocitos, desorganización del tejido conectivo y debilitamiento de las membranas corioamnióticas por ende se ha visto un incremento en la incidencia de RPM, en estos pacientes (Cunningham et al., 2015) (Saryeva, Peretyatko, Vakhromeev, y Pareishvili, 2019).

B. Deficiencias nutricionales:

- **Deficiencia de hierro y anemia.**- La Organización mundial de la salud la define como la hemoglobina $< 11\text{g/dl}$. Con una prevalencia del 53,8% según un estudio de Villacís (2017) realizado en Quito. Incrementa la síntesis de hormona liberadora de corticotropina secundario al estrés materno y fetal inducido por la deficiencia de hierro (Vallejo, 2013). Las bajas concentraciones de hierro puede generar estrés oxidativo de los eritrocitos y alteraciones en la perfusión feto-placentaria (López & Ordoñez, 2006).
- **Deficiencia de ácido ascórbico.**- En un meta-análisis realizado por Rumbold, Ota, Nagata, Shahrook y Crowther (2015) concluyeron que la suplementación de vitamina C sola se reducían los casos de rotura de membranas, pero al analizar los estudios en los que se administraba en combinación con vitamina E el riesgo de rotura de membranas se incrementaba.
- **Déficit de cobre.**- Ya que está implicado en mecanismos enzimáticos de formación de fibras de colágeno y elastina (López & Ordoñez, 2006).

C. Factores ambientales.- La exposición al calor extremo (32°C) se asoció con 2,1 mayor riesgo de rotura prematura de membranas pretérmino (Song et al., 2019a). En otro estudio realizado por Song et al. (2019b) identificaron que existe asociación significativa entre la exposición al ozono en incremento del riesgo de 5,4% de rotura de membranas.

- D. Terapia de reproducción asistida.-** Está relacionado especialmente con la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides, su incidencia disminuye con la transferencia de un solo embrión (Shiqiao, Bei, Yudi, y Lei, 2019).
- E. Rotura Prematura de Membranas en embarazo anterior.-** En algunas publicaciones la tasa de recurrencia alcanza el 32% (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, 2018). En el segundo embarazo de una paciente con historia de RPM en riesgo de recurrencia fue del 5.7% para mujeres blancas y del 10,3% en gestantes afroamericanas (Getahun et al., 2010). Según Sae-Lin y Wanitpongpan (2018) encontraron una asociación con un odds ratio de 8,81 siendo estadísticamente significativo.
- F. Infección intraamniótica.** Se trata del factor etiológico principal bien sea como desencadenante o secundario a los mecanismos de rotura. Las infecciones pueden ocurrir por diferentes vías: vía ascendente desde cérvix o vagina (hacia decidua, corion, amnios, cavidad amniótica y feto), vía hematógena (transplacentaria), vía retrograda desde la cavidad peritoneal, iatrogénica por inoculación accidental tras un procedimiento invasivo (Romero et al, 2007). En un estudio de líquido amniótico realizado por Waites, Katz y Schelonka (2005) se encontró que: en el 50% de los casos había invasión polimicrobiana, en 2/3 de las muestras se identificaron al menos 2 especímenes, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Mycoplasma genital* en >70%. Kim et al. (2015) estudió el líquido amniótico de 116 mujeres con labor de parto pretérmino o corioamnionitis y detectó microorganismos como: *Fusobacterium species*, *Ureaplasma urealyticum*, *Serratia*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma omnis*, *Streptococcus* grupo B, *Streptococcus viridans* entre otros.
- G. Infección del tracto genital inferior.-** En un estudio realizado por Marquina (2018) se identificó una incidencia del 84,7% de gestantes con RPM pretérmino asociado a infección cérvico vaginal. Los microorganismos que habitan el tracto genital inferior inducen respuestas inflamatorias e infecciosas relacionadas con la degradación de los componentes de matriz extracelular activando los mecanismos de rotura (Strauss, 2012) (Goldenberg et al., 2000).

Si bien el tamizaje universal no está recomendado, es apropiado hacerlo a 12 mujeres con riesgo elevado de RPM según consideraciones del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) (Vallejo, 2013), para dar un tratamiento adecuado y disminuir complicaciones (Aduloju, Akintayo y Aduloju, 2019).

Se debe tener en cuenta que la infección también puede darse desde la microbiota que coloniza el tracto genital superior, pero esta hipótesis necesita ser más estudiada (Peric, Weiss, Vulliemoz, Baud y Stojanov, 2019).

- H. Hemorragias del embarazo.-** El efecto inflamatorio-irritativo de la sangre sobre las membranas durante la primera y segunda mitad del embarazo, incrementa el riesgo de 3 a 7 veces de RPM (FASGO, 2018).
- I. Tabaquismo.-** Promueve una reacción pulmonar que induce estrés oxidativo y apoptosis celular, así como disminuye la actividad de los inhibidores proteolíticos (Strauss, 2012). El riesgo de RPM se incrementa de 3 a 4 veces (FASGO, 2018), independientemente del número de unidades consumidas al día (López y Ordoñez, 2006).
- J. Consumo de cafeína.-** Se ha observado una tendencia lineal de riesgo de RPMP con el consumo de 3 o más tazas de café al día (Cunningham et al., 2015), con un aumento del riesgo de 2,2 veces mayor que las gestantes que tomaron 2 tazas o menos durante el primer trimestre (Williams et al., 1992).
- K. Iatrogénica.-** Secundaria a procedimientos invasivos que pueden ser diagnósticos o terapéuticos: con una incidencia del 6,7% luego de 7 semanas post-fetoscopía laser usado en el tratamiento del síndrome de transfusión feto-fetal (Loh, Bhatia, Tan, Thia, y Yeo, 2019), con un incremento en el riesgo (Odds ratio de 1,78) cuando la cirugía se da en menores de 17 semanas ya que este grupo presentó RPM en >10% a la semana siguiente de la cirugía (Stirnemann et al., 2018). Para la amniocentesis la incidencia fue de aproximadamente 1.2% y para toma de muestra de vellosidades coriónicas: 0.7% (ACOG, 2007).
- L. Coito:** mujeres que mantienen relaciones sexuales tienen más riesgo de producir una infección ascendente por microorganismos del tracto genital inferior, también

se sugiere que existen sustancias proteolíticas seminales que al entrar en contacto¹³ con las membranas fetales causan disrupción, facilitan la colonización bacteriana y finalmente la RPM, con una frecuencia de 11 veces más. (FASGO, 2018). En gestaciones a término y sin factores de riesgo el coito no favoreció el inicio espontáneo de la labor de parto (Carbone et al, 2019).

M. Otros factores

- Raza negra (Getahun et al, 2010)
- Bajo índice de masa corporal.- En un estudio realizado por Meléndez, Saldaña, González y Tirán (2017) no encontraron influencia en el riesgo de RPM.
- Niveles de fibronectina fetal elevada.- Al ser un componente de matriz extracelular de las membranas fetales se libera en casos de desprendimiento amnio-corial, corio-decidual o rotura de las mismas, por lo que es utilizado como marcador en el diagnóstico de RPM con una precisión de 91.8% (Abdelazim, 2012).
- Cérvix corto.- La presencia de cérvix corto es más predictivo de RPM que de parto pretérmino con 2 veces más riesgo cuando la cervicometría es de <25mm para ambos grupos (Ness, 2009).
- Polihidramnios y embarazo múltiple.- Sustentados en la hipótesis de hiperdistensión uterina; en embarazos gemelares se estima una incidencia de rotura prematura de membranas de 3,4%, actuando como factor de riesgo con un Odds ratio de 6.9 (Tavara, 2018).
- Pacientes adolescentes.- Se ha encontrado una incidencia mayor de RPM y de mayor impacto en pacientes entre 13 a 19 años que en pacientes adultas (Marković, Bogdanović y Cerovac, 2020).
- Malformaciones uterinas, desprendimiento de placenta normoincisa, bajo nivel socioeconómico, trauma abdominal han sido descritos en varios estudios (ACOG, 2007).

En el 90% de los casos el diagnóstico está basado en la anamnesis tras el reporte de eliminación de líquido transvaginal habitualmente transparente y observación en el examen especular de salida de líquido a través del orificio cervical externo (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2018). En algunas ocasiones la salida de líquido puede ser abundante y en otras escasa, esto lleva a confusión y son necesarias herramientas diagnósticas confirmatorias como: test de Nitrazina, cristalografía, medición de marcadores bioquímicos (IGFBP-1 o PAMG-1), y estudio ecográfico. Si hay una labor de parto establecida estos estudios no son indispensables (RCOG, 2018)

Test de Nitrazina y Cristalografía: son pruebas de diagnóstico tradicionales. La muestra será tomada del fondo de saco vaginal posterior. Para el test de nitrazina se usará tira reactiva y se valora el pH vaginal y para la cristalografía se utilizará la microscopia en busca de “hojas de helecho” formadas por la cristalización del alto contenido de sales y proteínas del líquido amniótico. Las muestras están expuestas a contaminantes que alterarán el resultado: presencia de semen, antisépticos alcalinos, infecciones cérvico-vaginales o alcalinos urinarios (alcalinizarían el Ph); huellas digitales en la placa porta objetos y cristales urinarios puede dar resultados falsos positivos mientras que los resultados falsos negativos podrían producirse por un tiempo de rotura de membranas prolongada o exposición a meconio (Locatelli y Consonni, 2017).

Los test bioquímicos tienen la ventaja de ser rápidos, no invasivos y sus resultados no se afectan ante la presencia de orina, fluido seminal o sangre, sin embargo son costosos y están limitados a casos individuales, donde los test tradicionales no aportan resultados relevantes.

Test α -microglobulina - 1 placentaria (PAMG-1, por sus siglas en inglés - AmniSureTM): Se detecta en bajas concentraciones en suero materno (5 a 25 ng/ml) y fluido vaginal (0.05 a 0.2ng/ml) cuando las membranas están intactas, se la puede utilizar desde las 11 a 42 semanas de gestación (Abdelazim. Abdelrazak, Al-Kadi, Yehia y Abdulkareem, 2014).

Comparada con la cristalografía ambas presentan una especificidad del 100% mientras¹⁵ no se encuentren agentes contaminantes de la muestra (Peña, Zavala, Galván y Briones, 2018).

Factor de crecimiento insulino similar ligado a proteínas (IGFBP-1, por sus siglas en inglés). Identifica por inmunocromatografía anticuerpos monoclonales IGFBP-1, se incrementan en presencia de líquido amniótico (10µg/L), el resultado se ve afectado ante la presencia de sangre (Tagore y Kwek, 2010) (Abdelazim, 2014).

Trazador de líneas en panty.- Se usa una almohadilla con la tira reactiva de polímero que estará en contacto con la parte externa de los genitales, en caso de haber pérdidas de líquido, éste reaccionará con el polímero y cambiará de color (Bornstein et al., 2009).

Fibronectina fetal: de poca utilidad por su baja especificidad en relación a otros; si el resultado es negativo descarta la PRM con alta precisión, sin embargo si es positivo no la confirma (Abdelazim et al., 2014).

Amniocentesis: solo se lo realiza en casos seleccionados con el propósito de evaluar madurez pulmonar fetal entre las 32 a 34 semanas o tomar muestras de líquido amniótico para cultivo, ante sospecha de corioamnionitis subclínica (Amaya et al., 2015). También se la puede usar para confirmación diagnóstica de rotura de membranas a través de infusión de tintes, especialmente en el segundo trimestre (Adekola et al., 2015).

Amnioinfusión transabdominal: consiste en infundir tintes (índigo carmín, fluoresceína) dentro de la cavidad intraamniótica especialmente cuando el diagnóstico es difícil; se confirma la rotura de membranas al encontrar tinte en canal vaginal luego de 30 a 60 min del procedimiento (Peña et al., 2018). Se ha descrito la probabilidad de meta-hemoglobinemia fetal secundario a la amnioinfusión de azul de metileno, por lo que hay que evitar su uso (Locatelli y Consonni, 2017).

Ecografía Obstétrica: usado solamente para complementar el diagnóstico. En caso de evidenciar oligoamnios es necesario realizar un diagnóstico diferencial (RCOG, 2018).

Test Diagnósticos y Precisión	Sensibilidad %	Especificidad%	Valor Predictivo Positivo %	Valor Predictivo Negativo%
Test de Nitrazina	85	39.7	49.3	79.3
Cristalografía (Amnisure)	84 92.7	78.7 100	79.7 100	83.1 95.2
Factor de crecimiento insulino símil ligado a proteínas (IGFBP-1)	87.5	94.4	92.1	91.1
Trazador de Líneas en Panty	95.4	80	82.4	94.7
Fibrinectina Fetal	94.5	89.1	89.7	94.2

Fuente: (Locatelli y Consonni, 2017)

2.2. COMPLICACIONES:

2.2.1. Complicaciones maternas

En gestantes con rotura prematura de membranas el riesgo de infección está incrementado, las patologías derivadas de esta infección como corioamnionitis, endometritis y sepsis, aumentan la morbilidad tanto de la madre como del feto y recién nacido. El reporte de infecciones maternas graves, ha sido infrecuente.

Corioamnionitis:

Es la inflamación aguda de las membranas fetales secundaria a inflamación y/o infección, histológicamente se encuentra infiltración neutrofílica difusa a nivel de amnios y corion, que no siempre dará manifestaciones clínicas de la enfermedad (Kim et al., 2015). Se manifiesta clínicamente ante el antecedente de rotura de membranas con una incidencia del 3 al 15% (Ma y Segel, 2017), cuando se presenta sin ser la causa de la RPM suele hacerlo dentro de los siete días, pero con un riesgo incrementado desde las 12 horas luego de ocurrida la rotura (Tran, Cheng, Kaimal y Caughey, 2008).

En cuanto a la evaluación de la presencia de corioamnionitis histológica tras el parto, en¹⁷ un estudio realizado por Seong, Lee, Kang, Romero y Yoon (2008) determinaron que la actividad uterina y modificaciones cervicales (propias de la labor de parto) favorecen el ascenso de las bacterias desde el canal vaginal a través de las membranas hacia la cavidad amniótica y placenta, produciendo corioamnionitis histológica, la inflamación a nivel de tejido fetal no se incrementó en presencia de labor; en embarazos a término la prevalencia fue del 19% y tras RPM 34%.

La sensibilidad del estudio histológico en placentas de pacientes con corioamnionitis clínica y rotura de membranas se relacionó con una sensibilidad del 81% para la predicción de sepsis neonatal, sin embargo de los recién nacidos con sepsis el 49% de éstos, tuvieron placentas histológicamente normales (Rodríguez, O-Cavazos, Martínez, Cadena y Flores, 2016). El impacto neonatal en el prematuro está relacionado con presencia de funicitis y la edad gestacional del parto (Pietrasanta et al, 2019). En prematuros moderados y tardíos, a pesar de la exposición fetal a funisitis y aumento de citocinas en sangre del cordón umbilical no se demostró aumento en la morbilidad neonatal (Gisslen et al, 2016).

El estudio microbiológico de la placenta utilizando agentes como: reacción en cadena de polimerasa, cultivos bacterianos, identificación del gen 16S del ARN ribosomal en placentas de gestantes a término que no tuvieron actividad uterina; no detectaron microbiota en la placenta, y ningún cultivo resultó positivo (Theis et al, 2019). Cuando se incorporaron controles técnicos (metagenómica – hibridación in situ) que detectan baja biomasa microbiana encontraron microbiota de baja abundancia y baja biomasa independiente de la edad gestacional y modo de parto (Seferovic et al., 2019).

Las influencias epigenéticas también juegan un rol fundamental en el desarrollo de corioamnionitis y parto pretérmino; se trata de modificaciones químicas del ADN o de proteínas alrededor de éste, son heredables mitóticamente, no ocurren cambios en la secuencia de nucleótidos; la metilación del DNA se refiere a la adición de un grupo metilo al carbono 5 de la citocina, esto influye en la expresión genética que desencadena los

mecanismos de labor de parto pretérmino y por ende mayor riesgo de rotura de las membranas (Konwar et al, 2018).

La corioamnionitis clínica clásicamente se la diagnostica con los criterios de Gibbs descritos en 1982, y son: fiebre (sensibilidad 100%), acompañada de 2 o más de los siguientes: taquicardia materna (sensibilidad 50-80%), taquicardia fetal (sensibilidad 40-70%), irritabilidad uterina (sensibilidad del 4-25%), descarga vaginal de fluido amniótico de mal olor (sensibilidad 22%) y alteración de marcadores inflamatorios séricos (sensibilidad 70 a 90%) (Gibbs, Dinsmoor, Newton y Ramamurthy, 1988) (Hurtado, Alkourdi y Revelles, 2017). Ante la presencia de fiebre es necesario descartar otro origen.

Los marcadores bioquímicos pueden reforzar el diagnóstico clínico, sus valores dependerán de las características genéticas del sistema inmune (hiper o hipoactivo) pero no son de mucha utilidad por su pobre valor predictivo positivo, los prototipos de reactantes de fase aguda de acuerdo a la teoría de su origen compartimental, no se encontró relación entre corioamnionitis histológica y niveles de IL-6, PCR o procalcitonina y ninguno superó el valor predictivo de la leucocitosis (Dulay et al, 2015). La leucocitosis tuvo una especificidad más alta (95%) mientras mayor es el umbral (16 a 20 giga/l) la sensibilidad media para prevención de infección neonatal fue del 50% con una especificidad del 80% (Popowski, Goffinet, Batteux, Maillard y Kayem, 2011). En cuanto a la medición del PCR Musilova et al. (2017) determinaron que la concentración de PCR superior a 1,75mg/dL tiene una sensibilidad del 47% con una especificidad del 96% para identificar infección intraamniótica tras la rotura de membranas. En el estudio de niveles de interleucina en suero materno como predictor de parto pretérmino fue similar al valor pronóstico de PRC en éstos pacientes (Park et al., 2018).

Complicaciones maternas como endometritis puerperal se observó en el 2-13% de los embarazos (Caughey, Robinson y Norwitz, 2008), el riesgo de que ocurra se incrementa a partir de las 16 horas tras la rotura; el riesgo de hemorragia postparto incrementa luego de 8 horas ocurrida la rotura (Tran et al., 2008); la frecuencia de éstas complicaciones disminuye a mayor edad gestacional.

Según un estudio realizado por Ananth, Oyelese, Srinivas, Yeo y Vintzileos (2004) el desprendimiento placentario ocurre 3,5 veces más frecuente en pacientes con RPM que en mujeres con membranas íntegras cuya incidencia fue del 0.86% de las pacientes estudiadas, si la RPM se ve asociada con oligoamnios el riesgo incrementa 7,1 veces más y si está asociada a infección el riesgo es de 9.03, también identificaron que a mayor tiempo de latencia (más de 24 horas) mayor es el riesgo de desprendimiento placentario. Puede haber un riesgo similar para prociencia de cordón especialmente cuando la presentación fetal no es cefálica, y de retención placentaria con aumento de riesgo a menor edad gestacional.

2.2.3. *Complicaciones neonatales*

Dependerán de la edad gestacional, factores etiológicos asociados, volumen de líquido amniótico, condiciones obstétricas maternas asociadas al tiempo de latencia. Se estima que la rotura de membranas es responsable del 30% de la morbilidad en neonatos (Yu, Wang, Gao, You y Xing, 2015).

La prematurez es una de las principales complicaciones secundaria a rotura de membranas, la causa más importante de morbi-mortalidad perinatal la cual se relaciona con la presencia de síndrome de dificultad respiratoria (presente en el 10-40% de RPMP), enterocolitis necrotizante, infección polimicrobiana intraamniótica (presente en el 15 al 30% de RPMP) (Melamed et al., 2011) (Caughey et al, 2008), hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, entre otros; a largo plazo se relaciona con deficiencias en el neurodesarrollo, alteraciones conductivo conductuales y predisposición a enfermedades metabólicas. Las complicaciones por prematurez se vuelven menos frecuentes mientras mayor es la edad gestacional y mayor peso al nacimiento.

La sepsis neonatal es aquella situación clínica que se produce dentro de los primeros 28 días de vida postnatal, que consiste en la invasión de microorganismos (bacterias, hongos, virus) en el torrente sanguíneo neonatal, que se transmite desde la madre por vía vertical al entrar en contacto con microorganismos presentes en el canal vaginal (prevalencia del 10-

30%) durante el parto o colonización intraamniótica mientras continúa la gestación, con una incidencia global del 0,34% (Fernández, López, Coto, Ramos e Ibáñez, 2008).

La infección neonatal ocurre en el 5% de los casos de RPM; cuando se encuentra en asociación con prematuridad, se incrementa significativamente la morbilidad perinatal, aumenta la incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar y parálisis cerebral (ACOG, 2018). En un estudio realizado por Romero et al. (2007), determinó que el 50% de mujeres con parto pretérmino presentaron signos histológicos de corioamnionitis aunque no presentaron clínica previa de infección, sustentando la hipótesis de que la infección e inflamación intraamniótica son procesos relacionados en la fisiopatología de prematuridad.

La incidencia de muerte fetal aumenta mientras menor es la edad gestacional, menor el volumen de líquido amniótico y si hay asociación con infección fetal e intraamniótica (riesgo de 1-2%) (ACOG, 2018), desprendimiento placentario y la precidencia de cordón, en la que la perfusión feto-materna se ven severamente afectadas.

Las deformidades fetales son consecuencias de la exposición fetal prolongada a niveles bajos y extremadamente bajos de líquido amniótico, de mayor gravedad mientras más temprana es la edad gestacional y mayor es el tiempo de permanencia bajo esta condición, ya sea por pérdidas continuas o falta de restablecimiento de líquido amniótico. Se presentan con mayor frecuencia en el segundo trimestre con un rango amplio de 1,5 al 38%; las malformaciones de posición (artrogrifosis, pie equinovaro, etc.) usualmente se reestablecen en el período posnatal, favorecidos por el crecimiento y la fisioterapia (ACOG, 2018).

La enterocolitis necrotizante es otra enfermedad prevalente en recién nacidos prematuros especialmente a los de muy bajo peso al nacer (1000 a 1500gr). Su incidencia es del 5 al 15% con una mortalidad del 20 al 50%, y de acuerdo a la edad gestacional se presenta en más del 85% de casos en menores de 32 semanas y del 5 al 10% en embarazos cerca del término o a término (Gasque, 2015). Y obedece a factores de riesgo como son: sepsis, inmadurez intestinal, bajo peso al nacer entre otros.

En cuanto a la mortalidad neonatal según un estudio en pacientes con RPM de menos de 21 34 semanas de gestación, realizado por Yu et al. (2015) estuvo asociada a sangrado vaginal en gestaciones tempranas así como también el tiempo de latencia siendo estos resultados estadísticamente significativos, encontraron una incidencia del 0.6% de muerte fetal y del 7,4% para muerte neonatal.

La pérdida de bienestar fetal intraparto se ha relacionado con la severidad del oligoamnios que provoca aumento del riesgo de compresión del cordón umbilical y alteración en el registro cardiotocográfico, incrementando la incidencia de cesárea (Caughey et al., 2008).

2.3. MANEJO:

2.3.1. Evaluación inicial:

Una vez confirmado la edad gestacional, el diagnóstico y haber realizado el examen físico, se realiza ecografía para determinar: presentación fetal y entorno fetal; se complementa con monitoreo fetal electrónico para evaluar actividad uterina y bienestar fetal; se han de descartar: infección intrauterina, desprendimiento placentario o sufrimiento fetal, para iniciar el manejo más conveniente que salvaguarde el bienestar materno y fetal (ACOG, 2018).

2.3.2. Hospitalización

La RPM se la debe manejar con la paciente hospitalizada, para ser capaces de identificar los potenciales riesgos que aumenten el número y severidad de las complicaciones (Caughey et al, 2008). En la guía de Práctica Clínica del Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia (2019), según consenso de profesionales; establecen que para pacientes con RPMP, luego de 48 horas de observación con la paciente clínicamente estable, ésta podría continuar el manejo expectante en el hogar. Esto es apoyado en un estudio realizado por Huret, Chanavaz, Grzegorzcyk y Fournet, (2014) en el que concluyen que la actitud expectante bien controlada ayuda a reducir las complicaciones asociadas con la

prematuridad sin aumentar el riesgo de infección, en una pequeña proporción de ellos, la²² vigilancia en el hogar parece posible después de la hospitalización inicial sin aumentar la morbilidad materno-fetal

Durante la hospitalización son necesarias varias medidas generales como: reposo, evaluar signos vitales y signos de infección maternos (recuento leucocitario), búsqueda y tratamiento de otros posibles focos de infección, evitar tactos vaginales, controlar el bienestar fetal guiado por ecografía y monitoreo fetal electrónico (FASGO, 2018).

2.3.3. Indicaciones inmediatas para suspender el embarazo

Se interrumpirá de manera inmediata y por la vía más expedita el embarazo, al presentarse complicaciones como: signos clínicos de corioamnionitis, sangrado genital con sospecha de desprendimiento placentario (considerar severidad del cuadro y edad gestacional), prolapso de cordón o sufrimiento fetal; no se realizará manejo expectante ante óbito fetal o malformaciones fetales (ACOG, 2018).

2.3.4. Manejo de la RPM en el embarazo de término

Corresponden a los embarazos ≥ 37.0 semanas. En más del 80% de los casos el parto se producirá dentro de las 24 horas tras la RPM, la inducción del parto está recomendada dentro de las 12 horas de producida la rotura de las membranas (FASGO, 2018).

Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2015) de acuerdo a los resultados tanto maternos como fetales, parecen indicar que la inducción en las primeras 24 horas tras la rotura de la bolsa presenta mejores resultados que la conducta expectante durante más tiempo.

2.3.5. Manejo en gestantes de 34.0 a 36.6 semanas

El manejo expectante o activo a esta edad gestacional ha sido un tema controversial ya que se debe considerar el riesgo de infección, tanto materno como perinatal y otras complicaciones potenciales versus la morbilidad perinatal asociada a la prematuridad, el manejo a esta edad gestacional se compone de:

a) Maduración pulmonar fetal

23

Administrar corticoides con betametasona 12mg IM y repetir a las 24 horas reduce significativamente la muerte neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia interventricular, la enterocolitis necrotizante y la reducción de la asistencia respiratoria neonatal sin un aumento en la infección neonatal o materna (Park, Isayama y McDonald, 2016) (Roberts, Brown, Medley y Dalziel, 2017). Dosis de rescate están indicadas si el riesgo de parto prematuro es alto dentro de los 7 días con exposición previa más de 14 días (ACOG, 2018). Otros ensayos demostraron que los ciclos repetidos de betametasona produjeron beneficios a corto plazo sin evidencia de efectos adversos a largo plazo (Crowther, Haslam, Hiller, Doyle y Robinson, 2006). Sin embargo se han encontrado inconsistencias en los estudios debidos a diversos factores como el modo de parto con actividad uterina previa o no, edad gestacional, duración de latencia con RPM, que afectan la función respiratoria neonatal (Shimokaze et al, 2015).

b) Antibioticoterapia

Ante la detección de microorganismos específicos causantes de infecciones (Workowski & Bolan, 2015). Deben ser de amplio espectro si se sospecha de un germen multiresistente o si la severidad del cuadro compromete la vida de la madre, usualmente se usa la combinación de betalactámicos (amoxicilina o cefalosporinas de 3era generación) más un aminoglucósido (Schmitz et al, 2019). Se ha realizado estudios en los que se utiliza como alternativa un régimen de espectro extendido a base de ceftriaxona, claritromicina y metronidazol, en los cuales se determina que su uso se asocia con erradicación de infección/ inflamación intraamniótica y su prevención secundaria en pacientes con rotura prematura de membranas (Lee, Romero, Kim, Chaemsaithong y Yoon, 2015); así como en pacientes con amenaza de parto pretérmino y membranas íntegras (Yoon et al, 2019).

c) Antibioticoprofilaxis

Está justificada debido a que la infección puede ser causa o consecuencia de RPM, varios estudios han determinado que su utilización prolonga el tiempo de latencia y

reduce el riesgo de infección neonatal y por ende aumenta la edad gestacional al²⁴ nacimiento con una reducción en las complicaciones debidas a prematurez (Kenyon, Boulvain y Neilson, 2013), sin evidencia de efectos adversos a largo plazo (Kenyon et al, 2008). El régimen recomendado según el MSP del Ecuador (2015) es: ampicilina intravenosa + eritromicina vía oral por 48 horas, seguida de amoxicilina + eritromicina vía oral hasta completar 7 días. En un estudio de Navathe et al. (2019) concluyen que la dosis única de 1 gramo de azitromicina puede ser preferible a la administración de eritromicina debido a su mejor tolerancia gastrointestinal y mejor adherencia con eficacia similar. Se debe tomar en cuenta los cambios de los microorganismos prevalentes y su sensibilidad a lo largo del tiempo, por lo que el régimen profiláctico óptimo aún está por determinarse (Wolf et al., 2015).

Lo que no se recomienda de manera unánime es la combinación de amoxicilina + ácido clavulánico (Schmitz et al., 2019) (ACOG, 2018) (RCOG, 2018) (MSP, 2015); determinada en el estudio realizado por Kenyon et al. (2013) en el que se encuentra una asociación de éste antibiótico con enterocolitis necrotizante (RR 4,72, IC 95% 1.57-14.23), sin embargo en vista del amplio intervalo de confianza, son necesarios más estudios que confirmen dicha asociación.

d) Tocolisis

La principal indicación es el retraso del parto hasta completar la maduración pulmonar fetal, y no prolongar su administración más de 48 horas (Schmitz et al., 2019). No está indicado cuando: la dilatación cervical es mayor de 4cm o en fase activa de la labor de parto, signos clínicos de corioamnionitis, placenta previa, prolapso de cordón o pruebas fetales no tranquilizadoras

e) Monitoreo materno hospitalario

El manejo domiciliario incrementa el riesgo de complicaciones graves de la RPM (Petit et al., 2018). La detección de signos clínicos de infección intraamniótica ha

demostrado ser más útil que la monitorización de parámetros sanguíneos (Tita &²⁵ Andrews, 2010).

f) Valoración del bienestar fetal

Se puede obtener cierto grado de tranquilidad tras valoración de perfil biofísico bajo guía ecográfica, el monitoreo fetal cardiotocográfico y la percepción de movimientos fetales por la madre (Sharp, Stock y Norman, 2014).

2.3.6. Manejo en embarazos < 24.0 semanas

La información a los padres es el componente de buena práctica en estos casos por la elevada morbilidad tanto en el periodo prenatal como postnatal. Tiene una ocurrencia en el 0.3 a 1% de los embarazos, en el 23% al 53% de los casos el parto se producirá dentro de los 7 días tras la rotura de las membranas, pero puede avanzar más dependiendo de la cantidad de líquido amniótico; el manejo conservador es el indicado siguiendo las líneas de tratamiento que esto conlleva a excepción de la tocolisis por la frecuencia de infección intrauterina entre el 16 y 71% (Schmitz et al., 2019).

2.4. ANTECEDENTES:

2.4.1. INDUCCIÓN DEL PARTO VS MANEJO EXPECTANTE EN EMBARAZOS MAYORES DE 34 SEMANAS

No hay estudios de alta calidad que informen del potencial beneficio del manejo expectante en los que se logre prolongar la edad gestacional al parto sin aumentar los riesgos propios de la RPM.

La decisión varía dependiendo de la institución y del equilibrio entre la morbilidad relacionada con las complicaciones propias de la prematuridad y las complicaciones propias de la RPM.

El manejo expectante en ausencia de complicaciones lo defiende el grupo perinatal de la²⁶ universidad de Sydney (Bond, 2017), las guías del Royal Collage de Londres y el Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia (CNGOF), pero no lo respalda la ACOG, las guías del Hospital Clínico de Barcelona, la SEGO y las guías de Australia o Nueva Zelanda.

Evidencia – estudios comparativos:

Las conclusiones de una tesis realizada en Machala por Caldas (2018), en las que se analizan varios estudios comparativos; se evidencia que la mayoría de autores coinciden que el manejo de la RPM pretérmino va a depender de las semanas de gestación de la paciente, considerándose que el manejo expectante es la mejor alternativa combinado con antibióticos, corticoides, sulfato de magnesio administrándose de acuerdo a las guías establecidas, ya que esto reduce la infección en el binomio: madre y neonato, reduce la morbilidad neonatal, disminuye el riesgo de SDR, hemorragia intraventricular, aumenta la neuroprotección con un seguimiento ecográfico estricto, logrando así mayor madurez neonatal.

Bond et al., (2017), en un metanálisis que incluyó a 12 ensayos, sobre el manejo de la RPM antes de las 37 semanas concluye que en ausencia de compromiso materno o fetal el manejo expectante hasta las 37 semanas se prefirió a la inducción de parto prematuro; debido a que no se encontraron diferencias en la tasa de infección ni muerte del feto antes del parto entre los dos grupos. Sin embargo, el parto temprano aumentó el riesgo de mortalidad infantil después del parto, así como de problemas respiratorios, necesidad de asistencia respiratoria artificial, la tasa de cesárea y el riesgo de infección del recubrimiento de la matriz, pero disminuyó el riesgo de infección en las membranas.

Téllez, Ramírez, Parada y Fernández (2017) en Colombia, realizaron una revisión sistemática y metanálisis donde incluyó 3378 mujeres con RPM pretérmino de 9 estudios (8 ensayos clínicos), entre los resultados principales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de SDR, ocurrencia de muertes neonatales o corioamnionitis, al comparar el manejo expectante con la inducción de la labor, sin embargo otros estudios y muestra más grandes son necesarios.

Quist et al.,(2018) en un metanálisis que incluyó 3 ensayos de pacientes con RPM tardía²⁷ encontraron que el resultado neonatal adverso fue de 9.6% para la inducción inmediata versus 8,3% con el manejo expectante; para la madre: se redujo el riesgo de hemorragia anteparto de (1.7 versus 3.0%; RR 0.57, IC del 95% 0.34-0.95) y corioamnionitis (1.3 versus 6.4%; RR 0.21, IC del 95% 0.13-0.35), pero modestamente aumentó el riesgo de cesárea (22 frente al 18%; RR 1,26; IC del 95%: 1,08 a 1,47); la tasa de endometritis (0.2 versus 0.6%) y la duración de la hospitalización (3.45 versus 3.39 días) no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos.

Sin embargo existió heterogeneidad de los estudios y falta de evaluación económica comparativa entre los dos grupos.

3. JUSTIFICACIÓN

La rotura prematura de membranas complica los embarazos de 1 a 2% y está asociado con el 30 al 49% de los embarazos pretérmino (Mercer B, 2005).

Los beneficios en el feto prematuro al continuar la gestación luego de la RPM podrían ser considerables, sin embargo no existe un consenso en el manejo óptimo en embarazos mayores de 34 semanas en que el feto es relativamente maduro. El óptimo manejo de la RPM tiene como objetivo maximizar los beneficios de la madurez pulmonar fetal mientras se evita el potencial daño fetal o infección intrauterina.

La prematuridad constituye la causa más frecuente e importante de morbilidad y mortalidad perinatal, con una prevalencia del 12% en los Estados Unidos de Norteamérica (Hamilton et al., 2005) y de 5,1% para Ecuador (WHO, 2012). Los recién nacidos prematuros presentan mayores complicaciones a corto, mediano y largo plazo; resultando en grandes costos económicos, pero también impactando tanto a la esfera biológica como psicológica del niño, la madre y el entorno social. La estancia hospitalaria en el primer año fue 9 veces más larga para el neonato prematuro (13 días), que uno a término (1,5 días) (WHO, 2012). El promedio en costos médicos durante el primer año de atención hospitalaria y ambulatoria fueron 10 veces más para prematuros que para un recién nacido a término (Petrou, 2005) (Petrou et al., 2003). Uno de los desafíos para disminuir la incidencia y complicaciones relacionadas con la prematuridad asociados con la rotura prematura de membranas pretérmino, es optar por el manejo conservador o manejo expectante.

Los tratamientos con corticoides y antibioticoterapia reducen las complicaciones tanto maternas como fetales mientras se continúa con el embarazo, siendo parte del manejo expectante de la rotura de membranas que incluye observación de la madre y esperar el inicio de la labor de parto de manera espontánea, en ausencia de complicaciones que

incrementan la necesidad de parto pretérmino, con el objetivo final de llegar lo más cerca²⁹ del término.

El reconocimiento de las complicaciones maternas y fetales a causa de la rotura de membranas incluyen: la infección intrauterina ascendente, prolapso de cordón, sufrimiento fetal intraparto – hipoplasia pulmonar y desprendimiento placentario; es importante reconocerlas y manejarlas adecuadamente durante el manejo expectante.

El riesgo potencial de prematuridad iatrogénica asociado a la terminación de embarazo temprana en embarazos con RPM, es significativo e incluye distrés respiratorio, sepsis, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, hospitalización prolongada, dificultad en la alimentación y termorregulación que dependen de la edad gestacional a la que se dé el parto ya sea inducido o espontáneo.

El estudio de Lewis 1996 concluye que las complicaciones de la prematuridad se reducen significativamente cuando el parto se produce luego de las 34 semanas comparadas con los que nacen antes de las 34 semanas, sin embargo los recién nacidos prematuros de 34 a 37 semanas aún se encuentran fisiológicamente inmaduros, por lo que su morbilidad se incrementa significativamente comparados con los que nacen a término (Engle et al, 2007) (Engle y Kominiarek, 2008).

Dare, Middleton, Crowther, Flenady y Varatharaju (2006) evaluaron 12 estudios con 6814 pacientes incluidas, se comparó la terminación del embarazo planificada con el manejo expectante, encontró una pequeña diferencia en el incremento del riesgo de corioamnionitis o endometritis, en el manejo expectante; y una disminución en el ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales con el manejo planificado, sin embargo no hubo diferencia significativa en la forma de parto o diferencias en la infección neonatal. No obstante la RPM incrementa el riesgo de corioamnionitis, demostrada histológicamente en un 50% en pacientes con parto pretérmino, sin que la infección haya sido clínicamente evidenciada (riesgo neonatal de leucomalacia periventricular y parálisis cerebral) (Shim et al., 2004).

Un meta análisis de siete ensayos controlados aleatorios, que incluyó a 690 mujeres,³⁰ concluyó que no había pruebas suficientes para guiar la práctica clínica con respecto a los riesgos y beneficios del manejo expectante versus inducción de parto en el contexto de RPM pretérmino, los ensayos no tenían la potencia suficiente, se reportaron debilidades metodológicas, y hubo mucha variación en las edades gestacionales incluidas en los estudios (Buchanan, Crowther, Levett, Middleton y Morris 2010).

Dos ensayos aleatorizados controlados evaluaron el parto versus el manejo expectante entre las 34 semanas y las 37 semanas de gestación, e incluyeron un total de 736 mujeres (Van der Ham et al., 2012a) (Van der Ham et al., 2012b): combinando datos de los dos estudios, la inducción del trabajo de parto no produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de sepsis neonatal (2.7% a las 34 semanas versus 4.1% a las 37 semanas de gestación, riesgo relativo [RR], 0.66, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.3-1.5), sin embargo, la inducción del parto redujo significativamente el riesgo de corioamnionitis (1,6% a las 34 semanas versus 5,3% a las 37 semanas de gestación, RR, 0,31; IC del 95%, 0,1-0,8), aunque no hubo otras diferencias significativas entre los dos grupos.

Un estudio realizado por Morris et al. (2016), concluye que en ausencia de signos clínicos manifiestos de sepsis o compromiso fetal se debería seguir una conducta expectante con vigilancia apropiada del bienestar materno y fetal, en sus resultados encontraron que: la sepsis neonatal ocurrió en el 2% de recién nacidos cuyas madres fueron asignadas a interrupción inmediata y 3% de neonatos tras conducta expectante (riesgo relativo [RR] 0,8; IC95% 0,5 -1,3; $p=0,37$); se encontraron diferencias significativas entre interrupción inmediata y manejo expectante en la tasas de dificultad respiratoria (76 [8%] de 919 vs 47 [5%] de 910, RR 1,6; IC95% 1,1-2,30; $p=0,008$), uso de ventilación mecánica (114 [12%] de 923 frente a 83 [9%] de 912, RR 1,4; IC95% 1,0-1,8; $p=0,02$) y mayor tiempo de estadía en unidad de cuidados intensivos neonatales (mediana de 4,0 días [IQR 0,0-10,0] vs 2,0 días [0,0-7,0]; $p<0,0001$), favoreciendo la recomendación de conducta expectante.

Un estudio actualizado realizado por Middleton, Shepherd, Flenady, McBain y Crowther (2017) en el que encuentra similares resultados, se concluye que: la evidencia existente es de baja calidad, con limitaciones de diseño importantes.

Todos los estudios que compararon el manejo expectante versus el manejo activo, no tuvieron suficiente poder para mostrar una reducción estadísticamente significativa en la tasa de sepsis neonatal. Estos hallazgos son consistentes con otros ensayos más pequeños, diseñados de forma similar y los efectuados en mujeres a término. Por tales motivos es necesario realizar estudios futuros que evalúen los efectos en los resultados a corto y largo plazo, riesgo beneficio tanto materno como fetal y definir el manejo óptimo en embarazos de 34 semanas con rotura de membranas.

En nuestra sociedad, la prematuridad debería ser una de las prioridades de salud del gobierno, debido a su elevada prevalencia convirtiéndose en un importante gasto para el estado debido a estancias hospitalarias largas, mayor consumo de fármacos como antibióticos tanto en la madre como en el bebé, secuelas físicas en el niño por su prematurez, impacto psicológico en la familia por la desorganización, preocupación, en resumen un impacto en la esfera bio-psico-social del binomio madre-hijo.

Se espera que los resultados obtenidos en la presente investigación, sean un aporte importante para la planificación de políticas de manejo del parto en los sistemas de salud; así como la modificación de protocolos del parto prematuro que actualmente se utilizan en los hospitales, encaminados a un manejo conservador, menos invasivo y con un menor riesgo y mayor beneficio para la madre y el niño.

4. MARCO METODOLÓGICO

4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La decisión de optar por un manejo conservador versus un manejo activo mediante la terminación temprana del embarazo, en embarazos con rotura de membranas entre las semanas 34 a 36,6, ha sido un tema de mucha controversia ya que no existen estudios con el suficiente poder y significancia estadística en sus resultados que determinen el manejo óptimo en beneficio de la salud del recién nacido y la madre.

La rotura de membranas es una causa importante de parto pretérmino y el manejo conservador constituye una alternativa para disminuir la incidencia de prematuridad y sus complicaciones. Cada año nacen en el mundo alrededor de 15 millones de niños prematuros y la gran mayoría de ellos pertenecen a países pobres (WHO, 2018).

Los avances en los cuidados prenatales durante las últimas décadas, en especial en la detección de “embarazo de alto riesgo”, han permitido disminuir la mortalidad materna, pero con poco éxito la frecuencia de prematuridad. Tanto la rotura de membranas como la infección, oligoamnios, desprendimiento placentario entre otras, actuarían como factores de riesgo para desencadenar el parto pretérmino, adelantándolo e influenciando en el resultado perinatal, sin embargo con una adecuada capacidad de detección y tratamiento de éstos, es posible obtener resultados neonatales satisfactorios.

El manejo conservador y la decisión de inducción del parto es imprescindible tras la identificación de complicaciones no susceptibles de tratamiento, o que el riesgo fetal supere los beneficios de continuar con el embarazo, para así poder entregar a los pediatras, recién nacidos de mayor madurez y peso en los que se disminuyan las complicaciones neonatales por prematuridad, como son: sepsis neonatal, distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal y mayor estancia hospitalaria.

Es necesario que existan estudios a nivel local en términos de que puedan beneficiar el³³ desarrollo de nuevas políticas de salud pública con respecto al manejo obstétrico ideal, a las que estarán sometidas las pacientes de 34 a 36,6 semanas afectas de una rotura de membranas pretérmino, con el propósito de disminuir la tasa de prematuridad y evitar las complicaciones comunes del prematuro.

4.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre el año 2016 y julio 2019, con embarazo mayor de 34 semanas el manejo expectante vs el manejo activo de la rotura prematura de membranas se asocia a la disminución de complicaciones neonatales por prematurez?

¿Los beneficios de prolongar el embarazo adoptando una conducta conservadora en pacientes con rotura prematura de membranas superan los riesgos de sepsis neonatal?

4.3. OBJETIVOS

4.3.1. Objetivo general

Evaluar el manejo expectante vs el manejo activo de la rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 34 semanas como factor asociado a la disminución de complicaciones neonatales por prematurez.

4.3.2. Objetivos específicos:

- Identificar la tasa de sobrevida neonatal tras el manejo expectante de madres con rotura prematura de membranas mayores de 34 semanas vs. manejo activo.
- Determinar el riesgo de sepsis neonatal en embarazos mayores 34 semanas con rotura de membranas manejados de manera expectante vs. manejo activo.
- Identificar las complicaciones neonatales (distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal, y prolongación de la estancia hospitalaria) tras el

manejo expectante de la rotura de membranas en embarazos mayores de 34³⁴ semanas vs. manejo activo.

- Determinar la asociación de infección materna con el riesgo de sepsis neonatal.

4.4. HIPÓTESIS

- El manejo conservador vs el manejo activo en relación a la finalización del embarazo en pacientes gestantes mayores de 34 semanas con antecedentes de rotura de membranas, disminuye las complicaciones neonatales por prematuridad en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre el año 2016 y julio del 2019.
- La tasa de sobrevivencia neonatal es mejor en el manejo expectante que el manejo activo.
- El riesgo de sepsis neonatal es el mismo en el manejo expectante que en el manejo activo de la labor de parto pretérmino.
- El riesgo de infección materna tras el manejo activo de la rotura de membranas es igual al de las pacientes manejadas de manera expectante.

4.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	UNIDADES
EDAD GESTACIONAL	Período de embarazo entre las 34 – 36,6 semanas por fecha de última menstruación	Cualitativa De Razón	Clínica	34 A 36,6 semanas	Continua	Semanas – Días
PESO FETAL AL NACIMIENTO	Determinación al nacimiento	Cualitativa de Razón Continua	Demográfica	Gramos	Continua	Gramos

TIEMPO DE ROTURA DE MEMBRANAS	Tiempo que ha transcurrido desde que ocurre la rotura de membranas hasta el parto	Cualitativa – Politómica	Clínica	< 12 horas > 12 horas > 24 horas De 2 a 6 días > 7 Días	Continua	Días – Horas
ESQUEMA ANTIBIOTICO	Administración de dosis de antibióticos para prevenir la infección materno fetal	Cualitativa – Politómica	Clínica	No (1) Esquema Incompleto(2) Esquema Completo(3) Nuevo Esquema(4)	Nominal	
MADURACION PULMONAR	Administración de corticoides intramusculares que estimulan la madurez pulmonar fetal	Cualitativa – Politómica	Clínica	1 Tanda (1) 2 Tandas (2) No (3)	Nominal	
MARCADORES INFECCIOSOS SERICOS MATERNOS		Cuantitativa	Clínica	Valor sérico mayor a:	Continua	Unidades
	Leucocitos			15.0		10 ⁹ /L
	Neutrófilos			65		%
	Procalcitonina			0.5		ng/ML
	Proteína c reactiva			0.8		mg/dL
	Interleucina 6			14		pg/ml
SIGNOS DE INFECCION	Si la paciente presenta: fiebre y se añade cualquier	Cualitativa Dicotómica	Clínica	Si (1)	Nominal	

INTRAUTERINA	signo: taquicardia, irritabilidad uterina, secreción vaginal de mal olor			No (2)		
FORMA DE INICIO DE LA LABOR DE PARTO	Determinación de la forma en la que se iniciaron las contracciones uterinas y que provocaron el parto	Cualitativa – Dicotómica	Clínica	Esponánea (E) Inducida (I)	Nominal	
FORMA DE PARTO	Forma de nacimiento del recién nacido	Cualitativa – Dicotómica	Clínica	Parto (1) Cesárea (2)	Nominal	
PUNTUACION APGAR	Es un método de evaluación del recién nacido tras el nacimiento, califican adaptación y vitalidad	Cuantitativa- De Razón Discretas	Clínica	1 A 10	Discreta	Numero
ANTIBIOTICO-TERAPIA NEONATAL	Administración de antibióticos intravenosos al recién nacido	Cualitativa – Politémica	Clínica	No (1) Esquema Incompleto(2) Esquema Completo(3) Nuevo Esquema(4)	Nominal	
MARCADORES INFECCIOSOS NEONATALES	Valores séricos de:	Cualitativa – Continua	Clínica	Valor sérico mayor a:	Continua	Unidades
	PCR			0.8		mg/dl
	IL-6			14		pg/ml

DISTRÉS RESPIRATORIO NEONATAL	Afección respiratoria aguda que afecta particularmente a prematuros, debido a la inmadurez pulmonar: bioquímica, morfológica y funcional.	Cualitativa – Politómica	Clínica	No (1) Cánula Nasal(2) Hood(3) CPAP (4) Ventilación Mecánica (5)	Nominal	
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	Es la patología digestiva adquirida y grave en el período neonatal, que provoca muerte del tejido intestinal, .su frecuencia varía de acuerdo a la edad gestacional del nacimiento,	Cualitativa – Dicotómica	Clínica	Positivo (Si) Negativo (No)	Nominal	
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN NEONATAL	Tiempo que ha transcurrido entre el nacimiento y el alta neonatal	Cuantitativa – Continua	Demográfica	Normal: 24 A 48 Horas Prolongada: Más de 48 horas	Nominal	Horas
MORTALIDAD PERINATAL	Proporción de defunciones perinatales en el total de nacimientos	Cuantitativa – Continua	Demográfica	Porcentaje o Tasa	Continua	% ó Tasa

Elaborado por: Jácome, A (2019)

4.6. VARIABLES:

38

- V. Independiente:
 - o Manejo expectante de la rotura prematura de membranas
 - o Manejo activo de la rotura prematura de membranas

Cualitativa – Dicotómica

- V. Dependiente: complicaciones de la prematurez

Cualitativa – dicotómica

4.7. POBLACIÓN

En el período de enero del 2016 a julio del 2019 fueron registrados 12.036 nacimientos atendidos en el centro Obstétrico del Hospital Carlos Andrade Marín, de los cuales 1728 nacimientos se presentaron a la edad gestacional comprendida entre las 34 y 36,6 semanas, de éstos la rotura de membranas se presentó en 235 pacientes de los cuales fueron excluidos 26 casos, con una muestra final de 209 pacientes.

4.8. MUESTRA

Estuvo conformada de 209 pacientes con rotura prematura de membranas desde las 34 a 36,6 semanas que fueron atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín desde el año 2016 hasta julio del 2019, la muestra fue separada por grupos de expuestos y no expuestos de acuerdo a criterios de inclusión para cada grupo; se encontraron 103 casos que fueron sometidas a manejo expectante y 106 casos para manejo activo.

4.8.1. Grupo de expuestos (manejo expectante)

Se refiere a toda paciente con embarazo de 34 a 36.6 semanas con rotura de membranas, independiente de la edad materna, en las que la terminación de embarazo se da tras inicio espontaneo (sin administración de medicación o mecanismos extrínsecos) de contracciones

uterinas; independientemente de la administración de antibioticoterapia o maduración³⁹ pulmonar con corticoides.

Criterios de inclusión

- Pacientes atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín entre el año 2016 y julio 2019.
- Inicio espontáneo de la labor de parto independientemente del tiempo de latencia de la rotura de membranas, de la presentación o si tiene o no cesárea anterior.
- Pacientes que presentaron rotura de membranas mayor de 26 semanas, pero que aún no se ha producido el parto llegadas las 34 semanas.
- Pacientes a las que se indica inducción de la labor de parto a las 37 semanas con antecedente de rotura de membranas hasta las 36,6 semanas luego de ser manejadas de manera expectante.

Criterios de exclusión

- Criterios de corioamnionitis clínica al ingreso hospitalario.
- Malformaciones fetales
- Diagnóstico de óbito fetal al ingreso hospitalario
- Pacientes con enfermedades de transmisión vertical como HIV – VHS
- Neonatos prematuros referidos de otras casas de salud.

4.8.2. Grupo no expuesto (manejo activo)

Se refiere a toda paciente con embarazo de 34 a 36.6 semanas con rotura de membranas, independiente de la edad materna, en las que la terminación de embarazo se da tras administración de medicación (misoprostol, oxitocina) o mecanismos extrínsecos (sonda de tracción) que provoquen el inicio de contracciones uterinas o indicación de terminación de embarazo por cesárea, de manera inmediata tras el ingreso hospitalario. Independientemente de la administración de antibioticoterapia o maduración pulmonar con corticoides.

- Pacientes atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín entre el año 2016 y julio 2019.
- Pacientes a las que inmediatamente al ingreso hospitalario se administran inductores de la labor de parto (misoprostol, oxitocina).
- Realización de cesárea sin presencia de actividad uterina espontánea.

Criterios de exclusión

- Criterios de corioamnionitis clínica al ingreso hospitalario
- Malformaciones fetales
- Óbito fetal
- Pacientes con enfermedades de transmisión vertical como HIV – VHS
- Neonatos prematuros referidos de otras casas de salud.

Se calculó la muestra inicial con una frecuencia esperada de complicaciones en el grupo expuesto del 9%, y en el grupo no expuesto del 14 %, con un nivel de confianza del 95 %, y una precisión relativa del 0,5%; se estimó que era necesario reclutar un total de 130 pacientes, 65 para cada grupo, por método aleatorio simple.

4.9. TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO

Estudio observacional de cohortes históricas

4.10. PROCEDIMIENTO

Una vez que fue autorizada la realización de la investigación por el comité de bioética del Hospital Carlos Andrade Marín y con la aprobación del protocolo de investigación por el comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se procedió a la búsqueda y revisión de las historias clínicas tanto físicas como electrónicas en el sistema informático AS400 de las pacientes que presentaron parto pretérmino y de los prematuros

durante el año 2016 a julio 2019, la información fue ingresada en la matriz de⁴¹ recolección de datos (previamente realizada) que facilita el análisis de los mismos.

- *Instrumentos para recolección de la información*

El estudio de investigación se realizó utilizando la información proporcionada desde las historias clínicas y bases de datos de registros tanto médicos como del personal de enfermería.

- Matriz de recolección de datos: Se desarrolló una matriz en Excel con la información recolectada con el objetivo de poder depurar la información antes de su análisis.
- Técnica de investigación: Observacional, analítica
- Fuente de datos:
 - o Libros del registro de nacimientos y de los recién nacidos
 - o Historias clínicas físicas y electrónicas del sistema AS400
 - o Base de datos digital del centro Obstétrico
- Instrumento utilizado: Matriz de datos (Anexo)

4.10.1. Plan de Análisis

Los datos fueron sometidos a tabulaciones en cuadros explicativos mediante los programas de Microsoft Word y Microsoft Excel. Los datos fueron exportados al programa SPSS versión 24.0 para análisis. Para variables descriptivas se calcularon porcentajes, promedio y medias.

Para las variables de asociación como el riesgo de complicaciones y el tipo de manejo terapéutico, se utilizaron tablas de contingencia, se determinó la dependencia entre las variables mediante Chi cuadrado. El nivel de asociación entre las variables se midió mediante cálculo de RR y Chi cuadrado para comparar variables cualitativas, con una p estadísticamente significativa <0.05 y un intervalo de confianza del 95%.

4.11. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y CONFLICTOS DE INTERES.

42

Se considera que fue una investigación con riesgo menor, por tratarse de un estudio observacional, sin intervención, en el cual se realizó la revisión documental de historias clínicas y bases de datos, no hubo contacto directo con la paciente, por tanto no aplicó el llenado de un Consentimiento Informado. Contó con la autorización el comité de bioética del Hospital Carlos Andrade Marín, para el acceso a las historias clínicas y bases de datos del centro obstétrico y del servicio de neonatología.

Se garantizó la confidencialidad de la información, los datos fueron manejados con códigos, números de historias clínicas sin revelar la información privada del paciente, la misma fue de uso exclusivo para ésta investigación.

Se siguieron los códigos: Declaración de Helsinki y Código de Ética Médica del Ecuador de protección de seres humanos, con fines exclusivamente docentes y de investigación.

Se desarrolló la investigación según las normas de Buena Práctica Clínica.

No existe conflicto de interés.

5. RESULTADOS

De los 12036 partos atendidos entre el año 2016 a julio del 2019 en el Hospital Carlos Andrade Marín, 2683 fueron pretérmino, esto representa el 22.41%; 1728 partos se dieron entre la 34 y 36.6 semanas que representa el 64.40% de este grupo, los casos de partos con rotura de membranas entre las 34 y 36,6 semanas fue de 235 (1,95% del total de nacimientos y 13.59% del grupo de parto pretérmino).

Cumplieron los criterios de inclusión 209 pacientes: 103 para manejo expectante y 106 para manejo activo. Fueron excluidos 26 pacientes: la mayoría de casos (20 pacientes – 8.5%) presentaron malformaciones fetales congénitas, 4 (1.70%) fueron excluidos por falta de datos, 1 caso ingresó con signos de corioamnionitis y otro con diagnóstico de óbito fetal (0.42% cada caso).

En la Tabla 2, se describen las características clínicas, de las pacientes que fueron atendidas entre enero del 2016 a julio del 2019, por rotura prematura de membranas. En todos los casos, la rotura de membranas ocurrió tras las 34 semanas de gestación.

El manejo activo, fue más frecuente en el 73.5%, de pacientes con una evolución menor a 24 horas, en tanto que en el manejo conservador el parto se produjo espontáneamente en el 55,4% dentro de las primeras 24 horas del ingreso; en pacientes con un tiempo de latencia de 2 a 6 días la frecuencia fue del 22.3%, y del 11.7% de pacientes con rotura mayor a 7 días.

En relación al uso de corticoides, para maduración pulmonar, fue similar en ambos grupos: 58.3% del manejo expectante versus el 48,1% de las pacientes con manejo activo.

No se evidenciaron signos de infección intrauterina en ninguno de los grupos, sin embargo, al tomar en cuenta los valores de biomarcadores inflamatorios y hematológicos

(leucocitos sobre 15000 células/mm³ e Interleucina-6, mayor a 14 pg/mL), se establece⁴⁴ que, el 8,5% de las pacientes que fueron manejadas de forma activa y el 15.5% de las pacientes manejadas de forma expectante presentaron elevación de estos marcadores.

En cuanto a la administración de antibiótico al ingreso hospitalario, en el grupo de pacientes manejadas de forma activa fue del 75.5%, en tanto que, en el grupo de pacientes manejadas de forma expectante fue del 70,9% sin que haya diferencia significativa entre ambos grupos.

Se evidenciaron diferencias significativas en la frecuencia de parto por cesárea entre grupos. Las pacientes que fueron manejadas de forma expectante, tuvieron una frecuencia de parto por cesárea del 25.2%, frente a las pacientes que fueron manejadas de forma activa, cuya frecuencia de parto por cesárea fue de 50.9%, RR: 3.075 (IC95%: 1.713 – 5.522).

Los principales motivos para la ejecución de cesárea tanto en el grupo de manejo expectante como en el grupo de manejo activo fueron: antecedentes de cesárea (30.2% y 42,3% de pacientes respectivamente), presentación podálica (34% y 19.2% respectivamente), alteraciones del líquido amniótico (3.8% y 15.4% respectivamente) y compromiso de bienestar fetal (15.1% y 7.7% respectivamente). Entre todas las causas que indicaron cesárea, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 2. Características clínicas de las pacientes tratadas por rotura prematura de membranas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre el año 2016 y julio del 2019

Variable	Tratamiento Aplicado				P
	Expectante		Activo		
	N	%	N	%	
Tiempo de Rotura de Membranas					
Menor a 24 horas	57	55,4%	78	73,5%	0.001
Mayor a 24 horas	11	10,7%	22	20,8%	
De 2 a 6 días	23	22,3%	2	1,9%	
Mayor a 7 días	12	11,7%	4	3,8%	

Maduración Pulmonar con Corticoides					45
Una Tanda	56	54,4%	51	48,1%	0,647
Dos Tandas	4	3,9%	4	3,8%	
No se aplicó	43	41,7%	51	48,1%	
Signos de Infección Intraútero					
Sin signos de infección	103	100,0%	106	100,0%	
Infección Materna por marcadores séricos elevados					
Si	16	15,5%	9	8,5%	0,117
No	87	84,5%	97	91,5%	
Esquema Antibiótico					
Sin uso de esquema antibiótico	21	20,4%	23	21,7%	0,186
Esquema incompleto	73	70,9%	80	75,5%	
Esquema completo	9	8,7%	3	2,8%	
Nuevo Esquema	0	0,0%	0	0,0%	
Forma de Parto					
Parto Normal	77	74,8%	52	49,1%	0,001
Cesárea	26	25,2%	54	50,9%	
Motivo de Cesárea					
Placenta Previa	0	0,0%	1	1,9%	0,229
Distocia de Dilatación	2	7,7%	2	3,8%	
Oligoamnios	4	15,4%	2	3,8%	
Desproporción Céfalo-pélvica	1	3,8%	3	5,7%	
Inducción Fallida	0	0,0%	3	5,7%	
Compromiso del bienestar fetal	2	7,7%	8	15,1%	
Cesárea anterior	11	42,3%	16	30,2%	
Pelviano	5	19,2%	18	34,0%	
Queratocono	1	3,8%	0	0,0%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Datos de la investigación 2019
Elaborado por: Jácome, A (2019)

En todos los casos, se realizó un contejo de leucocitos con fórmula diferencial, como parte del proceso evaluativo, además, se cuantificaron los biomarcadores: procalcitonina, proteína C reactiva e interleucina 6.

En la Tabla 3, se exponen las medias obtenidas en parámetros hematológicos y en biomarcadores inflamatorios, que sugieran la presencia o no de infección (leucocitos sobre 15000 células/mm³ e Interleucina-6, mayor a 14 pg/mL). Se evidenciaron diferencias significativas en cada uno de los test aplicados a las pacientes. La media de leucocitos en

pacientes con infección fue de 14.310 células/mm³ frente a 9.230 células/mm³,⁴⁶ establecida en pacientes sin presencia infección/inflamación alguna. En el caso de la diferencia de neutrófilos, se calculó una media de 75.55% en pacientes con infección y 70.21% en pacientes sin infección.

El comportamiento de los biomarcadores inflamatorios fue notable entre pacientes con infección. Para procalcitonina, se obtuvo una media de 0.48 ng/mL, en pacientes con infección y de 0.07 pg/mL, en pacientes sin infección. Para proteína C reactiva, la media en pacientes con infección fue de 1.47 mg/dL y 0.91 mg/dL en pacientes sin esta condición, de igual manera, se encontró una diferencia importante en la cuantificación de interleucina-6 en pacientes con infección, cuya media fue de 29.53 pg/mL, en relación, a la media de 5.66 pg/mL, en pacientes sin infección.

Tabla 3. Análisis de los resultados de biomarcadores inflamatorios y parámetros hematológicos en pacientes con rotura prematura de membranas y aparente infección materna (determinada por leucocitos sobre 15000 células/mm³ e Interleucina-6, mayor a 14 pg/mL).

Valores Hematológicos/Biomarcador	Infección Materna	N	Media	DE*	t**	F***	p
Leucocitos (células x 103/mm3)	Si	25	14,31	4,05	9,393	27,924	0,001
	No	184	9,23	2,26			
Neutrófilos (%)	Si	25	75,55	17,41	2,492	5,494	0,01
	No	182	70,21	8,60			
Procalcitonina (ng/mL)	Si	17	0,48	1,69	2,482	24,695	0,01
	No	107	0,07	0,12			
Proteína C Reactiva (mg/dL)	Si	18	1,47	2,04	1,904	3,760	0,06
	No	111	0,91	0,95			
Interleucina 6 (pg/mL)	Si	20	29,53	25,53	8,239	61,424	0,001
	No	107	5,66	7,06			

*DE: Desviación Estándar, **T de Student para muestras independientes; ***F: Test de Levene

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

En la Tabla 4, se exponen las características clínicas de los recién nacidos de madres que fueron tratadas de forma activa y expectante por rotura prematura de

membranas. En cada uno de los grupos de tratamiento, no se evidenciaron diferencias⁴⁷ significativas en relación al sexo, peso o puntuación Apgar de los recién nacidos.

En relación al tiempo de hospitalización, no hubo diferencias entre los recién nacidos de madres que fueron tratadas de forma activa o conservadora, aunque, se evidenció una frecuencia mayor de hospitalizaciones prolongadas (>48 horas) en el grupo de neonatos que nacieron de madres bajo tratamiento activo. Se derivaron a otras unidades de salud a 47 pacientes (24 en el grupo de recién nacidos de madres bajo tratamiento expectante y 23 en el grupo de recién nacidos de madres bajo tratamiento activo).

Las causas más comunes de hospitalización prolongada fueron: estudio de infección en el 39,7% en pacientes con manejo expectante y síndrome de distrés respiratorio en el 34,8% de las pacientes con manejo activo, se encontró una proporción similar en cuanto a estudio de infección e hiperbilirrubinemia de 25% para cada causa, sin que exista una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Tabla 4. Características clínicas de recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas bajo tratamiento activo y expectante en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín entre el año 2016 y julio del 2019

Variable	Tratamiento Aplicado				p*
	Expectante		Activo		
	N	%	N	%	
Sexo del Recién Nacido					
Masculino	59	57,3%	61	57,5%	0,969
Femenino	44	42,7%	45	42,5%	
Peso del Recién Nacido					
Menor a 2500 gramos	55	53,4%	53	50,0%	0,623
Mayor a 2500 gramos	48	46,6%	53	50,0%	
Apgar (1 min)					
De 0 a 3 puntos	0	0,0%	0	0,0%	0,323
De 4 a 6 puntos	0	0,0%	1	,9%	
De 7 a 10 puntos	103	100,0%	105	99,1%	
Apgar (5 min)					
De 0 a 3 puntos	0	0,0%	0	0,0%	
De 4 a 6 puntos	0	0,0%	0	0,0%	
De 7 a 10 puntos	103	100,0%	106	100,0%	

Tiempo de Hospitalización del Neonato					
Normal (24 a 48 horas)	42	40,8%	38	37,3%	0,605
Prolongado (>48 horas)	61	59,2%	64	62,7%	
Motivo de Hospitalización prolongada					
Antibioticoterapia	5	7,9%	4	6,1%	0,302
Enteritis – Rotavirus	0	0,0%	1	1,5%	
Estudio de Infección	25	39,7%	17	25,8%	
Hiperbilirrubinemia	14	22,2%	17	25,8%	
Mal Adaptación Neonatal	2	3,2%	4	6,1%	
Policitemia	2	3,2%	0	0,0%	
Síndrome de Distrés Respiratorio	15	23,8%	23	34,8%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

En la Tabla 5, se describen las complicaciones presentadas en neonatos de madres con rotura prematura de membranas en función del tratamiento recibido. En cuanto a complicaciones infecciosas, no hubo diferencias significativas entre cada uno de los grupos, sin embargo, se detectaron mayor número de recién nacidos con signos clínicos de infección (n=6) en el grupo con antecedente de tratamiento activo, frente a neonatos con antecedentes de tratamiento expectante (n=3).

Se realizaron 37 hemocultivos en el grupo de neonatos de madres que recibieron tratamiento expectante y 34 en neonatos de madres que recibieron tratamiento activo, de los cuales, dos fueron positivos en el grupo de tratamiento expectante y uno en el grupo de tratamiento activo.

De acuerdo a esto, el 29.2% de neonatos sometidos a tratamiento activo, recibieron un esquema incompleto de antibióticos y el 31.1% en el grupo de tratamiento expectante. Tal discontinuación de la terapia, obedeció a la sospecha inicial de infección pero con la confirmación posterior de biomarcadores dentro de parámetros normales. La mayoría de neonatos (58.3% en el grupo de tratamiento expectante y 64.2% en el grupo activo), no recibieron tratamiento antibiótico alguno, y solo el 10.7% en el grupo de tratamiento

expectante y 6.6% en el grupo de tratamiento activo, recibieron tratamiento antibiótico⁴⁹ completo.

Respecto a casos de síndrome de distrés respiratorio, se describieron 22 casos (20.8%) en el grupo de neonatos de madres con tratamiento activo, y 19 casos (18.4%) en el grupo de tratamiento expectante, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre cada modalidad de oxigenoterapia y soporte ventilatorio.

En otras complicaciones, hubo una baja prevalencia de enterocolitis necrotizante, encontrando 1 caso en el grupo de tratamiento expectante y 2 casos en el grupo de tratamiento activo, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

La tasa de sobrevida fue superior al 98% en ambos grupos, sin embargo, se detectó un caso de muerte neonatal, en el grupo de neonatos de madres con tratamiento activo.

Tabla 5. Complicaciones en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas bajo tratamiento activo y expectante en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín entre el año 2016 y julio del 2019

Variable	Tratamiento Aplicado				P
	Expectante		Activo		
	N	%	n	%	
Signos Clínicos de Infección Neonatal					
Si	3	2,9%	6	5,7%	0,328
No	100	97,1%	100	94,3%	
Resultados de Hemocultivo					
Positivo	2	1,9%	1	1,0%	0,675
Negativo	35	34,0%	33	31,1%	
No Realizado	66	64,1%	72	67,9%	
Infección Neonatal					
Si	15	14,6%	18	17,0%	0,632
No	88	85,4%	88	83,0%	
Tratamiento Antibiótico en el Neonato					
Ningún esquema aplicado	60	58,3%	68	64,2%	0,506
Esquema antibiótico incompleto	32	31,1%	31	29,2%	
Esquema antibiótico completo	11	10,7%	7	6,6%	
Nuevo esquema antibiótico	0	0,0%	0	0,0%	
Soporte Ventilatorio Neonatal					
Ninguno	78	75,7%	80	75,5%	0,457
Cánula Nasal	6	5,8%	4	3,8%	
Hood	4	3,9%	9	8,5%	
CPAP	15	14,6%	12	11,3%	
Ventilación Mecánica Invasiva	0	0,0%	1	,9%	

Diagnóstico de Enterocolitis Necrotizantes					
Si	1	1,0%	2	1,9%	0,578
No	102	99,0%	104	98,1%	
Tiempo de Hospitalización del Neonato					
(Normal) Menor a 48 horas	42	40,8%	38	37,3%	0,605
(Prolongado) Mayor a 48 horas	61	59,2%	64	62,7%	
Causas de Hospitalización Prolongada					
Antibioticoterapia	5	7,9%	4	6,1%	0,302
Enteritis – Rotavirus	0	0,0%	1	1,5%	
Estudio de Infección	25	39,7%	17	25,8%	
Hiperbilirrubinemia	14	22,2%	17	25,8%	
Mal Adaptación Neonatal	2	3,2%	4	6,1%	
Policitemia	2	3,2%	0	0,0%	
Síndrome de Distrés Respiratorio	15	23,8%	23	34,8%	
Muerte Neonatal					
Si	0	0,0%	1	0,9%	0,316
No	103	100,0%	105	99,1%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

En la Tabla 6, se expone la relación entre la edad gestacional y la presencia de complicaciones neonatales. No se evidenciaron diferencias significativas, en la frecuencia de infección neonatal, entre cada uno de los grupos de edad gestacional. Tampoco se evidenció diferencia alguna en la frecuencia de diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

En el caso de síndrome de distrés respiratorio, hubo una mayor necesidad de soporte ventilatorio en recién nacidos de 34-35 semanas (35.9%), frente a neonatos de 35,1 – 36 semanas (21.2%) y mayores de 36 semanas (7.5%), por lo que, hay una diferencia significativa, en la aparición de esta complicación en función de la edad gestacional.

En cuanto a la frecuencia de hospitalización prolongada, esta fue significativamente mayor en recién nacidos con edad gestacional de 34-35 semanas (76,5%) y 35,1-36 semanas (67.3%), frente a neonatos con edad mayor a 36 semanas ($p=0.001$). No hubo diferencias significativas entre las causas de hospitalización prolongada, sin embargo, hubo una mayor frecuencia de estancia mayor de 48 horas, en neonatos de 34 y 35 semanas por síndrome de distrés respiratorio (38.72%).

Tabla 6. Relación de la edad gestacional y la presencia de complicaciones en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre el año 2016 y julio del 2019

Complicaciones		Edad Gestacional					p*	
		De 238 a 245 días		De 246 a 252 días		Mayor a 252 días		
		N	%	n	%	N		%
Infección Neonatal								
Si		10	15,6%	10	19,2%	13	14,0%	0,707
No		54	84,4%	42	80,8%	80	86,0%	
Soporte Ventilatorio Neonatal								
Ninguno		37	57,8%	41	78,8%	80	86,0%	0,001
Cánula Nasal		4	6,3%	0	0,0%	6	6,5%	
Hood		5	7,8%	4	7,7%	4	4,3%	
CPAP		18	28,1%	6	11,5%	3	3,2%	
Ventilación Mecánica		0	0,0%	1	1,9%	0	0,0%	
Invasiva								
Diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante								
Si		1	1,6%	1	1,9%	1	1,1%	0,914
No		63	98,4%	51	98,1%	92	98,9%	
Tiempo de Hospitalización del Neonato								
(Normal) Menor a 48 horas		15	23,44%	16	32,65%	49	53,26%	0,001
(Prolongado) Mayor a 48 horas		49	76,56%	33	67,35%	43	46,74%	
Causas de Hospitalización Prolongada								
Antibioticoterapia		4	8,16%	2	5,56%	3	6,82%	0,348
Enteritis – Rotavirus		0	0,00%	0	0,00%	1	2,27%	
Estudio de Infección		17	34,69%	13	36,11%	13	29,55%	
Hiperbilirrubinemia		8	16,33%	9	25,00%	14	31,82%	
Mal Adaptación Neonatal		0	0,00%	2	5,56%	4	9,09%	
Policitemia		1	2,04%	0	0,00%	0	0,00%	
Síndrome de Distrés Respiratorio		19	38,78%	10	27,78%	9	20,45%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

De acuerdo a las diferencias encontradas en la prevalencia de síndrome de dificultad respiratoria, en la Tabla 7, se describe la relación entre el antecedente de maduración pulmonar y la aparición de esta complicación en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas.

En el grupo de neonatos de madres con manejo expectante, los recién nacidos⁵² que no recibieron maduración pulmonar presentaron con mayor frecuencia, síndrome de distrés respiratorio, frente a recién nacidos que si recibieron dicho tratamiento (35% versus 9.3%, $p=0.003$). De igual manera, sucede en recién nacidos de madres con manejo activo (32.7% en quienes recibieron maduración pulmonar y 15.7% en neonatos que no recibieron maduración pulmonar, $p=0.042$).

En cuanto al soporte ventilatorio, se evidenció mayor necesidad de uso de CPAP, en recién nacidos sin maduración pulmonar previa (25% en el grupo de recién nacidos de madres con manejo expectante y 18.2% en recién nacidos de madres con manejo activo).

Tabla 7. Relación de la maduración pulmonar con corticoides y la presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos de madres con rotura prematura de membranas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre el año 2016 y julio del 2019

Complicación	Manejo Expectante/Maduración				p*	Manejo Activo/Maduración				p*
	No		Si			No		Si		
	n	%	N	%		n	%	n	%	
Síndrome de Distrés Respiratorio										
Si	21	35,0%	4	9,3%	0,003	18	32,7%	8	15,7%	0,042
No	39	65,0%	39	90,7%		37	67,3%	43	84,3%	
Soporte Ventilatorio Neonatal										
Ninguno	39	65,0%	39	90,7%	0,004	37	67,3%	43	84,3%	0,106
Cánula Nasal	3	5,0%	3	7,0%		2	3,6%	2	3,9%	
Hood	3	5,0%	1	2,3%		6	10,9%	3	5,9%	
CPAP	15	25,0%	0	0,0%		10	18,2%	2	3,9%	
Ventilación Mecánica Invasiva	0	0,0%	0	0,0%		0	0,0%	1	2,0%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

En la Tabla 8, se expone el análisis del riesgo relacionado a complicaciones maternas y neonatales, en función del tipo de manejo aplicado en madres con rotura prematura de membranas.

En mujeres que recibieron manejo expectante, se evidenció un incremento del⁵³ riesgo de infección materna con un RR: 1.324 (IC95%: 0.972 – 1.885), mientras que, el manejo activo, parece ser un factor de protección frente a este evento, con un RR: 0.683 (IC95%: 0.398 – 1.172).

El riesgo de sepsis neonatal, no mostró diferencias significativas, en función del tipo de manejo, en el caso de neonatos de madres bajo manejo expectante, se describe un RR: 0.909 (IC95%: 0.608 – 1.359), mientras que, en aquellos nacidos de madres bajo manejo activo, tienen un RR: 1.091 (IC95%: 0.773 – 1.540). Tampoco se evidenciaron diferencias en función del manejo y la presencia de síndrome de distrés respiratorio RR: 0.993 y RR: 1.01, respectivamente.

El riesgo de mortalidad neonatal y enterocolitis necrotizante, es mayor en recién nacidos de madres bajo manejo activo, con RR: 2.013 (IC95%: 1.723 – 2.351) y RR: 1.321 (IC95%: 0.587 – 2.973) respectivamente.

Tabla 8. Análisis de riesgo de complicaciones maternas y neonatales en función del tratamiento aplicados a pacientes por ruptura prematura de membrana en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre el año 2016 y julio del 2019.

Factor Relacionado	Manejo Expectante			Manejo Activo			P
	RR*	IC 95%**		RR*	IC 95%**		
		Inferior	Superior		Inferior	Superior	
Materno							
Infección Materna	1,324	0,972	1,885	0,683	0,398	1,172	0,001
Neonatal							
Sepsis	0,909	0,608	1,359	1,091	0,773	1,540	0,614
Síndrome de Distrés Respiratorio	0,993	0,720	1,369	1,01	0,74	1,37	0,814
Enterocolitis Necrotizante	0,673	0,135	3,355	1,321	0,587	2,973	0,002
Hospitalización Prolongada	0,891	0,649	1,222	1,121	0,821	1,530	0,472
Muerte en la UCIN	1			2,013	1,723	2,351	0,316

*RR: Riesgo Relativo, **IC: Intervalo de confianza, ***UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Fuente: Datos de la investigación 2019

Elaborado por: Jácome, A (2019)

6. DISCUSIÓN

La rotura prematura de membranas en embarazos desde las 34 y 36,6 semanas, representó el 1,94% del total de nacimientos, frecuencia similar a la reportada por Schmitz et al. (2019).

Estuvo asociado a parto prematuro en el 13.54%, que está acorde con lo que reporta Mercer (2005) y Van der Heyden (2014) en sus estudios.

El tiempo de latencia en el manejo expectante llegó a más de 7 días en el 11,3%, de 2 a 6 días en el 22,3%, mientras que en la mayoría de los casos se produjo dentro de las primeras 24 horas, en un 55.4%; estos hallazgos coinciden con los resultados de Sae-Lin y Wanitpongpan (2018) en el que el promedio del periodo de latencia fue de 2 días con una edad gestacional promedio de 35 semanas.

El uso de corticoides fue similar con una media del 53.2% en cada tipo de manejo, esto se debe a que en este periodo estaba en debate su administración en embarazos mayores de 34 semanas, por lo que era consideración médica su prescripción. Ahora está clara la recomendación que hacen en el estudio de Gyamfi et al. (2016) y la ACOG (2018) de una dosis única de corticoide entre las 34 y 36,6 días de edad gestacional, si no los había recibido previamente.

La elevación de los marcadores inflamatorios maternos se presentó en el 15,5% del manejo expectante en relación al 8,5% del manejo activo sin embargo no se expresó clínicamente ningún signo de infección, que puede haberse favorecido por el uso profiláctico de antibióticos como lo reporta Bond et al. (2017) en el que encuentra que el uso profiláctico de antibióticos es efectivo en la reducción de infección materna. Las diferencias encontradas al evaluar la fórmula leucocitaria fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos, encontrando valores más altos en el grupo de manejo expectante, se explica por la mayor duración del periodo de latencia y el mayor tiempo de

exposición a actividad uterina (regular o irregular) en el manejo expectante como lo⁵⁵ explica Seong et al. (2008).

Al evaluar los biomarcadores maternos positivos, se determinó que: la media para leucocitos fue de 14.310 células/mm³, neutrófilos de 75,5%, procalcitonina de 0.48ng/ml y PCR de 1,47 mg/dl con diferencias estadísticamente significativas en comparación con biomarcadores maternos en rango normal. De acuerdo a la teoría compartimental en el estudio realizado por Dulay et al. (2015) no encontraron relación entre corioamnionitis histológica y valores séricos de IL-6, PCR o procalcitonina y ninguno superó el valor predictivo de la leucocitosis. Según Popowski et al. (2011) la leucocitosis tiene una mayor especificidad (95%) mientras más altos son sus niveles séricos: 16 a 20.000 cel/mm³. Por lo tanto estos marcadores por si solos no juegan un papel preponderante en el pronóstico y determinación de infección intraamniótica.

La mayoría de pacientes recibió profilaxis antibiótica antes del parto en ambos grupos con una frecuencia del 78,3 para el manejo expectante y 70.9% en el manejo activo, que es la recomendación en estas pacientes según CONGOF (2019), FASGO (2018), AGOG (2018), RCGO (2018), entre otras.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de parto por cesárea en pacientes manejadas de forma activa en el 50,9% vs el 25,2% bajo el manejo expectante, siendo la cesárea anterior y la presentación en podálica las causas más frecuentes en ambos grupos; que tiene relación a los resultados encontrados por Bond et al. (2017) y Quist et al. (2018) en la que la frecuencia de cesáreas fue más alta en el grupo de manejo activo.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, peso y Apgar de los recién nacidos en ambos grupos lo que da homogeneidad de población.

El tiempo de hospitalización prolongado (mayor de 48 horas) fue más frecuente en neonatos de madres tratadas de manera activa, sin embargo estas diferencias no fueron

estadísticamente significativas. En correlación con el estudio de Morris et al. (2016)⁵⁶ donde sí se determinó un incremento significativo en la estadía en unidad de cuidados intensivos en neonatos del grupo de manejo activo, a consecuencia de bajo peso al nacer, aumento de riesgo de síndrome de distrés respiratorio (RR 1.6, IC95% 1.1–2.3) y ventilación mecánica (RR 1.4, IC95% 1.0–1.8).

En cuanto a complicaciones infecciosas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; hallazgos consistentes con otros estudios: Morris et al. (2016), Van der Ham et al. (2012a), Van der Ham et al. (2012b), Quist et al. (2018). Bond et al. (2017) y Téllez et al (2017).

Sin embargo, se evidenció mayor frecuencia de signos clínicos de sepsis en neonatos tras manejo activo, así como la elevación de marcadores inflamatorios/infecciosos, sin encontrar alguna causa más que la prematuridad. La administración de antibióticos en neonatos no fue necesaria en el 58.3% con antecedente de manejo expectante y en el 64,2% del manejo activo, y solo el 10,7% tras manejo expectante completo esquema antibiótico, sin que esto sea estadísticamente significativo

En cuanto a la ocurrencia de síndrome de distrés respiratorio y uso de suplementación de oxígeno o soporte ventilatorio, se presentó sin diferencia estadística en ambos casos (manejo expectante - RR: 0.993 y manejo activo - RR: 1.01), sin embargo en un caso se necesitó el uso de ventilación mecánica invasiva por membrana hialina, tras manejo activo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ocurrencia de síndrome de distrés respiratorio y menor edad gestacional, del 35.9% entre las 34 y 35 semanas y del 7,5% pasadas las 36 semanas, así como en recién nacidos que no recibieron maduración pulmonar previa. Estos hallazgos están acorde con el metanálisis de Saccone y Berghella (2016) donde encontraron que la incidencia de síndrome de distrés respiratorio severo se redujo significativamente. Sin embargo no se recomiendan las dosis repetidas (Meller, Carducci, Ceriani y Otaño, 2018).

La enterocolitis necrotizante no fue prevalente esto se puede deber a que es dependiente de la edad gestacional (menos de 32 semanas) y peso al nacer (menos de 1500gr), sin embargo

se presentó en un caso tras manejo expectante y dos casos en el grupo de manejo activo⁵⁷ en el cual fue causa de muerte neonatal, con un único factor de riesgo que es la prematuridad (valores de biomarcadores normales en el binomio madre-hijo, peso neonatal de 1830gr, antibioticoprofilaxis, y maduración pulmonar), confirmando su alto índice de mortalidad que en la revisión de Gasque (2015) la consideran entre el 20 y 50%.

En mujeres que recibieron manejo expectante, se evidenció un incremento del riesgo de infección materna con un RR: 1.324 (IC95%: 0.972 – 1.885), mientras que, el manejo activo, parece ser un factor de protección frente a este evento, con un RR: 0.683 (IC95%: 0.398 – 1.172); determinado de acuerdo a la elevación de biomarcadores por sobre los valores de referencia. Sin embargo para determinar su impacto, se han realizado estudios en busca de corioamnionitis histológica a nivel placentario. Seong et al. (2008) encontró que en placentas de embarazos a término, la labor de parto producía corioamnionitis histológica sin incremento de la inflamación a nivel de tejido fetal con una prevalencia del 19%. De acuerdo con Rodríguez et al. (2016) la sensibilidad del estudio histológico de placentas de pacientes con corioamnionitis clínica y rotura de membranas fue del 81% para predicción de sepsis neonatal, sin embargo el 49% de los recién nacidos con sepsis tuvieron estudio histológico de sus placentas normales.

El riesgo de sepsis neonatal, no mostró diferencias significativas, en función del tipo de manejo, en el caso de neonatos de madres bajo manejo expectante, se describe un RR: 0.909 (IC95%: 0.608 – 1.359), mientras que, en aquellos nacidos de madres bajo manejo activo, tienen un RR: 1.091 (IC95%: 0.773 – 1.540), esto a pesar de que se encontraron niveles de biomarcadores más altos en madres con manejo expectante. Lo que se correlaciona a estudios como el de Gisslen et al. (2016) en el que se determinó que en prematuros moderados y tardíos, a pesar de la exposición fetal a funisitis y aumento de citocinas en sangre del cordón umbilical no aumentó la morbilidad neonatal.

La tasa de sobrevida neonatal fue superior al 98% en ambos grupos. El riesgo de mortalidad neonatal y enterocolitis necrotizante, es mayor en recién nacidos de madres sometidas a manejo activo, con RR: 2.013 (IC95%: 1.723 – 2.351) y RR: 1.321 (IC95%:

0.587 – 2.973) respectivamente, hallazgos acordes a los reportados por Bond et al.,⁵⁸ (2017) en el que encontraron aumento en el riesgo de mortalidad neonatal (RR 2.55, 95% CI 1.17 – 5.56) en el grupo de manejo activo.

6.1. Limitantes del estudio

Aunque se alcanzó el número de muestra estimada, no se logró hacer un seguimiento a largo plazo de los neonatos que fueron transferidos por la imposibilidad de acceder a esa información.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

- En el presente estudio se logró evaluar el manejo expectante vs el manejo activo de la rotura prematura de membranas y se determinó que el grado de complicaciones neonatales va a depender de la edad gestacional a la que se produzca el parto, con ligeras diferencias pero no estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Se identificó una tasa de sobrevida neonatal mayor al 98% para ambos grupos, con mayor riesgo de mortalidad y enterocolitis necrotizante en el grupo de manejo activo.
- El riesgo de sepsis neonatal, no mostró diferencias significativas, en función del tipo de manejo.
- La enterocolitis necrotizante fue poco prevalente, sin embargo se presentó en un caso tras manejo expectante y dos casos en el grupo de manejo activo, siendo motivo de una muerte neonatal en este grupo.
- La frecuencia de síndrome de distrés respiratorio fue similar en ambos grupos sin embargo hubo diferencia estadística con una tendencia a ser más frecuente en neonatos que no recibieron maduración pulmonar y entre las 34 y 35 semanas de gestación en un 35.9% en relación a una edad gestacional mayor de 36 semanas.
- La prevalencia de cesárea fue mayor en casos de manejo activo con un 50.9%.
- La hospitalización prolongada (mayor de 48 horas) fue más frecuente en neonatos de madres tratadas de manera activa, asociado con más frecuencia al síndrome de distrés respiratorio, sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo.
- La infección materna considerando marcadores inflamatorios e infecciosos positivos no aumentó el riesgo de sepsis neonatal, no hubo manifestaciones clínicas de corioamnionitis en ninguno de los dos grupos.

- Recordar que la infección materna puede actuar como causa o consecuencia de la rotura de membranas, por lo tanto el inicio de antibiótico profilaxis es mandatorio para disminuir riesgo de sepsis en el binomio madre-hijo.
- La administración de corticoides antenatales en embarazos mayores de 34 semanas con rotura de membranas y riesgo de parto pretérmino está indicado para la disminución de síndrome de distrés respiratorio neonatal.
- Los niveles de marcadores inflamatorios maternos se los tiene que discriminar con cautela ya que a la luz de la evidencia no demuestran ser superiores a las manifestaciones clínicas, sino ser un complemento que refuerza el diagnóstico.
- La prolongación del embarazo disminuye las complicaciones por prematurez ya que a menor edad gestacional se evidencia más complicaciones neonatales, sin embargo, de presentarse complicaciones maternas o compromiso fetal no dudar con la decisión de terminación de embarazo.
- El disminuir la incidencia de prematuros tardíos, evitará secuelas tanto a corto como a largo plazo, mejorando el entorno bio-psico-social y económico tanto familiar como del país.
- Las pacientes con rotura prematura de membranas deben ser manejadas en un hospital que cuente con unidad de cuidados intensivos debido a las potenciales complicaciones neonatales sobre todo, la prematurez.
- Según los resultados del estudio, se recomienda mantener una conducta expectante de la rotura de membranas en pretérminos tardíos, siempre y cuando las condiciones materno fetales lo permitan.
- Se sugiere la realización de estudios que investiguen la asociación entre la administración de amoxicilina + ácido clavulánico y enterocolitis necrotizante, dado que los estudios existentes que sustentan esta asociación no son concluyentes, además en nuestro medio la asociación puede ser diferente a la descrita por su amplio uso.

- Abdelazim, I. (2012). Fetal fibronectin (Quick Check fFN test®) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(2), 205–210. doi:10.1007/s00404-012-2548-3
- Abdelazim, I. (2014). Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 40(4):961-7. doi: 10.1111/jog.12296.
- Abdelazim, I., Abdelrazak, K., Al-Kadi, M., Yehia, A., Abdulkareem, A. (2014). Fetal fibronectin (Quick Check fFN test) versus placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 290(3):457-64. doi: 10.1007/s00404-014-3225-5.
- Adekola, H., Gill, N., Sakr, S., Hobson, D., Bryant, D., Abramowicz, J. S., & Soto, E. (2015). Outcomes following intra-amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabor rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(4), 544–549. doi:10.3109/14767058.2015.1015982
- Aduloju, O. P., Akintayo, A. A., & Aduloju, T. (2019). Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, south western Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 33. doi:10.11604/pamj.2019.33.9.17926
- Altamirano, F., y Tapia P. (2018). Prevalencia de complicaciones maternas en pacientes embarazadas con ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP) según el periodo de latencia al parto en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, de enero de 2015 a diciembre de 2017. Tesis Doctoral, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Quito. Recuperado de: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15195/TESIS%20ESPECIAL%20IZACI%C3%93N%20G-O.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Amaya, J., Rubio, J., Arévalo, L., Osorio, J., Edna, F., y Ospino, M. (2015). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección 3. Infecciones en el embarazo: ruptura prematura de membranas (RPM). *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*, 66(4):263-86. Recuperado de: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/293/363>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). Prelabor Rupture of Membranes (Practice Bulletin No. 188). *Obstetrics & Gynecology*, 131(1), e1–e14. doi:10.1097/aog.0000000000002455

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2007). Premature Rupture of Membranes (Practice Bulletin No. 80). *Obstetrics & Gynecology*, 109(4), 1007–1020. doi:10.1097/01.aog.0000263888.69178.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation (Committee Opinion Number 713). *Obstetrics and Gynecology*. 130:102-109. Recuperado de: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co713.pdf?dmc=1&ts=20190323T2317194051>

Ananth, C. V., Oyelese, Y., Srinivas, N., Yeo, L., & Vintzileos, A. M. (2004). Preterm Premature Rupture of Membranes, Intrauterine Infection, and Oligohydramnios. *Obstetrics & Gynecology*, 104(1), 71–77. doi:10.1097/01.aog.0000128172.71408.a

Arikat, S., Novince, R., Mercer, B., Kumar, D., Fox, J., Mansour, J., y Moore, J. (2006). Separation of amnion from choriodecidua is an integral event to the rupture of normal term fetal membranes and constitutes a significant component of the work required. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(1), 211–217. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.083

Benirschke, K., Burton, G., y Baergen, R. (2012). *Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Alemania: Springer.

Bianchi, A., Blasina, F., Borda, Karla., Castillo, E., De María, M.,... Vituriera, G. (2018). Glucocorticoides prenatales. Documento Uruguayo de Consenso. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 89(3), 179-186. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.31134/ap.89.3.5>

Bond, D., Middleton, P., Levett, K.M, van der Ham, D., Crowther, C., Buchanan S., y Morris J. (2017). Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3;(3):CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub4

Bornstein, J., Ohel, G., Sorokin, Y., Reape, K., Shnaider, O., Kessary-Shoham, H., y Ophir, E., (2009). Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 26(1):45-50. doi: 10.1055/s-0028-1095183.

Bryant-Greenwood, G., Kern, A., Yamamoto, S., Sadowsky, D., y Novy, M. (2007). Relaxin and the human fetal membranes. *Reproductive sciences*. 14(8 Suppl):42-5. doi: 10.1177/1933719107310821.

Buchanan, S., Crowther, C., Levett, K., Middleton, P., y Morris, J. (2010). Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome.

Cochrane Database of Systematic Reviews, 17;(3):CD004735. doi:63
10.1002/14651858.CD004735.pub3.

Burgos, W. (2013.) Prevalencia de la ruptura de membranas en edades de 17 a 20 años de edad en el Hospital Maternidad de Jesús. Tesis de Grado-Obstetricia, Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil. Recuperado de: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/1773/1/TESIS RPM.pdf>

Caldas, E., (2018). Manejo activo versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas en gestantes con embarazo pretérmino. Examen Complejivo, Universidad Técnica de Machala, Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala. Recuperado de: http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/12583/1/E-10171_CALDAS%20HIDALGO%20EVELYN%20ANDREA.pdf

Carbone, L., De Vivo, V., Saccone, G., D'Antonio, F., Mercorio, A., Raffone, A., Arduino, & Zullo F2. (2019). Sexual Intercourse for Induction of Spontaneous Onset of Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Sexual Medicine*, S1743-6095(19)31360-8. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.08.002.

Caughey, A., Robinson, J., y Norwitz, E. (2008). Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Reviews in obstetrics & gynecology*, 1(1), 11–22. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492588/>

Chan, G., Lee, A., Baqui, A., Tan, J., y Black, R. (2015). Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infec Dis*. 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3

Chinedu, U., Ebenebe, Hesse, F., Blohm, M. E., Jung, R., Kunzmann, S., y Singer, D. (2019). Diagnostic accuracy of interleukin-6 for early-onset sepsis in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–201. doi:10.1080/14767058.2019.1606194

Crowther, C., Haslam, R., Hiller, J., Doyle, L., y Robinson, J. (2006). Síndrome de dificultad respiratoria neonatal después de la exposición repetida a los corticosteroides prenatales: un ensayo controlado aleatorio. *Lancet*. 10;367(9526):1913-9.. Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68846-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68846-6)

Cunningham, G., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C., Dashe, J., Hoffman, B.,...Sheffield, J. (2015). Parto prematuro. *Williams Obstetricia*. 24ª edición (pp. 818-821). Dallas, TX, Unated States: Mc Graw Hill.

- Dare, M., Middleton, P., Crowther, C., Flenady, V., & Varatharaju, B. (2006). Planned⁶⁴ early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of the membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 25;(1):CD005302. doi: 10.1002/ 14651858.CD005302.pub2
- Dulay, A. T., Buhimschi, I. A., Zhao, G., Bahtiyar, M. O., Thung, S. F., Cackovic, M., & Buhimschi, C. S. (2015). Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*, 76(2), 236–243. doi:10.1016/j.cyto.2015.04.014
- Engle, W., & Kominiarek, M. (2008). Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clinics in Perinatology*. 35(2):325–41. doi:10.1016/j.clp.2008.03.003
- Engle., W., Tomashek., K., & Wallman, C.(2007). Late preterm infants: a population at risk. *Pediatrics*. 120(6):1390-401. doi: 10.1542/peds.2007-2952
- Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, (2018). Rotura Prematura De Membranas (Consenso XXXIII). Recuperado de: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_FASGO_2018_Rotura_pre_matura_de_membranas.pdf
- Fernández, B., López, J., Coto, G., Ramos, A., e Ibáñez, A. (2008). Sepsis del recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología, Asociación Española de Pediatría. Recuperado de: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
- Fundació Medicina Fetal Barcelona, Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. Rotura prematura de membranes a término y pretérmino. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. 1/12. 1:1–12. Recuperado de: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/rotura-prematura-membranas.html>
- Gasque, J. (2015). Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Revista Mexicana de Pediatría*, 82(5):175-185. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/047d/cc9446b730f6a13daac86c12f541fe2a66ff.pdf>
- Getahun, D., Strickland, D., Ananth, C. V., Fassett, M. J., Sacks, D. A., Kirby, R. S., & Jacobsen, S. J. (2010). Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(6), 570.e1–570.e6. doi:10.1016/j.ajog.2009.12.010
- Gibbs, R., Dinsmoor, M., Newton, E., y Ramamurthy, R. (1988). A Randomized Trial of Intrapartum Versus Immediate Postpartum Treatment of Women With Intra-Amniotic Infection. *Obstetrics & Gynecology*, 72(6), 823–828. doi:10.1097/00006250-198812000-00001

- Gisslen, T., Alvarez, M., Wells, C., Soo, M.-T., Lambers, D. S., Knox, C. L., ...⁶⁵
Kallapur, S. G. (2016). Fetal inflammation associated with minimal acute morbidity in moderate/late preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 101(6), F513–F519. doi:10.1136/archdischild-2015-308518
- Goldenberg, R. Hauth, J., & Andrews, W. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 18;342(20):1500-7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007
- Gomez, N., Romero, R., Plazyo, O., Schwenkel, G., Garcia, V., Unkel, R., ... Dey, S. K. (2017). Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(5), 592.e1–592.e17. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.008
- Gutiérrez, M. (2018). Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 405-414. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2105>
- Gyamfi, B., Thom, E., Blackwell, S., & Jain, L. (2016). Antenatal batamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 7;374(14):1311-20. doi: 10.1056/NEJMoA1516783.
- Hamilton, B., Martin, J., Ventura, S., Sutton, P., & Menacker, F. (2005). Births: Preliminary data for 2004. *National vital statistics reports*. National Center for Health Statistics. 54(8). Recuperado de: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_08.pdf
- Hasbun, J., y Hasbun, A. (2000). Infección y parto prematuro: Enlace epidemiológico y bioquímico. *Rev Chil Infect*. 17(1):7-17. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v17n1/art02.pdf>
- Huret, E., Chanavaz-Lacheray, I., Grzegorzczak-Martin, V., & Fournet, P. (2014). Prise en charge à domicile des ruptures prématurées des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(4), 222–228. doi:10.1016/j.gyobfe.2014.01.011
- Hurtado, M., Alkourdi, A., y Revelles, L. (2017). Criterios actuales en el diagnóstico y manejo de la Corioamnionitis. *Rev. Latin. Perinat*. 2018, 21 (1), 11-17. Recuperado de: http://www.revperinatologia.com/images/3_art1_rev_lat_perinat_vol_21n1_2018_final3.pdf
- Kenyon, S., Boulvain, M., & Neilson, J. (2013) Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12:CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub3
- Kenyon, S., Pike, K., Jones, D., Brocklehurst, P., Salt, A., & Taylor, D. (2008). Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture

of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*.66 372(9646):1310-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61202-7.

Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaitong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B. H., & Kim, Y. M. (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), S29–S52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040

Konwar, C., Price, E. M., Wang, L. Q., Wilson, S. L., Terry, J., & Robinson, W. P. (2018). DNA methylation profiling of acute chorioamnionitis-associated placentas and fetal membranes: insights into epigenetic variation in spontaneous preterm births. *Epigenetics & Chromatin*, 11(1). doi:10.1186/s13072-018-0234-9

Kumar, D., Moore, R., Mercer, B., Mansour, M., Redline, R., & Moore, J. (2016). The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 42:59-73. doi: 10.1016/j.placenta.2016.03.015.

Lee, J., Romero, R., Kim, S. M., Chaemsaitong, P., & Yoon, B. H. (2015). A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–11. doi:10.3109/14767058.2015.1103729

Locatelli, A., y Consonni, S. (2017). Preterm premature rupture of membranes. En V. Berghella. (Ed.), *Obstetric Evidence Based Guidelines* (pp. 227 - 242). Philadelphia, USA: Taylor & Francis Group.

Loh, M., Bhatia, A., Tan, K., Thia, E., & Yeo, G. (2019). Outcomes following selective fetoscopic laser ablation for twin-totwin transfusion syndrome: a single-centre experience. *Singapore Med J* 2019, 1–25. doi: 10.11622/smedj.2019107.

López, F., y Ordoñez, S. (2006). Ruptura prematura de membranas fetales: De la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 57(4):279-290. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v57n4/v57n4a07.pdf>

Lugones, M., y Ramírez M. (2010). Rotura prematura de membranas , aspectos de interés para la atención primaria de salud. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 26(4), 682–693.

Ma, K., & Segel, S. (2017). Premature rupture of membranes at or near term. En V. Berghella. (Ed.), *Obstetric Evidence Based Guidelines* (pp. 243 - 248). Philadelphia, USA: Taylor & Francis Group.

Malak, T. M., y Bell, S. C. (1994). Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 101(5), 375–386. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb11908.x

- Marković, S., Bogdanović, G., y Cerovac, A. (2020). Premature and preterm premature⁶⁷ rupture of membranes in adolescent compared to adult pregnancy. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 1;17(1). doi: 10.17392/1052-20
- Marquina, G. (2018). Factores asociados a ruptura prematura de membrana con productos pretérmino en pacientes del Hospital Santa Rosa de enero a noviembre del 2017. Tesis doctoral. Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana Manuel Huamán Guerrero, Lima. Recuperado de: <http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1168/Tesis%20MARQUINA%20REYNAGA%20HECHO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Melamed, N., Ben, A., Pardo, J., Chen, R., Hadar, E., Hod, M., y Yogev, Y. (2011). Expectant management of preterm premature rupture of membranes: Is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 204(1):48.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.021.
- Meléndez, C., Saldaña, C., González, R., y Tirán, J. (2017). Relación entre el índice de masa corporal bajo previo al embarazo y el riesgo de parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*. 85(9):589-594. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsbmex/gom-2017/gom179e.pdf>
- Meller, C., Carducci, M., Ceriani, J., y Otaño, L. (2018). Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Arch Argent Pediatr*. 116(4):e575-e581. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e575>
- Mercer, B. (2005). Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 32(3):411-28. doi: 10.1016/j.ogc.2005.03.003
- Middleton, P., Shepherd, E., Flenady, V., McBain, R., & Crowther, C. (2017). Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 4;1:CD005302. doi: 10.1002/14651858.CD005302.pub3.
- Ministerio de Salud Pública. (2015). Ruptura prematura de membranas pretérmino, diagnóstico y tratamiento (Guía de Práctica Clínica 1ª Edición). Dirección Nacional de Normatización. 1-33. Recuperado de: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-RPMP-FINAL-08-10-15.pdf>
- Morris, J. M., Roberts, C. L., Bowen, J. R., Patterson, J. A., Bond, D. M., Algert, C. S., ... Crowther, C. A. (2016). Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10017), 444–452. doi:10.1016/s0140-6736(15)00724-2
- Muglia, L., y Katz, M. (2010). The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 529–535. doi:10.1056/nejmra0904308

- Musilova, I., Kacerovsky, M., Stepan, M., Bestvina, T., Pliskova, L., Zednikova, B., & Jacobsson, B. (2017). Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLOS ONE*, 12(8), e0182731. doi:10.1371/journal.pone.0182731
- Navathe, R., Schoen, C. N., Heidari, P., Bachilova, S., Ward, A., Tepper, J., ... Roman, A. (2019). Azithromycin versus erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.009
- Ness, A. (2009). Prevention of Preterm Birth Based on Short Cervix: Symptomatic Women With Preterm Labor or Premature Prelabor Rupture of Membranes. *Seminars in Perinatology*, 33(5), 343–351. doi:10.1053/j.semperi.2009.06.009
- Oppenheim, J., y Ruscetti, F. (2002) Citoquinas. Capt 10. En: Parslow, T., Stite, D. *Inmunología Básica y Clínica*, 10ma. ed. México DF: Editorial El Manual Moderno. p.167.
- Ordoñez, J., Fajardo, R., y Cuenca, E. (2015) Prevalencia y factores asociados a ruptura prematura de membranas en gestantes del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca Ecuador Noviembre 2011-Noviembre 2012. Tesis Doctoral, Universidad Estatal de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas, Cuenca. Recuperado de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3998/1/MEDGO37.pdf>
- Park, C., Isayama, T., & McDonald, S. (2016) Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 127(4):715-25. doi: 10.1097/AOG.0000000000001355.
- Park, H., Park, K., Kim, Y., Kook, S., Jeon, S., & Yoo, H. (2018). Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1). doi:10.1186/s12884-018-1780-7
- Pasquier, J., & Doret, M. (2008). Les membranes fœtales : développement embryologique, structure et physiopathologie de la rupture prématurée avant terme. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 37(6), 579–588. doi:10.1016/j.jgyn.2007.12.001
- Peaceman, A., Lai, Rouse, D., Spong, C., Mercer, B., Varner, M.,...Hankins, G. (2015). Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 32(1):57-62. doi: 10.1055/s-0034-1373846.
- Peña, C., Zavala, B., Galván, A., y Briones, J. (2018). Comparación de la eficacia de la α -microglobulina-1 placentaria vs cristalografía en factores que modifican el resultado. *Ginecología y Obstetricia Mexico*, 86(8):495-501. doi:10.24245/gom.v86i8.1507

- Peric, A., Weiss, J., Vulliemoz, N., Baud, D., & Stojanov, M. (2019). Bacterial⁶⁹ Colonization of the Female Upper Genital Tract. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3405. doi:10.3390/ijms20143405
- Petit, C., Deruelle, P., Behal, H., Rakza, T., Balagny, S., Subtil, D., ... Garabedian, C. (2018). Preterm premature rupture of membranes: which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. doi:10.1111/aogs.13433
- Petrou, S. (2005) The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 112(6)1:10-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00577.x
- Petrou, S., Mehta, Z., Hockley, C., Cook, P., Henderson, J., & Goldacre, M. (2003) The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 112(6 Pt 1):1290-7. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654599>
- Pietrasanta, C., Pugni, L., Merlo, D., Acaia, B., Consonni, D., Ronchi, A., ... Mosca, F. (2019). Impact of different stages of intrauterine inflammation on outcome of preterm neonates: Gestational age-dependent and -independent effect. *PLOS ONE*, 14(2), e0211484. doi:10.1371/journal.pone.0211484
- Popowski, T., Goffinet, F., Batteux, F., Maillard, F., & Kayem, G. (2011). Prédiction de l'infection materno-fœtale en cas de rupture prématurée des membranes par les marqueurs sériques maternels. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(5), 302–308. doi:10.1016/j.gyobfe.2010.11.006
- Quist, J., de Ruigh, A., Seidler, A., van der Ham, D., Willekes, C., Berghella, V., ... Askie L. (2018) Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 131(2):269-279. doi: 10.1097/AOG.0000000000002447
- Rincón, M., Magdaleno, F., Sancha, N., Omeñaca, T., y González A. (2010). Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 75(3):172-178. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000300005>
- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3: CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
- Rodríguez, I., de la O-Cavazos, M., Martínez, A., Cadena, I., y Flores, K. (2016). Sensitivity of histological chorioamnionitis and premature rupture of membranes for neonatal sepsis and its risk factors. *Medicina Universitaria*, 18(70), 10–15. doi:10.1016/j.rmu.2016.01.001

- Romero, J., Álvarez, G., y Ramos, J. (2010). Manejo de Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino. *Rev Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia*, 175 – 193. Recuperado de: http://www.comego.org.mx/GPC_TextoCompleto/7-Manejo%20de%20ruptura%20prematura%20de%20membranas%20pretermino.pdf
- Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, L., Kusanovic, J., Friel, L., & Hassan, S. (2007). The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25(1), 021–039. doi:10.1055/s-2006-956773
- Romero, R., Miranda, J., Chaemsaihong, P., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J. P., Dong, Z., ... Kim, Y. M. (2014). Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(12), 1394–1409. doi:10.3109/14767058.2014.958463
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2018). Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Green-top Guideline No. XX, London. recuperado de: rcog.org.uk/GTG99
- Rumbold, A., Ota, E., Nagata, C., Shahrook, S., y Crowther, C. A. (2015). Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9: CD004072. doi:10.1002/14651858.cd004072.pub3
- Saccone, G., & Berghella, V. (2016). Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, i5044. doi:10.1136/bmj.i5044
- Sae-Lin, P., & Wanitpongpan, P. (2018). Incidence and risk factors of preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies at Siriraj Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. doi:10.1111/jog.13886
- Saji, F., Samejima, Y., Kamiura, S., Sawai, K., Shimoya, K., & Kimura, T. (2000). Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol*. Jul. 47(2):185-96. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924750>
- Saryeva, O., Peretyatko, L., Vakhromeev, A., & Pareishvili, V.,V. (2019). Pathomorphology of extraplacental membranes in their premature rupture and undifferentiated connectivetissue dysplasia in women. *Arkh Patol*, 81(4), 26-32. doi:10.17116 / patol20198104126.
- Schmitz, T., Sentilhes, L., Lorthe, E., Gallot, D., Madar, H., Doret-Dion, M., ... Kayem, G. (2019). Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.02.021

- Seferovic, M. D., Pace, R. M., Carroll, M., Belfort, B., Major, A. M., Chu, D. M., ...71 Aagaard, K. M. (2019). Visualization of Microbes by 16S in situ Hybridization in Term and Preterm Placentae without Intraamniotic Infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2019.04.036
- Seong, H. S., Lee, S. E., Kang, J. H., Romero, R., & Yoon, B. H. (2008). The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(4), 375.e1–375.e5. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.040
- Sharp, G., Stock, S., & Norman, J. (2014) Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. 10:CD010209. doi: 10.1002/14651858.CD010209.pub2
- Shim, S., Romero, R., Hong, J., Park, C., Jun, J., Kim, B., y Yoon, B. (2004). Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 191(4):1339-45. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.085
- Shimokaze, T., Akaba, K., Banzai, M., Kihara, K., Saito, E., & Kanasugi, H. (2015). Premature rupture of membranes and neonatal respiratory morbidity at 32-41 weeks' gestation: a retrospective single-center cohort study. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 41(8), pp. 1193-200. doi:10.1111/jog.12689.
- Shiqiao, H., Bei, X., Yudi, G., & Lei, J. (2019). Assisted reproductive technology is associated with premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–7. doi:10.1080/14767058.2019.1610738
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (actualizado julio del 2013). (2015). Inducción del parto *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 58(1), 54–64. doi:10.1016/j.pog.2014.11.002
- Song, J., Lu, J., Wang, E., Lu, M., An, Z., Liu, Y., ... Wu, W. (2019a). Short-term effects of ambient temperature on the risk of premature rupture of membranes in Xinxiang, China: A time-series analysis. *Science of The Total Environment*, 689, 1329–1335. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.06.457
- Song, J., Lu, M., An, Z., Liu, Y., Zheng, L., Li, Y., ... Wu, W. (2019b). Estimating the acute effects of ambient ozone pollution on the premature rupture of membranes in Xinxiang, China. *Chemosphere*, 227, 191–197. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.04.062
- Stirnemann, J., Djaafri, F., Kim, A., Mediouni, I., Bussieres, L., Spaggiari, E., ... Ville, Y. (2018). Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic

vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study⁷² of 1092 cases. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(9), 1154–1162. doi:10.1111/1471-0528.15147

Strauss, J. (2012). Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membrane Rupture. *Reproductive Sciences*, 20(2), 140–153. doi:10.1177/1933719111424454

Tagore, S., y Kwek, K. (2010). Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alphamicroglobulin-1(PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med*. 38(6):609-12. doi: 10.1515/JPM.2010.099

Tavara, E. (2018). Embarazo gemelar como factor asociado a Ruptura prematura de membranas en Gestantes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014-2016 (tesis Doctoral). Universidad Privada Antenor Orrego, Lima, Perú. Recuperado de: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/4005/1/RE_MED.HUMA_ERICK_SON.TAVARA_EMBARAZO.GEMELAR.MEMBRANAS_DATOS.pdf

Tchirikov, M., Schlabritz-Loutsevitch, N., Maher, J., Buchmann, J., Naberezhnev, Y., Winarno, A. S., y Seliger, G. (2018). Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(5), 465–488. doi:10.1515/jpm-2017-0027

Téllez, D., Ramírez, S., Parada, N., y Fernández, J. (2017) Inducción del parto versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas pretérmino: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 49(1):45-55. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017005>

Theis, K. R., Romero, R., Winters, A. D., Greenberg, J. M., Gomez-Lopez, N., Alhousseini, A., ... Hassan, S. S. (2019). Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(3), 267.e1–267.e39. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.018

Thompson, D. K., Huffman, K. M., Kraus, W. E., & Kraus, V. B. (2012). Critical Appraisal of Four IL-6 Immunoassays. *PLoS ONE*, 7(2), e30659. doi:10.1371/journal.pone.0030659

Tita, A., y Andrews, W., (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clinical Perinatology*. 37(2):339-54. doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003.

Tran, SH., Cheng, Y., Kaimal, A., & Caughey, A. (2008). Length of rupture of membranes in the setting of premature rupture of membranes at term and infectious maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 198(6):700.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.031.

- Vallejo, J. (2013). Fisiopatología de la ruptura prematura de membranas y marcadores.⁷³ Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 70(607):543 – 549. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133zb.pdf>
- Van der Ham, D., Van der Heyden, J., Opmeer, B., Mulder, A., Moonen, R.,...Nijhuis, J. (2012a). Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. Am J Obstet Gynecol. 207(4):276.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.024.
- Van der Ham, D., Vijgen, S., Nijhuis, J., Ban, B., Opmeer, B., Mulder, A.,...Willekes, C. (2012b). Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. PLoS Med. 9(4):e1001208. doi: 10.1371/journal.pmed.1001208.
- Van der Heyden, J. (2014). Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems. Doctoral Thesis. Maastricht University. Netherlands. Recuperado de: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/portal/files/1321295/guid-4cb916da-43f5-40e3-ba3d-1a8d2e001b0f-ASSET3.0>
- Vergara, G. (2009) Protocolo Rotura de membranas Ovulares (RPM). 2009, 1:1. Recuperado de: http://www.maternidadrafaelcalvo.gov.co/protocolos/PROTOCOLO_RPM.pdf
- Vigil, P., Savransky, R., Wuff, P., Delgado, G., y Nunez, E. (2011). Ruptura Prematura de Membranas. Guía clínica de FLASOG, GC.1. Recuperado de: <http://www.sogiba.org.ar/documentos/GC1RPM.pdf>
- Villacís, A. (2017). La anemia asociada a la ruptura prematura de membranas en mujeres que acuden la Unidad Municipal De Salud Sur en el período Agosto 2016-Enero 2017. Proyecto de Investigación presentado como requisito previo a la Obtención de Título de Licenciada en Laboratorio Clínico e Histotecnológico, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencia Médicas, Quito. Recuperado de: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/12963/1/T-UCE-0006-020-2017.pdf>
- Waites, K. B., Katz, B., & Schelonka, R. L. (2005). Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. Clinical Microbiology Reviews, 18(4), 757–789. doi:10.1128/cmr.18.4.757-789.2005
- WHO, March of Dimes, PMNCH, Save The Children. (2012) Born too soon: The global action report on preterm birth. Eds Cp Howson, Mv Kinney, Jelawn. World Health Organization. Geneva. Recuperado de: World Health Organization World Health Organization https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf;jsessionid=B5FBC66D34F099D784FB136C9C1F796D?sequence=1
- WHO. (2018). Preterm birth. World Health Organization. Geneva. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

- Williams, M. A., Mittendorf, R., Stubblefield, P. G., Lieberman, E., Schoenbaum, S. C.,⁷⁴ y Monson, R. R. (1992). Cigarettes, Coffee, and Preterm Premature Rupture of the Membranes. *American Journal of Epidemiology*, 135(8), 895–903. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116385
- Wolf, M., Miron, D., Peleg, D., Rechnitzer, H., Portnov, I., Salim, R.,...Shachar, I. (2015) Reconsidering the Current Preterm Premature Rupture of Membranes Antibiotic Prophylactic Protocol. *Am J Perinatol*. 32(13):1247-50. doi: 10.1055/s-0035-1552935.
- Workowski, K., & Bolan, G., (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomendación Rep*. 64(RR-03): 1–137. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/pdf/nihms777542.pdf>
- Yoon, B. H., Romero, R., Park, J. Y., Oh, K. J., Lee, J., Conde-Agudelo, A., & Hong, J.-S. (2019). Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.018
- Yu, H., Wang, X., Gao, H., You, Y., & Xing, A. (2015). Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *BioScience Trends*, 9(1), 35–41. doi:10.5582/bst.2014.01058

ANEXOS

TÍTULO: MANEJO EXPECTANTE VS MANEJO ACTIVO DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN EMBARAZOS MAYORES DE 34 SEMANAS COMO FACTOR ASOCIADO A LA DISMINUCIÓN DE COMPLICACIONES NEONATALES POR PREMATUREZ EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO ENTRE EL AÑO 2016 Y JULIO DEL 2019.

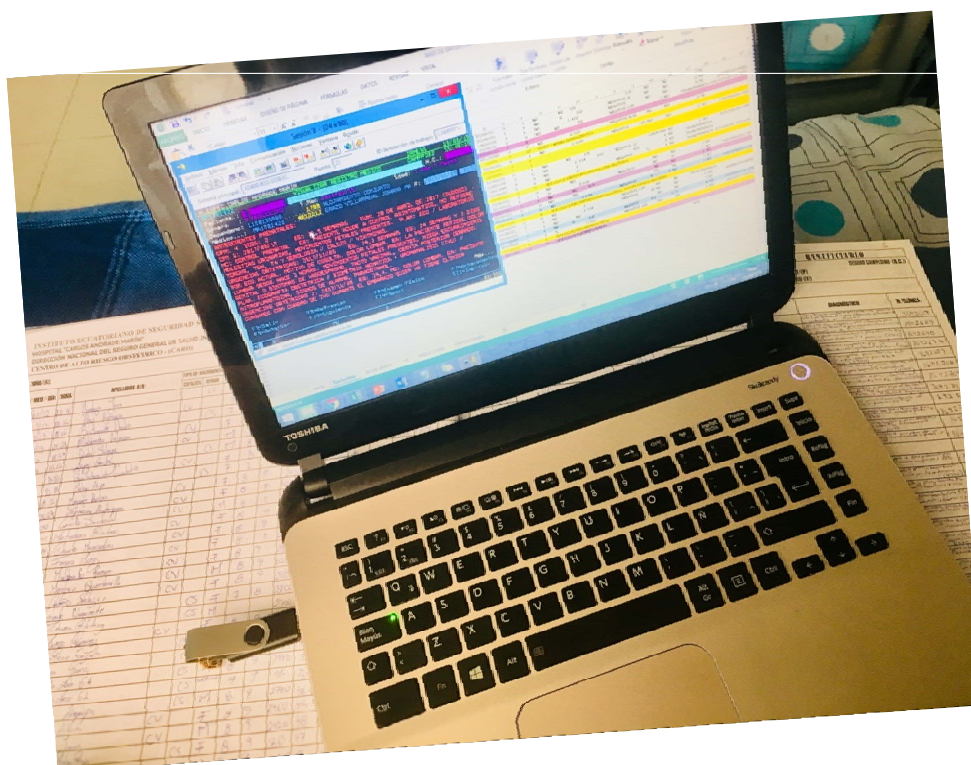
Continúa...

[illegible]

2.- Base de datos (captura parcial)

	FEMENI	2	25			11.47	64.6	0.02		2.14	NO	I			NO		
2 FEMENINO	257	2355	2	2		3	5.70	55.9	0.06		5.28	NO	E	1	8	3	NO
3 MASCULINO	253	2510	1	2		3	5.48	57.6	0.05		5.22	NO	I	1	7	3	NO
4 MASCULINO	242	2250	1	2		1	5.30	53.9	0.05	0.73	2.00	NO	E	1	8	3	NO
5 FEMENINO	253	2200	1	2		3	12.40	73.3	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
6 FEMENINO	254	2435	1	1		3	5.08	70.0	0	0	0	NO	E	2	9	3	NO
7 MASCULINO	254	2330	1	2		3	5.32	58.4	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
8 MASCULINO	258	2615	2	2		3	10.75	64.3	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
9 MASCULINO	245	2115	4	2		1	6.37	76.3	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
10 MASCULINO	256	2645	3	2		3	10.74	58.5	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
11 FEMENINO	257	2615	1	2		3	5.30	72.3	0.06	0.75	2.14	NO	I	1	8	3	NO
12 FEMENINO	244	2235	4	2		1	13.70	73.7	0.08	0.83	5.03	NO	E	2	8	3	NO
13 MASCULINO	245	2360	4	2		1	13.3	78.1	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
14 MASCULINO	253	2150	4	2		1	11.08	90.4	0.04	0.80	3.63	NO	E	1	8	3	NO
16 FEMENINO	245	2400	2	2		1	11.8	68.4	0.14	0.73	3.32	NO	I	2	8	3	NO
17 MASCULINO	256	2050	1	1		3	5.68	76.5	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
19 MASCULINO	247	2365	1	1		3	12.3	72.4	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
20 FEMENINO	247	2130	3	1		1	5.77	68.8	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
21 FEMENINO	252	2430	2	1		3	10.24	73.2	0.05	0.67	3.53	NO	I	1	8	3	NO
22 MASCULINO	255	2480	1	1		3	8.34	80.0	0.04	0.30	4.71	NO	I	2	8	3	NO
23 FEMENINO	253	2275	5	2		1	15.43	80.6	0.02	1.42	8.33	NO	E	2	8	3	SI
24 MASCULINO	241	2320	4	2		1	11.5	71.2	0.23	0.53	2.00	NO	E	1	8	3	SI
25 MASCULINO	253	2460	2	2		3	13.8	57.6	0.05	0.41	3.34	NO	I	1	8	3	NO
27 MASCULINO	247	2070	2	2		3	5.05	72.8	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
28 FEMENINO	243	2230	3	2		1	5.07	72.7	0	0	0	NO	E	1	8	3	NO
29 FEMENINO	244	2640	1	2		1	5.59	76.0	0.04	0.78	7.77	NO	E	2	8	3	NO
30 MASCULINO	248	2360	1	1		3	12.16	70.6	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
31 FEMENINO	250	2425	1	1		3	7.34	67.7	0	0	0	NO	E	2	8	3	NO
32 FEMENINO	256	3065	1	1		3	5.56	68.8	0	0	0	NO	I	1	8	3	NO
33 FEMENINO	242	2275	4	2		1	7.10	75.1	0.07	0.58	7.47	NO	E	1	8	3	NO
35 FEMENINO	254	2565	2	2		3	5.65	63.4	0.05	0.84	4.15	NO	I	2	7	3	NO
36 MASCULINO	238	1980	3	2		1	14.05	76.4	0.03	0.36	2.00	NO	I	1	8	3	NO
38 MASCULINO	253	2405	2	2		3	10.12	75.0	0	0	0	NO	I	1	7	3	NO
39 MASCULINO	239	2350	5	3		1	5.51	73.3	0.04	1.12	2.00	NO	E	2	8	3	NO
40 FEMENINO	253	2580	1	1		1	5.08	73.0	0.06	0.37	6.47	NO	I	1	8	3	NO
41 FEMENINO	246	2785	3	2		3	15.36	78.3	0.08	0.18	3.60	NO	E	2	8	3	NO
43 FEMENINO	248	2460	1	1		1	5.35	62.3	0	0	0	NO	E	2	8	3	NO
44 FEMENINO	243	2680	4	2		1	10.00	84.3	0.25	5.30	NO	E	1	8	3	NO	
45 MASCULINO	244	2370	2	2		1	5.37	63.0	0.06	0.31	NO	E	1	8	3	NO	
47 FEMENINO	243	2825	1	2		3	10.11	53.5	0.07	0.84	5.12	NO	I	1	8	3	NO

3.- Fotografías



```

==> SERVICIO: Laboratorio

EXAMEN: PCR CUANTITATIVO ULTRASENSIBLE - INMUNOLOGIA
Muestra No. 01 Asignada a: 2019/03/04 10:15 VALOR REFERENCIAL
PCR CUANTITATIVO ULTRASENSIBLE.: 0.77 0 - 0.8 mg/dL
Comentarios:
METODO: NEFELOMETRIA

EXAMEN: INTERLEUCINA (IL-6) - INMUNOLOGIA
Muestra No. 01 Asignada a: 2019/03/04 10:15 VALOR REFERENCIAL Más...
F3=Salir F5=Refrescar F6=Examen Físico F7=Antecedentes
F10=Anterior F10=Siguiente F14=Spool F21=Imprimir

```

```

Medico.... SURINAW .....0.55 SURINAW CROZ WASHINGTON DENT F. CROZ WASHINGTON
INTERLEUCINA (IL-6).....: 6.98 0 - 3.4 pg /ml
Comentarios:
RANGO REFERENCIAL: 0.00 - 14.0 pg/ml.
METODO: QUIMIOLUMINISCENCIA

EXAMEN: PROCALCITONINA - ENDOCRINOLOGIA
Muestra No. 01 Asignada a: 2019/03/04 10:15 VALOR REFERENCIAL
PROCALCITONINA LAB. CLINICO.....: 0.02 0 - 0.05 ng/ml.
Comentarios:
VALOR NORMAL : <0.046
<0.5 ng/ml : BAJO RIESGO DE SEPSIS GRAVE O CHOQUE SEPTICO
>2.0 ng/ml : RIESGO ELEVADO DE SEPSIS GRAVE O CHOQUE SEPTICO. Más...
F3=Salir F5=Refrescar F6=Examen Físico F7=Antecedentes
F10=Anterior F10=Siguiente F14=Spool F21=Imprimir

```