

11217

30



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**FLORA MICROBIOLÓGICA MÁS COMÚN EN
PACIENTES CON CERVICOVAGINITIS
ASOCIADA A RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS EN EL HOSPITAL REGIONAL
"GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"**

200092

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
E S P E C I A L I S T A EN:
G I N E C O L O G Í A Y O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A:
DRA. MARIA DEL ROCIO CHILLOPA RODRIGUEZ



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

TITULO:

**FLORA MICROBIOLÓGICA MAS COMUN EN PACIENTES CON
CERVICOVAGINITIS ASOCIADA A ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
EN EL HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. MARIA DEL ROCIO CHILLOPA RODRIGUEZ

ASESOR:

DR. FAUSTO CORONEL CRUZ

AUTORIZACIONES

Dr. Fausto Coronel Cruz

Asesor de Tesis

Firma:

Dr. José Flores Galicia

Coordinador de Capacitación, Investigación y Desarrollo del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

Ignacio Zaragoza"

Firma:

Dr. Gregorio U. Valencia Pérez

Jefe de Investigación en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

Firma:

Dr. Ramón Carpió Solís

Coordinador del Servicio de Ginecología y Obstetricia

Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia

Firma:

Dr. Juan Manuel Fernández Montes

Jefe de Enseñanza Del Servicio en Ginecología y Obstetricia

Firma:



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DOY GRACIAS A:

Dios por todo lo que me ha dado y permitirme lograr una meta mas en mi vida.

A mi madre por su amor y espíritu de la lucha que siempre me ha inculcado

A Erwin Allain el mayor aliento de superación.

A mis hermanos por el apoyo que siempre me han dado

A mi asesor Dr Fausto Coronel Cruz por su tiempo y ayuda incondicional en la realización de esta tesis

A mis maestros por la contribución que me dieron para ampliar mis conocimientos

A todos mis compañeros y compañeras por ser mi segunda familia y apoyarme en mi preparación profesional.

A todas las personas que son parte esencial de mi vida.

INDICE

• ANTECEDENTES	1
• DEFINICIÓN	4
• TIPOS.....	5
• ANATOMIA DE LAS MEMBRANAS	6
• FACTORES DESENCADENANTES DE LA R. P. M.	8
• COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES.....	16
• DIAGNOSTICO	20
• JUSTIFICACIÓN	23
• HIPOTESIS	27
• OBJETIVOS	28
• HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	29
• CRITERIOS DE INCLUSION.....	30
• CRITERIOS DE EXCLUSION.....	31
• MATERIAL Y METODOS.....	32
• RESULTADOS	33
• TABLAS Y GRAFICAS	34
• CONCLUSIONES.....	50
• BIBLIOGRAFIA.....	52

ANTECEDENTES

La ruptura prematura de membranas es un problema mundial, especialmente de aquellos países subdesarrollados con bajas condiciones socioeconómicas, acarreado funestas y amargas experiencias del obstetra con sus pacientes. esto significa pérdidas neonatales y maternas (1)

A nivel nacional, se ha reportado una frecuencia del 3 al 10% , mientras que en el hospital Zaragoza del ISSSTE, nuestra unidad, se reporta un porcentaje mayor 15%

De acuerdo a criterios obstétricos, epidemiológicos, microbiológicos, así como de información fisiopatológica, se plantea la asociación causa-efecto entre la vaginosis bacteriana y la ruptura prematura de membranas (R.P.M.), así como la amenaza de parto pretermino (A.P.P.) (1)

Se ha demostrado que la vaginosis bacteriana se presenta comúnmente en la edad reproductiva de la mujer asociándose con R P M. así como amenaza de parto pretérmino (A.P.P.). Los microorganismos propios de la vaginosis bacteriana producen factores como proteasas, colagenasas, que facilitan el transporte de bacterias hacia las membranas fetales alterando la integridad de estas. El tratamiento de la vaginosis bacteriana se asocia con la reducción de A.P.P. así como de R.P.M.; los antibióticos descritos para tal efecto son: eritromicina y clamidamicina con administración durante el embarazo (1).

La cervicovaginitis se considera un factor predisponente para R.P.M., uno de los agentes etiológicos dentro del flora predominante es el ureaplasma urealyticum. La relación entre la

presencia de este germen y la R.P.M. se describe en el 15% con un índice muy bajo de corioamniotitis; No se han documentado casos de sepsis neonatal por este agente. La incidencia de morbilidad infecciosa en pacientes con cultivo positivo en líquido amniótico para urealiticum no es significativamente diferente de pacientes con cultivo negativo (1).

La A.P.P. y la R.P.M. se han asociado con vaginosis bacteriana por tricomona y por monilia. De acuerdo a estudios que valoran la incidencia se ha detectado hasta en un 95% de los casos la vaginosis bacteriana sobre todo si la A.P.P. y la R.P.M. ocurre antes de las 28 semanas (1).

La R.P.M. es una entidad relativamente frecuente ocurriendo en el 17.4% de pacientes con A.P.P. los factores de riesgo más comunes son: multiparidad, historia de abortos previos, productos pretérmino, antecedente de A.P.P., dilatación cervical avanzada, marcadores amnióticos sugestivos de infección y raza negra. La aplicación de antibióticos preventivos de R.P.M. no mostró resultados adecuados (2).

El factor de necrosis tumoral es producido normalmente por células del sistema inmune en respuesta al contacto con agentes infecciosos. Se identificó en la membrana corioamniótica de casos con R.P.M. complicada con infección induciendo la expresión de enzimas que degradan los componentes de matriz extracelular en las membranas fetales (2).

Los mecanismos moleculares que conducen a la R.P.M. corioamniótica durante el trabajo de parto involucran a un grupo de enzimas denominadas metaloproteasas de matriz extracelular que se sobre expresan en la R.P.M., uno de los miembros de esta familia de enzimas, la colagenasa tipo 4 se induce selectivamente durante la R.P.M. por trabajo de parto o proceso infeccioso (2).

El ureaplasma urealiticum es el microorganismo más frecuente aislado en líquido amniótico en mujeres con A.P.P y R.P.M ; por lo anterior se ha llegado a considerar la infección de líquido amniótico de esa manera con este microorganismo, asociándose con una gran respuesta inflamatoria en el ámbito fetal, de membranas y compartimentos maternos (3)

La R.P.M es causa de 30 a 40% de partos pretérmino, trae consigo complicaciones maternas y fetales, dentro de las primeras una de las más graves es la aparición de corioamniótis, seguida por la A.P.P. y desprendimiento prematuro de placenta. Dentro de las alteraciones fetales posibles se encuentran la prematuréz con todas sus repercusiones como la infección pudiendo llegar a septicemia, prolapso de cordón, oligohidramnios como factor condicionante de hipoplasia pulmonar y secuencia Potter; de acuerdo a lo anterior las complicaciones maternas y fetales incrementan de manera considerable la morbilidad materno—fetal. la colonización de cuello uterino por flora diversa en la que se incluye la neisseria gonorreae se relaciona con A.P.P. y R.P.M. el tratamiento de erradicación de esta flora disminuye el nesgo de A.P.P y R.P.M.. la vaginosis bacteriana en pacientes de alto riesgo confiere 19 a 49% de riesgo de recurrencias de R.P.M. y A.P.P. (3)

Sobre las membrana amnióticas, ciertas bacterianas pueden producir enzimas que degradan su matriz y. la colágena pseudomona aeruginosa, estafilococo aureus, estreptococo agalactie, bacteroides melaninogenicus y enterobacteriaceae producen colagenasas. Algunos microorganismos inducen la producción de citocinas por los amniocijqs de una manera dependiente de su concentración (3).

DEFINICIÓN

R. P. M.: tiene lugar antes del comienzo del parto. Cuando se produce durante el embarazo se denomina rotura de las membranas, por no estar constituida la bolsa de las aguas (1).

TIPOS

1. **Precoz.-** acontece durante el periodo de dilatación antes que este se haya completado
2. **Tempestiva u oportuna.-** cuando el cuello se encuentra totalmente dilatado
3. **Tardía.-** después de la dilatación completa, a veces en periodo expulsivo
4. **Alta.-** se efectúa por encima del área cervical.
5. **Falsa o doble saco ovular (ruptura).**
6. **Espontanea.-** ocurre por sí sola.
7. **artificial o instrumental.-** se efectúa con un amniotomo (1).

ANATOMIA DE LAS MEMBRANAS FETALES.

Cuando el embrión se ha implantado, en la cavidad amniótica ya han aparecido células trofoblásticas cubiertas de mesodermo para constituir el corion. Las células de amnios provienen de la superficie interna del trofoblasto, el ectodermo continuo con el disco embrionario crece hasta producir la cavidad amniótica. Al alcanzar el tercer trimestre, el amnios esta formado por una sola capa de células epiteliales superpuestas a una capa de tejido conectivo denso con una concentración alta de filamentos de colagena (3)

Las dos capas juntas tienen un espesor aproximado de 0.05 a 0.11 mm (49,50), los colorantes de reticulocitos demuestran la presencia de un retículo pesado en la capa fibrosa y este tejido conectivo es el que proporciona la resistencia de las membranas fetales. Se encuentra tejido areolar laxo unido muy débilmente a las capas fibrosas que penetran en el corion subyacente; a su vez esta adosado directamente a la decidua uterina (3)

Como no se ha demostrado actividad mitotica en el corion durante la ultima mitad del embarazo, la cavidad amniótica tiene que aumentar su tamaño por estiramiento e hipertrofia de las células ya existentes. Las células del amnios que están en contacto con la superficie del útero son cuboides, mientras que las de la superficie placentaria son de forma cilíndrica, esto puede deberse al aumento constante de tensión originada por el crecimiento uterino sobre las células superficiales reflejadas sobre decidua, en comparación con la poca tensión generada sobre la superficie placentaria que esta afirmada por la masa tisular adyacente. Durante el embarazo normal se ha apreciado descamación de las células amnióticas, durante este proceso queda expuesta la

membrana basal, demostrando indirectamente la importancia del tejido conectivo de sosten para conservar la integridad de las membranas fetales.

Inmediatamente debajo de la membrana basal se encuentra una red compacta de fibrillas reticulares distribuidas al azar que se va haciendo menos densa a medida que se aleja del lecho placentario. La porción principal es la capa fibrolastica compuesta de colagena y fibrillas reticulares laminadas cruzadas por fibroblastos. A medida que aumenta la distancia a la placenta, esta distribución se va haciendo más laxa y las láminas se separan, lo que condiciona que la colagena y las fibrillas reticulares estén en cantidades menores en la parte más distal del amnios con respecto a la placenta (4).

El propio corion tiene un espesor promedio de cuatro a seis células, aunque es muy variable, de 0.04 a 0.40 mm. En algunas zonas el corion es sano y funcionalmente activo, en otras hay signos de degeneración celular apreciable por vacuolización y picnosis nuclear. Aunque el corion generalmente es más grueso que el amnios, en dichas zonas de debilidad corionica, la integridad de las membranas fetales depende de la resistencia de la capa de tejido conectivo del amnios (4)

Al teñir las membranas fetales a través del cuello uterino, mediante azul de tripano, baurne intento localizar la zona de rotura para luego examinarla histologicamente. Un lugar probable de la ruptura seria la región teñida que cubría el cuello no dilatado. Expreso la hipótesis de que esta porción mas baja de las membranas, era la que tenia menos apoyo, tanto fisico como nutricional. Como se producía la ruptura amniótica sin dilatación cervical, las membranas mostraban cambios degenerativos exactamente a nivel del punto de rotura (4)

FACTORES DESENCADENANTES DE LA RUPTURA DE MEMBRANAS.

Hasta el momento actual, no están claramente definidas las causas de la R.P.M. ni el inicio de parto prematuro, sin embargo los experimentos y datos clínicos a este respecto, han señalado una fuerte correlación entre las infecciones genitales y la incidencia de la R.P.M. y el parto pretermino (10). Esta relación ha hecho que el medico sospeche que el trabajo de parto prematuro es un síntoma de un proceso infeccioso primario que es leve o subclínico antes de la ruptura de las membranas, (10). Por lo que es necesario recordar algunos aspectos de la flora bacteriana vaginal (3).

FLORA CERVICOVAGINAL

El estudio bacteriológico de la vagina y el cuello uterino de las mujeres adultas ha ocupado a los investigadores desde 1894, cuando Döderlein señaló que la flora vaginal de la mujer sana estaba constituida principalmente de especies facultativas Gramm positivas de lactobacilos, posteriormente denominado bacilo de Doederlein. La presencia de una numero importante de otras bacterias como la eschericia coli se consideraba normal, como ocurre actualmente con los cultivos urinarios positivos. Estudios posteriores demostraron que las cosas no son así (3).

Las fluctuaciones en la proporción aeróbicos/anaerobios, se han atribuido a cambios del ph vaginal o del potencial de oxido – reducción originados por alteraciones fisiológicas como la comificación y el riego sanguíneo vaginal. Lo que parece haberse comprobado, por lo menos en relación con el embarazo, es que “fuerzas naturales” tienden a alterar la

flora vaginal, de manera que se proteja al feto de la exposición a gérmenes virulentos durante el parto (3)

La idea de virulencia, claro esta, es relativa, organismos como la listeria monocitogenes, neisseria gonorrhoeae y estreptococos agalactiae (del grupo estreptococo beta) se reconocen inmediatamente como patógenos en infecciones maternas fetales y neonatales Sin embargo la infección grave en la mujer puérpera suele guardar relación con los gérmenes de la flora normal E coli y otros gérmenes facultativos son los agentes etiologicos mas comunes de la sepsis neonatal, Recientemente se ha comprobado que el lactobacillus benigno es causa de infección materna y neonatal. Al parecer cualquier especie bacteriana es capaz de causar enfermedad si encuentra un medio adecuado. Quizá el volumen del inculo, es decir el numero total de gérmenes, tenga tanta importancia como el tipo o especie de bacteria infectante, para que se desarrolle una infección clínica (4).

Recientemente se ha dado a conocer que una cantidad tan pequeña como 10⁸ ml. de liquido vaginal presenta una gran cantidad de bacterias tanto aeróbicas como anaerobicas. Sin embargo el ecosistema cervicovaginal es dinámico, a causa principalmente de las variaciones hormonales Durante los niveles pico estrogenico es incluida la máxima respuesta de cornificación epitelial vaginal, lo que condiciona un medio desfavorable para la reproducción bacteriana, sin embargo, durante la fase lutea se produce una disminución en las especies aeróbicas y manteniendo el numero de anaerobios relativamente constantes (4)

Durante el embarazo el numero de colonias anaerobicas muestran una disminución conforme avanza la gestación, aún así, los organismos facultativos permanecen constantes. Se acepta que las especies de lactobacilos aumentan durante el embarazo (4).

BACTERIAS DE LA FLORA CERVICOVAGINAL

ANAEROBIOS

STAFILOCOCO EPIDERMIS

LACTOBACILUS SP.

**STREPTOCOCO SP.
(GPO. B ENTEROCOCO)
(HEMOLITICO Y NO HEMOLITICO)**

STAFILOCOCO AUREUS

GARDENERELLA VAGINALIS

MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

La Neisseria gonorrhoeae prevalece el 7.5% de los embarazos. La recurrencia después de la terapia apropiada puede ser de el 15% (9).

Los micoplasmas genitales se han asociado con complicaciones del embarazo tales como: aborto, amniotitis, placentitis y funiculitis (9).

La asociación de estos organismos con la infertilidad esta en duda El problema con muchos estudios es que al realizar cultivos, estos son extremadamente altas y hacen muy difícil identificar a los pacientes colonizados y no colonizados Se describe entre el 50 y 80% de los cultivos positivos, por lo tanto, es difícil encontrar una causa – efecto en un trastorno infrecuente como lo es la R.P M. y un microorganismo que este presente en el 80 % de la población (9).

ESTREPTOCOCO GRUPO B.

La frecuencia depende de la población estudiada, así como de la metodología bacteriológica, se encuentran presentes en un 5 a 35% de la población. La colonización es mas frecuente en pacientes jóvenes y con menor numero de partos. Se encuentra por igual durante el transcurso del embarazo (9)

CLAMIDA TRACHOMATIS.

Corrientemente se considera que es la bacteria mas común transmitida por contacto sexual en los estados unidos, son responsables de un numero importante de síndromes en la mujer, como: uretritis, cervicitis, bartholinitis, salpingitis y perihepatitis. amnioitis y *endometritis postparto* y *postaborto*. En el recién nacido causa conjuntivitis, pneumonitis y otitis media. Se encuentran títulos de anticuerpos anticlamidia en el suero de el 20 al 40% de todas las pacientes en edad reproductiva (9).

Se han reportado tasas tan altas como 10 veces mas recién nacidos muertos con madres seropositivas a clamidia. Sin embargo son pocos los estudios que demuestran la causa—efecto (9).

El estreptococo del grupo beta juega un papel importante en la infección de la madre y el feto. Estos organismos tienen acceso al liquido amniótico a través de las membranas rotas, de esta manera se ha observado el desarrollo rápido del estreptococo beta del grupo III cepa 879, así como las cepas 893 y 891 (9)

El *Ureaplasma urealiticum* se ha encontrado asociado con el embarazo y la ruptura prematura de membranas. Su importancia en las secreciones vaginales depende de es primaria o recurrente y del serotipo específico (9)

Cuando existe una marcada reducción del volumen del liquido amniótico secundario a ruptura de las membranas, se eleva tres veces el riesgo de amnioitis y endometritis postparto. El acceso a trabajo de parto en mujeres con partos pretermino, esta asociado con una infección subclínica intramniotica (3, 9).

Las prostaglandinas e2 y f2 alfa fueron medidas por radio inmunoensayo, las mujeres con partos pretermino e infección intramniotica presentaron las mas altas concentraciones de estas prostaglandinas Estas observaciones son compatibles con la participación de las prostaglandinas en el mecanismo de inicio del trabajo de parto pretermino asociado a infecciones intramnioticas (2, 9).

La historia de enfermedades pélvicas inflamatorias, historia de dispositivos intrauterinos, múltiples parejas sexuales y la presencia de anticuerpos antiesperma, relacionados con la ruptura de membranas y parto pretermino ha dado como resultado que estos factores coadyuven a la presencia del cuadro de R.P.M. para la historia de enfermedad pélvica se ha encontrado una significativa estadística de p menor de 0.004 (9)

Con el uso de DIU una p menor de 0,0015; la amnioitis asociada con la presencia de IgG como anticuerpos antiespermaticos $p=0.02$ y con el antecedente de múltiples parejas sexuales $p=0.02$ (9).

El nivel socioeconómico bajo tiene un índice de frecuencia importante en los casos de R.P.M. y parto pretermino (9)

Hábitos como el tabaquismo, se relacionan frecuentemente con parto pretermino, relacionándose estrechamente con el numero de cigarrillos consumidos al día, se encuentra este antecedente del que al 14% de los partos prematuros. Relacionándose también con retraso del crecimiento, R.P.M. y otras complicaciones (10)

También se ha encontrado una relación entre la infección de vías urinarias y cervicovaginitis con el parto pretermino y la R.P.M. calculándose que se presenta del 20 al 30% de los casos y que un alto porcentaje son adquiridos durante la gestación (9)

MECANISMO DE ROTURA DE MEMBRANAS

En los primeros estudios realizados a tal fin, se comprobó que la ruptura de las membranas estaba relacionada con la corioamnionitis. Informes posteriores indican una mayor frecuencia de presentación de bacterias patógenas o potencialmente patógenas procedentes del cuello cervical, relacionadas con este evento, sugiere que dichas bacterias pueden provocar la ruptura. Hay diferencia entre las propiedades de las bacterias asociadas a la ruptura no prematura. El problema estriba entonces en saber si algunas bacterias pueden contribuir a debilitar las membranas fetales, permitiendo la rotura prematura (10).

Se ha sugerido que la infección intrauterina oculta o la invasión coriodescidual ascendente, en algunos casos preceden a la ruptura prematura de membranas. La idea es que la actividad uterina moderada puede desencadenarse por infección subclínica parece confirmarse con el descubrimiento de actividad de fosfolipasa a₂ en la flora bacteriana vaginal, como *b. fragilis* y *peptostreptococcus*. La presencia de esta fosfolipasa puede desencadenar la actividad uterina por la vía de síntesis de prostaglandinas a partir de fosfolípidos nativos de la membrana amniótica. Las concentraciones así obtenidas podrían causar la ruptura temprana de las membranas, especialmente si estas se hallan sometidas a tensión por largo tiempo. La secuencia de acontecimientos por lo tanto, sería: infección, actividad uterina, debilitamiento de las membranas y luego ruptura prematura de membranas. Este hecho al parecer está comprobado por el aumento de inmuglobulina fetal, en cierta proporción de lactantes, después de R.P.M., indicando infección previa. Además, un informe reciente señala una vía alterna para iniciar la actividad uterina y, por lo tanto la posibilidad de ruptura de las membranas, por procesos infecciosos. El lipopolisacárido bacteriano (endotoxina) es capaz de provocar la síntesis

de prostaglandinas E2 en el epitelio amniótico. Este serviría como una señal para indicar el parto en presencia de infección materna o intramniótica (9).

Se han señalado otros mecanismos que debilitan a las membranas fetales como los cambios que sufre la colágena del amnios. A medida que avanza la gravidez disminuye la cantidad de colágena presente en el amnios, así como se han encontrado diferencias entre la cantidad de colágena presente en los casos de ruptura prematura de las membranas fetales. El ácido ascórbico, necesario para la síntesis de la colágena, se ha encontrado disminuido en los casos de R.P.M. Investigaciones detalladas recientes, han señalado que específicamente la disminución de colágena se relaciona con los niveles de colágena tipo III. Hecho interesante, la colágena tipo III es desintegrada preferentemente por la elastasa de los granulocitos, lo cual hace sospechar que la infiltración leucocitaria de las membranas fetales, causada por colonización/invasión bacteriana, puede causar, en última instancia, una depresión relativa de colágena de tipo III, seguida por ruptura de membranas. Un mecanismo similar incluye la activación de un sistema antimicrobiano de peróxidos e hidrógeno—peróxido de hialuro realizado por fagocitosis bacteriana por los microfagos del amnios, corion, y placenta (10).

Este sistema enzimático citotóxico provoca hidrólisis de las proteínas de las membranas fetales, con que disminuye su resistencia a la tensión (10).

COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES

Se han descrito complicaciones secundarias a la ruptura de membranas: la corioamnioitis, edema pulmonar fetal, síndrome de membrana hialina, abrupción pulmonar, hipoplasia pulmonar y la sepsis neonatal, dentro de las más frecuentes (2).

La corioamnioitis se define como la presencia de más de cuatro leucocitos polimorfonucleares en la placa corionica de espacio intervelloso, relacionada con la cara fetal, además de la presencia de dos o más de los siguientes datos: fiebre mayor de 38° c. taquicardia materna de 120 o más latidos cardiacos por minuto y leucocitosis mayor de 20,000 por ml (2).

En los estudios realizados, se ha encontrado que el porcentaje de operaciones cesárea entre las pacientes con R.P.M fue del 58%, en contraste con los grupos control donde se observo la frecuencia de la operación en el 20% (2).

Los cultivos de las pacientes con corioamnioitis fueron positivos en el 28% de los casos, los gérmenes aislados fueron: E. coli, Enterobacter aglomerans, Estafilococo coagulasa negativo, Candida albicans, Estafilococo coagulasa positiva, Estafilococo aureus (5)

histopatologicamente causaban con infección del tracto genital debía a Candida albicans, Mycoplasma, Chlamydia t, virus y hongos, los cuales condicionan inflamación generalizada de la cavidad amniótica y de la placenta (5).

Como un medio de detectar corioamnioitis se utiliza el recuento de polimorfonucleares tanto en el suero del recién nacido como en la sangre y orina materna, mediante el test de

leucocitos estereoisicos que catalizaría la hidrólisis de un carboxi—ácido—éster de indoxido, el cual se aplica al líquido amniótico, cambiando a color púrpura en caso de ser positivo (5)

Las complicaciones maternas derivadas de una corioamnioitis son: endometritis, infección de heridas quirúrgicas, peritonitis e incluso choque endotoxico. Así, vemos que el tiempo transcurrido entre la ruptura inicial de las membranas y el fin del parto, tienen una relación directa con la aparición de corioamnioitis. En relación con el uso de antibióticos, se ha observado que, mientras mas prolongado sea el tiempo de utilización del antibiótico, mayor será la posibilidad de corioamnioitis. Así mismo, el mayor numero de tactos vaginales incrementa la posibilidad de presentar corioamnioitis (8, 9, 10).

Otros autores han tratado de encontrar la relación entre la presencia de corioamnioitis estudiando histopatologicamente la placenta. Para el diagnostico de corioamnioitis, se realizo un examen de sangre materna encontrando elevado el numero de polimorfonucleares. Se analizo el líquido amniótico de pacientes con R.P.M. relacionándolo con el tiempo transcurrido y se determino la presencia de microorganismos potencialmente infecciosos (6)

El perfil biofísico fetal se aplico en pacientes con R.P.M. con signos clínicos de infección o de trabajo de parto, encontrando que la aplicación de este parámetro mejora el curso del embarazo y reducir la incidencia de infecciones maternofetales (6).

Algunos autores utilizaron tocolíticos sistemáticos en el tratamiento de la ruptura prematura de membranas y el parto pretermino, encontrándose que existe una fuerte relación entre el edema pulmonar y la infección materna, cuando se utilizan estas sustancias tocolíticas (6).

SINDROME DE MEMBRANA HIALINA

Esta complicación se asocia con los productos nacidos con antecedente de R.P.M. en el 80% de los casos. En el líquido amniótico de estos productos se encontró que el fosfatidil glicerol y la relación de l/e era menor que la de los productos con madurez pulmonar adecuada (9).

La etiología de la septicemia fetal se presenta entre las 24 a 36 horas posteriores a la R.P.M., sin embargo el factor etimológico es diferente entre los recién nacidos después de 36 horas de la R.P.M., esto está relacionado con factores tales como: corioamnioitis, infección materna, asfixia o por alteraciones anatómicas como anomalías congénitas, uso prolongado de sondeos y enterocolitis necrotizante entre otras. Así mismo, se presentan diferencias entre recién nacidos pretermino o de termino y la vía de nacimiento (7).

Otra complicación citada por los autores, relacionada con la R.P.M. es la llamada "abruptio placentae", conocida en nuestro medio como desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Sin embargo, los estudios realizados indican que se presenta en una pequeña parte de los casos (7).

La disminución importante o la ausencia de líquido amniótico en embarazos precoces, puede originar alteraciones congénitas relacionadas con la circulación del líquido amniótico, tal es el caso de la hipoplasia pulmonar secuencia Potter (9).

SUFRIMIENTO FETAL

Los patrones de monitorización de la frecuencia cardiaca fetal anormales se producen aproximadamente en el 7.9% de pacientes con R.P.M., en comparación con el 1.5% de pacientes con membranas intactas las alteraciones mas frecuentes son las variables. (10)

DIAGNOSTICO

El diagnostico de la ruptura prematura de membranas debe hacerse primariamente mediante la clínica. El antecedente referido por la mujer de la expulsión transvaginal de liquido en cantidad variable es el primer dato de sospecha. Debe someterse a la paciente a una exploración ginecología completa que incluye la especuloscopia transvaginal para observar directamente el estado del cuello cervical y el escurrimiento en su caso de liquido transcervical. Incrementar la presión intramniotica mediante la maniobra de valsalva puede ser necesario para observar este fenómeno. La maniobra de tarnier, se realiza cuando se encuentra un cuello uterino semiabierto y consiste en rechazar la cabeza fetal para permitir el escurrimiento del liquido amniótico en caso de ruptura de membranas, sin embargo no siempre es recomendable utilizar esta maniobra, ya que corre riesgo de romper unas membranas integras con el afán de demostrar el escape del liquido amniótico (2).

Los estudios paraclinicos se han diseñado con la finalidad de aclarar los casos dudosos.

PRUEBA DE LA EVAPORACIÓN

Esta prueba sencilla se basa en el calentamiento de una muestra de liquido obtenida del fondo del saco vaginal o del canal endocervical. La muestra se coloca en una porta objetos que se somete a calentamiento con un mechero de alcohol, evaporando el agua de la muestra y precipitando los electrolitos y las proteínas (mucho mayores en él liquido amniótico que en el exudado cervico vaginal) Si la muestra adquiere una coloración blanca o gris, la prueba es positiva; por el contrario, si adquiere una coloración café oscuro o negra, la prueba es negativa (2).

METODO DE CRISTALIZACION DEL LIQUIDO AMNIOTICO.

Esta prueba se basa en la capacidad que muestra el líquido amniótico de presentar una imagen en hebreo al desecarse en una superficie como la porta objetos. Esta capacidad será dada por la presencia de cristales de sodio en el líquido amniótico. Esta prueba puede ser alterada por la presencia de sangre o por contaminación de la misma (9).

PRUEBA DEL PH

Se utiliza una muestra de líquido recolectado en el fondo de saco vaginal, normalmente la vagina presenta un ph ácido y el líquido amniótico es más alcalino. El papel de nitracina es un medio rápido e indirecto para determinar el ph de un líquido, si la prueba determina un ph alcalino, podemos sospechar fuertemente que hay ruptura de membranas. Esta prueba puede resultar falsa si se encuentra una infección vaginal (2).

PRUEBA DE CELULAS NARANJA

Esta prueba se basa en la determinación de descamación fetal y la capacidad para teñirlas con el colorante sulfato de nilo, que relaciona con el contenido graso de las mismas (8).

Se aplica el colorante a una muestra de líquido y se deja secar durante 5 minutos para posteriormente observar en el microscopio. Si apreciamos células teñidas color naranja la prueba es positiva (1, 2).

PRUEBA DE AZUL DE METILENO

Mediante punción amniótica transabdominal, amniocentesis, se instila azul de metileno diluido, con la finalidad de observar si este colorante se presenta en la vagina, como prueba directa de ruptura de membranas fetales (1).

CUANTIFICACION DE ENDOTOXINA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO

El método consiste en la lectura computarizada de la reacción turbo—dimétrica entre el limulus amebocyte y la endotoxina.

Una prueba rápida de aglutinación en látex para la alfafetoproteína, fue comparada con el ph, dando un 96% de confiabilidad

la detección del estreptococo beta hemolítico por medio de aglutinación, así como la identificación del germen, se ha utilizado en el diagnóstico y pronóstico de la R.P.M .

Otras pruebas utilizadas son: papel de tornasol, tiras reactivas múltiples (Iabstix, combistix), que tienen el mismo principio del papel de nitracina (2)

JUSTIFICACIÓN.

El bajo peso al nacer (<2500 grs) presenta en América latina una incidencia alrededor del 9% del total de los nacimientos institucionales y esta presente en mas del 75% de los niños que mueren en el periodo neonatal. De estos neonatos con bajo peso, entre el 40 y el 70% son pretermino (< de 37 semanas) y con un peso adecuado para su edad gestacional (1)

Los nacidos antes de termino tienen con frecuencia graves problemas para la adaptación a la vida extrauterina. La depresión al nacer es 11 veces mayor. Un 10 a 20% presentan él las primeras horas de vida un cuadro de dificultad respiratoria, ocasionado por su inmadurez pulmonar. La Hipotsia es responsable del 20 a 30% de las muertes en la primera semana de vida. También pueden padecer trastornos del metabolismo glucido, mayor propersion a las infecciones, hemorragias cerebrales, peri e intraventriculares (30%) y otra sene de complicaciones no menos graves (2).

Alrededor de 250000 partos con producto vivo se complican cada año por R.P.M alrededor de 40000 antes del termino. Es un suceso impredecible y no bien entendido (1)

En un embarazo pretermino el parto se presenta en la semana siguiente en el 90% de los casos, en embarazos de término, en el 985 de estos aparacen en las primeras 24 hrs. La evaluación en cuento a complicaciones es el siguiente: aumento del trabajo de parto, incidencia de trabajo de parto disfuncional, corioamnionitis cesárea, hemorragia post-parto, endometritis e infección neonatal (2)

Hasta el 30% de los partos pretermino tiene relación con la R.P.M. el feto esta en riesgo de anomalías estructurales y del desarrollo cuando no se inicia trabajo de parto, en especial si sucede antes de las 28 semanas de edad gestacional (2).

Actualmente debido a los cuidados neonatales hay mayor supervivencia y mejores expectativas de un recién nacido a edades gestacionales muy tempranas, lo anterior requiere de más unidades de cuidados intensivos neonatales (1).

En muchos casos la intervención que intenta remediar la causa de R.P.M. incluye antibióticos profilácticos con apenas un éxito limitado, siendo la prevención el propósito más importante (10).

Dentro de los factores de riesgo para R.P.M se encuentran los siguientes: parto pretérmino previo, tabaquismo, hemorragia preparto, enfermedades maternas como deficiencia de alfa 1 antitripsina, drepanocitemia, síndrome de ehlers danlos, incompetencia cervicouterina, vaginosis bacteriana, sobre distensión uterina. De todos los factores condicionantes de R.P.M. la infección bacteriana tiene más probabilidades de provocarla (10)

La alta prevalencia de infección bacteriana y la posibilidad de prever su morbilidad subsiguiente o aminorar sus efectos cuando se presenta en un tema de investigación intenso. Estudios prospectivos en pacientes con R.P.M. demuestran que el 40% tenían diagnóstico clínico de coriamnioitis y 70% cumplían con los criterios histopatológicos del proceso. Con una prevalencia de cultivos positivos de liquido amniótico del 30% (10).

Se ha descrito una mayor incidencia de inflamación en las membranas fetales de parturientas con R.P.M. con respecto a aquellas con R.P.M. intra parto (9).

La colonización asintomática de la orina por estreptococos del grupo b coexiste con R.P.M y A.P.P el tratamiento para la colonización es beneficio, reduciendo el riesgo (2).

Ciertas bacterias pueden producir enzimas que degradan directamente la colágena y su matriz, como la colagenasa y elastasa bacterianas pseudomona aeruginosa estafilococo aureus, estreptococo agalactiae, bacteroides melaningenicus y entero bacterias, producen colagenasas (10).

Amnios, corion, decidua y macrófagos placentarios tiene actividad de peroxidasa En presencia de bacterias se forman radicales libres que causan destrucción local de tejidos, necrosis y rotura de enlaces peptídicos en la colágena El ambiente ácido resultante desestabiliza las membranas lisosomales endógenas y potencia la eficacia de las bacterias. La activación de tripsina, colagenasa, elastasa y cistein proteina⁹ contribuyen a la desorganización de las colágenasas 1 y 3. la causa de R.P.M. es multifactorial. La presencia de fosfolipasa y colagenasas bacterianas junto con otras enzimas tienen participación importante e interrelacionada. Los mecanismo complejos de defensa del huésped y la variabilidad biológica hacen casi imposible un tratamiento universal. Incluso con la determinación específica de la causa la cual no siempre es posible/las medidas de manejo no siempre son eficaces. Por lo anterior parece ser que los mejores recursos para manejar este padecimiento se basa en la prevención de los factores causales, dentro de los que se encuentran los procesos infecciosos, específicamente la cervicovaginitis, con la prevención descrita se reducirá de manera importante la R.P.M. así como sus consecuencias desfavorables sobre la morbilidad materno-fetal. En el caso particular de nuestro estudio pretendemos detectar la flora cervicovaginal predominante en pacientes con R.P.M De acuerdo a la flora prevalente en casos de R.P.M. será posible instaurar tratamientos en aquellos pacientes embarazadas sin R.P.M. en detección de tal flora con

finalidad terapéutica y preventiva, reduciendo así los índices del padecimiento y sus consecuencias (1, 2, 10).

HIPOTESIS

La clamidia, el ureaplasma urealiticum, la neisseria gonorrhoeae, pseudomona aeruginosa, estafilococo aureus, estreptococo agalactiae, bacteroides melaninogenicus enterobacteriace y candi son los microorganismos mas frecuentemente asociados a ruptura prematura de membranas.

OBJETIVOS

- A. *Determinar flora cervicovaginal prevalente en población con R.P.M derechohabiente del hospital regional "Gral Ignacio Zaragoza" ISSSTE.*
- B. Evaluar complicaciones maternas relacionadas con la R.P.M. y Cervicovaginitis.
- C. Investigar el numero de procesos infecciosos y septicemia en los productos con antecedente de R PM. materna.
- D. Evaluar el índice de prematurez fetal como causa de R.P.M y Cervicovaginitis
- E. De acuerdo ,ala floracervicovaginal predominante en pacientes con R.P.M instaurar manejo antibiótico local o sistémico en pacientes embarazadas sin R.P.M. con factores de riesgo, como método profiláctico.
- F. Comparar parámetros fetales (sexo, peso, talla, Apagar, Silverman)

RECOLECCION DE DATOS

PACIENTE: _____

NUMERO DE EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ G: _____ P: _____ A _____ C _____

EMBARAZO UNICO SI: _____ NO: _____

POLIHIDRAMINIOS SI: _____ NO: _____

CERVICOVAGINITIS SI: _____ NO: _____ TRATADA SI: _____ NO: _____

TABAQUISMO SI: _____ NO: _____

ANTECEDENTES DE HEMORRAGIA SI: _____ NO: _____

ANTECEDENTES DE INCOMPETENCIA ISTMICOCERVICAL SI: _____ NO: _____

RESOLUCION DEL EMBARAZO ACTUAL: PARTO: _____ CESAREA: _____ ABORTO _____

SEXO DEL PRODUCTO MASCULINO: _____ FEMENINO _____

PESO DEL PRODUCTO: _____

APGAR _____

CAPURRO: _____

SILVERMAN-ANDERSEN _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes derechohabientes del I.S.S.T.E. del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

Embarazadas con cervicovaginitis.

Con rotura prematura de membranas.

Atendidas en ésta institución que acepten participar en el estudio.

Que acepten toma de exudado vaginal.

sin tabaquismo

Sin hemorragia preparto.

Sin incompetencia itsmicocervical.

Sin embarazo múltiple

Sin polihidramnios

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes no derechohabientes del I.S.S.S.T.E del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza.

Embarazadas sin cervicovaginitis

Embarazadas sin rotura prematura de membranas

Embarazadas de esta institución que no acepten participar en el estudio.

Que no aceptan toma de exudado

Con tabaquismo.

Con hemorragia preparto

Con incompetencia ístmicocervical.

Con embarazo múltiple.

Con polihidramnios.

MATERIAL Y METODOS.

Pacientes que ingresen por admisión continúa del hospital regional "Gral. Ignacio Zaragoza" durante el periodo comprendido de julio del 2000 a julio del 2001 con embarazo sin importar el trimestre con ruptura prematura de membranas más cervicovaginitis

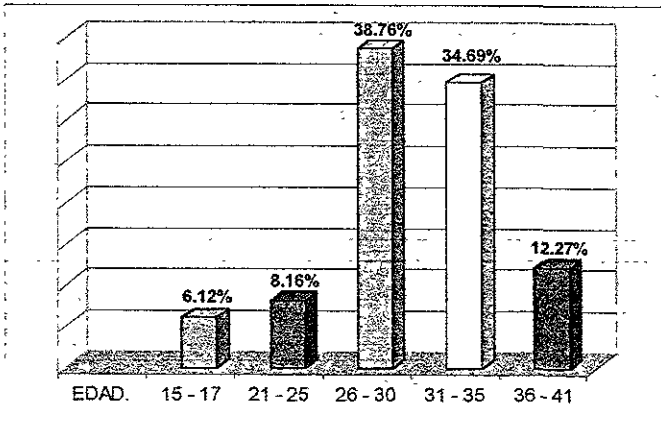
Se coloca en posición ginecológica con técnica estéril se realiza colocación de espejo cervicovaginal y se procede a la toma de muestra para cultivo cervicovaginal, teniendo secreción transcervical manteniéndose la muestra a temperatura ambiente y trasladándose a la brevedad posible a los laboratorios centrales del área de bacteriología

RESULTADOS

El total de pacientes estudiadas en el período de julio del 2000 a julio del 2001, de acuerdo a los criterios de inclusión determinados fueron 49. el análisis de las variables previamente planteadas de acuerdo a los resultados obtenidos, concluye lo siguiente:

EDAD DE LA PACIENTE:

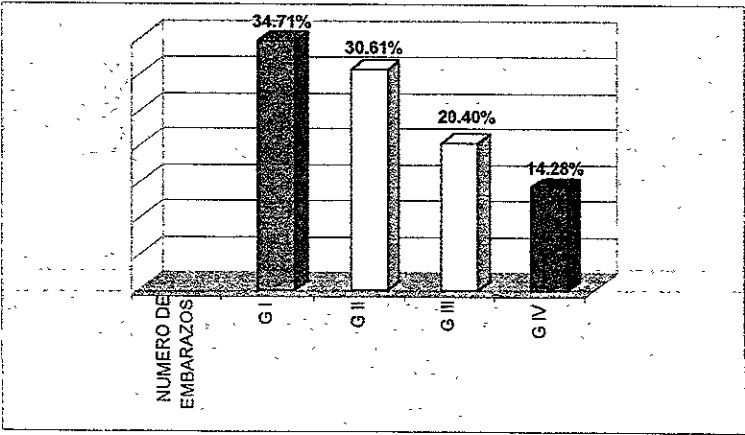
Se dividieron en grupos con rangos de 5 años (5-20, 25-25, 26-30, 31-35 y 36 – 41). La paciente mas joven con embarazo y rotura prematura de membranas fue de 15 años de edad, el extremo contrario corresponde a otra de 41 años. El mayor indice ocurri6 en el grupo de 31 a 35 años con 17 casos correspondiendo al 34.60% y en el grupo de 26 a 30 años, con 19 pacientes, dando un 38.70%. El grupo menos afectado fue de los 15 a 20 años, con 3 casos, 6.1%. Cuadro 1.



ANTECEDENTE DE PARIDAD

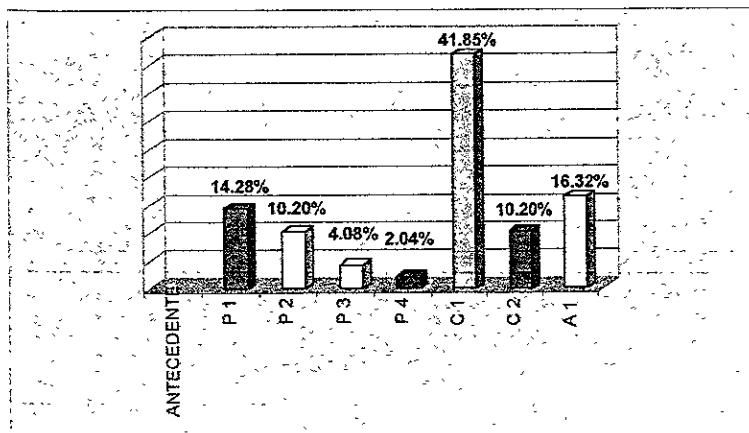
Encontramos mayor incidencia de rotura prematura de membranas en pacientes primigestas, con 17 casos (17.70%); seguida por 15 secundigestas representando el 30.60%.

La menor proporción se encontró en 7 mujeres (4 embarazos), con un 14.20% cuadro 2



ANTECEDENTES OBSTETRICOS.

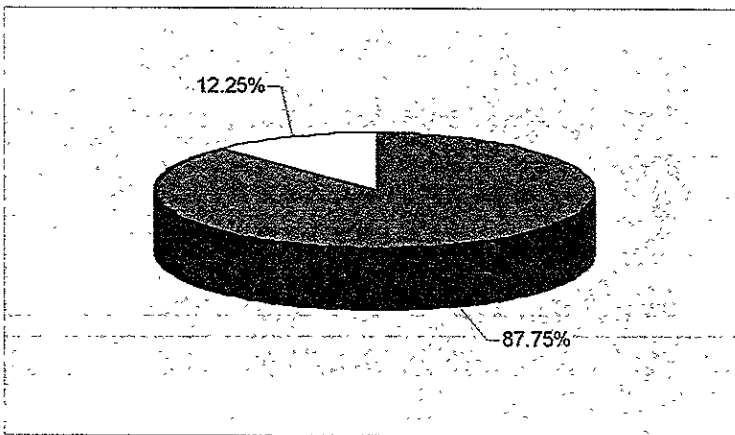
El mayor numero de eventos (21), ocurrió en pacientes con una cesárea anterior, que nos da un 48.80%. Es seguido por el grupo con un aborto previo, 8 casos, que corresponde al 16.30%. La menor proporción fue de, una multigesta (con 4 partos previos), resultando en 2%. Cuadro 3.



ANTECEDENTES DE CERVICOVAGINITIS

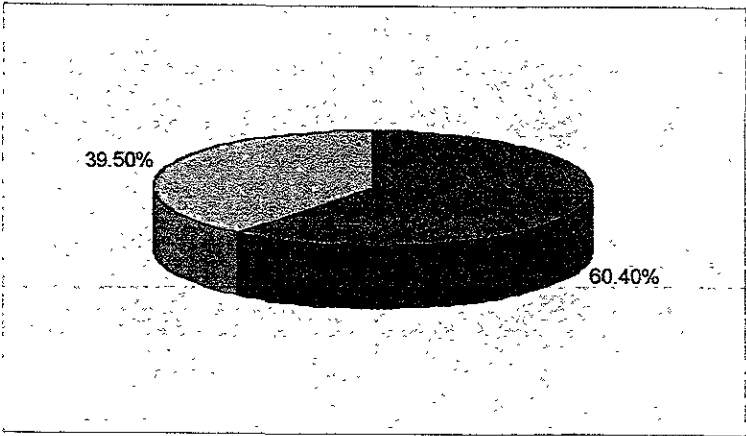
El proceso infeccioso fue referido en 43 pacientes (87.7%)

Siendo negado por las 6 restantes (12.2%). Cuadro 4.



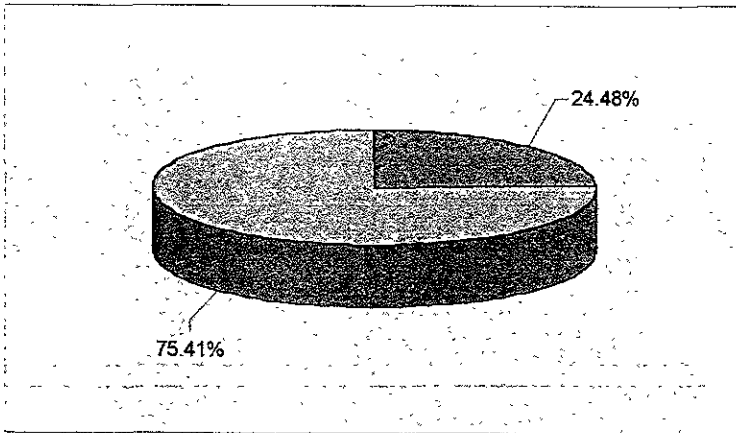
ANTECEDENTES DE CERVICOVAGINITIS CON O SIN TRATAMIENTO

De los 43 casos que refirieron infección, 26 habían recibido manejo (60.40%) y 17 no (39.5%). Cuadro 5.



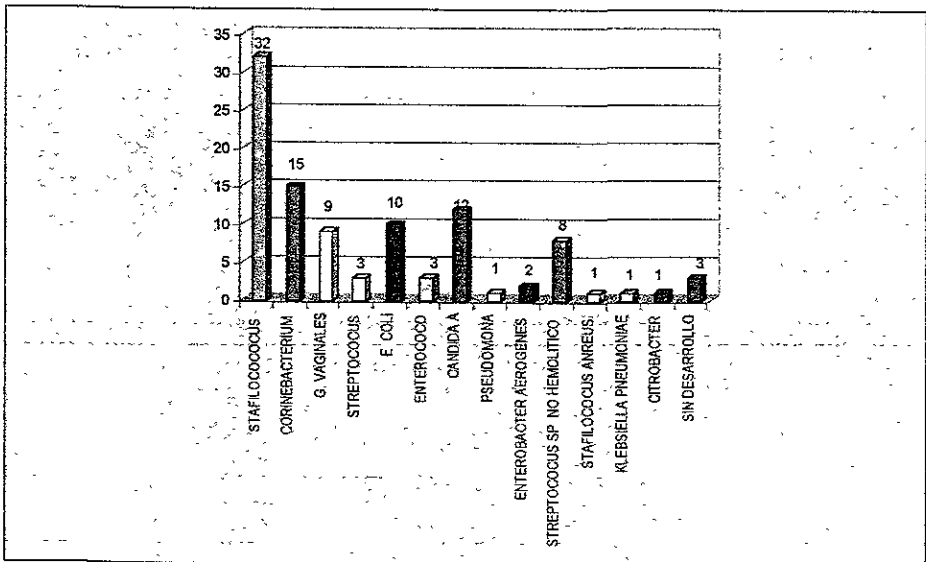
TIPO DE INFECCION CERVICOVAGINAL

Basados en los reportes de cultivos cervicovaginales, de las 49 mujeres analizadas, 37 se presentaron como infecciones mixtas (75.50%), y solo hubo 12 con un solo agente (24.40%). Cuadro 6.



DETECCION DE FLORA CERVICOVAGINAL POR EL CULTIVO DE EXUDADO

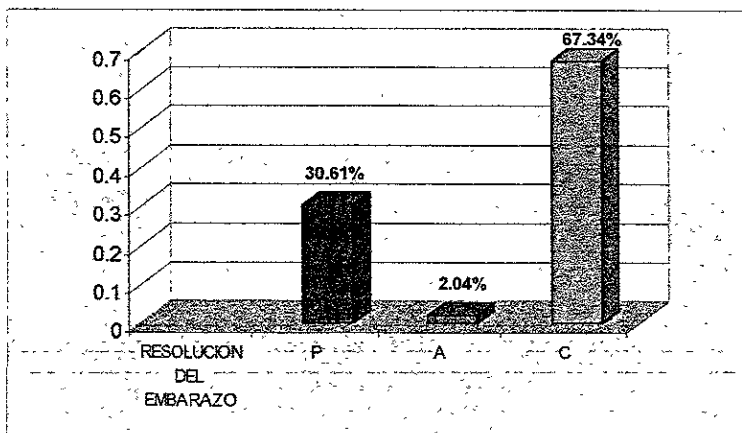
El agente mas comúnmente reportado fue stafilococcus coagulasa negativo en 32 casos, seguido por Corinebacterium sp., 15, Candida albicans, 12, Escherichia coli, 10, Gardenerella vaginalis 9, Streptococos sp. no hemolitico 8, los menos comunes fueron Pseudomona 1, Stafilococcus aureus 1, Klebsiella pneumoniae 1, Citrobacter sp 1, hubo tres cultivos sin desarrollo con antecedente de cervicovaginitis tratada. Cuadro 7.



RESOLUCION DEL EMBARAZO.

Se realizaron 33 operaciones cesáreas (67.3%), de las cuales solo 5 fueron por iterativas, 15 productos se obtuvieron por parto eutócico (30.6%) y finalmente un aborto (2%)

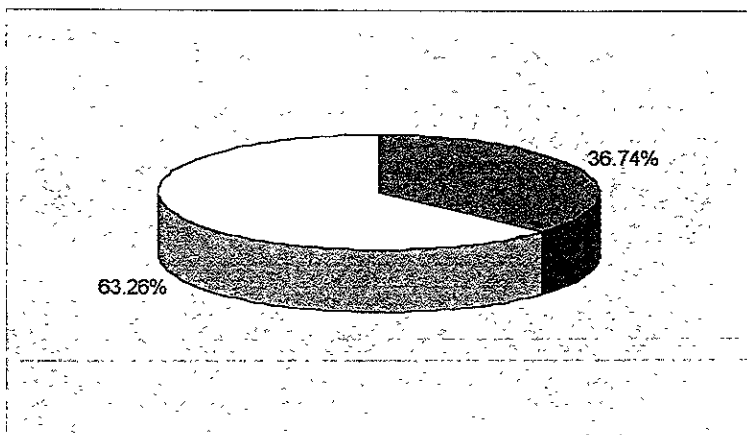
Cuadro 8.



SEXO DEL PRODUCTO

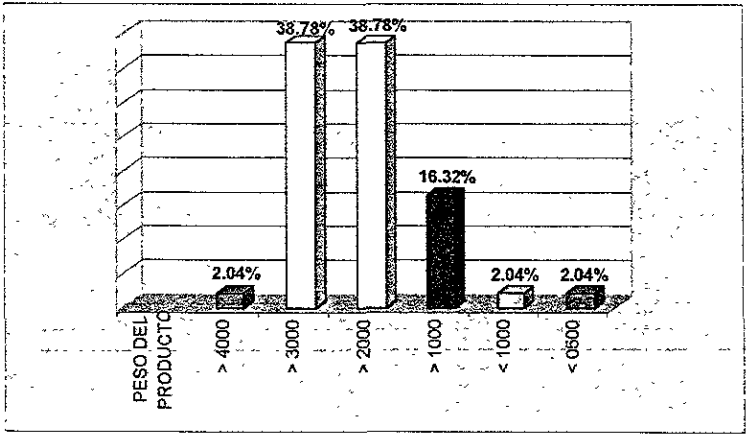
Del total de productos obtenidos 31 fueron femeninos (63.2%) y 18 masculinos (36.7%).

Cuadro 9.



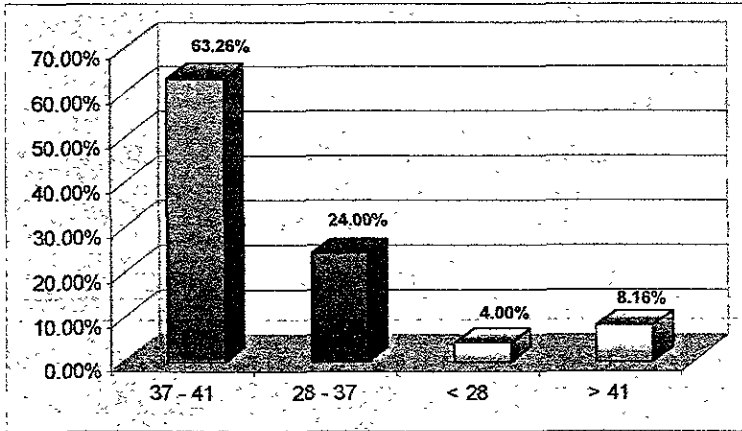
PESO DEL PRODUCTO

El mayor numero de casos se encontró con peso de 2000 a 3500 grs, 38 eventos (77.5%) la baja incidencia se reporta con 1 producto mayor de 4000 grs (2%) y otros 2 uno debajo de 1000 grs (2%) y uno más menor a 500 grs (2%). Cuadro 10.



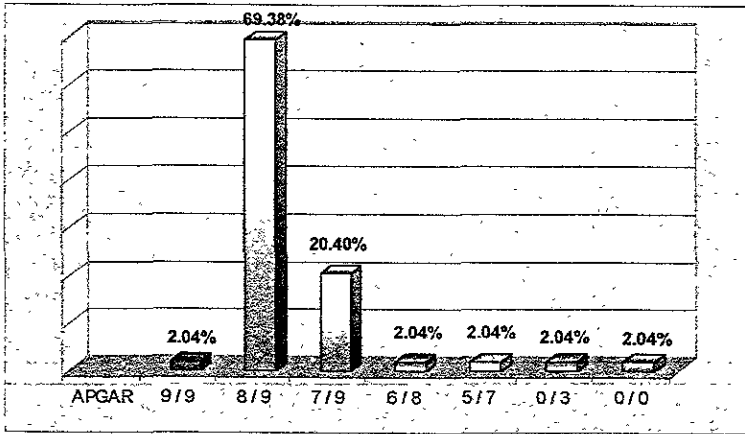
CAPURRO

el mayor numero de productos, con 31 (63%), sucedió en el grupo de 37 a 41 semanas, seguido por 12 más (24%) de las 28 a 37 semanas solo hubo 2 casos (4), por debajo de las 28 semanas. Cuadro 11.



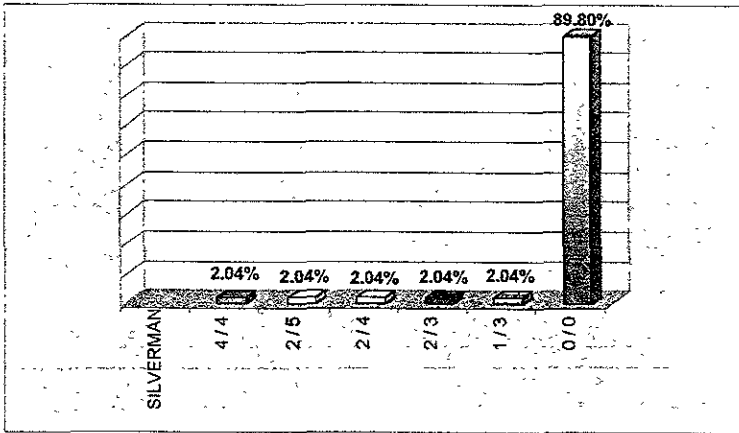
APGAR

Un solo caso (2%) con 9/9, 34 más (69.3%) con 8/9, 10 productos (20.4%) presentaron 7/9. 9 últimos con valores menores incluyendo uno con 0/0. Cuadro 12.



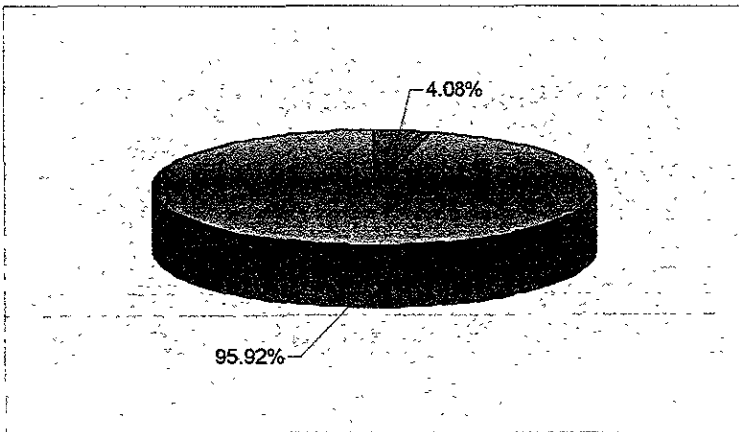
SILVERMAN – ANDERSEN

Encontramos productos (89%) con 0/0; mas con valores mas altos, incluyendo uno con 4/4 y otro mas no valorable. Cuadro 13.



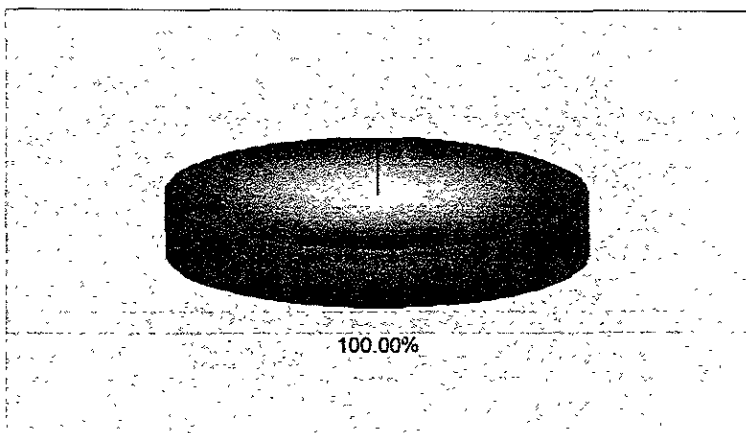
Malformaciones fetales

Solo encontramos 2 casos (4%) con alteraciones: el promedio de aborto con síndrome dismorfico y otro de termino, con poliquistosis renal. En los 47 restantes (96%) no hubo alteraciones. Cuadro 14



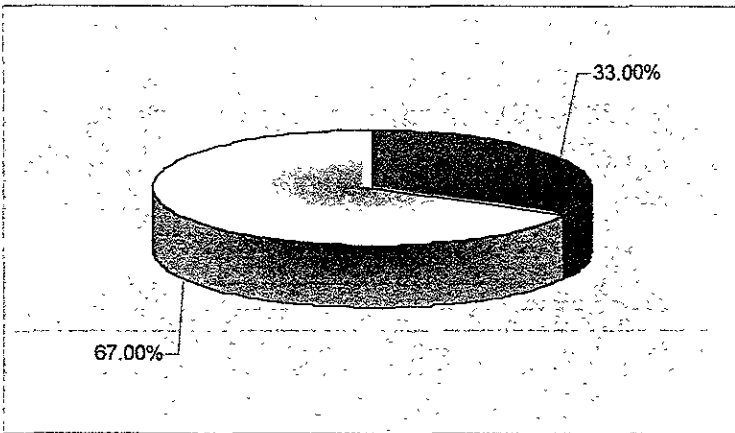
CORIOAMNIOITIS

No se reportaron casos. Todas las pacientes fueron manejadas con esquema de antibióticos único o doble, de acuerdo a criterio del medico tratante, cubriendo aspecto terapéutico. Cuadro 15.



INFECCION NEONATAL

Se reportaron 16 casos con sepsis (33%) y 33 (67%) sin proceso infeccioso; todos los productos, exceptuando el de menos de 500 grs., fueron manejados con antibioticoterapia y el protocolo establecido en pediatría para este tipo de eventos. Cuadro 16.



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1. La rotura prematura de membranas es más común entre los 26 a 35 años de edad
2. La rotura prematura de membranas es menos frecuentes entre los 15 a 20 años de edad.
3. La rotura prematura de membranas ocurre con mas frecuencia en pacientes primi y secundigestas.
4. La rotura prematura de membranas es menos común en pacientes multigestas
5. El antecedente de cesárea corresponde a R.P.M.
6. Es más común la R.P.M. en pacientes con cervicovaginitis
7. El tratamiento de la cervicovaginitis durante el embarazo no asegura en el 100% de los casos protección contra la R.P.M
8. Las infecciones cervicovaginales mixtas durante el embarazo predisponen a la R.P.M.
9. Los antecedentes de la flora cervicovaginal relacionas con cervicovaginitis y R.P.M. son *Stafilococo coagulasa negativo*, *Corionibacterium sp*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Gardenerella vaginalis*.
10. La R.P.M predispone a la resolución del embarazo por vía cesárea
11. La R.P.M. relacionada con Cervicovaginitis, ocurre mas en productos con sexo femenino.
12. La R.P.M. condicionada por Cervicovaginitis sucede mas habitualmente en productos de termino adecuado, con adecuado peso, para su edad gestacional.
13. La valoración de Apgar y Silverman-Andersen en productos con antecedente de R.P.M. comúnmente es favorable

14. En pacientes con R P M. y cervicovaginitis las malformaciones fetales no predisponen al evento
15. De acuerdo a la flora cervicovaginal detectada por cultivos de exudado, no favorecen infección materna y solo hay baja infección fetal, lo anterior apoyado por el manejo antibiótico.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwarcz-Salas-Duverges. Síndrome de Rotura Prematura de las Membranas Ovulares. *Obstetricia*, 1997, 206-214
2. Arias F. Rotura Prematura de Membranas Guía pediátrica para el Embarazo y el Parto de Alto Riesgo Segunda Edición Editorial Mosby/Doyna Libros 1994. Pags: 101-111
3. McGregor, James A. Premature Rupture of Membranes and Bacterial Vagionisis. *AM. J. Ostet. Gynecol.* 1993; 169: 463-6
4. Gauthier B. W. Meller MD. Spectant Management of Premature Rupture of Membranes With Amniotic Fluid Cultures Positive for Ureplasma urealiticum Alone. *AM. J. of Obstet. Gynecol*; 170(2), Feb 1994 pp 587-590
5. Meis PJ, Goldenberg RL, Robert L. the Preterm Prediction Study: Significance of Vaginal Infection. *AM. J of Obstet. Gynecol.* 1995. 173 PP 1231-5.
6. Guinnda, Goldenberg RL, Risk Factors for the Development of Preterm Premature Rupture of the Membranes After Arrest of Preterm. *AM J of Obstet. and Gynecol.* 173 (4) oct 1995 pp 1310-1315.
7. Beltran M, J Y Cois. Identificación de Nexos Moleculares entre Infección y Rotura Prematura de Membranas *Rev Mex. de Ginecol Y Obst.* 1997 (65) 191-96
8. Badillo, O.F Y Cois Apoptosis y Degradación en la Matriz Extracelular en Corioamniotitis Durante el Trabajo de Parto y la Rotura Prematura de Membranas. *Rev. Mex. de Ginecol. y Obstet.* 1997 (66) pp 202-208.
9. Ion B. H MD, PBDR Microbial Invasion of the Amniotic Caviti With Ureaplasma urealiticum is Associated With a Robust Host Responce in Fetal, Amniotic and Maternal Compartiments *AM. J. of Obstet. and Gynecol.* 171 (5) nov. 1998 pp 1254-1260.
10. Rotura Prematura de Membranas *Clinicas Obstetricas y ginecologicas.* 4, 1998, pp 765-844