



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO**

**GERMEN MÁS FRECUENTE ASOCIADO A RUPTURA PREMATURA DE  
MEMBRANAS ANTES DEL TÉRMINO EN EL HOSPITAL JUAREZ**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA PRESENTA:

**DRA. CLARA GUADALUPE ALCIBAR RESENDIZ**

ASESOR DE TESIS:  
DR. JOSE MARIA RODRIGUEZ

MÉXICO DF. JULIO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## FIRMAS

---

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
TITULAR DE LA UINADAD DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

DR. JUAN JIMÉNEZ HUERTA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

DR. JOSE MARIA TOVAR RODRIGUEZ  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN  
ASESOR DE TESIS

---

DRA. CLARA GUADALUPE ALCIBAR RESENDIZ  
RESIDENTE 4º AÑO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
TESISTA

## AGRADECIMIENTOS

“Los sufrimientos nos pulen el alma,  
mientras que las alegrías le dan brillo.”

Stefano Tanasescu Morelli

A mis Padres que siempre han estado detrás de mí en los buenos y malos momentos brindándome su apoyo incondicional y comprensión, que han dedicado gran parte de su vida para darme una educación.

A mi hermano quien también me alentó a conseguir esta meta y quien sabe que lo más importante es que siempre estaremos unidos.

A ti Fernando por compartir mis desvelos este año que tenemos juntos y comprender mis ideales.

A mis Abuelas que me han enseñado que una mujer puede salir adelante por su familia.

A mis Tíos, primos y a mis sobrinas (Pao, Faty y Fer) por que han creído en mi.

A mis amigos, compañeros y Médicos Adscritos que han contribuido en mi formación profesional y como ser humano en estos años.

Hago este triunfo compartido con todos ustedes. Jamás encontrare la forma de agradecerles que sean la inspiración que me hace seguir adelante día con día.

GRACIAS.

Dra. CLARA GUADALUPE ALCIBAR RESENDIZ

## ÍNDICE

Firmas.....	2
Agradecimientos.....	3
Introducción.....	7
Definición.....	8
Indicaciones .....	10
Contraindicaciones.....	11
Procedimiento.....	11
Vías y dosis recomendadas.....	12
Tiempo para conseguir el efecto.....	12
Complicaciones y efectos secundarios.....	13
Precauciones.....	15
Seguimiento.....	15
Delimitación del problema.....	16
Pregunta de Investigación.....	16
Objetivo General.....	16
Objetivo Especifico .....	16
Hipótesis .....	17
Tamaño de la muestra .....	17
Diseño del estudio .....	18
Material y métodos.....	18
Criterios de inclusión .....	18
Criterios de exclusión.....	19
Definición de variables.....	19
Técnica .....	20
Esquemas terapéuticos.....	21
Estudios de laboratorio.....	21
Estudios especiales .....	21
Metodología .....	21
Pruebas estadísticas.....	22

Consideración ética.....	23
Resultados.....	24
Conclusiones.....	32
Recomendaciones.....	33
Anexos.....	34
Bibliografía.....	38

## INTRODUCCIÓN

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM) se define como la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto. Debido a que las complicaciones de la RPM son dependientes de la edad gestacional, esta se clasifica en:

- a) RPM pretérmino, si sucede antes de las 37 Semanas de gestación (SDG)
- b) RPM de término si se presenta después de las 37 SDG

Recientemente se han introducido subdivisiones en función de la sobrevivencia neonatal obtenida en centros de tercer nivel:

- a) RPM pretérmino cerca del término (32 a 36 SDG)
- b) RPM pretérmino lejos del término (De la viabilidad fetal hasta las 32 SDG)  
El límite de viabilidad fetal será determinado por cada hospital.
- c) RPM pretérmino previable o del segundo trimestre. Ocurre antes de los límites de la viabilidad fetal.

Se llama periodo de latencia al intervalo entre la ruptura de membranas y el inicio del trabajo de parto, clasificándose como prematura si en las 2 horas siguientes no desencadena trabajo de parto y precoz si después de la ruptura de membranas desencadena trabajo de parto dentro de las 2 horas siguientes(1).

### **Datos epidemiológicos y Factores de riesgo**

Una reciente revisión realizada por Ancel (8) permite identificar los factores de riesgo de la RPM, comparando mujeres apareadas según la edad gestacional. Se observa que factores como clase social desfavorecida (mujeres solteras, bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de estudios y mujeres americanas de piel negra). Y la exposición prolongada al tabaco y otras drogas constituyen factores de riesgo indiscutibles.

Los principales factores de riesgo, en la historia de la paciente, son los antecedentes de partos prematuros y RPM antes del término o a término, algunos autores atribuyen un papel predisponente a los abortos provocados

cuando son múltiples( Linn<sup>10</sup> y Guinn <sup>9</sup>). El papel protector de la integridad cervical con cierre del orificio interno y la presencia de glándulas endocervicales secretoras de moco se confirma con un claro aumento del riesgo RPM (conizaciones y suturas por desgarros). Los autores también han incluido los antecedentes de cerclaje en embarazos previos y la exposición al dietilestilbestrol. Varios hechos significativos se asocian con la RPM antes del término. La incompetencia istmicocervical constituye claramente el principal factor etiológico de la RPM antes del término. Su tratamiento mediante cerclaje profiláctico no siempre suprime el riesgo de RPM. La presencia de hemosiderina a nivel de las membranas como consecuencia de metrorragias favorece las lesiones inflamatorias crónicas a nivel de la placa basal. La frecuencia de hematomas retroplacentarios se multiplica por 5 en las RPM antes del término, aunque es difícil distinguir el eventual papel predisponente del desprendimiento trofoblástico en la RPM o de la simultaneidad de lesiones inflamatorias que pueden originar ambas complicaciones <sup>10</sup>.

Desde el punto de vista infeccioso, se ha demostrado in vitro, que el estafilococo dorado, el estreptococo B, las tricomas, microorganismos de las vaginosis bacteriana, las pseudomonas y la enterobacterias liberan directamente proteasas. Otros estudios han encontrado resultados contradictorios en las infecciones urinarias <sup>2</sup>.

La corioamnioitis clínica o confirmada mediante criterios histológicos o bacteriológicos de la placenta se asocian con un riesgo relativo de RPM de 2.5% a 14. Se trata de una infección que causa RPM y existe antes de la rotura. El trabajo de parto prematuro es una complicación a menudo seguida de una ruptura de membranas antes del término (del 7 al 17 %), en particular cuando existen bacterias en líquido amniótico, pese a una tocólisis exitosa<sup>11</sup>.

Existen otros factores de riesgo que no tienen la suficiente fuerza como para considerarlos de primera importancia, como el coito. Debido a que las membranas corioamnióticas son principalmente tejido conectivo, es lógico pensar que la incidencia de RPM es mayor en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, donde la tasa de prematuridad es del 77% y la incidencia de RPM pretérmino es del

92%. De igual forma, la deficiencia de vitamina C, vitamina E, cobre y zinc, que intervienen en la biosíntesis de la colágena, pudieran contribuir o predisponer a la RPM 4.

### **Morbilidad materna:**

La corioamnioítis es la principal complicación materna asociada a la RPM. La colonización bacteriana de las membranas puede ser previa a la ruptura o posterior a la misma. El riesgo de infección es directamente proporcional al periodo de latencia e inversamente proporcional a la edad gestacional. En pacientes con RPM a término, 9% desarrollan corioamnioítis y el riesgo aumenta a 24% después de 24 horas de ruptura, mientras que en la RPM pretérmino lejana al término, la incidencia de corioamnioítis es de 13 a 60% y de endometritis postparto de 2 al 13%. (7)

El desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI) es más frecuente en pacientes con RPM pretérmino (5.5%), que en la población general (0.8%). En un revisión sistemática, el riesgo de DPPNI fue tres veces mayor y la incidencia aumenta a medida que disminuye el volumen del líquido amniótico (12.3% con bolsa menor de 1cm y 3.5% con bolsa mayor de 2 cm). Es probable que el DPPNI se deba a una desproporción entre la superficie uterina y placentaria, o a que un alteración en la hemostasia separe las membranas de la decidua, alterando el soporte nutricio de las membranas. Se ha observado que las pacientes con DPPNI presentan con mayor frecuencia sangrados vaginales durante el período de latencia. Otras complicaciones maternas asociadas son: la retención de placenta y hemorragia postparto (12%); sepsis materna (0.8%); y muerte materna (0.14%). (7,12)

### **Morbilidad perinatal:**

La edad gestacional al momento del nacimiento, es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad neonatal. La RPM pretérmino aumenta la morbilidad fetal debido a la infección intraamniótica (IIA); la compresión del cordón umbilical; el DPPNI; y el oligohidramnios aumenta la compresión prolongada del feto, con

riesgo de muerte fetal y asfixia perinatal. En estas pacientes el riesgo de infección neonatal es de dos veces mayor, independientemente de la edad gestacional. (19) La RPM pretérmino del segundo trimestre con oligohidramnios severo, puede ocasionar hipoplasia pulmonar fetal, por falta del desarrollo alveolar. La frecuencia de hipoplasia pulmonar oscila entre el 15 y 28%, independientemente del periodo de latencia. Es probable que la hipoplasia se deba a un aumento de la compresión extrínseca del tórax fetal o a una disminución de la presión intraamniótica y del líquido pulmonar, con aumento del gradiente de presión del líquido alveolar al amniótico. Cuando la hipoplasia pulmonar no es letal, puede predisponer a complicaciones postnatales como neumotórax, neumomediastino, e hipertensión pulmonar. Además, la compresión prolongada del feto (28 días), impide los movimientos corporales, el crecimiento y ocasiona deformaciones craneofaciales y de las extremidades, similares al síndrome de Potter.(16)

### **PAPEL DE LA INFECCION**

Numerosos estudios demuestran que una importante proporción de pacientes con RPM presentan infección. El 30% de los cultivos de líquido amniótico es positivo en el momento de la admisión de las pacientes con RPM entre la semana 16 y 26 en comparación con el 10 % cuando se toma la muestra en la fase de amenaza de parto prematuro, que puede preceder en la fase de amenaza de parto prematuro, que puede preceder la RPM. La infección cervicovaginal facilita la RPM ya que estimula la colagenólisis, provoca contracciones uterinas, degrada las inmunoglobulinas A (IgA) del moco cervical y modificaciones de la acidez de la vagina. (1)

Los microorganismos que comúnmente se asocian al desencadenamiento de la RPM son: Neisseria gonorrea, Escherichia Coli, estreptococos del grupo B, Staphylococcus aureus, Bacteroides sp, Trichomona vaginalis, Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, levaduras y bacterias aerobias y anaerobias.(2)

Las teorías actuales que vinculan a la infección con la RPM, proponen tres posibilidades:

- 1.- Que las manifestaciones sean efecto directo de los productos bacterianos
- 2.- Que sean consecuencia de la respuesta inmune
- 3.- Que sean una mezcla de ambos

En cuanto a los efectos directos de los productos bacterianos, se sabe que diversos microorganismos que normalmente se encuentran como flora normal en el tracto genitourinario femenino, son capaces de secretar proteasas que tienen actividad colagenolítica y fosfolipasa A2, que hidroliza los fosfolípidos de las membranas celulares, liberando araquidonato. El incremento en los niveles de araquidonato, promueve la elevación de en las concentraciones locales de prostaglandina E2 y prostaglandina F2 alfa, que en conjunto con las proteasas bacterianas, juegan un papel importante en la inducción de las contracciones uterinas y de la degradación de los componentes moleculares de la matriz extracelular. (1,3)

La respuesta inflamatoria del hospedero constituye otro mecanismo importante en el desarrollo de la RPM, ya que la migración de células polimorfonucleares al sitio de la infección ocasiona al sitio de la infección ocasiona la liberación de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias como interleucina 1, y factor de necrosis tumoral alfa, las cuales han sido relacionadas con el incremento en la producción de enzimas que degradan los componentes moleculares de la matriz extracelular en membranas fetales humanas.(1,3)

### **DIAGNÓSTICO**

La sospecha clínica se establece cuando la paciente manifiesta salida súbita de líquido transvaginal o la sensación de humedad perineal continua. El interrogatorio nos brinda 90% del diagnóstico y la exploración física debe incluir la altura del fondo uterino, la presentación fetal y la apreciación clínica de la cantidad de líquido amniótico (LA). La exploración manual solo está indicada en pacientes que acuden en trabajo de parto y nunca deberá realizarse antes de la especuloscopia ya que altera las pruebas y disminuye el período de latencia. Si no se visualiza LA en el fondo de saco, solicitar a la paciente que realice la maniobra de Valsalva y comprimir el fondo uterino para evidenciar la salida de LA a través del canal cervical. (13)

Las dos principales pruebas diagnósticas de RPM son la cristalografía y la prueba de nitrazina. En la cristalografía se debe evitar tocar el moco endocervical para eliminar los falsos positivos, una ventaja de esta prueba es que los resultados no varían con cambios en el pH, meconio o escasa cantidad de sangre. En la prueba de nitrazina, la presencia de vaginosis bacteriana, cervicitis, semen, sangre y antisépticos, ocasiona resultados falsos positivos. (13,15)

El uso rutinario de marcadores bioquímicos como la fibronectina fetal, alfa feto proteína y la diamino oxidasa para diagnóstico de RPM, no se recomienda debido a su alto costo.(13)

La prueba de la flama consiste en aplicar un extendido de LA en un portaobjetos y pasarlo por un mechero. Al desecarse, las proteínas se precipitan y forman una capa blanquecina similar a la clara de huevo. Tiene un valor de predicción del 80%, pero las falsas positivas son frecuentes.

El ultrasonido no es una prueba diagnóstica de RPM, sin embargo, cuando se combina con otras pruebas, puede ayudar a establecer el diagnóstico. Esto se debe a que pueden existir otras causas de oligohidramnios, como la restricción del crecimiento fetal y las malformaciones congénitas urinarias. Además en ocasiones la pérdida de LA es escasa e insuficiente para producir oligohidramnios, por lo que se puede subestimar el diagnóstico. (13,15)

### **Infección intraamniótica (IIA):**

La IIA subclínica es una de las causas frecuentes de RPM pretérmino (40%). Establecer su diagnóstico con base en criterios clínicos es poco útil debido a que generalmente es subclínico, es decir, no manifiesta signos típicos de infección como fiebre, taquicardia materna y fetal, abdomen doloroso, etc. La aparición de los signos de infección habitualmente son tardíos, lo que implica que los procesos fisiopatológicos han avanzado en forma importante. Debido a que la IIA es indicación de interrupción del embarazo y a que solo el 1 al 2% de las pacientes presentan corioamnioítis clínica la ingreso; es importante considerar la utilidad de la amniocentesis en el diagnóstico temprano de la infección (16,19).

El concepto de IIA subclínica implica la presencia de un cultivo positivo. Sin embargo, su utilidad desde el punto de vista clínico, es baja, debido a que hay que esperar el resultado 48 horas para decidir el manejo. Por esta razón se han desarrollado pruebas que se relacionan significativamente con cultivos positivos de LA y que pueden ser útiles en la práctica clínica diaria. (16, 17)

### **ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

La ruptura prematura de membranas (RPM) antes del término constituye una de las mayores dificultades de la obstetricia moderna. El término “prematura” se refiere al trabajo de parto y no a la edad gestacional. La ruptura es prematura con respecto al trabajo de parto.

Se ha propuesto exigir un plazo mínimo entre la RPM y el comienzo del trabajo activo, a fin de no incluir rupturas precoces de membranas al comienzo de la etapa de dilatación. La frecuencia de RPM disminuye cuando este lapso aumenta: el 31% (sin existencia de lapso), el 19% (lapso de 2hr), el 6% (lapso de 12 horas) y el 3% (lapso de 24 horas). La RPM antes de las 37 semanas de amenorrea varía según los autores entre el 0.5 y el 7.2 %. En cambio en la RPM antes de las 28 semanas de amenorrea afecta entre el 0.1 y el 0.7 % del total de los partos. La RPM es responsable del 30 al 60% de los partos prematuros y de aproximadamente el 10% de las muertes perinatales. (19)

La ruptura prematura de membranas es un problema de salud pública que se manifiesta en el estado del binomio Materno-Fetal. Los investigadores abordaron por primera vez, temas de tratamiento moderno de Rupturas prematuras de membranas en los decenios de 1950-1960, al observar el aumento de la Morbi-Mortalidad de Madres e hijos cuando las membranas ovulares habían estado rotas más de 24 hrs. Desde entonces estudios e investigaciones han tratado de demostrar la posible etiología de esta patología, siendo una de las complicaciones más frecuentes la corioamioititis. Investigaciones han precisado la presencia de la misma a través de estudios bacteriológico.

Desde 1969 se describen la colonización del líquido amniótico de pacientes con RPM por bacterias que forman parte de la flora bacteriana normal de la mujer (Mycoplasma y Ureaplasma, Fusobacterium, Escherichia coli, Enterococcus,

Bacterias y Hongos). (2) Tomas J., en el año 1982 realizo un estudio prospectivo en 80 pacientes con Ruptura Prematura de Membranas, en edad gestacional comprendida entre las 28 y 34 semanas, cuyo objetivo fue determinar a través de cultivo del líquido amniótico, la presencia de infección y de gérmenes implicados. Los resultados obtenidos demostraron un 25 % de desarrollo de infección amniótica, con mayor frecuencia encontró *Streptococcus* y *Bacteroides*.

Mercedes Cortéz, 1993 en un estudio de 36 pacientes con Ruptura Prematura de Membranas, en embarazos mayores de 28 semanas, determinó por medio del cultivo de líquido amniótico que el 32 % de las pacientes cursaba con infección amniótica, concluyo que existe una relación directa entre Ruptura Prematura de Membranas e infección. Un estudio similar Realizado por Ortiz J., en el año 2001 con una muestra de 55 pacientes con ruptura prematura de membranas 54.5% presento coriomnioititis, (37.2% corioamniotitis histológica y 12.8 % corioamniotitis histológica y clínica). (18)

En México no existen estudios para determinar los agentes implicados en la ruptura prematura de membranas de nuestra población, para de esta manera poder implementar modelos terapéuticos adecuados específicos y racionalizados, ante cualquier signo de sospecha de enfermedad intraamniótica según los gérmenes más frecuentes encontrados y su sensibilidad antibiótica respectiva. Lo cual garantizaría al feto una mayor permanencia en su ambiente materno, tratando de reducir al mínimo los riesgos de prematuridad, corioamniotitis, sepsis neonatal, y más tarde las secuelas para la madre y el neonato que estas complicaciones implican. (20,21)

### **Delimitación del problema**

Considerando la ruptura prematura de membranas una situación de riesgo en cualquier época de la gestación en que se produzca, especialmente en embarazos pretérmino por el riesgo de prematuridad, y la infección intramniótica que complican un porcentaje significativo de embarazos, siendo considerados un

problema de salud, debido al compromiso materno fetal que conlleva. Basado en esas evidencias se han realizado múltiples estudios con el fin de determinar los factores etiológicos implicados, factores predisponentes, así como los gérmenes implicados en el proceso infeccioso, buscando la prevención, y tratamiento específico que garantice una mejor calidad de vida, tanto para el recién nacido como para la madre.

La finalidad del protocolo es determinar por medio de estudio bacteriológico, la presencia de los agentes microbiológicos más frecuentes encontrados en el líquido amniótico de las pacientes que acuden al Hospital Juárez de México con ruptura prematura de membranas con edades gestacionales comprendidas entre las 28 y 37 semanas. Así como el implementar el uso razonable de modelos terapéuticos específicos para los agentes encontrados y poder de esta forma reducir la morbimortalidad prenatal. Además de reducir los días de hospitalización y soporte ventilatorio de niños pretérmino con antecedentes de ruptura prematura de membranas y el uso de antibióticos.

### **Pregunta de investigación.**

¿Cuál es el germen bacteriano más frecuente asociado en ruptura prematura de membranas en embarazos de 28 a 37 semanas de gestación en pacientes del Hospital Juárez de México?

### **Objetivo General.**

Determinar el agente microbiológico encontrado con mayor frecuencia en el líquido amniótico en mujeres con ruptura prematura de membranas entre las 28 y 37 semanas de gestación que ingresan al departamento de Gineoobstetricia del Hospital Juárez de México y en antibiótico específico para dicho agente.

**Objetivos específicos.**

- Determinar la incidencia de infección amniótica en pacientes con ruptura prematura de membranas en embarazos pretérmino.
- Conocer cuáles son los agentes microbiológicos encontrados en pacientes con ruptura prematura de membranas.
- Conocer el espectro de sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados.

**HIPÓTESIS:**

NO NECESARIA

**HIPOTESIS NULA**

NO NECESARIA.

**Tamaño de la muestra:**

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

Descripción:

**n** = tamaño de la muestra requerido**t** = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1,96)**p** = prevalencia estimada de ruptura prematura de membranas 5%=0.03

Q: Proporción de individuos que no presentan la enfermedad (1-p)

**m** = margen de error de 5% (valor estándar de 0,05)

$$N = \frac{(3.842).05(1-0.05)}{0.0025}$$

$$N = \frac{(3.842) .05(.95)}{0.0025}$$

$$N = \frac{(3.842)(0.0475)}{0.0025}$$

$$N = 0.18145/0.0025$$

$$N = 73$$

## **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio descriptivo transversal, prospectivo, observacional, no experimental.

## **Material y métodos.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Edad gestacional comprendida entre 28 y 37 semanas con ruptura prematura de membranas
- b) No haber recibido antibiótico previo 7 días de la admisión
- c) Sin tacto vaginal previo
- d) Ruptura de membranas menor 24 horas
- e) Sin datos de infección (fiebre, leucocitosis, leucorrea, IVU)
- f) Sin Coriomnioitis clínica
- g) Estudio ecosonográfico previo.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Cuando se contamine la muestra.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- a) Embarazo mayor de 37 semanas de gestación
- b) Tacto vaginal previo
- c) Embarazadas con sangrado genital
- d) Embarazadas con uso de duchas vaginales o tratamiento local por infección genital baja en las últimas 72 horas

- e) Ruptura de membranas mayor a 24 horas
- f) Uso previo de antibióticos 7 días antes de la admisión
- g) Datos de infección ( fiebre, leucorrea, leucocitosis, IVU)
- h) Actividad sexual en las últimas 72 horas
- i) Oligohidramios severo.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes que no permitan la realización del estudio

## **Definición de variables.**

### **VARIABLE**

Ruptura prematura de membranas

Definición conceptual: Solución de continuidad en las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad gestacional.

Definición operativa: Salida de líquido amniótico transvaginal al realizar la maniobra de valsalva.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- a) Cultivo de líquido amniótico

Definición conceptual: Es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias y virus, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado. Un cultivo es empleado como un método fundamental para el estudio de las bacterias y otros microorganismos que causan enfermedades.

Definición operativa: identificar crecimiento de microorganismos en los medios de cultivo.

Tipo de variable: cualitativa nominal

b) Edad gestacional

Definición conceptual: la edad del embrión o del feto en desarrollo, es el período de tiempo que va desde el primer día de la última menstruación hasta el momento en que se encuentre el embarazo al hacer el cálculo.

Definición operativa: Se determina por la fecha de última regla

Tipo de variable: numérica continua.

### **CRITERIOS DE MEDICIÓN**

Se pasa a la paciente a sala de revisión, se coloca en posición de litotomía forzada, se coloca espejo vaginal sin gel, se visualiza cérvix uterino, con un hisopo se procede a tomar muestra endocervical, así como de fondo de saco y se coloca en medio de transporte. Se realiza un ultrasonido para determinar la cantidad de líquido amniótico. Si se descarta oligohidramio severo por el estudio ultrasonográfico se procede a realizar una amniocentesis, previa autorización y firma del consentimiento informado de la paciente.

Las muestras se remiten al laboratorio inmediatamente de obtenidas y un operador, especialmente entrenado, era el encargado de la recepción y de su procesamiento. Los medios de cultivos y de tipificación utilizados, al igual que los discos para estudio de la sensibilidad antimicrobiana, serán de reconocidas marcas y evaluados antes de su uso, con los *controles de calidad* que se realizan habitualmente en nuestro laboratorio. La *tipificación bacteriana* se realizara según técnicas habituales y actualizadas durante la ejecución de la investigación.

Se estadificará los agentes más frecuentes según las semanas de gestación, dividiendo en grupos de las 28 a las 30SDG, de las 31 a las 33SDG, de las 34 a las 37SDG.

#### **TÉCNICAS:**

- Esquemas terapéuticos: ninguno
- Estudios de laboratorio: cultivo
- Estudios de gabinete: ninguno
  
- **Estudios especiales:**

NINGUNO

#### **DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO**

Mujeres embarazadas entre 28 a 37 semanas con datos clínicos de ruptura prematura de membranas que acuden a Urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México, las cuáles se realizará la toma de cultivo de líquido amniótico.

Se pasa a la paciente con sospecha de ruptura de membranas a sala de revisión, se coloca en posición de litotomía forzada, se realiza maniobra de Valsalva si hay salida de líquido franca se confirma la ruptura de membranas y se procede a introducir espejo vaginal sin gel, se visualiza cérvix uterino, con un hisopo estéril se procede a tomar muestra endocervical, así como de fondo de saco y se coloca en medio de transporte Stuart. Con otro hisopo estéril se toma una segunda muestra que será colocada en un tubo con solución salina estéril el cual se mantendrá a 37° C. Un tercer hisopo con el cual se colocará la muestra tomada

en un portaobjetos para realizar un frotis. Se solicitara un Ultrasonido para determinar la cantidad de líquido amniótico, si no hay oligohidramnios severo se procederá a realizar una amniocentesis dirigida con la siguiente técnica:

- Determinar el sitio adecuado de punción, identificando la posición fetal y placentaria por rastreo ultrasonografico.
- Realizar medidas de asepsia y antisepsia en el abdomen materno.
- Se realiza la punción ecogiada en el sitio elegido con aguja del N°20 y se procede a la extracción de 5cc de líquido amniótico.

Las muestras se remiten al laboratorio inmediatamente de obtenidas y un operador, especialmente entrenado,sera el encargado de la recepción y de su procesamiento. Se homogeneiza la muestra recibida en medio de transporte Stuart, también se homogeniza el liquido amniótico obtenido de la amniocentesis y luego se siembra con asa calibrada en los siguientes medios de cultivo:

- AS (Agar Sangre ovina).
- Agar chocolate (Incubación en microaerofilia).
- Agar Schaedler (Incubación en jarra de anaerobios con generador MERCK).
- Tioglicolato sellado.
- Agar Sabouraud.

Las placas se incuban a 37°C entre 24 y 72 horas. Si se observa crecimiento en los cultivos se colocara disco de antibiograma con los que cuenta el laboratorio. Se realizaran 2 *extendidos* con una gota del material sobre cada portaobjeto y se colorearon según técnicas de *GRAM* y *GIEMSA*. Cada uno de ellos se observara aproximadamente 10 minutos con un objetivo de 100x y en lo posible esto lo realizara el mismo operador. Los medios de cultivos y de tipificación utilizados, al igual que los discos para estudio de la sensibilidad antimicrobiana, serán de reconocidas marcas y evaluados antes de su uso, con los *controles de calidad* que se realizan habitualmente en nuestro laboratorio. La *tipificación bacteriana* se realizara según técnicas habituales y actualizadas durante la ejecución de la investigación.

Se estadificará los agentes más frecuentes según las semanas de gestación, dividiendo en grupos de las 28 a las 30SDG, de las 31 a las 33SDG, de las 34 a las 37SDG. Así como determinar el antibiótico más sensible para cada uno. Se compara el microorganismo encontrado en la muestra tomada en fondo de saco con la obtenida por punción de cada paciente y de esta forma determinar el agente causal de la ruptura en cada paciente.

### **Metodología (Diagrama de flujo) Ver Anexo 3**

#### **PRUEBAS ESTADISTICAS**

Se calcularán frecuencia de los agentes microbiológicos encontrados, medidas de tendencia central y dispersión.

#### **RECURSOS FINANCIEROS:**

##### **MATERIAL, EQUIPO E INSUMO POR ADQUIRIR**

- Computadora portátil (laptop), realización de tablas de Excel, acceso a material bibliográfico. 200 pesos
- USB para almacenar información.: 200 pesos
- Lápiz. Bolígrafo, cuaderno, hojas blancas, hoja para la interpretación de estudio: 300 pesos
- Procedimiento e impresión de datos, Internet y servicios de computo: 300 pesos
- Divulgación, Impresión de tesis: 2000 pesos

#### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Se trata de un protocolo con riesgo mínimo

# RESULTADOS

## RESULTADOS

Se incluyeron 7 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, sin embargo se excluyeron 35 pacientes que al llegar a urgencias no cumplían con los criterios de inclusión., cabe mencionar que la mayoría de ellas eran pacientes que habían sido referidas de otras unidades y eran multictadas o ya habían recibido tratamiento antibiótico previo debido a esta situación no fueron candidatas para el protocolo. A las pacientes restantes se les informo sobre el objetivo que perseguía este protocolo y aceptaron de forma voluntaria la realización del proyecto, se tomo muestra de liquido amniótico de fondo de saco posterior y se llevo la muestra obtenida para su cultivo, se realizo la toma de USG obstétrico para determinar la cantidad de liquido amniótico para poder realizar la toma de liquido amniótico por amniocentesis de la cuales solo una cumplía con el criterio para realizar la toma, la cual no fue realizada ya que presento datos de compromiso fetal durante el ingreso y se decidió la interrupción del embarazo antes de poder toma la amniocentesis.

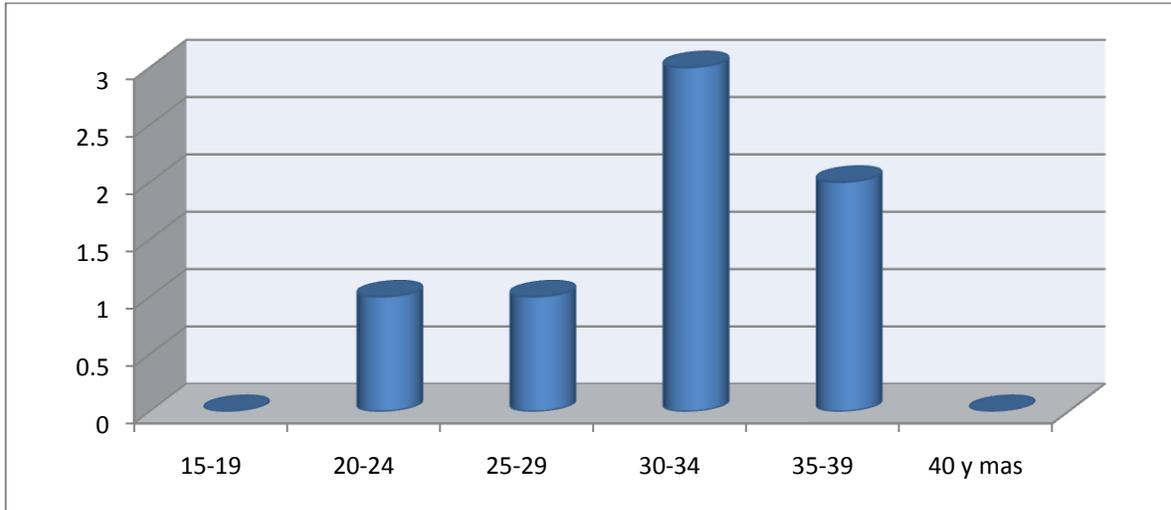
### EDAD

El promedio de edad de las 7 pacientes fue de  $30.85 \pm 5.78$  años, de estas ninguna paciente eran menores de 20 años, predomino la edad de 30 a 35 años con 4 pacientes.

Tabla 1 en donde se expresan la frecuencia de las edades de las pacientes

EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA
20.0	1
28.0	1
30.0	1
32.0	1
33.0	1
35.0	1
38.0	1

Gráfico 1. Frecuencia de las edades por rango de las pacientes de estudio.



En 3 de las pacientes era su primer embarazo, 3 pacientes con dos embarazos, y solo una con 3 embarazos, cerca de la mitad de las pacientes ya habían presentado partos previos ( $n=3$ , 42.85%), abortos previos se presentó solo una paciente lo que corresponde al 14.28% de las pacientes.

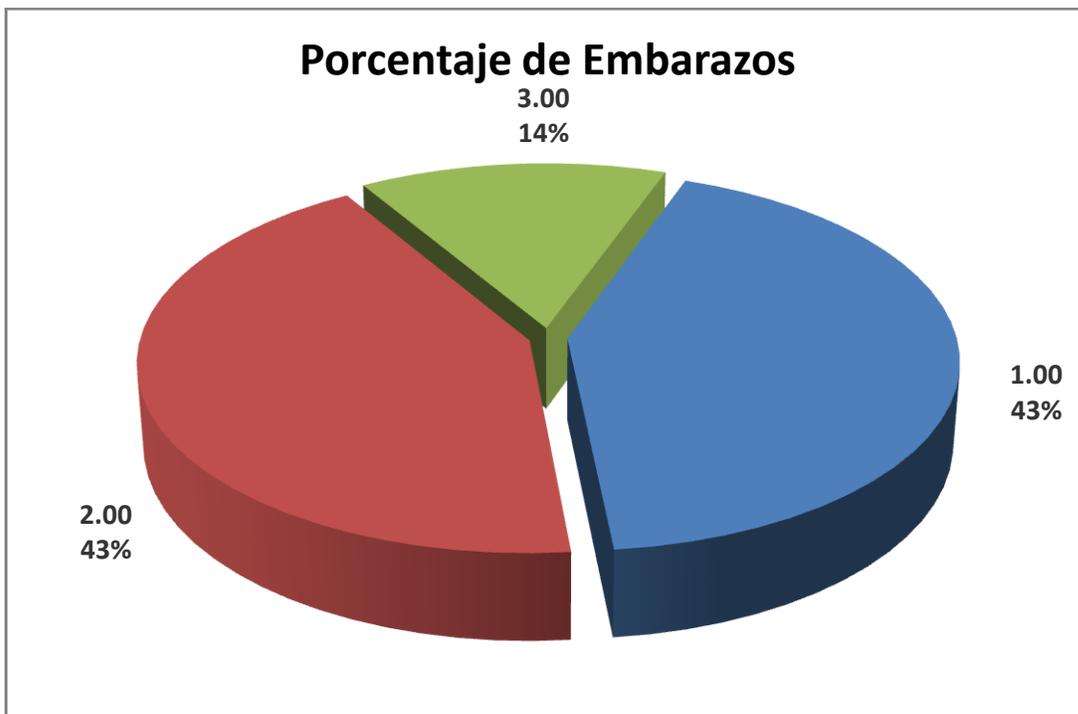
## GESTAS

Encontramos que la mayoría de las pacientes tenían como antecedente ser primigestas o secundigestas, encontrando al 42.86% (n = 3) de ellas, mientras que solo una contaba con tres embarazos (ver tabla 2).

Tabla 2. Número y porcentaje de embarazos en las pacientes de estudio.

		GESTA	
		Frecuencia	Porcentaje
Numero de embarazos	1.00	3	42.86
	2.00	3	42.86
	3.00	1	14.29
	00 o mas	0	0
Total		7	100.0

Gráfico 2. Porcentaje de embarazos en las pacientes



## PARTOS

Se encontró un partos previo en el total de pacientes estudiadas, (n = 2) mostrando un porcentaje del 28.57%.

## ABORTOS

Se obtuvieron como resultados que las pacientes presentaron un aborto previos (ver tabla 3) con un total de 2 pacientes y un porcentaje correspondiente de 28.57%.

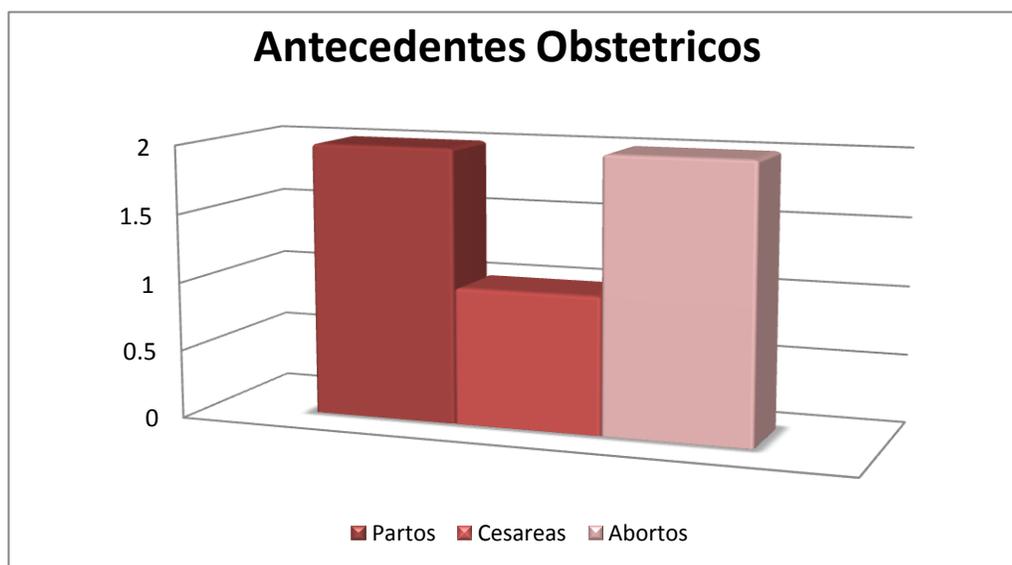
## CESAREAS

Solo una paciente tenia antecedente de una cesárea previa (n=1) con un porcentaje del 14.29% ( ver tabla 3)

Tabla 3. Antecedentes ginecoobstetricos de las pacientes en el estudio

ANTECEDENTES OBSTETRICOS	FRECUENCIA
Partos	2
Abortos	2
Cesareas	1

Gráfico 3. Antecedentes ginecoobstetricos



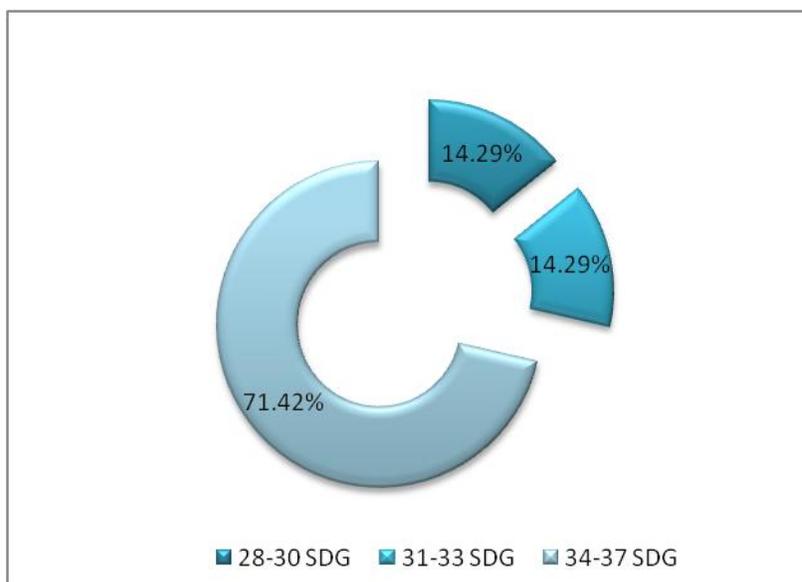
## EDAD GESTACIONAL

Según la edad gestacional se distribuyeron en grupos de 28 a 30 semanas de gestación, de 31 a 33 semanas de gestación y de 34 a 36 semanas de gestación. Encontrándose la mayor frecuencia de ruptura entre las semanas 34 a 37 con un total de 5 pacientes que corresponde al 71.42% (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de Ruptura Prematura de Membranas por edad gestacional

GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL	FRECUENCIA DE RPM	PORCENTAJE
28-30 SDG	1	14.29%
31-33 SDG	1	14.29%
34-37 SDG	5	71.42%
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

Grafico 4. Frecuencia de Ruptura Prematura de membranas por edad gestacional.



## TIPO DE COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

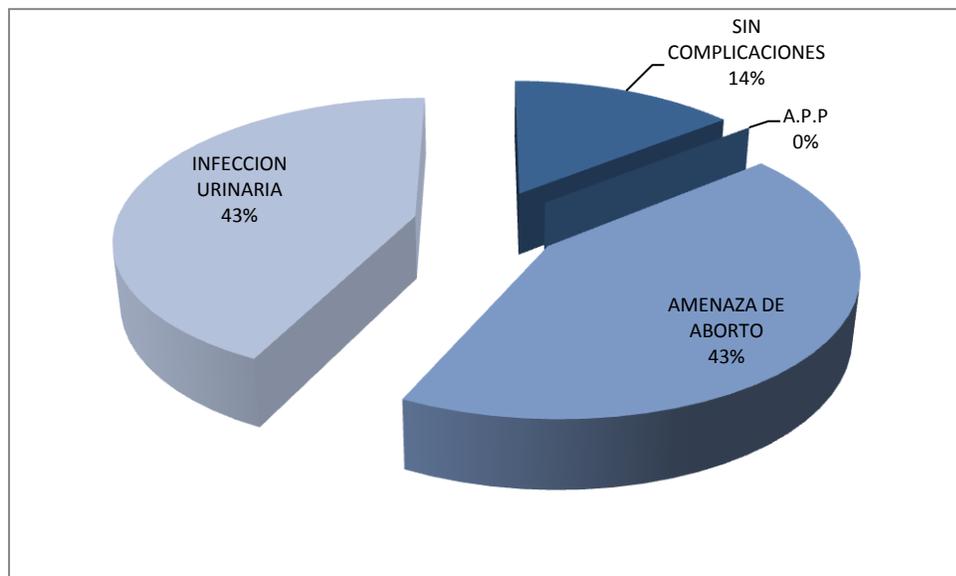
Las complicaciones encontradas durante el embarazo en las pacientes fue en un 42.86 % infección de vías urinarias (n=3) , amenaza de aborto en 3 pacientes los que corresponde al 42.86% y solo una no tuvo complicaciones (n=1 ó 14.28%)

**Tabla 5**

Tabla. 5 Complicaciones durante el embarazo

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>SIN COMPLICACIONES</b>	<b>1</b>	<b>14.28%</b>
<b>A.P.P</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>AMENAZA DE ABORTO</b>	<b>3</b>	<b>42.86%</b>
<b>INFECCION URINARIA</b>	<b>3</b>	<b>42.86%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

Grafica 5. Tipo de complicaciones durante el embarazo



## GERMEN ENCONTRADO EN CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO

Los germenos encontrados fueron variados en los cultivos los cuales se describen en la tabla 6. Se encontró Escherichia coli en 2 pacientes y dos de las pacientes tuvieron cultivo negativo.

Tabla. 6 Germenos encontrados en cultivo de liquido amniótico.

PACIENTE	EDAD GESTACIONAL	GERMEN AISLADO EN CULTIVO DE LIQUIDO AMNIOTICO
1	32	Cultivo negativo
2	36	Cultivo negativo
3	30	Candida tripocalis, corynebacterium, staphylococcus haemolyticus
4	34	Staphylococcus warneri
5	36	Streptococcus viridians
6	34	E. coli, Enterobacter cloacae
7	36	E. coli

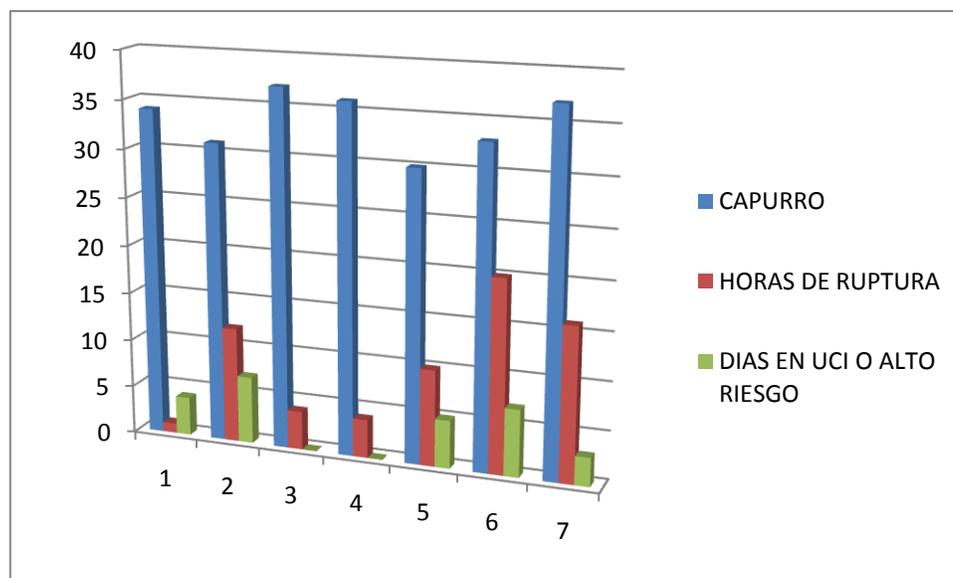
## RESULTADO NEONATAL

Los resultados neonatales fueron los que se describen en la tabla 7, donde como se puede observar el 71.42% fueron productos femeninos (n=5) y el 28.58% masculinos (n=2), con un promedio de edad gestacional de 34 semanas calculado por capurro, con un peso promedio de 2997gr con de los cuales permanecieron 3.71 días en promedio en la unidad de alto riesgo, sin presentar complicaciones cabe mencionar que la permanencia en esta área fue por el tiempo transcurido de ruptura hasta el momento de la interrupción el cual fue de 9.57hrs los cuales por protocolo del servicio de pediatría requieren vigilancia así como impregnación antibiótica por al menos 72hrs, no se observaron complicaciones como sepsis neonatal o neumonía en alguno de los productos.

Tabla 7 Reusltado neonatal

PACIENTE	SEXO	PESO AL NACER	CAPURRO	HORAS DE RUPTURA	DIAS EN ALTO RIEGO	COMPLICACIONES
1	femenino	3010	34	1	4	Ninguna
2	femenino	2250	31	12	7	Ninguna
3	femenino	3600	37	4	0	Ninguna
4	masculino	3710	36	4	0	Ninguna
5	femenino	2130	30	10	5	Ninguna
6	femenino	2530	33	20	7	Ninguna
7	masculino	3750	37	16	3	Ninguna

Grafica 7 Resultado neonatal



## DISCUSIÓN

Se demostró la presencia de gérmenes en el cultivo de líquido amniótico en solo 5 pacientes con ruptura prematura de membranas lo que corresponden al 71.42% de las pacientes del estudio, mientras que el 28.58% (n=2) presentaron cultivo sin desarrollo bacteriano. Siendo más frecuente la ruptura entre las 34 – 37 semanas en las pacientes participantes lo que coincide con lo encontrado por Creasy y cols. en otros estudios que describe un promedio de edad entre las 33-36 semanas de gestación.

Cabe mencionar que ninguna de las pacientes presentó antecedentes de ruptura pretermino en embarazos previo, así como encontrar que las complicaciones con la que cursaron durante el embarazo fueron la infección de vías urinarias y la amenaza de aborto, siendo las dos uno de los principales factores de riesgo para desarrollar ruptura prematura de membranas ya conocidos.

Los gérmenes encontrados fueron muy variados de estos el que se presentó en 2 pacientes fue la E. Coli un germen de la familia de las enterobacteriaceas siendo un bacilo gran negativo el cual se encuentra en el tracto gastrointestinal, siendo asociada frecuentemente con meningitis neonatal en un 75%, infecciones del tracto urinario en un 80%, cuyas cepas responsable proceden del tracto gastrointestinal, estas mismas pacientes durante el embarazo presentaron infección de vías urinarias como complicación, recibiendo tratamiento no especificado. Lo que confirma la importancia de tratar adecuadamente las Infecciones de vías urinarias que se presentan durante la gestación así como corroborar que han sido resueltas, pues se asocian fuertemente con la ruptura prematura de membranas.

Otro germen encontrado fue el *Streptococcus viridans*, este es un coco grampositivo, catalasa negativo siendo un grupo diverso de gérmenes alfa hemolíticos y no hemolíticos, el cual se puede aislar en tracto gastrointestinal

y urogenital esta paciente reporto Infección de vías urinarias como complicación durante su embarazo.

Un cultivo reporto *Staphylococcus warneri* el cual pertenece al género de los cocos móviles gran positivos, cuagulasa negativos el cual se han reportado como patógeno potencialmente peligrosos tanto inmunocompetentes y personas inmunodeprimidas . *Staphylococcus warneri* se ha informado de contribuir a un 8,5% y el 16,6% de los caso septicemia neonatal y niños con bajo peso al nacer no así se ha encontrado en pacientes con ruptura prematura de membranas; lo cual resulta interesante pues en el producto de este embarazo no se encontró ni bajo peso o datos de septicemia neonatal.

*Candida tripocalis* fue otro de los microorganismos aislados este agente es una levadura del genero *candida* , la cual puede ocasionar lesiones mucocutaneas e infecciones vaginales, aunque también se ha encontrado en individuos sanos a nivel anal y vaginal, por lo cual no descartamos contaminación de esta muestra.

En los resultados neonatales cabe mencionarse que no se reporto datos de sepsis en alguno de los productos pero cabe mencionar que a ninguno de ellos se les realizo hemocultivo para comparar el agente aislado en el liquido amniótico.

Otro punto importante y que quizás contibuyo a tener una muestra limitada de pacientes es que las pacientes que llegan al area de urgencias en su mayoría son ya referidas de otros centros de atención primaria en donde estuvieron sometidas a multiples revisiones asi como algunas a inicio de tratamiento antibiótico , lo cual es un criterio de exclusion para este estudio, considerando es necesario realizar modificaciones en los criterios de inclusión para la continuación de este estudio.Desafortunadamente en nuestro servicio hace falta tener como rutina la toma de cultivos del liquido amniótico en la pacientes con ruptura de membranas idealmente por amniocentesis en las pacientes que tras la toma de ultrasonido no presenten oligohidraminios severo, ya que como gran parte de los estudios revisados para la realización de este trabajo, muestran es un factor tempranopara predecir corioamnioitis y poder establecer un tratamiento especifico para el agente encontrado en el cultivo y de esta forma tener menores resultados neonatales

adversos, los cuales actualmente implican costos elevados en las unidades de terapia intensiva neonatal.

## **RECOMENDACIONES.**

- Implementar a nivel de atención primaria y secundaria el llamado correcto de la Historia clínica perinatal para identificar factores de riesgo en relación directa con la RPM.
- Toda paciente que ingrese a con diagnóstico de Ruptura Prematura de Membrana debe ser sometida a la realización de prueba de tamizaje para infección vaginal y del líquido amniótico para lograr una identificación de los gérmenes causales para el manejo correcto de la patología.
- Implementar rigurosamente el protocolo de manejo de pacientes con RPM desde su ingreso.
- Implementar rigurosamente y vigilar el manejo en todo neonato con el antecedente de RPM, con la realización pruebas de tamizaje para sepsis ( hemocultivo).

# ANEXOS

**ANEXO 1. Hoja de captación de datos.**



**PROTOCOLO DE TESIS**

**GERMEN MÁS FRECUENTE ASOCIADO A RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ANTES DEL TÉRMINO EN EL HOSPITAL JUAREZ**

**HOJA DE CAPTACION DE DATOS**

**Nombre de la paciente:** \_\_\_\_\_

**Nº. Expediente:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Estado civil:** \_\_\_\_\_

**Nº Gestas:** \_\_\_\_\_

**Edad Gestacional:** \_\_\_\_\_

**Control de embarazo y complicaciones:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Fecha de toma de la muestra:** \_\_\_\_\_

**Tiempo transcurrido de ruptura:** \_\_\_\_\_

**Aspecto del Líquido amniótico:** \_\_\_\_\_

**Resultado del cultivo:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**INVESTIGADORES RESPONSABLES: Dar. . BERNARDETT ORIZABA CHAVEZ**

**Dudas??..Dra. Clara Guadalupe Alcibar Resendiz Tel 5514792544**

Anexo 2. Carta de consentimiento informado



PROTOCOLO DE TESIS

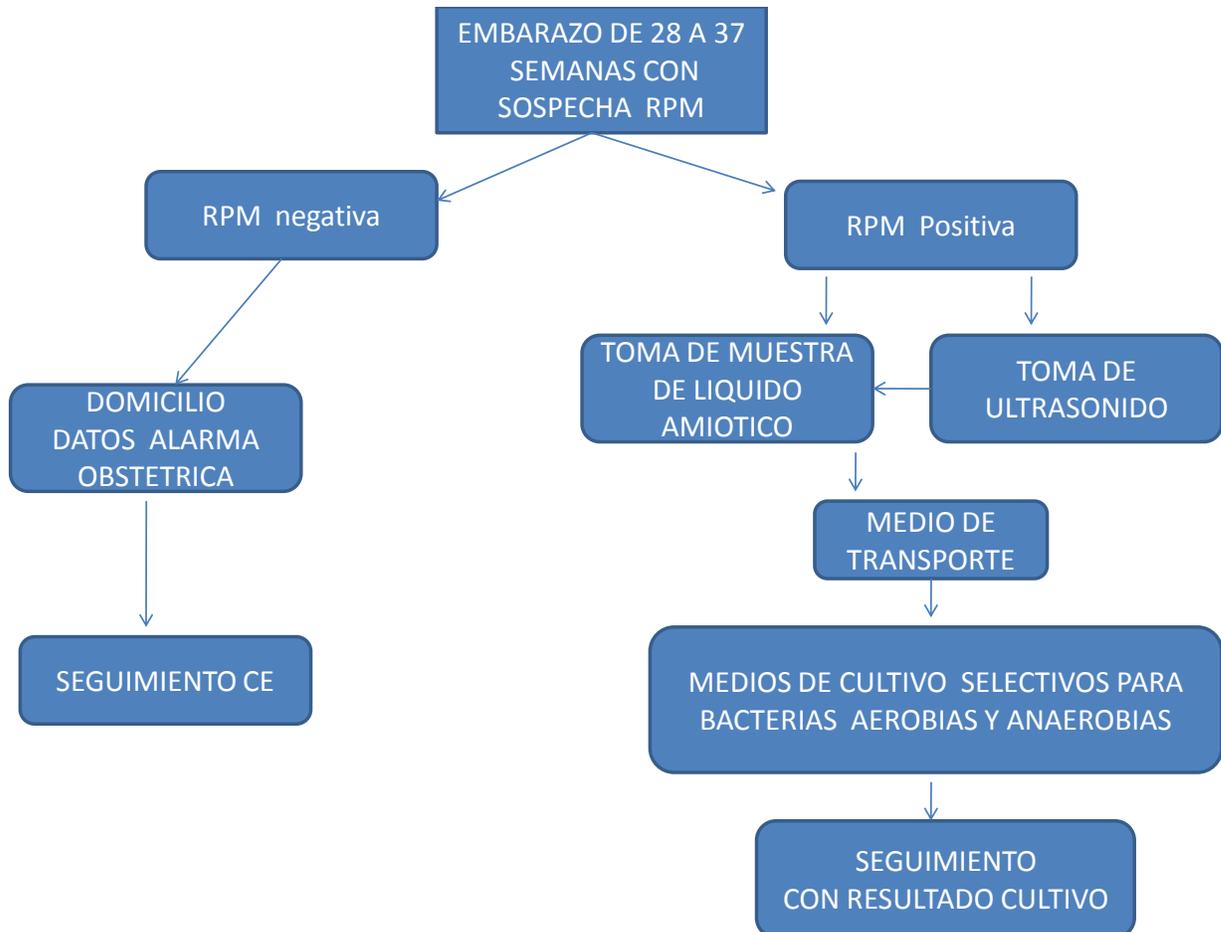
**GERMEN MÁS FRECUENTE ASOCIADO A RUPTURA PREMATURA  
DE MEMBRANAS ANTES DEL TÉRMINO EN EL HOSPITAL  
JUAREZ**

Nombre y firma \_\_\_\_\_

Testigo (Nombre y firma) \_\_\_\_\_

Testigo (Nombre y firma) \_\_\_\_\_

**Dudas??... ??..Dra. Clara Guadalupe Alcibar Resendiz Tel 5514792544**

**Anexo 3. Metodología (Diagrama de flujo)**

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Romero R., SCHAUDINN C. DETECTION OF A MICROBIAL BIOFILM IN INTRA-AMNIOTIC INFECTION. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 January ; 198(1): 135.e1–135.
2. Yañez VL. INFECCION DURANTE EL EMBARAZO COMO FACTOR CAUSAL DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y DE PARTO PRETERMINO. *Salud Pública México* 1989 vol 31 (3) 288-297.
3. Gotsch F., Romero R. THE PRETERM PARTURITION SYNDROME AND ITS IMPLICATIONS FOR UNDERSTANDING THE BIOLOGY, RISK ASSESSMENT, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF PRETERM BIRTH. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* May 2009; 22(S2): 5–23
4. Pferrer F., Lobaton R., Reyes L. RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS. VALOR PREDICTIVO DEL ESTADO DE NUTRICIÓN EN LA VITAMINA C Y INFECCIÓN. *Perinatol Reprod Hum* 2002;16 4-9.
5. Romero R, Sepúlveda W, Baumann P et al. THE PRETERM LABOR SYNDROME: BIOCHEMICAL, CYTOLOGIC, INMUNOLOGIC, PATHOLOGIC, MICROBIOLOGIC, AND CLINICAL EVIDENCE THAT PRETERM LABOR IS A HETEROGENEOUS DISEASE. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 288 (Abstract).
6. Ovalle A, Gómez R., Martínez M. et al. INVASIÓN MICROBIANA DE LA CAVIDAD AMNIÓTICA EN LA ROTURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO. RESULTADOS MATERNONEONATALES Y PATOLOGÍA PLACENTARIA SEGÚN MICROORGANISMO AISLADO. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 51-61.
7. Ahued J. COMPLICACIONES EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. *Ginecología y obstetricia de México* 1998; 66:8
8. Ancel PY. EPIDEMIOLOGIE DE LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES FACTEURS DE RISQUE ET CONSEQUENCES MORBIDITE ET MORTALITE MATERNELLES NEONATALES ET DE LA PATITE ENFANCE. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28: 607- 625
9. Ginn DA., Goldenberg RL.; RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF THE FETAL MEMBRANES. *Amj Perinatol* 1990;7:374-379

10. Linn S., Schoenbaum SC., Manson RR., et al. THE RELATIONSHIP BETWEEN INDUCED ABORTION AND OUTCOME OF SUBSEQUENT PREGNANCIES. *Amj Obstet Gynecol* 146; 136-140
11. Allen SR. EPIDEMIOLOGY OF PREMATURE OF THE FETAL MEMBRANES. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:685-693
12. Mercer BM., Goldenberg RL., Meis PJ., et al. THE PRETERM PREDICTION STUDY; PREDICTION OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES THROUGH CLINICAL FINDINGS AND ANCILLARY TESTING. *Amj Obstet Gynecol* 2000;183:738-745
13. Espitia F. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CORIOAMNIONITIS CLINICA. *Revista Colombiana de obstetricia y ginecología*. Vol59 no.3 2008;231-237
14. Manuck TA., Maclean CC., Silver RM. Et al. PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: DOES THE DURATION OF LATENCY INFLUENCE PERINATAL OUTCOMES? *Amj Obstet Gynecol* 2009; 201
15. Lopez F., Ordóñez S..RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES DE LA FISIOPATOLOGIA HACIA LOS MARCADORES TEMPRANOS DE ENFERMEDAD. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 57 No. 4; 2006 ;279-290
16. Thomas J. CHORIAMNIONITIS IN THE PRETERM GESTATION. *Amj Obstet Gynecol* 1982; 59:5;539-544
17. Brian M. ANTIBIOTIC THERAPY FOR REDUCTION OF INFANTS MORBILITY AFTER PRETERM PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES. *JAMA* 1997;278:989-995
18. Mercer BM., MANAGEMENT OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES. *Obstet and Gynecol* 1998. Dec;41(4):870-882
19. Steinfeld JD., NEONATAL MORBILITY AT 34 -37 WEEKS THE ROLE OF RUPTURE MEMBRANES. *Obstet and Gynecol* 1999. Jul;94(1):120-123

20. Prince VR, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, SON NECESARIOS LOS ANTIBIOTICOS?. Rev Mex. Pediatric 1997;64(2):52-57
  
21. Mingel L. MANAGEMENT OF PRETERM RUPTURE OF MEMBRANES THE AN NOW ARE OUTCOMES DEFERENT? Obstet and Gynecol 2000, Apr 1;95 (4 suppl);580