



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**AGENTES CAUSALES ASOCIADOS A RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS
TESIS
QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**PRESENTA
DRA. PERLA GOMEZ CHAIREZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES
HOSPITAL GENERAL ENRIQUE CABRERA**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO; 12 DE OCTUBRE DE 2018



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).

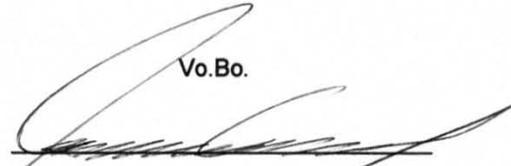
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**AGENTES CAUSALES ASOCIADOS A RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS**

Autor: Perla Gómez Cháirez

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia

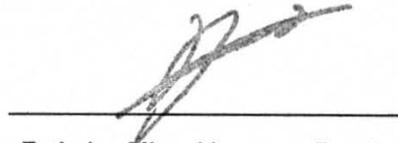
Vo.Bo.



Dr. Juan Carlos de la Cerda Angeles

Profesor Titular del curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo.Bo.



Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación



**SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**

**AGENTES CAUSALES ASOCIADOS A RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS**

Autor: Perla Gómez Cháirez

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia

DIRECTOR DE TESIS



Dr. Juan Carlos de la Cerda Ángeles

Profesor Titular del curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Dedicatoria.

A mi compañero de vida Eduardo Joel Arciniega Estrada por tu amor, por darme fortaleza y apoyo en todo este tiempo, por estar a mi lado en días difíciles. Este logro es nuestro.

A mi madre por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien.

A mi padre por creer siempre en mí, por guiarme desde el cielo y no soltar mi mano jamás.

A mis hermanos por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis suegros por iniciar a mi lado este sueño, por su apoyo incondicional por la muestra de amor y comprensión.

A mis maestros por compartir sus conocimientos y sabiduría por su paciencia y desempeño.

INDICE

1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	8
3. Planteamiento del Problema	28
3.1 Pregunta de investigación.....	28
4. Justificación	29
5. Objetivos.....	30
5.1. General	30
5.2. Específicos.....	30
6. Metodología	31
6.1. Descripción del universo.....	31
6.2. Variables	31
7. Resultados.....	33
8. Discusión	43
9. Conclusiones.....	46
10. Bibliografía.....	48

1.Resumen

Introducción: La principal causa de ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino es la infecciosa.

Objetivo: Identificar el agente causal más frecuente asociado a ruptura de membranas.

Material y métodos: Se diseñó un estudio descriptivo, transversal , retrospectivo con revisión de expedientes en Hospital General Enrique Cabrera incluyendo 80 mujeres con cuadro clínico de ruptura prematura de membranas y embarazo mayor a 20.1 semanas de gestación que acudieron al servicio de ginecología a las cuales se les realizo cristalografía y posterior a confirmar con prueba de helechos positiva ,se realizó cultivo para identificar el agente patógeno presente; en el periodo comprendido del 1 de enero del 2018 al 30 de mayo del 2018.

Resultados: Del total de 80 pacientes con estas características el agente causal más frecuente en embarazo de termino se asoció a E.Coli en 51.2% de los casos, no así en embarazos pretérmino en donde la causa principal se asoció a Ureaplasma Urealitycum en 18.7% de los casos. La edad promedio fue de 21 años en un rango de 15 a 25 años. Se confirma que factores de riesgo reportados en la literatura como antecedente de ruptura prematura de membranas en embarazos previos, así como tabaquismo e infecciones detectadas durante el embarazo aumentan la incidencia de esta patología.

Conclusiones: El principal factor de riesgo asociado a ruptura prematura de membranas es el infeccioso en embarazo lejano al término.

Palabras clave: ruptura prematura de membranas, agente causal, factores de riesgo, embarazo pretérmino, corioamnioitis.

2. Antecedentes

MARCO CONCEPTUAL:

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM) es la pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto, es una complicación común y uno de los casos clínicos de mayor controversia en su manejo, afecta al 2-3% de los embarazos, pero el punto crítico es que esta complicación se encuentra asociado con el 30-40% de los partos pretérmino, lo cual resulta en un aumento significativo de la morbilidad neonatal. La frecuencia de RPM en México se encuentra entre 10 y 20%.

La ruptura de membranas es definida como la pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio de trabajo de parto. Cuando esta se presenta antes de la semana 37, se denomina "pretérmino". Algunos autores han establecido una subdivisión en relación a la edad gestacional en que se presente:

- Ruptura de membranas a término: aquella que ocurre después de las 37 semanas de gestación. Asumiendo que al interrumpir de inmediato el embarazo las posibilidades de infección y/o asfixia son bajas y las posibilidades de sobrevida son altas.
- Ruptura de membranas pretérmino: la que se presenta antes de las 37 semanas de gestación, que a su vez se clasifica en:
 - Previaible (≤ 23 semanas): donde la interrupción conlleva a morbilidad fetal muy alta.

- Remota del término (de las 24 a las 32 semanas).
- Cercana al término (de las 33 a las 36 semanas). (1)

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD, FISIOPATOLOGIA.

La ruptura de las membranas fetales durante el trabajo de parto, se ha atribuido a una debilidad generalizada de éstas debido a las contracciones uterinas y al estiramiento repetido. Se ha encontrado disminución de la fuerza tensil de las membranas luego del trabajo de parto, comparado con aquellas en las que se termina el embarazo por cesárea. En la RPM ha sido más difícil establecer debilidad en las membranas fetales cuando ésta ocurre, al compararlas con membranas que fueron rotas artificialmente durante el trabajo de parto. Se ha identificado un área cercana al lugar de ruptura y se ha descrito como “zona de morfología alterada”, presente antes de la ruptura de la membrana y debida al trabajo de parto. Según Malak et al. es posible que esta zona represente el sitio desde donde se inicie el proceso de ruptura. Nuevos estudios han intentado determinar si estos cambios ocurrían previamente al trabajo de parto. Mc Laren et al. en su estudio publicado consideraron tomar muestras de las membranas fetales a diferentes regiones, encontrando las siguientes diferencias: a) las membranas cervicales pudieran representar una región de debilidad estructural susceptible a la ruptura de membranas durante el trabajo de parto y b) las relaciones paracrinas entre las membranas fetales y el miometrio pudieran estar afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero. (2)

DEGRADACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR.

El colágeno es un componente importante, envuelto en la matriz extracelular de las membranas fetales, que contribuye a la elasticidad y fuerza tensil del amnios. La colagenasa es una enzima lítica que se encuentra en altas concentraciones en la placenta humana a término; su actividad aumenta a medida que avanza el trabajo de parto a término, el mecanismo propuesto es una falta de equilibrio entre factores de degradación y síntesis de la matriz extracelular. Se encuentran además otras enzimas que contribuyen al cambio en la estructura del colágeno como son la elastasa de neutrófilos, metaloproteasas, gelatinasa, proteoglucanasa y cisteinoproteinasas. Un amplio número de sistemas enzimáticos proteolíticos regulados finamente, incluyendo la cascada de activación del plasminógeno y metaloproteinasas de la matriz (MMP, por su sigla en inglés matrix metalloproteinases), juegan un papel esencial en la remodelación de la matriz extracelular durante el embarazo y el trabajo de parto. Se ha comprobado la existencia de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP, del inglés tissue inhibitors of metalloproteinases). Las MMP representan una familia de enzimas dependientes de zinc, capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular incluyendo el colágeno. Las distintas MMP poseen diferentes actividades especiales y deben actuar conjuntamente entre sí para poder llevar a cabo la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales. La integridad de las membranas fetales durante la gestación permanece sin alteraciones debido a una baja concentración de MMP y alta concentración de TIMP.

Durante el trabajo de parto los estudios indican que se origina una relación inversamente proporcional a la anteriormente mencionada encontrándose así una alta concentración de MMP y baja de TIMP. Romero et al. en sus estudios encontraron que la concentración de MMP en compartimentos fetales (plasma fetal y líquido amniótico) se encontraba elevada en pacientes con RPF comparado con aquellas que presentaban trabajo de parto pretérmino sin RPF, además descartaron que esta elevación fuera parte de una respuesta inflamatoria fetal. Así, dos hipótesis a considerar para nuevos estudios serían si el feto es responsable en parte por el proceso de RPF y por qué en algunos embarazos se genera trabajo de parto pretérmino sin RPF. (3)

FACTORES DE RIESGO

La etiología de la ruptura prematura de membranas es multifactorial, pero muchas mujeres pueden tener múltiple etiología y factores asociados. Estos incluyen: infecciones del tracto reproductivo materno (vaginitis bacteriana, por tricomonas, Neisseria gonorrhoeae, chlamydia y corioamnioitis oculta); conductuales (tabaquismo, abuso de sustancias, estado nutricional y relaciones sexuales); complicaciones obstétricas (embarazo múltiple polihidramnios, incompetencia ístmico cervical, conizaciones, hemorragias durante el embarazo y trauma durante el embarazo) y cambios ambientales (presión barométrica. Los resultados de los estudios epidemiológicos, clínicos, histológicos, microbiológicos y de biología molecular sustentan que la infección focal y la inflamación juegan un rol primario y secundario en la patogénesis de la RPF.

- La infección constituye el factor etiológico primordial en la patogenia como causa o como consecuencia de la ruptura prematura de membranas. El muestreo directo de líquido amniótico ha demostrado la presencia de microorganismos en un porcentaje significativo de pacientes con ruptura prematura de membranas y/o trabajo de parto pretérmino; los microorganismos son: Escherichia Coli, Streptococcus grupo B, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae, entre otros. Algunos microorganismos producen colagenasas, mucinasas y proteasas, que debilitan al amnios y corion y pueden conducir a ruptura prematura de membranas.
- También puede ocurrir una infección ascendente secundaria a la RPM dando lugar a una deciduitis, corioamniotitis o infección fetal.
- Las enfermedades del tejido conectivo se han asociado con membranas fetales más débiles y un incremento en la incidencia de ruptura prematura de membranas: Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Ehlers Danlos.
- Deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar ruptura prematura de membranas pretérmino.
- Deficiencia de cobre: la cual está en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de este.
- Deficiencia de hierro y la anemia: pudieran inducir a estrés materno y fetal, lo cual estimula la síntesis de hormona liberadora de corticotropina.

Las concentraciones elevadas de hormona liberadora de corticotropina son un factor de riesgo para presentar ruptura prematura de membranas. (4)

La prevalencia de vaginosis bacteriana en mujeres asintomáticas varía ampliamente. Esta ha sido asociada consistentemente con un incremento en el riesgo de parto pretérmino. El Centers for Disease Control and Prevention junto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos consideran que el tamizaje universal de mujeres asintomáticas no es recomendado, sin embargo el CDC deja en consideración para tamizaje aquellas mujeres con alto riesgo. Otros factores relaciones con ruptura prematura de membranas son:

- Raza Negra
- Tabaquismo durante el embarazo.
- Nivel Socioeconómico bajo.
- Sangrado obstétrico.
- Deficiencias nutricionales o índice de masa corporal bajo.
- Cirugías cervicales previas.
- Enfermedades de la Colágena.
- Enfermedades sistémicas.
- Sobredistención uterina.
- Intervenciones quirúrgicas uterinas durante el embarazo.
- Antecedente de ruptura prematura de membranas del 16-32%.

- Fumar: durante el embarazo aumenta el riesgo de parto antes de la semana 32, así como el riesgo de ruptura prematura de membranas pretérmino, independiente del número de cigarrillos consumidos por día. (5)

HORMONAS:

- Progesterona y estradiol: teóricamente podrían descender la incidencia de ruptura prematura de membranas pretérmino ya que disminuyen la concentración de metaloproteinasas de la matriz y aumentan la concentración de sus inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Además se ha encontrado que estas hormonas tienen la capacidad de inhibir las colagenasas.
- Por otro lado, durante el embarazo generan disminución de la capacidad contráctil de miometrio, bloquean la acción de la oxitocina e inhiben la formación de uniones electrolíticas.
- Relaxina con importancia en la remodelación de los tejidos. Estudios indican que al exponer las membranas fetales in vitro a esta hormona se puede generar un incremento dosis dependiente de genes específicos de metaloproteinasas, sin embargo, es todavía un mecanismo desconocido.(6)

La infección intrauterina ha emergido como una causa mayor de parto pretérmino. Se estima que 25% de todos los partos pretérmino ocurren a madres que han tenido invasión microbiana en la cavidad amniótica, aun cuando estas infecciones son en su mayoría subclínicas en naturaleza, incluso otros estudios sugieren que puede llegar a ser responsable de hasta 40% de los casos de parto

pretérmino, por lo cual es el único proceso patológico en el que se encuentra una relación firme de causalidad con prematuridad y en el que el proceso fisiopatológico es conocido. Se ha postulado como posible teoría que la infección intrauterina es un proceso crónico y usualmente asintomático hasta que el trabajo de parto comienza o hasta que la ruptura prematura de membranas pretérmino ocurre. Se conoce a la infección intrauterina que ocurre junto a ruptura prematura de membranas como corioamnionitis. Los microorganismos pueden ganar acceso a la cavidad amniótica y al feto a través de:

- Migración de la cavidad abdominal a la trompa de Falopio.
- Durante la realización de procedimientos invasivos como amniocentesis o toma de sangre fetal.
- Diseminación hematológica a través de la placenta.
- Vía ascendente desde el cérvix hasta la vagina.

Las mujeres que presentan vaginosis bacteriana, definida como una disminución de la especie de *Lactobacilli* y un incremento masivo de otros organismos incluyendo:

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides* spp
- *Mobiluncus* spp
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Mycoplasma hominis* (7)

Se encuentran en un riesgo significativamente mayor de presentar infección intrauterina y parto pretérmino. Se han encontrado que otras infecciones del tracto genitourinario como son: la cervicitis gonocócica y la bacteriuria asintomática son también causa de parto pretérmino. Otro punto es que la pielonefritis se desarrolla en el 20 a 40% de las mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática no tratada, por lo tanto se estima que aproximadamente 40 a 80% de las complicaciones del embarazo debidas a pielonefritis aguda pueden ser prevenibles con el tratamiento de la bacteriuria asintomática. La invasión bacteriana del espacio coriodecidual activa monocitos en la decidua y en las membranas fetales produciendo finalmente un incremento en factores proinflamatorios, incluyendo entre otras TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y factor estimulante de la colonia de granulocitos.

Algunas de estas citocinas estimulan la síntesis y liberación de prostaglandinas, iniciando así la secuencia de la inflamación: quimioatracción, infiltración, activación de neutrófilos y liberación de MMP. Ocurre así un evento sinérgico ya que las prostaglandinas ayudan a maduración cervical y además, estimulan las contracciones junto con las citocinas; mientras tanto, las MMP degradan las membranas, produciendo consecuentemente ruptura de éstas. El parto pretérmino espontáneo que ocurre entre las semanas 34 a 36 de gestación usualmente ocurre sin asociación con infección, mientras que los partos pretérmino que ocurren en la semana 30 o menos de gestación, presentan una asociación directa con infección. (8)

COMPLIACIONES ASOCIADAS

La ruptura prematura de membranas pretérmino se presenta en el 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino. Es una causa importante de morbimortalidad materna y se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y severidad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo a la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnioitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) (4-12%), y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios. Los riesgos más importantes para el feto son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más seria en todas las edades gestacionales antes del término.

La enterocolitis necrozante (ENC), hemorragia intraventricular (HIV) y sepsis son poco comunes en la ruptura prematura de membranas cerca del término. La sepsis perinatal es 2 veces más común en la ruptura prematura de membranas pretérmino, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.

La ruptura prematura de membranas pretérmino y la inflamación intrauterina han sido asociadas a daño neurológico fetal y con posibilidad de daño a la sustancia blanca cerebral. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección intrauterina.

Se considera que existe una relación entre la infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, ya que estudios realizados sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico incluyendo la interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales. Asimismo, se ha reportado que el síndrome de respuesta fetal inflamatoria representa un estado de respuesta fetal aguda similar al que ocurre en el estado de choque séptico del adulto.

La interleucina $6 > 11$ pg. /ml en sangre fetal tomada por cordocentesis es el elemento principal para el diagnóstico de dicho síndrome. El riesgo de infección se eleva con disminución de la edad gestacional al momento de la ruptura prematura de membranas y con el tiempo de duración de la latencia. La corioamnioitis se presenta del 13 a 60% en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino remota del término, y la endometritis posparto complica del 2 al 13% de estos embarazos.

El riesgo de sepsis materna es del 0.8% y de muerte de 0.14%. El riesgo de muerte fetal es del 1-2% en la RPMP remota del término y está relacionada con infección y compromiso del cordón umbilical. En embarazos de término, la apoptosis, la activación de enzimas catabólicas como las colagenasas y fuerzas mecánicas resultan en la ruptura de membranas. La ruptura prematura de membranas pretérmino probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada a procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.(9)

Corioamnionitis:

Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente. Se define también como la presencia de gérmenes patógenos en líquido amniótico, que producirá complicaciones en la madre y/o el feto .

- Vía ascendente: es la más frecuente a través de migración de microorganismos de vagina o cérvix.
- Vía hematógena: por diseminación transplacentaria.
- Vía retrograda a través de la cavidad peritoneal (trompas de Falopio, procesos gastrointestinal o de vías urinarias).
- Complicación de procedimientos invasivos: amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, cordocentésis.

Hay dos tipos de corioamnionitis, la clínica y la subclínica y de estas pueden ser con membranas rotas o íntegras, se han reconocidos factores de riesgo siendo los más frecuentes: Ruptura prematura de membranas. En los casos clínicos la fiebre, hipersensibilidad uterina, taquicardia materna y/o fetal, fetidez del líquido amniótico son las manifestaciones clínicas más frecuentes, ante la sospecha clínica de corioamnionitis se debe recurrir a estudios de laboratorio y gabinete complementario. La corioamnionitis también puede conducir a la sepsis materna, pero esto es inusual con una intervención adecuada (p. Ej., Tratamiento con antibióticos y parto. (10)

Desprendimiento de la placenta:

Es más común en los embarazos con ruptura prematura de membranas que en la población obstétrica general, del 2 al 44 % frente al 0,4 al 1,3 %. El riesgo de desprendimiento se correlaciona inversamente con la edad gestacional. Como ejemplo, la incidencia de desprendimiento fue de 40 a 50 % en ruptura prematura de membranas pretérmino antes de 20 semanas y 17 % entre 20 y 24 semanas.

Prolapso del cordón umbilical:

Existe un pequeño riesgo de prolapso del cordón umbilical durante el manejo expectante de pacientes con rotura prematura de membranas, pero este riesgo se debe considerar al monitorear estos embarazos debido a la posibilidad de un resultado adverso. Una revisión de nueve estudios, incluidos 731 pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, informó una incidencia del 1,9 % de prolapso del cordón umbilical.

Muerte fetal:

La muerte fetal en la ruptura prematura de membranas suele ser causada por desprendimiento, prolapso del cordón umbilical o infección. El uso de parto por cesárea de emergencia para evitar la muerte fetal cuando ocurren estas complicaciones es menos frecuente en el límite de la viabilidad que más adelante en la gestación.

El líquido amniótico residual parece ser protector contra la muerte fetal. Todas las muertes en una serie ocurrieron en embarazos en los que la bolsa de líquido más grande tenía <2 cm de diámetro mayor.

Parto por cesárea:

La tasa de parto por cesárea se incrementa en los embarazos con rotura prematura de membranas secundario a un aumento de la prevalencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal y mala presentación fetal. Puede ser necesaria una histerotomía clásica ya que el segmento uterino inferior puede no estar bien desarrollado, alejado del término.

La endometritis postparto:

La endometritis postparto se produce en hasta el 40 % de las mujeres con ruptura prematura de membranas calculamos un riesgo promedio acumulativo ponderado de aproximadamente el 13 % de nuestra revisión de la literatura. La sepsis materna posparto es menos común (0 a 3 %). El riesgo de infección materna parece ser inversamente proporcional al período de latencia. (11)

RESULTADOS PEDIÁTRICOS.

Morbilidad neonatal:

El pronóstico para la supervivencia intacta después de la ruptura prematura de membranas de mitad del período es justo. En un estudio retrospectivo de embarazos complicados por la ruptura prematura de membranas solo el 50 % tuvieron un examen neurológico normal a los dos años de edad corregida.

Las morbilidades relacionadas con la infección incluyen sepsis, meningitis y neumonía. La morbilidad a corto y largo plazo es común y se relaciona principalmente con la edad gestacional al nacer. La latencia prolongada sola no se asocia con una frecuencia creciente de examen ecográfico craneal neonatal anormal y no hay evidencia de que el parto electivo temprano prevenga las secuelas adversas.

Muerte neonatal:

La tasa de mortalidad neonatal es alta, principalmente debido al corto período de latencia, que resulta en una edad gestacional temprana en el momento del parto. Sin embargo, la mortalidad gestacional específica por edad es similar a la de los controles sin ruptura prematura de membranas. La supervivencia neonatal mejora significativamente después de las 25 semanas de gestación. El riesgo de mortalidad neonatal también se correlaciona con el volumen de líquido amniótico residual.

Hipoplasia pulmonar:

La prevalencia de hipoplasia pulmonar en recién nacidos de embarazos complicados varía ampliamente, pero tiene un promedio del 9 %. La tasa de mortalidad de estos neonatos es del 70 al 90 %. La edad gestacional en el momento de la ruptura de la membrana es el factor crítico en el riesgo de hipoplasia pulmonar neonatal posterior. Un estudio observó una disminución del

46 % en las probabilidades de hipoplasia pulmonar con cada semana adicional de gestación después de la ruptura prematura de membranas. Varias series informaron una incidencia baja (menos del 1,4 %) de hipoplasia pulmonar cuando se produjo la ruptura prematura de membranas después de las 26 semanas de gestación. Esta edad gestacional corresponde al final de la etapa canalicular del desarrollo pulmonar, después de lo cual la estructura acinar en desarrollo se vuelve menos sensible a las perturbaciones externas. (12)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ruptura prematura de membranas se basa en la constatación de la salida de líquido amniótico. En un 80- 90% es evidenciable al colocar un espéculo, tras realizar maniobras de valsalva. En un 10-20% de los casos aparecen dudas en el diagnóstico ya sea porque:

- a) La pérdida de líquido es intermitente.
- b) No se evidencia hidrorrea en vagina durante la exploración física. Existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre, orina.

Las dos principales pruebas diagnósticas de ruptura prematura de membranas son la cristalografía y la prueba con papel de nitrazina. La combinación de la historia clínica, la prueba de nitrazina y la cristalografía debe ser usada para evaluar a las pacientes con ruptura prematura de membranas. Esta combinación alcanza una exactitud diagnóstica del 93.1% La realización de la ultrasonografía no ha demostrado ser una herramienta en el diagnóstico de ruptura prematura

de membranas solo es útil para la cuantificación del líquido amniótico y la ruptura prematura de membranas no se asocia necesariamente a oligohidramnios. Otro estudio auxiliar es la Prueba de la Flama la cual consiste en aplicar un extendido de líquido amniótico (LA) en un portaobjeto y pasarlo por un mechero, formándose una capa blanquecina similar a la clara de huevo. Tiene un valor de predicción del 80% (13).

MARCADORES TEMPRANOS DE INFECCIÓN

Clásicamente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la corioamnionitis es definido por elevación de la temperatura mayor a 38°C con usualmente dos de los siguientes signos:

- Distensión intrauterina
- Flujo vaginal fétido
- Aumento en el recuento de leucocitos
- Taquicardia materna o fetal
- Fiebre

Debido a la morbimortalidad que puede agregar la ruptura prematura de membranas tanto en el feto como en la madre, la vigilancia clínica de las pacientes que cursan con esta enfermedad consta de control de signos vitales, perfil biofísico fetal, evaluación de la frecuencia cardíaca fetal y exámenes en sangre materna con:

- Leucocitosis es un estándar clínico de infección sistémica grave, pero es una prueba inespecífica.
- PCR: Nowak et al. Establecieron una sensibilidad que oscilaba entre 85-91% y un valor predictivo positivo entre 86-94%, con la presencia histopatológica de corioamnionitis. Concluyeron finalmente que la cuantificación de la PCR en sangre materna era el indicador de corioamnionitis histopatológica y de infección intrauterina más confiable comparado con el recuento de leucocitos y la VSG.
- VSG: es una prueba inespecífica, esta se aumenta durante cualquier infección o enfermedad autoinmune, además per se el estado de embarazo aumenta sus concentraciones.
- Citocinas la IL-6: los niveles de esta en suero materno se encuentran elevados con una cifra mayor de 8 pg./ml en mujeres con infección intrauterina con un excelente valor predictivo positivo y negativo, sin embargo esta prueba todavía está limitada para estudios y no es utilizada ampliamente en la práctica clínica.
- Cultivo del líquido amniótico: el estándar ideal para identificar infección intrauterina. Su principal desventaja es el tiempo prolongado para la obtención de resultado, lo cual lo hace poco útil clínicamente. Además el cultivo no identifica infecciones localizadas en la decidua y corion que pudieran suceder sin la invasión bacteriana hacia cavidad amniótica.
- En cuanto a la tinción de Gram se requieren aproximadamente 10 organismos por mL para que sea positiva, pero ésta no identifica micoplasmas

que son conocidos como un grupo importante de causa de infección intrauterina en ruptura prematura de membranas. (14)

En caso de no objetivarse hidrorrea franca, se optará por realizar las siguientes pruebas diagnósticas:

1. Comprobación de pH vaginal (normal pH 3.4-5.5): Es un test colorimétrico. El líquido amniótico es alcalino (pH > a 6.5). Presenta falsos positivos (semen, orina, sangre, vaginosis bacteriana) y falsos negativos (candidiasis).

2. Ecografía fetal: evidencia de oligoamnios no existente previamente. Presenta una escasa sensibilidad y especificidad. Ambas pruebas son poco específicas y no concluyentes por lo que en casos seleccionados en los que persiste la duda diagnóstica se recurrirá a:

3. Pruebas bioquímicas:

a. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) (PROM test, Amnioquick): La IGFBP-1 es una proteína sintetizada en el hígado fetal y en la decidua. Está presente en líquido amniótico a grandes concentraciones siendo su concentración mínima en sangre materna. Su sensibilidad varía del 74-100% y su especificidad del 77-98%

b. Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) (Amnisure): Es una proteína que se sintetiza en la decidua. La concentración en el líquido amniótico es de 100-1000 veces superior a la que se presenta en sangre materna. Está ausente en muestras biológicas como el semen u orina. Presenta una sensibilidad cercana al 99% y una especificidad que varía del 88-100%

4. Amniocentesis diagnóstica. En casos muy seleccionados, el diagnóstico definitivo puede realizarse instilando fluoresceína en la cavidad amniótica mediante amniocentesis. La detección de fluoresceína en vagina a los 30-60 minutos confirma el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, aunque pasado este tiempo pierde especificidad. (15)

3.Planteamiento del Problema

La ruptura de membranas afecta al 2-3% de los embarazos, la complicación se encuentra asociado con el 30-40% de los partos pretérmino, lo cual resulta en un aumento significativo de la morbilidad neonatal.

Se ha observado que pacientes que se diagnostican con infección vaginal se complican con ruptura prematura de membranas, lo cual se ha convertido en un problema de salud pública.

Dada esta problemática resulta importante conocer cuáles son los agentes causales más frecuentes en Hospital General Enrique Cabrera.

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los principales agentes patógenos presentes en la ruptura prematura de membranas de pacientes valoradas del Hospital General Enrique Cabrera en el periodo de estudio del 1 de enero del 2018 al 30 de mayo del 2018?

4. Justificación

La ruptura prematura de membranas es un problema de salud pública ya que es la principal causa de parto pretérmino, misma que en nuestro país es la primera causa de mortalidad neonatal.

Por este motivo resulta importante realizar un estudio el cual aporte información sobre el agente patógeno más frecuente en nuestra población de estudio, para brindar un tratamiento específico, evitando resistencia a los antibióticos, días de estancia hospitalaria y mayor complejidad en la atención de las pacientes.

Debido a que la ruptura de membranas se asocia principalmente con prematurez e infección materna es importante el diagnóstico y tratamiento adecuado con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad perinatal y materna.

Dentro de la literatura se encontró resistencia a betalactámicos y cefalosporinas; al tener evidencia de agentes involucrados y resultado de antibiograma se daría tratamiento individualizado y así se evitarían mayores complicaciones reportadas.

5.Objetivos

5.1 General

Conocer los principales agentes infecciosos asociados a ruptura prematura de membranas en pacientes atendidas en el servicio de urgencias de ginecología y obstetricia del Hospital Enrique Cabrera en el periodo comprendido del 1 de enero 2018 al 30 de mayo 2018.

5.2 Específicos

1. Establecer el grupo etario más común que presentan las gestantes con ruptura de membranas.
2. Determinar la edad gestacional y la paridad que con mayor frecuencia se produce la ruptura de membranas.
3. Conocer si la ocupación influye en la aparición de ruptura de membranas.
4. Conocer si las pacientes obstétricas complicadas con ruptura de membranas desarrollan corioamnionitis.
5. Conocer la vía de nacimiento y las condiciones neonatales.
6. Identificar si el control prenatal influye en la presentación o no de ruptura de membranas.
7. Conocer en que etapa del trabajo de parto es más frecuente que se presente la ruptura prematura de membranas en nuestro medio.

6. Metodología

Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal, retrospectivo.

6.1 Descripción del universo

Se captó a todas las pacientes que ingresaron al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General Enrique Cabrera con diagnóstico de embarazo mayor a 20.1 semanas de gestación complicadas con ruptura prematura de membranas reportado por prueba de helechito positiva y posterior toma de cultivo (con reactivos a virus del papiloma humano, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, Gardnerella Vaginalis, Escherichia Coli, Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma hominis) en el periodo comprendido de 1 de enero del 2018 al 30 de mayo del 2018.

6.2 Variables

Sociodemográficas.

- Edad: cuantitativa continua.
- Estado civil: cualitativa nominal.
- Escolaridad: cualitativa nominal.
- Ocupación: cualitativa nominal.

Antecedentes obstétricos.

- Gestas: cuantitativa continua.
- Edad gestacional: cuantitativa nominal.

- Resolución del embarazo: cuantitativa nominal.

Objetivo.

- Ruptura prematura de membranas: cuantitativa nominal.
- Agente infeccioso: cuantitativa nominal.
- Exudado vaginal: cuantitativa nominal.
- Complicaciones: cualitativa nominal.

7. Resultados

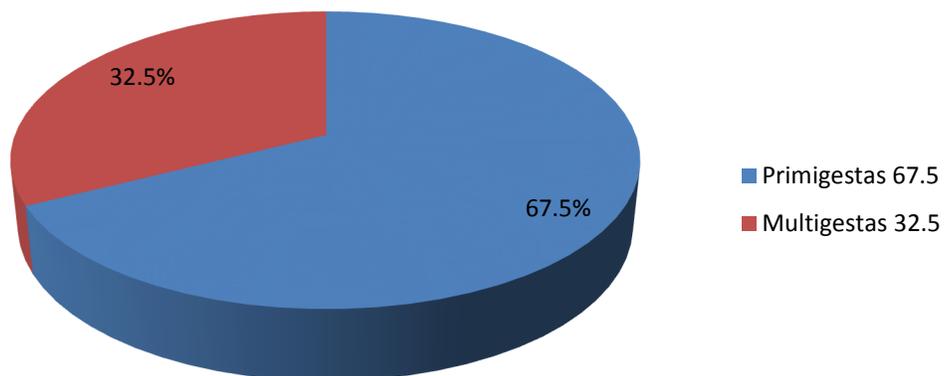
En el Hospital General Enrique Cabrera en el periodo comprendido 1 de enero del 2018 al 30 de mayo del 2018 se presentaron un total de 80 pacientes con diagnóstico de embarazo mayor a 20.1 semanas de gestación asociado a ruptura prematura de membranas, corroborado por cristalografía y prueba de hehechos positiva.

Del total de pacientes con ruptura prematura de membranas y embarazo mayor a 20.1 semanas de gestación 54 pacientes fueron primigestas y 26 pacientes multigestas.

Tabla I. PARIDAD

PARIDAD		
	Pacientes	Porcentaje
primigestas	54	67.5
multigestas	26	32.5
Total	80	100.0

PARIDAD



GRAFICA 1

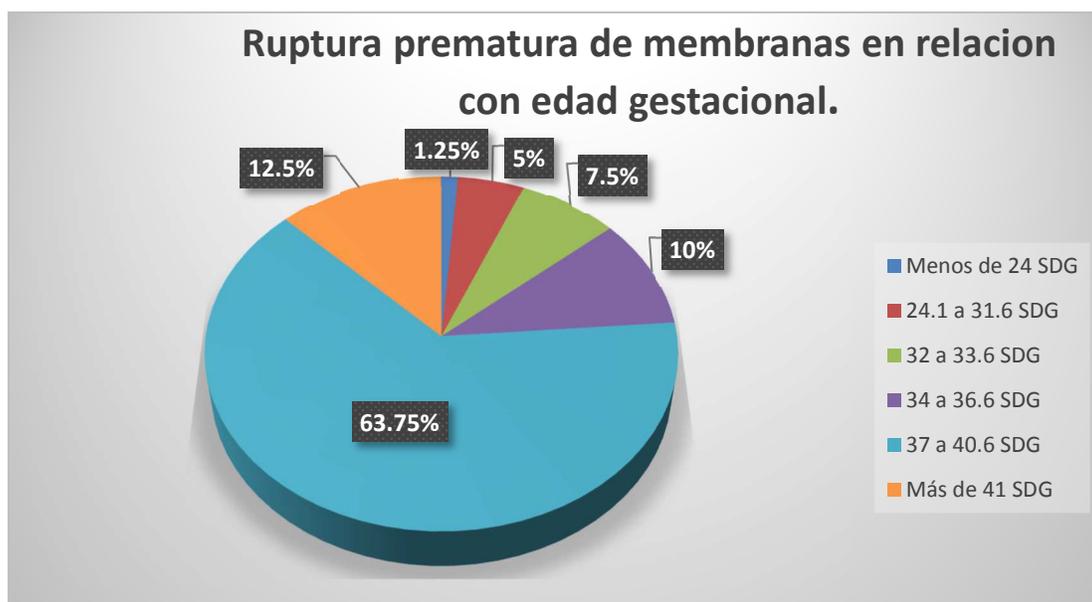
FUENTE: Archivo clínico de HGEC

Del total de pacientes con ruptura prematura de membranas la edad gestacional en que se presentó mayor número de casos fue en mujeres con embarazo mayor de 37.1 a 40.6 semanas de gestación. Lo que representa en nuestra población de estudio mayor del 50%, lo que sugiere que a pesar de la infección los cambios bioquímicos del inicio de trabajo de parto puede sugerir dicha causa.

Tabla II. EDAD GESTACIONAL

Edad gestacional		
	Número de casos	Porcentaje
Menos de 24 SDG	1	1.25
24.1 a 31.6 SDG	4	5
32.1 a 33.6 SDG	6	7.5
34.1 a 36.6 SDG	8	10
37.1 a 40.6 SDG	51	63.75
Más de 41 SDG	10	12.5
Total	80	100.0

FUENTE: Archivo clínico de HGEC



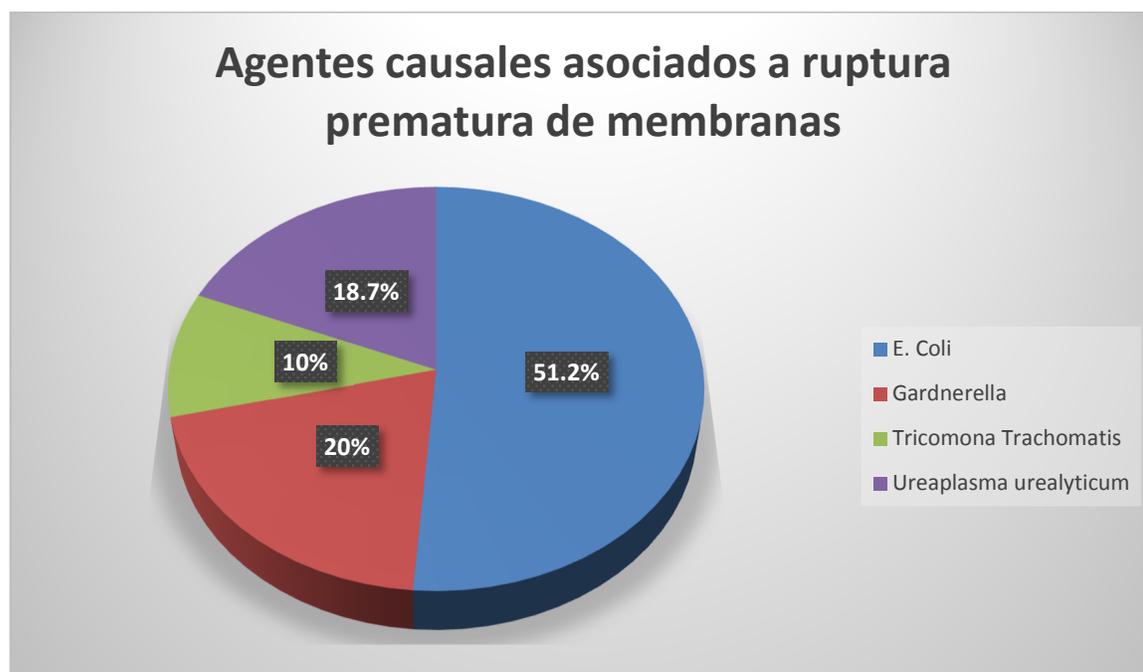
GRAFICA 2

Del total de pacientes con cultivos positivos 48 reportaron E.Coli, que representa 51.2 %, 20% de pacientes con Gardnerella, 18.7% Ureaplasma Urealiticum y 10% Chlamydia Trachomatis. Cabe mencionar que casi la mitad de pacientes estudiadas son portadoras de virus del papiloma humano además del patógeno aislado.

TABLA III. AGENTE INFECCIOSO MAS FRECUENTE

	Número de casos	Porcentaje
E.Coli	41	51.2
Gardenella	16	20
C. Trachomatis	8	10
Ureaplasma Urealiticum	15	18.7
Total	80	100

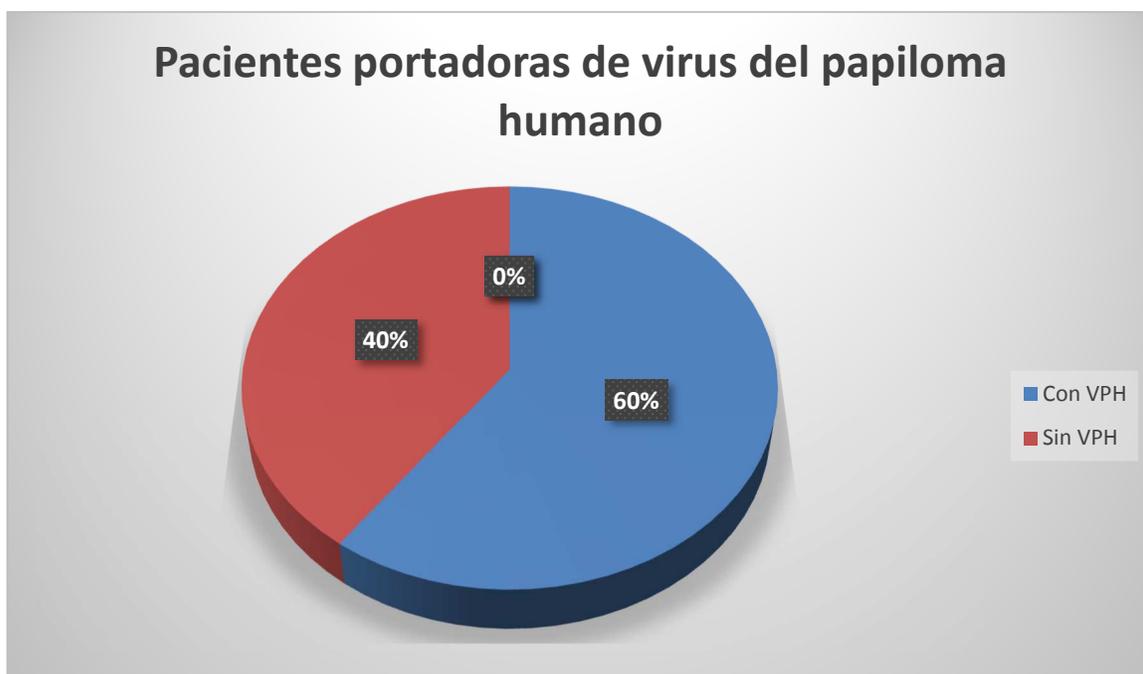
FUENTE: Archivo clínico de HGEC



GRAFICA 3

TABLA IV. PACIENTES PORTADORAS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

PACIENTES PORTADORAS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO		
	Número de casos	Porcentaje
Con VPH	48	60
Sin VPH	32	40
Total	80	100.0



GRAFICA 4

FUENTE: Archivo clínico de HGEC

Del total de pacientes con ruptura prematura de membranas la mayoría finalizo el embarazo por parto eutócico ,con un total de 58 pacientes y solo 22 pacientes concluyo el embarazo vía abdominal, es importante mencionar que la causa de cesárea en la indicación médica fue no progresión de trabajo de parto en la mayoría de los casos.

TABLA V. VÍA DE NACIMIENTO.

	Vía de nacimiento	Porcentaje
PARTO	58	72.5
CESAREA	22	27.5
TOTAL	80	100.0



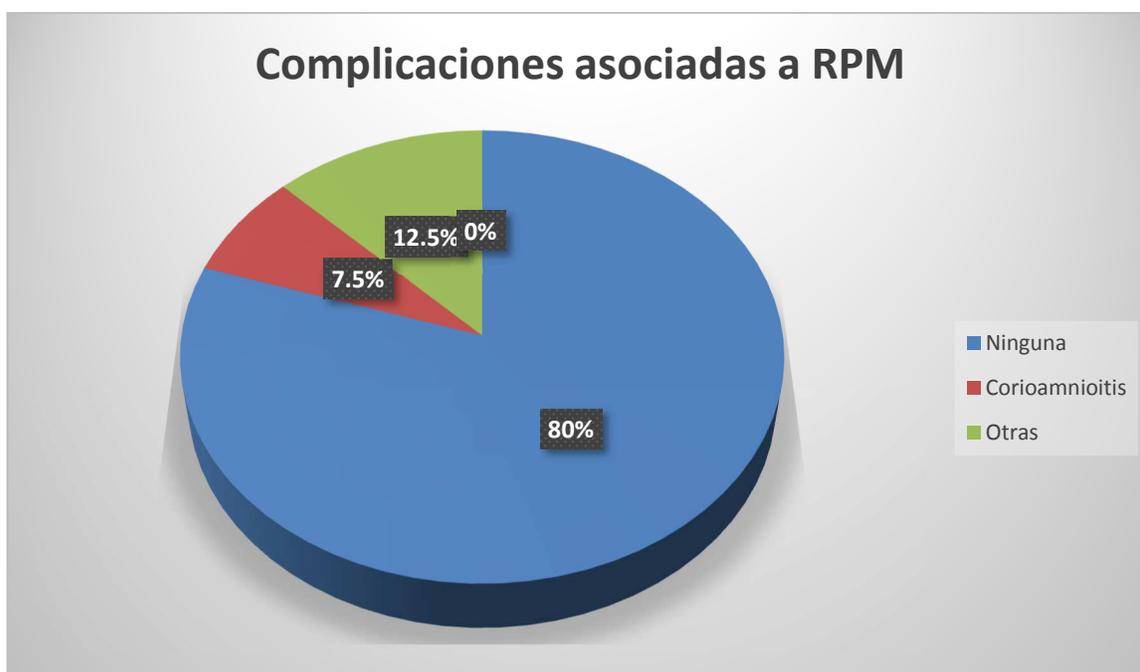
GRAFICA 5

FUENTE: Archivo clínico de HGEC.

Del total de pacientes con embarazo mayor a 20.1 semanas de gestación solo 6 de ellas se complicaron reportando corioamnionitis por clínica como causa más común, sumando mayor tiempo de estancia hospitalaria. El resto se egresó del servicio de ginecología sin patología asociada.

TABLA VI. COMPLICACIONES ASOCIADAS.

	Número de casos	Porcentaje
NINGUNA	64	80
CORIOAMNIOITIS	6	7.5
OTRAS	10	12.5
TOTAL	80	100



GRAFICA 6

FUENTE: Archivo clínico de HGEC

Del total de pacientes con ruptura prematura de membranas la mayoría ingreso al hospital en trabajo de parto fase latente. 13.7% de ellas sin trabajo de parto y solo 10% pacientes en trabajo de parto fase activa.

TABLA VII. ETAPA DEL TRABAJO DE PARTO.

	Número de casos	Porcentaje
SIN TRABAJO DE PARTO	11	13.7
T.P.F.LATENTE	61	76.2
T.P.F.ACTIVA	8	10
TOTAL	80	100.0



GRAFICA 7

FUENTE: Archivo clínico de HGEC

Del total de pacientes con ruptura prematura de membranas, el mayor porcentaje se presentó en pacientes de 15-25 años con un 55%.Seguido del grupo de edad de 26-35 años con 41.2%.La media fue de 23.4 y la desviación estándar 4.6. En nuestro país en los últimos años se ha incrementado el número de embarazos en pacientes adolescentes lo cual justifica los resultados.

TABLA VIII. GRUPO DE EDAD.

GRUPO DE EDAD	Número de casos	Porcentaje
15-25 AÑOS	44	55
26-35 AÑOS	33	41.2
36-45 AÑOS	3	3.7
TOTAL	80	100.0



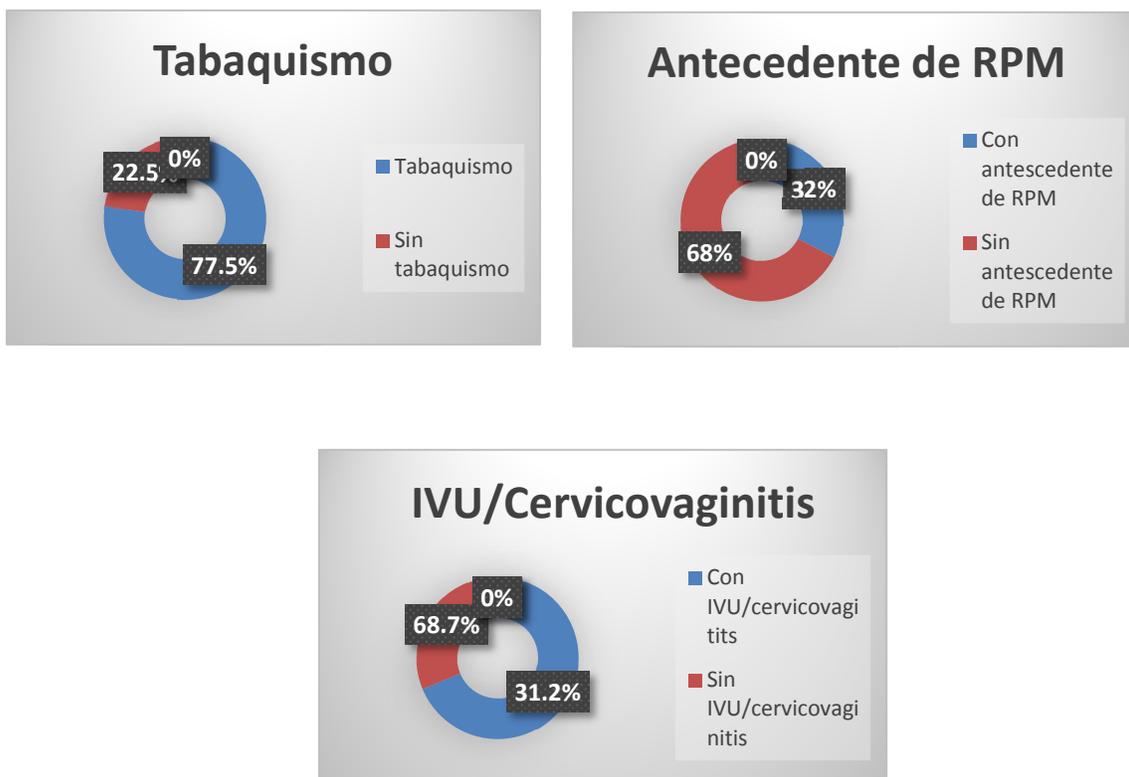
GRAFICA 8

FUENTE: Archivo clínico de HGEC

Del total de pacientes atendidas, el mayor porcentaje se asoció a tabaquismo con 77.5%, antecedente de ruptura prematura de membranas con 32.5% e infección de vías urinarias más cervicovaginitis con un 68%.

TABLA IX. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

FACTORES DE RIESGO		
TABACO	62	77.5%
ANTECEDENTE DE RPM	26	32.5%
IVU/ CERVICOVAGINITIS	55	68.7%



GRAFICA 9

FUENTE: Archivo clínico de HGEC

8. Discusión

Este estudio se realizó en un hospital público de la ciudad de México, todas las paciente que reciben atención medica son de tipo civil, la población es abierta debido a que son pacientes que pueden o no tener alguna derechohabencia de Seguridad Social y recibir la atención medica de urgencias. Se identificó que en embarazos prétermino el agente causal aislado en muestra de líquido amniótico coincide con el reportado en la guía de práctica clínica prevención, diagnóstico y tratamiento de la corioamnioitis en los tres niveles de atención, lo que nos hace pensar y concluir que las infecciones si son la principal causa de ruptura prematura de membranas en embarazos prétermino, asociado a otros factores de riesgo. En nuestro estudio el mayor número de casos con ruptura prematura de membranas se presentó en embarazo cercano al término, aquí el agente causal aislado predominante fue E.Coli, patógeno de la flora gastrointestinal, en estos casos probablemente los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en desencadenar trabajo de parto intervinieron como causa principal en este grupo de pacientes. Es importante mencionar que casi la mitad de las pacientes de nuestra muestra de estudio son portadoras del virus del papiloma humano, lo que condiciona un problema grave en nuestro país ya que como sabemos es el principal factor de riesgo de cáncer cervicouterino.

Realizando un comparativo del grupo etario en el que se presentaron más pacientes con estas características, en su mayoría fueron pacientes adolescentes,

amas de casa, entre 15-25 años, esto debido a que en México el embarazo a edades tempranas forma parte de la estadística nacional.

Hoy en día la mayor parte de la población incluidas mujeres en edad reproductiva, no desea ningún tipo de educación, observando en nuestro estudio que la mayoría se encuentra con estudios incompletos y como consecuencia de ello dedicada al hogar lo que condiciona que el embarazo se presente a edades cada vez más tempranas.

Las complicaciones asociadas a ruptura prematura de membranas están presentes, respecto a la causa, sí se tiene el agente causal más frecuente y el antibiótico al cual es sensible, disminuiría el número de complicaciones. En este estudio a pesar de que la mayoría de las pacientes egresaron sin complicación asociada, el número de casos reportados como corioamnionitis si necesito mayor estancia hospitalaria y mayores costos asociados a ello.

La vía de resolución del embarazo no se relacionó con el aumento del número de cesáreas, reportando que la mayoría finalizo el embarazo por parto eutócico. Entre las indicaciones de cesárea asociada a ruptura prematura de membranas destaco como principal diagnostico no progresión de trabajo de parto, expulsivo prolongado, producto macrosomico y baja reserva fetal, lo que coincide con la literatura y apoya que la ruptura de membranas no es indicación absoluta de cesárea. Es necesario individualizar a cada paciente para tomar las mejores decisiones y mejorar el pronóstico materno fetal.

Hoy en día los servicios de salud en nuestro país son gratuitos, las instituciones de salud están obligadas a recibir pacientes embarazadas a pesar de no ser derechohabientes con el fin de evitar complicaciones y muerte materna.

En este estudio más del 50% de las pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas acudió a control prenatal, se detectaron y trataron infecciones y seguramente debido a ello la mayoría finalizó con embarazo de término. Es importante que si una paciente tiene factores de riesgo estos se identifiquen de forma oportuna con el fin de mejorar la salud materna y por ende el pronóstico fetal.

A todas las pacientes con o sin trabajo de parto que acudan al servicio de urgencias refiriendo salida de líquido transvaginal, se les debe de realizar al menos una cristalografía como estudio inicial para confirmar o descartar ruptura de membranas.

La literatura señala que la toma de cultivos vaginales no se realiza de forma rutinaria ni a todas las pacientes por lo que debemos individualizar el caso. De acuerdo a nuestro estudio las pacientes con embarazo lejano al término son las que se les debe realizar cultivos siempre, ya que en ellas se presentó como principal causa las infecciones.

En nuestro estudio la mayoría de las pacientes ingreso con trabajo de parto fase latente y embarazo de término, lo que sugiere como ya lo comentamos que en ellas la causa principal se debe a mecanismos fisiopatológicos desencadenantes del trabajo de parto

9.Conclusiones

Al término del estudio realizado acerca de la ruptura prematura de membranas en el Hospital General Enrique Cabrera de la Ciudad de México, nos permitió llegar a la conclusión de que el principal factor de riesgo de presentar ruptura de membranas es el infeccioso asociado a historia de embarazo previo con ruptura de membranas en embarazos lejanos al término, no así en embarazo de término en el que la principal causa se relaciona a factores fisiopatológicos desencadenantes del trabajo de parto.

- El agente causal más frecuente en embarazo pretérmino se asoció a Ureaplasma Urealyticum, coincidiendo con lo reportado en la literatura mundial. En este estudio casi el 50% de embarazos de término se aisló E.Coli en la toma de cultivos, lo que nos hace pensar que seguramente el mecanismo real de ruptura de membranas en estas pacientes sea la fisiopatología del inicio de trabajo de parto no la enterobacteria. Y que esto sea el resultado de una contaminación de la muestra.
- Aunque el antecedente de embarazo con ruptura de membranas es un factor de riesgo de recurrencia, nosotros no lo pudimos valorar ya que la mayoría de nuestras pacientes fueron primigestas adolescentes.
- Aunque las complicaciones asociadas fueron solo del 20%, incluyendo corioamnionitis en 7.5 %, se debe individualizar cada caso, mejorar la atención y tomar las medidas necesarias para mejorar el pronóstico materno fetal.
- La ruptura de membranas no aumento la incidencia de cesárea, ya que la mayoría finalizó con parto eutócico 72.5% y solo el 27.5% finalizó su embarazo vía abdominal, es decir cesárea .Es importante señalar que aunque

las pacientes tenían ruptura de membranas, la principal indicación se asoció a no progresión de trabajo de parto, producto macrosómico, expulsivo prolongado y baja reserva fetal. Dejando como segundo diagnóstico la ruptura de membranas.

- La infección como principal causa coincide con la literatura. Esto en embarazos pretérmino. En embarazos de término la causa principal se asoció a mecanismos desencadenantes del trabajo de parto ya que en su mayoría fueron pacientes que ingresaron con trabajo de parto fase latente. Lo que concluimos es que la toma de cultivos se debe individualizar y no realizar de rutina a todas las pacientes con ruptura de membranas.
- Concluyendo que la población del hospital general Enrique Cabrera comparte estrechamente datos estadísticos generales con la bibliografía actual.

10. Bibliografía

1. Evidencias y Recomendaciones, Diagnóstico y Tratamiento de la Ruptura Prematura De Membranas en Prétermino, Catálogo maestro de guías de práctica clínica: SEDENA-446-09.
2. Rene Rivera Z, Fresia Caba, Marcia Smirnow S, Jorge Aguilera T, "Fisiopatología de la Ruptura Prematura de Membranas Ovulares en embarazos prétermino".REV CHIL OBSTET GINECOL 2004; 69(3):249-255.
3. López Osma Fernando, Ordoñez Sánchez Sergio A. "Ruptura prematura de membranas fetales: De la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad". Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 4 • 2006 ;279-290
4. Juliana Vallejo Barron,"Fisiopatología de la Ruptura Prematura de Membranas y Marcadores". Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX 2013 (607) 543-549
5. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Ruptura Prematura de Membranas, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
6. Juan Fernando Romero A, Guadalupe Álvarez Jiménez, Julio César Ramos León, Manejo de Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2010
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No.160: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetriciansgynecologist. Obstet Gynecol. 2016:127

8. Evidencias y Recomendaciones, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención, Catalogo maestro de guías de práctica clínica:IMSS-606-13.
9. Manuck TA, Varner MW. Resultados neonatales y de la primera infancia después de la ruptura prematura prematura de membranas pretérmino versus posterior. Am J Obstet Gynecol 2014; 211: 308.e1
10. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, et al. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. BMC pregnancy and childbirth. 2014;14:183.
11. Hospital Clinic Barcelona. Guía clínica: amenaza de parto pretérmino. Barcelona: Unitat de Prematuritat. Servei de Medicina Maternofetal, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.
12. Bloom Steven, Cunningham Gary, Hauth John, Leveno Kenneth, Rouse Dwight, Spong Catherine. (2011). Parto prematuro." Williams Obstetricia". 23ª edición. Mc Graw Hill. México. Pp 818821.
13. Blumenfeld, Yair J., Lee, Henry C., Gould Jeffrey B. The Effect of Preterm Premature Rupture of Membranes on Neonatal Mortality Rates. Obstetrics & Gynecology, Vol. 116 No. 6, 2010
14. Coughney, Aaron B. , Robinson, Julian N. , Norwitz, Errol R. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes, Reviews in Ostetrics & Gynecology, Vol. 1 No. 1, 2008

15. Linehan LA, Walsh J, Morris A, et al. Resultados neonatales y maternos después de la ruptura prematura de membranas prematura en el segundo trimestre: un estudio de cohorte retrospectivo. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:25.
16. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parriz A, et al. Manejo expectante en la ruptura prematura espontánea de membranas entre las 14 y 24 semanas de gestación. *J Perinatol* 2014; 24: 611.
17. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, y col. Resultados de embarazos complicados por rotura prematura prematura de membranas entre 20 y 24 semanas de gestación. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 313. Domínguez, E. J., (2015).