

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD



BUAP

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
JURISDICCIÓN SANITARIA NÚMERO 6
HOSPITAL DE LA MUJER

«CORRELACIÓN ENTRE NIVELES
DE PROTEÍNA C REACTIVA Y CORIOAMNIONITIS
HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO»

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Arnold Cruz Balma



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

Directoras de tesis:

Dra. Karla Paola Lara Guerrero

Dra. María del Socorro Cabrera Salgado

H. Puebla de Zaragoza. Enero de 2022.

CVU: 1191146.

liberacion.bibliotecas@correo.buap.mx con atención a la Lic. Nora Álvarez.

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AUTORIZACION DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, con el título: “Correlación entre niveles de proteína C reactiva y corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura de membranas pretérmino” por el Dr. Arnold Cruz Balma y bajo dirección de la Dra. Karla Paola Lara Guerrero y la Dra. María del Socorro Cabrera Salgado. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

Dra. Karla Paola Lara Guerrero
Asesor Experto
Medico Adscrito de Ginecología
y Obstetricia

Dra. María del Socorro Cabrera Salgado
Asesor Metodológico
Medico Adscrito de Ginecología
y Obstetricia

Dr. Eric Alejandro Varela Gutiérrez
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández
Coordinadora de Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de la residencia me encontré con personas de quienes aprendí muchísimo y que si los nombrara a todos no tendría espacio suficiente. Sin embargo, este espacio lo utilizaré para agradecer a quien directa o indirectamente me ayudó a que este proyecto se realizara con éxito.

A mis asesoras de tesis, Dra. Karla Paola Lara Guerrero y Dra. María del Socorro Cabrera Salgado, por compartir sus conocimientos, sus consejos y por la paciencia a lo largo de este tiempo.

A mis maestros a lo largo de la residencia de quienes no solo aprendí las bases de esta especialidad sino también el amor por la ginecología y obstetricia.

Al Hospital de la Mujer de Puebla, por permitirme desarrollarme como médico y por ser mi segunda casa estos cuatro años.

A mi madre Lolita, gracias por creer en mi y apoyarme en todos mis proyectos, por enseñarme el amor por la medicina y por ser mi inspiración para lograr todo lo que me proponga, porque gracias a ti soy quien soy.

A mi abuela Cristi, por ser mi maestra desde pequeño y por ser mi segunda madre.

A Caro, por la paciencia, el cariño y el apoyo que me das todos los días, no lo habría logrado sin ti.

A mis compañeros de grado de residencia que se volvieron familia, Jor, Gaby, Citlali, Sharim, Anita, Toño, Jam, Anel, Arturo y Jose Carlos.

A mis R menores que también se volvieron familia, Jen, Meli, Cyn y Ale.

A todos ustedes, mis logros también son los suyos.

ÍNDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN	II
AGRADECIMIENTOS	III
ÍNDICE	IV
1. RESUMEN	1
1.1. ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. ANTECEDENTES	6
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	6
3.1.1. Corioamnionitis.....	7
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	8
3.2.1. Proteína C reactiva.....	8
4. JUSTIFICACIÓN	10
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
6. OBJETIVOS	12
6.1. OBJETIVO GENERAL	12
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
7.1. TIPO DE ESTUDIO.....	13
7.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	13
7.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL	13
7.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	13
7.5. Marco muestral	14
7.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
7.6.1. Criterios de inclusión	14

7.6.2. Criterios de exclusión	14
7.6.3. Criterios de eliminación	14
7.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	14
7.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
7.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	15
7.9.1. Variables sociodemográficas.....	15
7.9.2. Variables del estudio	15
7.10. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	16
7.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
9. RESULTADOS.....	19
10. DISCUSIÓN	23
11. CONCLUSIONES.....	25
12. REFERENCIAS.....	26

1. RESUMEN

Introducción: La corioamnionitis es la inflamación aguda de las membranas y el corión de la placenta, típicamente debida a una infección polimicrobiana ascendente. Puede ocurrir sin ruptura de membranas, siendo especialmente frecuente debido a la presencia de micoplasmas. Los estudios que examinan el uso de la proteína C reactiva (PCR) como predictor de corioamnionitis en la ruptura prematura de membranas antes del trabajo de parto informan resultados contradictorios y, en los embarazos pretérmino, ha sido escasamente evaluada su utilidad en el diagnóstico temprano de esta grave complicación.

Objetivo: Demostrar la utilidad de los niveles de la proteína C reactiva en la predicción de corioamnionitis histológica al compararla con el estudio histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, prolectivo y observacional, tipo validación de prueba diagnóstica en el Hospital de la Mujer Puebla en el periodo agosto de 2020 a enero 2021, donde se identificaron a las pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas con los criterios de inclusión establecidos. Se tomó a su ingreso una cuantificación sérica de PCR y, posterior al nacimiento, se recolectó la placenta, para confirmar o descartar la presencia de corioamnionitis histológica. Los datos recabados fueron analizados en el programa IBM ® SPSS ® versión 24, en donde se obtuvo estadística descriptiva, una curva *receiver operating characteristic* (ROC) para encontrar el mejor punto de corte de la PCR, y la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para dicho punto de corte.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes. El 51.1 % tuvo corioamnionitis diagnosticada con histopatología. Las pacientes sin corioamnionitis tuvieron una mediana de 10.0 mg/L, mientras que entre las pacientes que si lo presentaron la mediana fue de 29.3 mg/L ($p < 0.05$). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC y el índice de Youden fue de 15.7 mg/L: este punto de corte tuvo una sensibilidad del 95.5 %, una

especificidad de 68.1 %, un valor predictivo positivo de 80 % y un valor predictivo negativo de 89 %.

Conclusión: la PCR, con un punto de corte de 15.7 mg/L, tuvo una sensibilidad y especificidad aceptable, así como valores predictivos favorables para el diagnóstico. Con lo anterior, se abre la posibilidad de tener un punto de corte más exacto para el diagnóstico de la corioamnionitis en partos pretérmino, junto con la sospecha clínica.

1.1. ABSTRACT

Introduction: Chorioamnionitis is known as the acute inflammation of the placental membranes and chorion, typically due to an ascending polymicrobial infection. It can occur without rupture of membranes, being especially frequent due to the presence of mycoplasmas. Studies examining the use of C-reactive protein (CRP) as a predictor of chorioamnionitis in premature rupture of membranes before labor report contradictory results and, in preterm pregnancies, its usefulness in the early diagnosis of this serious complication has been poorly studied.

Objective: To demonstrate the usefulness of C-reactive protein levels in the prediction of histological chorioamnionitis by comparing it with the histopathological study in patients with premature rupture of membranes in preterm deliveries, attended by the obstetric service of the Hospital de la Mujer de Puebla, between the August 1, 2020 to January 31, 2021.

Material and methods: A prospective, descriptive, prolective and observational study, validation type of diagnostic test, was carried out at the Hospital de la Mujer Puebla in the period August 2020 to January 2021, where the patients who presented premature rupture of membranes were identified and those who met the established inclusion criteria. A serum CRP quantification was taken upon admission, and, after birth, the placenta was harvested, to confirm or rule out the presence of histological chorioamnionitis. The data collected were analyzed in the IBM ® SPSS ® version 24 program, where descriptive statistics, a receiver operating characteristic (ROC) curve were obtained to find the best cut-off point for CRP, and the sensitivity, specificity, and positive predictive value. and negative predictive value for said cut-off point.

Results: 45 patients were included. 51.1% had chorioamnionitis diagnosed with histopathology. The patients without chorioamnionitis had a median of 10.0 mg / L, while among the patients who did present it, the median was 29.3 mg / L ($p < 0.05$). The best cut-off point obtained using the ROC curve and the Youden index was 15.7 mg / L: this cut-off point had a sensitivity of 95.5%, a specificity of 68.1%, a positive predictive value of 80%, and a predictive value negative of 89%.

Conclusion: CRP, with a cut-off point of 15.7 mg / L, had an acceptable sensitivity and specificity, as well as favorable predictive values for diagnosis. With the above, the possibility of having a more exact cut-off point for the diagnosis of chorioamnionitis in preterm deliveries opens when associated with clinical suspicion.

2. INTRODUCCIÓN

El embarazo es un proceso fisiológico que, para su evolución favorable, requiere de cambios adaptativos en el organismo de la madre, los cuales pueden contribuir a la aparición y desarrollo de complicaciones durante la gestación (1).

Las modificaciones gravídicas consisten, en forma esencial, en una sobreactividad funcional, que en la mujer saludable se mantienen en límites fisiológicos; no obstante, cuando estos son rebasados, se tornan patológicos. El embarazo de alto riesgo es aquel en el que la probabilidad de enfermedad o muerte antes, durante o después del parto es mayor de lo habitual, tanto para la madre como para el producto de la gestación (2).

En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define al parto pretérmino, o prematuro, como aquel que sucede antes de las 37 semanas de gestación (SDG) o menos de 259 días a partir del primer día de la última menstruación (3). La complicación más frecuente del parto prematuro es la dificultad respiratoria. Sin embargo, se debe considerar la sepsis, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante (4).

Algunos casos de los nacimientos pretérmino son consecuencia de una ruptura prematura de membranas (RPM), debido a que el trabajo de parto sigue a la ruptura; sin embargo, se desconoce si es la hiperactividad uterina o la dilatación cervical prematuras las que originan RPM, pero existen antecedentes de que un factor determinante es la presencia de infección bacteriana del corión o parte inferior del aparato reproductivo (5).

La infección temprana no se predice de manera confiable por las variables de laboratorio comúnmente utilizadas, como la velocidad de sedimentación globular, el recuento de glóbulos blancos, el recuento de neutrófilos o el cultivo bacteriano vaginal (6). Los signos clínicos como fiebre y taquicardia fetomaterna suelen aparecer tardíamente. Se han propuesto marcadores de líquido amniótico, como el cultivo bacteriano, pero requieren amniocentesis, lo que conlleva dificultades logísticas después de la ruptura prematura de membrana sin trabajo de parto y puede requerir procedimientos repetidos (7).

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda secretada por el hígado en respuesta a la inflamación. No es específico para la infección, pero es un marcador que se utiliza para el diagnóstico de muchas afecciones inflamatorias, infecciosas y malignas (8). La PCR se ha utilizado ampliamente en obstetricia a pesar de los informes contradictorios sobre su beneficio, particularmente en el diagnóstico temprano de corioamnionitis en ausencia de signos clínicos de infección. Las revisiones existentes sobre el uso de la PCR como predictor de la infección intraamniótica no son sistemáticas, no evalúan la calidad del estudio, aceptan diferentes estándares de referencia y no se centran específicamente en la PCR (9). Por lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad de los niveles de PCR sérica en la predicción de corioamnionitis al compararla con el estudio histopatológico como «estándar de oro», en una muestra de mujeres atendidas en el Hospital de la Mujer de Puebla, entre agosto de 2020 a enero 2021.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

La ruptura prematura de membranas (RPM) es aquella que ocurre antes del inicio del trabajo de parto. Si ocurre antes de la semana 37 de la gestación se refiere como ruptura prematura de membranas pretérmino (10).

La RPM puede ocurrir por varias razones. Aunque la ruptura de membranas de término puede resultar por adelgazamiento fisiológico de las membranas, combinado con la presión creada por contracciones uterinas, la ruptura pretérmino puede resultar por varios mecanismos patológicos que actúan individualmente o en conjunto (11,12).

La infección intraamniótica se ha asociado de forma común en las rupturas de membranas pretérmino, especialmente en edades tempranas (13). Un antecedente de RPM pretérmino es un factor de riesgo elevado para presentarla nuevamente en el próximo embarazo (14,15).

La RPM a término complica aproximadamente el 8 % de los embarazos y a menudo es seguida del inicio del trabajo de parto y el parto *per se*. En México, de acuerdo con Hernández-Garduño, la prevalencia de RPM es de 4.5 % en embarazos a término, y 5.5 % de los embarazos pretérmino (16). La consecuencia materna más significativa de la RPM a término es la infección intrauterina, y cuyo riesgo incrementa con la duración de la ruptura de membranas (10).

Sin importar del manejo obstétrico o presentación clínica, el parto a la semana de la ruptura ocurre en al menos la mitad de las pacientes con RPM pretérmino (12).

Entre las mujeres con RPM pretérmino, la infección intraamniótica evidente sucede en aproximadamente 15-25 % (17), y la infección postparto del 15-20 %; la incidencia de infección es mayor a edades gestacionales tempranas (13,18).

Los riesgos más significativos para el feto posterior a la RPM pretérmino son las complicaciones de la prematurez (10). El dificultad respiratoria es la complicación más común de parto pretérmino (19). La sepsis, hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante también están asociados a la prematurez, pero son menos frecuentes cerca del término (10).

La RPM pretérmino con inflamación intrauterina se ha asociado a un incremento en el riesgo de disfunción en el neurodesarrollo (20,21), y la ruptura en una edad gestacional

temprana también se ha asociado a un incremento en el riesgo de daño en la sustancia blanca neonatal (22). La infección y los accidentes de cordón umbilical contribuyen al riesgo del 1-2 % de muerte fetal posterior a la RPM pretérmino (23).

La RPM antes de la viabilidad ocurre en menos del 1 % de los embarazos. La probabilidad de muerte neonatal y morbilidad asociada a la RPM disminuye mientras más semanas de gestación tenga el embarazo (24).

El diagnóstico de ruptura de membranas se confirma por la visualización de líquido amniótico a través del canal cervical hacia vagina. Una prueba de pH o de arborización (*ferning*) se puede realizar en ese momento (10).

El estado fetal no alentador, corioamnionitis clínica y desprendimiento prematuro de placenta significativo son indicaciones de la resolución inmediata del embarazo. En otros escenarios, la edad gestacional es un factor primordial cuando se considera la resolución del embarazo o el manejo expectante (10).

Sin embargo, la edad gestacional óptima para el parto aún no se ha establecido y es controversial (10). La corioamnionitis, la ruptura prolongada de membranas y el oligohidramnios son factores de riesgo de resultados adversos neonatales (25,26).

El parto se recomienda posterior a la semana 34 en todas las mujeres con ruptura de membranas. Si se continúa con manejo expectante posterior a esta edad, el balance entre riesgo/beneficio debe considerarse y discutirse con la paciente, y no prolongarse más allá de la semana 37 (10). A las pacientes con RPM antes de la semana 34, deben mantenerse con manejo expectante si no existe contraindicación materna o fetal (27).

3.1.1. Corioamnionitis

La corioamnionitis o infección intraamniótica es la inflamación aguda de las membranas y el corión de la placenta, típicamente debida a una infección polimicrobiana ascendente en el caso de ruptura de membranas (28). Su prevalencia en Estados Unidos es de 0.97 %, (29), mientras que en México, un estudio de García-de la Torre *et al.*, encontró una prevalencia de 0.6 % (30). La corioamnionitis puede ocurrir sin ruptura de membranas, esto parece especialmente frecuente debido a la presencia de micoplasmas, tales como *Ureaplasma* y *Mycoplasma hominis*, los cuales pueden encontrarse en el tracto genital inferior hasta en un 70 % (31).

Aunque generalmente existe simultáneamente la presencia de corioamnionitis clínica e histológica, la segunda es más frecuente basada en hallazgos patológicos en la visualización microscópica de la placenta, los cuales acompañan a la corioamnionitis subclínica (inaparente) y clínica. La funisitis, también es un hallazgo histopatológico y es la extensión de la infección o inflamación al cordón umbilical. En general, la definición de corioamnionitis varía de acuerdo con los criterios diagnósticos, los cuales pueden ser clínicos, microbiológicos o histopatológicos (28).

La patogénesis de la corioamnionitis está marcada por el paso de organismos infecciosos la membrana amniocoriónica o al cordón umbilical. Este paso ocurre más frecuentemente por una infección retrógrada o ascendente desde el tracto genital inferior (cérvix, vagina).

La presencia de agentes infecciosos en la membrana amniocoriónica genera una respuesta inflamatoria materna y fetal caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias e inhibitorias en los compartimientos materno y fetal. La respuesta inflamatoria puede producir corioamnionitis clínica o llevar a la liberación de prostaglandinas, maduración cervical, lesión de membranas y desencadenar trabajo de parto. Aparte del riesgo de infección fetal directa y sepsis, la respuesta inflamatoria fetal puede inducir lesión de la materia blanca, la cual puede resultar en parálisis cerebral y otros déficits neurológicos a largo y corto plazo (28).

Los hallazgos clínicos clave asociados a corioamnionitis clínica incluyen: fiebre, hipersensibilidad uterina, taquicardia materna (> 100 latidos por minuto [lpm]), taquicardia fetal (> 160 lpm) y líquido amniótico purulento o fétido.

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1. Proteína C reactiva

Descrita por primera vez en 1930 por Tillet y Francis, nombrada por su capacidad de precipitar e interactuar con residuos de fosforilcolina del polisacárido derivado del ácido teicoico dentro de la pared celular de *Streptococcus pneumoniae*, así como su capacidad de precipitar con los iones de calcio (32).

Aunque la PCR es clásicamente considerada como un regulador importante de la inmunidad innata y un mediador de la respuesta de fase aguda, también ha sido

asociada a varios procesos inflamatorios crónicos, tales como ciertas condiciones reumatológicas, cáncer y enfermedades cardiovasculares (33).

La PCR es un miembro de la familia de pentraxinas de 206 aminoácidos, junto con el componente P del amiloide sérico, con alta conservación filogenética (34). Las pentraxinas comparten una estructura característica: cinco subunidades globulares no glucosiladas idénticas, cada una constituida por dos β -láminas plegadas, las cuales están asociadas de forma no covalente y ordenadas en un patrón cíclico simétrico alrededor de un poro central, determinando una configuración pentamérica, discoide y aplanada (35).

La proteína C reactiva se sintetiza principalmente en el hígado (1q23.2) (36), típicamente dentro de la fase transcripcional de la respuesta a citocinas proinflamatorias. La IL-6 parece ser el principal regulador, promoviendo la síntesis de novo de PCR vía regulación positiva de C/EBP β y C/EBP δ , los cuales son factores de transcripción clave en este proceso (37).

Además, la señalización de IL-6, puede reforzarse por IL-1 β y TNF, ambos incrementan la tasa de transcripción de PCR. La vida media plasmática es de 19 horas aproximadamente y es constante bajo todas las condiciones de salud y enfermedad, por lo tanto, el único determinante de la concentración de PCR es su tasa de síntesis, la cual por lo tanto refleja directamente la intensidad del proceso patológico que estimula su producción (38).

4. JUSTIFICACIÓN

La corioamnionitis es una complicación frecuente de la ruptura prematura de membranas, asociada con resultados adversos a largo plazo, maternos y perinatales, cuando ocurre en un parto pretérmino se vincula con infección intraamniótica en un 15-25 % (17), Entre los maternos están: las infecciones postparto y sepsis. En los perinatales se incluyen: muerte fetal, parto prematuro, sepsis neonatal, enfermedad pulmonar cónica y lesión cerebral que lleva a la parálisis cerebral (30).

Por sí misma, la ruptura prematura de membranas es un factor de mayor contribución para mortalidad y morbilidad perinatal. La ruptura prematura de membranas es una complicación en aproximadamente un tercio de los partos pretérmino y suele asociarse con un potencial alto de infección perinatal.

Algunos de los factores de riesgo de ruptura prematura de membranas son: nivel socioeconómico bajo, hemorragia en el segundo y tercer trimestres del embarazo, infecciones vaginales, polihidramnios, embarazo gemelar, embarazo con dispositivo intrauterino, índice de masa corporal bajo, deficiencias nutricionales de cobre y ácido ascórbico, alteraciones del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos), tabaquismo materno, conización cervical o cerclaje, enfermedad pulmonar, sobredistensión uterina y amniocentesis.

El riesgo de infección se eleva a menor edad gestacional al momento de la ruptura y con la duración de la latencia. La corioamnionitis se manifiesta en 13-60 % de las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, remota del término, y la endometritis postparto complica de 2-13% de estos embarazos. El riesgo de sepsis materna es de 0.8 % y de muerte de 0.14 %. El riesgo de muerte fetal es de 1-2 % en la ruptura de membranas pretérmino remota del término y se relaciona con infección y afectación del cordón umbilical.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas obstétricos con mayor repercusión en la morbimortalidad neonatal y materna, sobre todo en gestaciones pretérmino (39). Una de las causas posibles es la infección uterina. Por lo tanto, es importante descartar una infección intrauterina en toda gestante con ruptura prematura de membranas, ya que su presencia puede cambiar el tratamiento y pronóstico. Uno de los problemas de la infección intrauterina es que sus signos clínicos son inespecíficos y aparecen tardíamente.

La ruptura prematura de membranas pretérmino con corioamnionitis clínica incrementa la morbimortalidad neonatal. Cuanto más tardío sea el diagnóstico existe mayor riesgo de sepsis neonatal. Además de la morbilidad inmediata, se ha observado incremento del riesgo relativo de parálisis cerebral y leucomalacia periventricular en neonatos pretérmino y a término de gestantes con corioamnionitis clínica.

La predicción precisa de corioamnionitis histológica continúa siendo un desafío e influye en el manejo obstétrico. Generalmente se detecta corioamnionitis cuando ya existen signos clínicos de infección, lo que aumenta el riesgo de morbimortalidad neonatal y la morbilidad materna. De ahí la importancia de predicción de corioamnionitis histológica previo a la aparición de signos clínicos de infección.

Se han realizado estudios en los cuales se establece la confiabilidad de la PCR como prueba bioquímica predictora de corioamnionitis histológica. Hawrylyshyn y col, en 1983 encontraron una sensibilidad del 88 % y especificidad del 96 %. En 2013 Miranda realizó un estudio comparativo entre los valores de PCR y recuento leucocitario materno para predecir corioamnionitis histológica, encontrando una sensibilidad del 98.6 % y especificidad del 45.5 % para la PCR, con un valor predictivo positivo de 85.4 % y valor predictivo negativo de 90.9 %.

Sin embargo, en México no existen estudios que establezcan valores de PCR y su correlación con el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Por eso la importancia de este estudio. Lo cual genera la pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles de PCR que se correlacionan con el diagnóstico de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino?

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar la utilidad de los niveles de la proteína C reactiva en la predicción de corioamnionitis histológica al compararla con el estudio histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 6.2.1. Identificar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva para la detección de corioamnionitis histológica histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.
- 6.2.2. Establecer los valores de corte de sospecha de corioamnionitis histológica histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.
- 6.2.3. Calcular el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la proteína C reactiva en la detección de corioamnionitis histológica histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico transversal.

7.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: correlacional (niveles de PCR frente al diagnóstico de corioamnionitis histopatológica).

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: transversal.

Por la recolección de la información: prospectivo.

Por la fuente de la información: prolectivo.

Por la conformación de los grupos: homodémico (mujeres adultas con RPM y parto pretérmino).

Por el número de unidades participantes: unicéntrico (Hospital de la Mujer de Puebla).

7.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo por el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de la Mujer de la Jurisdicción Sanitaria número 6 de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, Puebla, el cual se encuentra ubicado en antiguo camino a Guadalupe Hidalgo número 11350, colonia Agua Santa, código postal 72490, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla; con la información clínica de pacientes atendidas entre agosto de 2020 a enero de 2021.

7.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Posterior a la aprobación del presente estudio, se identificaron a las pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas y quienes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, se tomó a su ingreso una cuantificación sérica de proteína C reactiva y, posterior al nacimiento, se recolectó la placenta, la cual fue enviada al servicio de anatomía patológica del Complejo Médico del Sur (Hospital General de Puebla), para confirmar o descartar la presencia de corioamnionitis histológica.

7.5. MARCO MUESTRAL

Se seleccionó a toda paciente embarazada que hubiera presentado ruptura prematura de membranas y se encontró en el rango de 22 hasta 36.6 semanas de gestación en el periodo previamente establecido.

7.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.6.1. Criterios de inclusión

- 7.6.1.1. Pacientes con diagnóstico de ruptura de membranas y embarazo pretérmino entre 22 semanas de gestación hasta 36.6 semanas de gestación atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.
- 7.6.1.2. Pacientes con embarazo único.

7.6.2. Criterios de exclusión

- 7.6.2.1. Pacientes con diagnóstico de malformaciones fetales.
- 7.6.2.2. Pacientes con infecciones de vías urinarias, respiratorias o cualquier otro foco infeccioso.
- 7.6.2.3. Pacientes con enfermedades autoinmunitarias.
- 7.6.2.4. Pacientes con antecedente de cerclaje cervical en la gestación.

7.6.3. Criterios de eliminación

- 7.6.3.1. Expedientes clínicos con resultados de exámenes paraclínicos, historias clínicas o notas de evolución incompletas, inconclusas o inexistentes.
- 7.6.3.2. Pacientes con diagnóstico de embarazo pretérmino previo al nacimiento, con Capurro al nacimiento mayor a 37 semanas de gestación.

7.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

7.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se escogió la totalidad de los participantes con RPM entre 22 semanas de gestación hasta 36.6 semanas de gestación que cumplieron con los criterios de inclusión (7.6.1), no presentaron ninguno de los criterios de exclusión (7.6.2) y, posterior a la ejecución del estudio, no reunieron alguno de los criterios de exclusión (7.6.3), dando un total de 45 seleccionadas.

7.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

7.9.1. Variables sociodemográficas

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Instrumento de Medición	Valor	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido en la vida de un individuo desde su nacimiento.	Años cumplidos por la paciente al momento del parto.	Expediente.	Años.	Cuantitativa continua.
Semanas de gestación	Tiempo de evolución de un embarazo.	Semanas de gestación calculadas con Capurro	Expediente.	Semanas.	Cuantitativa continua.

7.9.2. Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Instrumento de Medición	Valor	Escala de Medición
Corioamnionitis	Infección o inflamación que se puede presentar en la placenta, el corión o el amnios.	Presencia de corioamnionitis dada por histopatología.	Reporte de histopatología.	Sí/no.	Nominal dicotómica.

Proteína C reactiva	Proteína plasmática producida por el hígado que se eleva ante la inflamación.	Niveles de PCR obtenidos en sangre.	Reportes de laboratorio.	mg/L.	Cuantitativa continua.
---------------------	---	-------------------------------------	--------------------------	-------	------------------------

7.10. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron recolectados por medio de la revisión de los expedientes clínicos, las hojas de reporte histopatológico y las hojas de resultados de laboratorio. Todos los datos se recolectaron en el formato de captura de datos (Anexo 1), los cuales después de vaciaron en el programa Microsoft® Excel® para Windows®.

7.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* GraphPad Prism®, versión 8, para Windows® y SPSS®, versión 25, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio (características ginecobstétricas, clínicas y sociodemográficas). Para las variables cuantitativas con distribución normal o paramétrica, se empleó la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar (\pm) como medida de dispersión; mientras que para las frecuencias que mostraron una distribución no normal o no paramétrica se utilizó la mediana y la amplitud o rango intercuartílico (RIC).

A los resultados de la proteína C-reactiva se graficaron en una curva ROC para poder obtener un punto de corte, el cual fue calculado con el índice de Youden. Este índice permitió obtener el punto de corte de la mejor sensibilidad y especificidad, los cuales fueron calculados con el método de Baptista-Pike. Dicho punto de corte se usó para calcular también el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

Los resultados de la PCR se compararon en aquellas pacientes con corioamnionitis y sin corioamnionitis, mediante la prueba U de Mann-Whitney. Todos los valores por debajo de $p < 0.05$ fueron tomados como estadísticamente significativos.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada por decreto constitucional en el Diario oficial de la Federación de fecha 3 de febrero de 1983, consagrada como garantía social, para el derecho a la Protección de la Salud.

Publicada el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación como Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. Actualizada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 En el punto 5 de este código hacemos de su conocimiento que el paciente no tiene ningún riesgo.

Para el procesamiento de los datos no se empleó en ningún momento el nombre de los participantes, por lo que se mantuvo la confidencialidad de la información de los participantes. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. No se identificará a los participantes en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de la información.

Para los análisis estadísticos se eliminarán los nombres de la base de datos y los pacientes serán identificados con números consecutivos.

Las potenciales participantes se seleccionaron con equidad y justicia, donde no existió ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

9. RESULTADOS

Se incluyeron 45 pacientes en total con ruptura de membranas y embarazo pretérmino entre 22 semanas de gestación hasta 36.6 semanas de gestación; la mediana de edad fue de 23.0 años con un RIC de 22.1 a 26.0, las semanas de gestación calculadas con Capurro tuvieron una mediana de 33.1 (RIC 31.3 – 33.6) SDG.

En cuanto a la corioamnionitis, el 48.9 % de las pacientes no lo presentó (n = 22), el 46.4 % presentó corioamnionitis aguda focal, abscedada o colectiva, y el 4.4 % presentó amnioitis (n = 1); esto se resumió de manera dicotómica en 51.1 % de pacientes que presentaron corioamnionitis y 48.9 % que no lo presentaron.

En los resultados de la PCR tomada al ingreso de las pacientes, la mediana observada en la muestra fue de 18.2 mg/L (RIC 16.6 – 42.3), en aquellas que tuvieron no corioamnionitis la mediana observada fue de 10.0 mg/L (RIC-0.96 – 47.4), mientras que entre las pacientes que si lo presentaron la mediana fue de 29.3 mg/L (26.9 – 44.9), este resultado se comparó mediante la prueba U de Mann-Whitney en donde se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($p < 0.001$) (**Figura 1**).

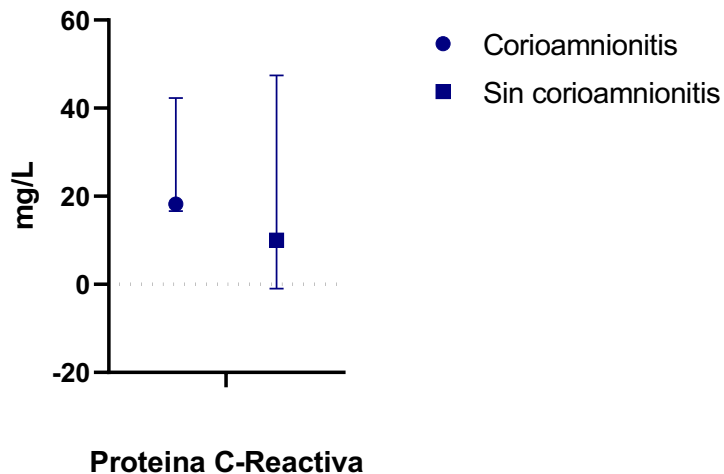


Figura 1. Valores de proteína C reactiva en las pacientes de la muestra dependiendo de los resultados histopatológicos.

Con estos resultados, se realizó una curva ROC para determinar el mejor punto de corte de la proteína C reactiva, empleando el índice de Youden, se encontraron tres

puntos de corte con la más alta especificidad: 15.7, 16.3 y 21.2 mg/L; los tres tuvieron una especificidad del 68.1 %, posteriormente se estableció un punto de corte tomando la mejor sensibilidad, 15.7 mg/L tuvo una sensibilidad del 95.5 % (**Figura 2**) (**Tabla 1**).

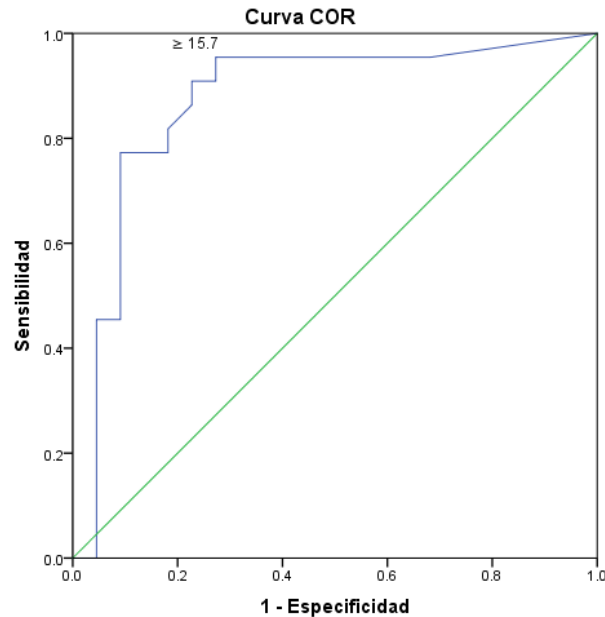


Figura 2. Curva ROC de la proteína C-reactiva para la detección de corioamnionitis.

Tabla 1. Valores de la proteína C reactiva, y resultados de sensibilidad, 1-especificidad e índice de Youden para dichos valores.

Proteína C-reactiva mg/L	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
3.900	1.000	1.000	0.0000
6.150	0.955	0.682	0.2727
7.950	0.955	0.636	0.3182
8.850	0.955	0.591	0.3636
9.400	0.955	0.545	0.4091
10.050	0.955	0.500	0.4545
11.300	0.955	0.455	0.5000
13.650	0.955	0.409	0.5455
15.250	0.955	0.364	0.5909

15.350	0.955	0.318	0.6364
15.700	0.955	0.273	0.6818
16.150	0.909	0.273	0.6364
16.350	0.909	0.227	0.6818
17.300	0.864	0.227	0.6364
19.150	0.818	0.182	0.6364
20.150	0.773	0.182	0.5909
20.250	0.773	0.136	0.6364
21.200	0.773	0.091	0.6818
22.200	0.727	0.091	0.6364
22.700	0.682	0.091	0.5909
24.150	0.636	0.091	0.5455
26.150	0.591	0.091	0.5000
28.150	0.545	0.091	0.4545
29.300	0.500	0.091	0.4091
31.350	0.455	0.091	0.3636
33.500	0.455	0.045	0.4091
33.750	0.409	0.045	0.3636
36.950	0.364	0.045	0.3182
41.750	0.318	0.045	0.2727
45.750	0.273	0.045	0.2273
53.750	0.227	0.045	0.1818
59.850	0.182	0.045	0.1364
64.050	0.136	0.045	0.0909
69.150	0.091	0.045	0.0455
74.950	0.045	0.045	0.0000
172.450	0.000	0.045	-0.0455
266.500	0.000	0.000	0.0000

Por último, se realizó el cálculo de los valores predictivos positivo y negativo del mejor punto de corte, se obtuvo un VPP de 0.80 y un VPN de 0.89 (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tabla de contingencia de 2x2 para el cálculo del valor predictivo positivo y negativo.

	Corioamnionitis		Total
	Si	No	
PCR \geq 15.7	20	5	19
PCR $<$ 15.7	2	17	25
Total	22	22	44*

PCR: proteína C-reactiva.

*Se omite a una paciente sin resultados de PCR.

10. DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente trabajo fue demostrar la utilidad de los niveles de la proteína C reactiva en la predicción de corioamnionitis histológica al compararla con el estudio histopatológico en pacientes con ruptura prematura de membranas en partos pretérmino, atendidas por el servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla, entre el 1.º de agosto de 2020 al 31 de enero de 2021.

Durante el tiempo de estudio, se tuvo la participación de 45 pacientes jóvenes, más de la mitad de ellas tuvieron un diagnóstico de corioamnionitis; este resultado es mayor de lo reportado, la guía de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis señala que en un embarazo a término se presenta en 4 a 7 % de las pacientes (40).

Aunque la frecuencia observada es elevada, de cierta manera es esperable para la población de mujeres participantes en quienes se habían ruptura prematura de membranas, el cual es un factor de riesgo para la presencia de esta enfermedad.

Los resultados sobre la proteína C reactiva se encontraron más altos en las pacientes que presentaron corioamnionitis en comparación de las que no, hallando además una diferencia estadísticamente significativa; este resultado es similar a lo que obtuvo Miranda en 2016, en donde también en las pacientes con corioamnionitis los niveles de proteína C-reactiva tuvieron una media mayor que aquellas sin corioamnionitis lo cual también tuvo una diferencia estadísticamente significativa (39).

En la curva ROC se obtuvo al mejor punto de corte en 15.7 mg/L, la sensibilidad y especificidad para este punto de corte fue de 95.5 % y 68.1 %, respectivamente; el resultado de la sensibilidad fue ligeramente más bajo a lo que obtuvo el estudio de Miranda, con un punto de corte de 12.45; no obstante, la especificidad fue mucho mejor a lo que Miranda obtuvo (98.6 % y 45.5% respectivamente en su estudio) (39).

Dicho resultado es importante pues con lo encontrado en el presente estudio se pueden obtener menos resultados falsos positivos. Es importante mencionar que el estudio de Miranda también se realizó con pacientes con ruptura prematura de membranas. Los resultados también son diferentes a los que obtuvo Suryavanshi y Karla: en su estudio la proteína C reactiva tuvo una sensibilidad baja y una especificidad alta (48.4 % y 81.4 %, respectivamente) (41).

En cuanto al valor predictivo positivo y el negativo, resultaron ser de 80.0 % y 89.0 % respectivamente, lo que implica que al tener 15.7 mg/L o mayor en la proteína C reactiva la paciente tendría un 80 % de probabilidad de presentar corioamnionitis y, por el contrario, tener una proteína C reactiva menor a 15.7 mg/L se podría descartar en un 89 % que la paciente tenga corioamnionitis: los valores de VPP y VPN son mejores que los encontrados por Suryavanshi y Karla, quienes observaron un VPP de 66.6 % y un VPN de 67.3 % para la proteína C reactiva (41), estos resultados muestran que el punto de corte encontrado en el presente estudio puede ser superior a los puntos de corte encontrados en los dos estudios mencionados.

Con los hallazgos, se ha obtenido un punto de partida con una buena eficiencia para poder ayudar al clínico en el diagnóstico de la corioamnionitis en pacientes con RPM; este estudio ha demostrado que entre mujeres que presentaron corioamnionitis y quienes no la presentaron, los niveles de PCR son estadísticamente diferentes y que además el punto de corte de 15.7 mg/L tiene una baja probabilidad de dar falsos positivos. En el futuro se pretenden realizar más pruebas con muestras más grandes y con un grupo control, con el fin de establecer dicho punto de corte como un estándar diagnóstico.

11. CONCLUSIONES

El diagnóstico de corioamnionitis usualmente se realiza por clínica cuando una paciente embarazada tiene un foco febril sin identificar la causa. Aunque existen exámenes de laboratorio útiles en este diagnóstico como la cuenta leucocitaria, cultivos de líquido amniótico y proteína C reactiva; sin embargo, la determinación de un punto de corte para este último ha sido escasa.

Durante el presente estudio, se observó que el punto de corte de 15.7 mg/L tuvo una sensibilidad y especificidad aceptable, con la cual se prevén pocos resultados falsos positivos, además los resultados de los valores predictivos positivo y negativo también se encontraron en niveles aceptables, los cuales ayudan a darle más seguridad al clínico y la paciente sobre si presenta o no la enfermedad, además dichos resultados han sido superiores a lo obtenido en otros estudios realizados con proteína C reactiva. Con lo anterior, se abre la posibilidad de tener puntos de corte más exactos para el diagnóstico de la corioamnionitis, además de solamente pensar en niveles elevados.

12. REFERENCIAS

1. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2010;56(1):57–69.
2. Martínez J. Caracterización de las gestantes de alto riesgo obstétrico (ARO) en el departamento de Sucre (Colombia), 2015. *Salud Uninorte.* 2016;32(3):452–60.
3. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* diciembre de 2016;34(49):6047–56.
4. Kvalvik LG, Wilcox AJ, Skjærven R, Østbye T, Harmon QE. Term complications and subsequent risk of preterm birth: Registry based study. *BMJ.* 2020;369.
5. Andersen F, Merkats I. *Obstetricia y ginecología de Danforth.* Décima edición. 2009;349–65.
6. Ferrer Montoya R, Cedeño Escalona T, Montero Aguilera A, Vázquez González G, Rivero Rojas LA. Repercusión de la corioamnionitis como factor de riesgo en la sepsis materna y neonatal temprana. *Multimed (Granma).* 2020;24(6):1417–37.
7. Liu Y, Liu Y, Du C, Zhang R, Feng Z, Zhang J. Diagnostic value of amniotic fluid inflammatory biomarkers for subclinical chorioamnionitis. *Int J Gynaecol Obstet.* agosto de 2016;134(2):160–4.
8. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls.* 2021.
9. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(7):796–801.
10. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1061.
11. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The Physiology of Fetal Membrane Rupture: Insight Gained from the Determination of Physical Properties. *Placenta.* 2006;27(11–12):1037–51.
12. Aghajanian P. Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Manag Common Probl Obstet Gynecol Fifth Ed.* 2010;101:5–8.

13. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):539–45.
14. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216–21.
15. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers CV, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 PART 1):1111–5.
16. Hernández-Garduño E, Meneses-Caldrón J. Period prevalence and anthropometric predictors of premature rupture of membranes in Mexican women, 2009-2012. *Salud Publica Mex.* 2017;59(2):122–3.
17. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD001058.
18. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):471–9.
19. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):E1.
20. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1995;102(11):882–7.
21. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):675–81.
22. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patané L, Doria V, Zorloni C, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: A risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 SUPPL.):947–51.
23. Mercer, Arheart. Erratum: Antibiotic therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes (*The Lancet* (1995)(p1271)). *Lancet.* 1996;347(8998):410.

24. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):29–37.
25. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: Is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):48.e1-48.e8.
26. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1162–6.
27. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):775–82.
28. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):339–54.
29. Malloy MH. Chorioamnionitis: Epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. *J Perinatol.* 2014;34(8):611–5.
30. García-de la Torre J, Delgado-Rosas A, González- Cantú G. Frecuencia de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obs Mex.* 2014;82:791–5.
31. Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and Premature Birth. *Clin Infect Dis.* 1993;17(Seppl 1):S100–6.
32. Ridker PM. C-Reactive protein: Eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009;55(2):209–15.
33. Dhingra R, Gona P, Nam B. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med.* 2007;120(12):1054–62.
34. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol.* 2008;28(1):1–13.
35. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999;7(2):169–

77.

36. Heres Alvarez F, Peix Gonzalez A, Ravelo Dopico R, Ganzalez Greck O. Proteína C reactiva y enfermedad arterial coronaria. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc.* 2011;17:69–80.
37. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487–90.
38. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351–7.
39. Miranda A. Nivel de proteína C-reativa en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2016;62(4):381–8.
40. México S de S. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los tres niveles de atención. CENETEC. 2013. p. 46.
41. Suryavanshi A, Kalra R. Study of Association of C-Reactive Protein with Maternal Chorioamnionitis and Early-Onset Neonatal Sepsis in Premature Rupture of Membranes Deliveries: A Diagnostic Dilemma. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019;9(4):236–40.