



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina

Protocolo de investigación

**Cultivo de Líquido amniótico con antibiograma para identificación de agente causal
común en ruptura prematura de membranas en embarazo pretermino**

Para Obtención de Grado en
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta

Jovany Velázquez Ruiz

Nombre del asesor Experto y firma

Dr Adalberto Castilla Zenteno

Nombre del asesor metodológico y firma

Dra. Alma carolina Flores Hernández

Heroica puebla de Zaragoza, Puebla a enero del 2023

índice

Contenido	Página
1.RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Antecedentes Generales	3
3.2 antecedentes específicos	5
4. Planteamiento del problema	15
5. Objetivos	17
5.1 Objetivo General	17
5.2 Objetivos Particulares	17
6. MATERIAL Y METODOS	18
7. RESULTADOS	19
8. DISCUSION	23
9.- Conclusiones	26
10. Bibliografía.	27
11.- ANEXOS	31

1) RESUMEN

La ruptura prematura de membranas amnióticas de gestaciones pretermino continua siendo un problema de salud pública en México, teniendo un impacto sobre el neonato y el núcleo familiar sobre todo en aquellos embarazos que aún no alcanzan la edad gestacional a término. La ruptura prematura de membranas se define como la pérdida de continuidad de membrana amniótica con presencia de salida de líquido amniótico via vaginal la cual se presenta antes del inicio de trabajo de parto, ⁽¹⁾ teniendo dos categorías generales de acuerdo a la edad gestacional, identificada como a término cuando se presenta después de la semana 37 y pretermino cuando aparece antes de las 37 semanas. Las causas se consideran multifactoriales asociado a diversos factores de riesgo para esta etiología, siendo la infección, considerada como el factor etiológico más importante en su fisiopatología, ya sea como causa o consecuencia de la ruptura de membrana. Por lo que se decide cultivar el líquido amniótico en los embarazos pretermino que presentaron ruptura de membranas , para la identificación del agente causal más común en nuestro centro de investigación, ya que al ser un padecimiento que impacta proporcionalmente a la calidad de vida neonatal de acuerdo a la edad gestacional en la que se presente, con la finalidad de identificar el Germen más común de esta patología, el presente estudio tiene la finalidad de buscar el agente etiológico común, así como la sensibilidad de dichos gérmenes a los diferentes fármacos implicados en el manejo y tratamiento de esta identidad.

PALABRAS CLAVE:

Ruptura prematura de membranas, antibiograma, agente etiológico, cultivo de líquido amniótico, edad gestacional, trabajo de parto.

ABSCTRAK

Premature membrane rupture in preterm pregnancies continues to be one of the public health problems in Mexico, having an impact on the newborn and the family nucleus, especially in those pregnancies that have not yet reached full-term gestational age. Premature rupture of membranes is defined as the loss of amniotic membrane continuity with transvaginal fluid leakage that occurs before the onset of labor, with two general categories according to gestational age, the first being at term. when it appears after week 37 and preterm when it appears before week 37. The causes are considered multifactorial associated with various risk factors for this etiology, infection being considered the most important etiological factor in its pathophysiology, either as cause or consequence of membrane rupture. Therefore, it was decided to perform a culture of amniotic fluid from premature rupture of membranes in preterm pregnancies to identify the most common causative agent in our research center, since it is a condition that proportionally impacts the neonatal quality of life according to the gestational age that occurs, so with the purpose of identifying the most common germ of this pathology, the present study has the purpose of searching for the frequent etiological agent, as well as its sensitivity of said germs to the different drugs involved in the daily practice.

KEYWORDS Premature rupture of membranes, antibiogram, etiologic agent, amniotic fluid culture, Amniotic fluid study, gestational age, labor.

2) INTRODUCCION

La ruptura prematura de membranas se define como la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que se presenta antes del inicio del trabajo de parto, y ocurre en el 10% de las gestaciones (2) pudiéndose presentar después de la semana 37 a término, o menor de 37 semanas, pretermino, que a su vez se subclasifica de acuerdo a la edad gestacional, el pronóstico fetal se correlaciona íntimamente con la edad gestacional en la que se presenta la ruptura. (2)

La causa de Ruptura prematura de membranas en gestaciones pretermino se considera de origen multifactorial, (2) sin embargo la infección del corion y amnios y la respuesta inflamatoria de esos juegan un papel muy importante. (2) donde juegan un papel importante la presencia de infecciones provocadas por microorganismos que provocan la ruptura de membranas debido a su potencial infeccioso e inflamatorio.

El Objetivo de este estudio, es lograr identificar los agentes etiológicos infecciosos mas frecuentes reportados a través de cultivo de líquido amniótico, además de lograr identificar la resistencia a los distintos antibióticos utilizados para el manejo de esta identidad, a fin de lograr un mejor manejo cuando se pretende prolongar el embarazo para lograr un mejor pronóstico del binomio madre-feto, como apoyo para decidir momento ideal para el nacimiento.

3) ANTECEDENTES

- 3.1 Antecedentes generales

La ruptura prematura de membranas se define aquella solución de continuidad, o presencia de salida de líquido de las membranas amnióticas que ocurre antes del inicio del trabajo de parto ³. Esta alteración complica aproximadamente de 4 a 10% de todos los embarazos y origina de 30 a 40% de los partos pretérmino. ³

La ruptura prematura de membranas puede provocar graves complicaciones a la madre y al feto debido a que aumenta hasta cuatro veces la mortalidad y tres veces la morbilidad perinatal. ³ De las complicaciones más importantes para la madre se identifican: la infección intra-amniótica (15 a 25%), infección posparto (15 a 20%), desprendimiento prematuro de placenta (2 a 5%) y sepsis materna (1%). ³

Dentro de la clasificación por edad gestacional, la ruptura de membranas se clasifica como a término cuando sucede después de la semana 37 de gestacional y pretermino cual esta sucede antes, donde a su vez se subdivide en previable cuando es menor de la semana 23, remota al termino cuando aparece entre la 23 y 32.6 semanas y cercana al termino cuando se da entre la 33 y 36.6 semanas de gestación. ⁴

La RPM es una de las entidades de suma importancia en nuestro medio debido a la asociación de esta entidad a la aparición de infección y prematurez, lo cual incrementa las complicaciones maternas y perinatales, debido a que las membranas amnióticas tiene un función importante de barrera y protección ante gérmenes y microorganismos causantes de infecciones ascendentes provenientes del tracto genital inferior.

Sin embargo sigue siendo un problema de salud pública debido a las repercusiones e impacto que tiene sobre la calidad de vida del prematuro.³

El pronóstico perinatal y el manejo de esta identidad está relacionado con la edad gestacional al momento que aparece la ruptura.

La RPM se considera que tiene una etiología multifactorial, en un mismo paciente puede tener uno o más procesos fisiopatológicos, donde la infección constituye un factor principal en la fisiopatología de esta entidad, ya sea como la causa o consecuencia, debido a que algunos microorganismos o gérmenes implicados en esta entidad producen enzimas

denominadas colagenasas, mucinadas, proteasas ⁴ quienes hacen mas debil el corion y amnios y nos llevan a la aparición de la ruptura prematura de membramas. ⁴

Existen diversos estudios y ensayos clínicos, epidemiológicos e histológicos y biología molecular que sustentan y explican que la infección focal y la respuesta inflamatoria que se presenta un rol primario y secundario en su patogénesis.

Los riesgos de mayor importancia para el prematuro con ruptura prematura de membranas son todas las comorbilidades propias del estado de prematurez que este presenta. El síndrome de dificultad respiratoria continúa siendo una de las más frecuentes e importantes en edades gestacionales antes del término. La enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular y sepsis disminuyen su incidencia después de las 34 semanas de gestación.

2-6

La sepsis perinatal se considera 2 veces más común en las pacientes con ruptura de membranas en comparación con los fetos pre término, después del parto con membranas intactas. ⁵

De Manera general, la supervivencia del neonato es alta y las secuelas se registran bajas después de las 32 semanas de gestación. Sin embargo no se encuentra recomendado el tratamiento conservador en gestaciones mayores de 34 semanas. ⁴

3.2) ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Estructura de las membranas ovulares

Las membranas ovulares son las estructuras que conforman la cavidad amniótica, están formadas por diversas células y matriz extracelular, donde se llevan a cabo funciones como: producción y secreción de moléculas, recepción de señal hormonal maternas y fetales,⁷ inicio del trabajo de parto, homeostasis y metabolismo del líquido amniótico, barrera contra a infecciones, desarrollo pulmonar, regulación de la temperatura y protección frente a traumas en el abdomen materno. ⁽⁷⁾

La estructura de la membrana está formada por el amnios y el corion:

1. El amnios se conforma por cinco capas, internamente, en contacto con el líquido amniótico, epitelio, formado por células cúbicas no ciliadas, descansando sobre una lámina basal, conformada de colágeno tipo III, IV, V, laminina, y fibronectina. La capa compacta, contiene colágeno tipo I, III, V y VI dándole integridad mecánica. La capa fibroblástica, está formada por macrófagos, con matriz de tejido conectivo laxo. ⁽⁷⁾ La capa esponjosa se encuentra entre el amnios y corion, formada por proteoglicanos y glicoproteínas, colágeno tipo III. ⁽⁷⁾
2. El corion se conforma por tres capas: capa reticular, está formada por células fusiformes colágeno I, III, IV, V, VI y proteoglicanos; membrana basal, compuesta por colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, la capa trofoblástica constituida por células redondas y poligonales. ^(8, 9)

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LAS MEMBRANAS OVULARES Y ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASAS DE MATRIZ (MMP) E INHIBIDORES TISULARES DE LAS METALOPROTEINASAS (TIMP)*

<i>Capa</i>	<i>Composición de la matriz extracelular</i>	<i>MMP o TIMP</i>
<i>Amnios</i>		
Epitelio		MMP-1, MMP-2, MMP-9
Membrana basal	Colágeno tipo III, IV, V; laminina, fibronectina, nidógeno	
Capa compacta	Colágeno tipo I, III, V, VI; fibronectina	
Capa fibroblástica	Colágeno tipo I, III, VI; laminina, fibronectina, nidógeno	MMP-1, MMP-9, TIMP-1
Capa esponjosa	Colágeno tipo I, III, IV; proteoglicanos	
<i>Carion</i>		
Capa reticular	Colágeno tipo I, III, IV, V, VI; proteoglicanos	
Membrana basal	Colágeno tipo IV; fibronectina, laminina	
Trofoblasto		TMMP-9

*Adaptado de Parry S, Strawss JF (5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES EN EMBARAZOS DE PRETÉRMINO (REVISTA CHILENA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA 2004.)⁷

Fisiopatología de la ruptura de membranas

Por medio de la microscopía de las membranas ovulares se logra identificar una zona alterada, caracterizada por un engrosamiento de la capa compacta, fibroblástica, esponjosa y reticular, la cual refleja la forma desorganizada del colágeno, edema y depósito de material fibrinoide, llevando a un adelgazamiento en la capa trofoblástica y decidua.⁽⁸⁾

En esta zona ocurren varios fenómenos conocidos e identificados como apoptosis en epitelio amniótico, la degradación de la subunidad ribosomal 28s y activación de metaloproteínas⁷. Muy probablemente, los múltiples agentes identificados activan diversos mecanismos que provocan alteración de estas estructuras favoreciendo la formación de un sitio de ruptura de localización supracervical, previo a la aparición del trabajo de parto.⁽⁸⁾

La infección que se diagnostica con cultivo de líquido amniótico siendo el factor causal de la ruptura amniótica se ha descrito hasta en un 50% de los casos, el cual aumenta en hasta un 75% en pacientes que desencadenan trabajo de parto.⁽¹⁰⁾

La vía más común de infección es la ascendente, mediante el paso de microorganismos localizados en vagina o cérvix hacia decidua, corion, amnios y cavidad amniótica para así llegar al feto, pero también se describen algunas otras vías de diseminación encontrándose hematogena, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, traumatismos que producen un ingreso a la cavidad amniótica.⁽¹¹⁾ La infección periodontal de la madre se ha vinculado con aparición de parto pretermino y posiblemente con la aparición de ruptura de membranas .⁽¹¹⁾

Durante la infección ovular, las bacterias producen fosfolipasa A2, C, y lipopolisacáridos que promueven la formación de prostaglandinas E2 y F2 α por el amnios, corion y decidua. La participación de colagenasas producidas por dichas bacterias así como la producción de citocinas por parte de monocitos, macrófagos y granulocitos son las responsables de estimular las vías celulares que provoca el síndrome de parto pretermino y ruptura de membranas. (.12,13)

En la actualidad se ha identificado la proteína derivada de las membranas fetales activador de neutrófilos (ENA-78) se encuentra aumentada en el líquido amniótico durante la infección, y a su vez dicha proteína es un potente agente quimiotáctico para los leucocitos. El incremento de Prostaglandinas, principalmente PGE2 produce modificaciones a nivel cervical e inicio de la actividad uterina, mediante a la activación de metaloproteinasas tipo 9, en corion y amnios ^(21,22). Las metaloproteinasas representan a la familia de proteasas dependiente de metales como Zn para su actividad proteolítica realizando la degradación del colágeno de la membrana corioamniótica ^(11,16)

También Existen inhibidores tisulares de las metaloproteinasas , regulan la acción de las proteasas. Las enzimas principales relacionadas a la RPM se encuentran MMP-1, MMP-2, MMP-7 y MMP-9 .^(11,21) La producción de interleucinas activa la síntesis de Postaglandinas favoreciendo la vía de las metaloproteinasas. ^(11,21) llevando a cabo la quimiotaxis y activación de leucocitos al sitio de infección, liberando colagenasas, radicales libres , provocando peroxidación de lípidos, aumento del calcio celular, daño al DNA, liberación de elastasa, finalizando con el daño de membranas ^(18,19) . La apoptosis, en la ruptura de membranas, FNT, IL-1 β , IL-6 activan genes asociados a la muerte celular programada en

el corion y amnios a través de la activación de la vía de las caspasas.⁽²²⁾ Su sitio de acción enzimático contiene serina, clivando sustratos en sitios de ácido aspártico^(22,23)

Este proceso de apoptosis, FNT, IL-1 β , IL-6 se unen a receptores específicos (FNT-R, Fas) activando a caspasa-8.⁽²⁴⁻²⁹⁾ se activa P-53 de forma simultánea para estimular la proteína Bax provocando daño de membrana mitocondrial. Caspasa-8 bloquea la proteína Bcl-2 (anti-apoptosis) y promueve la estimulación de proteína Bid, la cual también produce daño en la membrana de la mitocondria.⁽³⁰⁾ Ambas vías liberan citocromo C mitocondrial, activando a APAF-1 (factor activador de proteasas de apoptosis) que junto con el ATP forma un complejo citocromo C + APAF-1 + ATP, dicho complejo estimula a las caspasa 9 y 10.⁽²⁴⁻²⁹⁾

Por lo tanto se produce una secuencia de activaciones de caspasas llevando a apoptosis mediante proteólisis de distintas moléculas, se activa IL-1 β , IL-16 e IL-18. El FNT al con menos 2 isoformas (FNT-55 y FNT-75), activan las vías celulares diferenciales explicando por que algunas pacientes presentan RPM sin trabajo de parto prematuro y otras, trabajo de parto prematuro sin RPM.⁽²⁵⁻²⁹⁾ También existen receptores que cuando se unen con FNT inhiben la vía de apoptosis dichos receptores TRAIL R3-R4 y receptor osteoprotegerina quienes actúan como mecanismo regulador de la señal de muerte celular⁽³⁰⁾

Se dice que existe una vía que se encuentra regulada por relaxina, la cual se produce en la decidua y placenta, donde en ausencia de infección, activa MMP-1, 3 y 9 estimulando al activador tisular del plasminógeno y plasmina^{31,34)}. La distensión de las membranas amnióticas produce elevación de IL-8 y del factor amplificador de células pre-B (PBEF), llevando a la activación de metaloproteinasas, facilitando la aparición de ruptura de membranas.^(35,36) Las Lesiones vasculares en la placenta que producen isquemia, hemorragia decidual, sobredistensión de la membrana, también se les relaciona como agentes causales de parto pretermino y ruptura de membranas. La isquemia placentaria materna favorece que se libere prostaglandinas y citosinas como de IL-6, IL-8 tanto en la microcirculación vellositaria y en las membranas fetales^(37,38)

Con respecto a los microorganismos que con mayor frecuencia se han aislado de la cavidad amniótica por medio del cultivo de líquido amniótico se han identificado : Mycoplasma omnis, Streptococcus grupo B, Streptococcus viridans, , y algunos otros como: Bacteroides fragilis, Bacteroides sp, E. Coli, Estafilococo aureus, Streptococo sp. Gardnerella vaginalis Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium species, ^(37,38) .

Entre el 30 y 50% de las pacientes identificados los resultados de cultivo tienen origen polimicrobiano. ⁽³⁸⁾

La infección por gérmenes como estreptococos del grupo B y entidades como la vaginosis bacteriana se han asociado a ruptura prematura de membranas en gestaciones pretermino teniendo como efecto proteolítico de las bacterias, existe efecto inflamatorio sobreexpresado en respuesta a la infección. ^(37,38)

Cualquiera de los factores antes descrito pueden estar implicados en su etiología o fisiopatología de la ruptura de membranas pero en muchos de los casos, puede ocurrir sin ningún factor de riesgo identificable. Por lo que la causa fundamental dela RPM es desconocida. ⁽⁴⁰⁾

En la actualidad existe una gran cantidad de información a cerca del manejo y tratamiento de esta identidad, debido a la gran controversia y divergencia a cerca de las opiniones para el tratamiento conservador inicial de estas pacientes por lo que es importante investigar las causas principales y agente etiológico común en esta patología.

A pesar de la gran cantidad de información en la literatura médica, existe una gran controversia y divergencia de opiniones en el manejo de estas pacientes, por lo que es indagar a cerca de las causas principales y etiología de la ruptura prematura de membranas ⁽⁴⁰⁾.

Diagnostico

La Ruptura prematura de Membranas se presenta como la salida líquido transparente por vía vagina. ⁽⁴⁰⁾

En algunas ocasiones la salida de liquido trasvaginal es escasa e intermitente. La observación directa de líquido por vagina es suficiente para hacer el diagnóstico de RPM. Se sugiere confirmar el diagnóstico en un tiempo corto, conocer el estado materno - fetal y realizar un plan terapeutico. ⁽⁴⁰⁾. Al no confirmarse el diagnóstico por observación directa se debe colocar un espéculo estéril para observar el liquido amniótico en fondo de saco posterior o su salida a través del orificio cervical externo, ya sea espontáneo o mediante maniobras de Valsalva o tarnier. ⁽⁴⁰⁾

Cuando el diagnóstico clínico no es evidente, se requiere utilizar exámenes Complementarios como Test de Cristalización con muestra de líquido amniótico obtenida del fondo de saco posterior, y observar en el microscopio buscando la imagen en “hoja de helecho” en la totalidad de la muestra obtenida. ⁽⁴⁰⁾. Una muestra contaminada con semen, sangre o flujo puede dar falsos negativos. Otro estudio utilizado es el Test de Nitrazina: en donde una tira reactiva se observa el pH de la muestra obtenida también del saco posterior. ⁽⁴⁰⁾

Test de Inmunocromatografía: algunos exámenes determinan la presencia de proteínas de la decidua (IGFBP-1, PAMG-1). ⁽⁴⁰⁾ Debido a su alto costo su utilización queda limitado a casos particulares y ante la imposibilidad para realizar el diagnóstico clínico y/o mediante los test de cristalización o Nitrazina antes descrito.

Ecografía Obstétrica: la observación ultrasonografica de líquido amniótico disminuido complementa el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas

Si el diagnóstico no se establece clínicamente o con apoyo de los exámenes mencionados previamente , el hallazgo de una reducción de líquido amniótico no es diagnóstico final , y requiere realizar diagnóstico diferencial con otras causas de Oligohidramnios. ⁽⁴⁰⁾

FACTORES DE RIESGO PARA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

- Nivel socioeconómico bajo
- Embarazo múltiple
- Peso materno bajo
- Malformaciones y tumores uterinos
- Antecedente de parto pretermino
- Conización previa
- Tabaquismo
-
- Metrorragia en segundo y tercer trimestre
- Embarazo con DIU
- Infecciones cervicovaginales y vaginosis
- Desconocido
- Polihidramnios

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CONSENSO FASGO XXXIII CORDOBA, 5 AL 7 DE SEPTIEMBRE DEL 2018

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El beneficio de la profilaxis antibiótica para estreptococo del grupo B es bien conocido. ⁽⁴⁰⁾ La profilaxis intraparto debe iniciar en toda paciente con cultivos positivo para estreptococo del grupo B durante el embarazo y/o ante cultivos desconocidos. Los tratamientos se incluyen:

- PENICILINA 5 MILLONES EN BOLO IV POSTERIORMENTE DE 2.5 MILLONES CADA 4 HORAS.
- AMPICILINA 2 GR EN BOLO IIV , POSTERIORMENTE DE 1 GR CADA 4 HORAS.
- ERITROMICINA 500 MG IV CADA 6 HORAS.
- CLINDAMICINA 900 MG IIV CADA 8 HORAS (ALERGIA)
- CEFAZOLINA 2 GR EN BOLO IIV , SEGUIDO DE 1 GR CADA 8 HORAS (ALERGIA)

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CONSENSO FASGO XXXIII CORDOBA, 5 AL 7 DE SEPTIEMBRE DEL 2018

- La terapia antibiótica combinada se recomienda en el tratamiento conservador de la RPM y su indicación es prevenir o tratar la infección ascendente hacia el útero, para prolongar así el embarazo para la disminución de la infección materna y del neonato⁴⁰

El tratamiento antibiótico profiláctico mejora el pronóstico del neonato reduciendo el riesgo de distress respiratorio, sepsis, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. .⁽⁴⁰⁾

Se recomienda el esquema:

-
- **Ampicilina 2 gr IV mas eritromicina 250 mg IV cada 6 horas durante 48 horas, seguido de amoxicilina 250 mg mas eritromicina 250 mg vía oral cada 8 horas durante 5 días.**
-
- **Clindamicina 600 mg IV mas gentamicina 4 mg/kg/día por 48 horas, posteriormente clindamicina 300 mg VO cada 6 horas mas gentamicina 2 mg/kg/día intramuscular cada 12 horas durante 5 días.**

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CONSENSO FASGO XXXIII CORDOBA, 5 AL
7 DE SEPTIEMBRE DEL 2018

La aplicación de corticoesteroides en gestaciones pretermino con RPM ha disminuido la incidencia de enterocolitis necrotizante, síndrome de distress respiratorio, Y hemorragia intraventricular y sin incremento del riesgo de infección tanto materno o fetal. Los esquemas de inductor de madurez pulmonar a base de betametasona 12 mg IM cada 24 horas por 2 dosis o dexametasona 6 mg IM cada 12 horas por 4 dosis. Se recomienda solo utilizar un esquema de madurez pulmonar y en casos necesarios, un máximo de 2 dosis. La utilización de tocólitos en el embarazo con RPM, es controvertido, algunas bibliografías muestran su utilidad en períodos cortos de tiempo (máximo 72 hrs) mientras se administran corticoesteroides en pacientes con manejo conservador. .⁽⁴⁰⁾

Los criterios para el manejo conservador son los siguientes :

- Clínica y bioquímicamente sin datos de infección, Ausencia de trabajo de parto, perfil biofísico mayor o igual a 8 puntos, Pool mayor de líquido amniótico con mas de 2 cm, (40)
- Feto sin malformaciones fetales congénitas o malformaciones incompatibles con la vida, consentimiento informado completo.
- Ausencia de enfermedades maternas en manejo con esteroides . (40)

El tratamiento conservador tiene la finalidad de prolongar el embarazo sin aumentar el riesgo de infección en la madre o el feto , con el fin de la disminución de la morbimortalidad neonatal.

El tratamiento incluye métodos de vigilancia materna y fetal para lograr identificar una infección intraamniótica o inminente infección neonatal a través de métodos invasivos como biometría hemática, VSG , EGO , cultivos cervico vaginales y amniocentesis y no invasivos tales como doppler de arteria umbilical y perfil biofísico. (40)

La calificación del perfil biofísico igual o menor a 6 es un adecuado predictor de infección fetal en este tipo de pacientes. los datos fetales iniciales que se presentan son ,ausencia de reactividad en la prueba sin stress y ,ausencia de movimientos respiratorios y por ultimo la ausencia de movimientos corporales y tono son signos tardíos de infección. Las pacientes con pool mayor de líquido amniótico con menos de 1 cm presentan menor período de latencia, mayor riesgo y presencia de sepsis neonatal e infección intraamniotica; se asocia. (40)

Todas las pacientes con manejo conservador de acuerdo a la edad gestacional deben ser hospitalizadas para poder realizar

- Vigilancia de la frecuencia cardiaca y temperatura corporal
- Cuantificación diaria de formula blanca con diferencial
- Examen general de orina
- Toma de cultivos de liquido amniótico con antibiograma y cultivo de secreciones vaginales
- Se debe disminuir la cantidad o número de veces de tacto vaginal sobre todo cuando no hay trabajo de parto cuando no hay trabajo de parto ,

- La aplicación de esquema de madurez pulmonar fetal, a base de corticoesteroides ya descritos
- Documentar madurez pulmonar fetal. ⁽⁴²⁾
- Perfil biofísico diario.

La realización de amniocentesis se lleva a cabo en algunas gestaciones con indicaciones específicas para valorar el estado microbiológico del líquido amniótico y así identificar la madurez pulmonar del feto.

El cultivo de líquido amniótico continúa siendo el estándar de oro para diagnosticar infección; teniendo como desventaja el tiempo para la obtención del resultado y no siempre se tiene éxito para obtener la cantidad suficiente para su evaluación,, por lo que se ha complementado con pruebas rápidas y sensibles para la detección de invasión microbiana: interleucina 6 (>7.9 ng/ml), leucocitos (>30 leucocitos /ml), glucosa (<10 mg/dl) y tinción de gram positivo. ⁽⁴⁰⁾

4.- Planteamiento del problema

En el estado de Puebla, el hospital de la mujer es un centro de referencia de las múltiples unidades de salud a nivel estatal, además de atender a toda la población no derecho habiente cuenta con el servicio de neonatología, esta unidad al manejar complicaciones obstétricas de alto impacto, recibe y maneja embarazos preterminos que apenas alcanzan la viabilidad y de manera conjunta con neonatología otorga tratamientos y resolución de problemas en prematuros.

La ruptura de membranas en embarazos pretérminos continua siendo un problema de salud sobre todo en servicio de urgencias, donde en la actualidad, en muchas unidades de salud , únicamente se realizan cristalográfias cuando existe duda para el diagnóstico del mismo, sin embargo actualmente debido a la higiene personal de cada paciente, la falta de control prenatal adecuado , e incluso el tipo de práctica sexual que realiza asociado a los factores de riesgo e individualizados en cada paciente que incrementan la posibilidad de que esta entidad aparezca, por lo que es de suma importancia conocer el agente etiológico frecuente implicado en esta patología, y así poder tener un panorama amplio para su prevención, manejo y tratamiento óptimo.

La presencia de ruptura membranas pretermino representa una afección en la vida del neonato debido a la prematurez y riesgo de sepsis, y para la madre por riesgo de infección intraamniotica, sepsis materna y desprendimiento de placenta, debería ser importante realizar el cultivo de líquido amniótico para reconocer los microorganismos más frecuentes implicados en esta patología, para así, abrir panorama acerca de la frecuencia del Germen causal común en nuestro medio y el grado de resistencia antimicrobiana.

En la actualidad es indispensable, el uso adecuado y no indiscriminado de los antibióticos ya establecidos en el manejo de la ruptura prematura de membranas sobre todo en embarazos pretérmino donde se prolonga el embarazo a fin de aplicar esquemas de inductor de madurez pulmonar o neuroprotección fetal para tener un mejor desenlace de la gestación y evitar en la mayoría de los casos infección materna o fetal grave, y es por eso la importancia

del uso y tiempo correcto de los esquemas establecidos en la ruptura prematura de membranas y la identificación del agente causal que provoca esta patología, un gran porcentaje de embarazadas no se realiza tamizajes de urocultivo exudado vaginal o búsqueda intencionada de patógenos en las IVUs, vaginitis, vaginosis de repetición durante la gestación.

Por lo que dicho estudio busca cultivar el líquido amniótico de pacientes con presencia de ruptura de membranas en embarazos pretérmino, ya que es uno de los principales problemas de salud pública debido a la prematurez y el riesgo elevado de infección neonatal y materna ya que las membranas ovulares cumplen diferentes funciones y son de vital importancia y necesaria su presencia para llegar a término. Obteniendo muestras de líquido amniótico desde el primer contacto en el servicio de urgencias y tococirugia.

¿CUALES SON LOS AGENTES ETIOLOGICOS MAS FRECUENTES EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN EMBARAZOS PRETERMINOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA?

5.- OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Identificar al agente etiológico más frecuente en la ruptura prematura de membranas en embarazo pretermino a través del cultivo de líquido amniótico con antibiograma

5.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar a las pacientes con ruptura prematura de membranas.
2. Conocer el Germen o agente causal más frecuente en Ruptura prematura de membranas en gestantes que cursen con embarazo menor de 37 semanas de gestación
3. Identificar la edad gestacional en la cual se presentó la ruptura prematura de membranas
4. Describir la resistencia a los antibióticos en estas pacientes.

6.- MATERIAL Y METODOS

La presente investigación se lleva a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla, recopilando muestras e información del periodo comprendido de septiembre del 2021 a marzo del 2022. Es un estudio descriptivo, transversal, prospectivo y prolectivo. Se realiza toma del cultivo de líquido amniótico proveniente de cérvix a través de especulocopia con técnica estéril en el servicio de urgencias, Previo a informe del protocolo y firma de consentimiento informado e ingreso hospitalario, se explica el procedimiento para la toma de muestra a la paciente y se procede a la toma de esta. Con uso de guantes estériles se coloca espejo vaginal y se localiza cérvix, se realiza maniobra de valsalva por la paciente y se obtiene líquido amniótico a través de jeringa estéril aproximadamente 5-10 mililitros los cuales son transportados a laboratorio clínico para realizar cultivo básico de líquido amniótico.

La unidad de población estuvo conformada por mujeres con edad gestacional mayor de 24 semanas y menor de 36.6 con ruptura prematura de membranas sin manejo antibiótico previo.

Los criterios de inclusión fueron mujeres con embarazo único, sin malformaciones. Edad gestacional entre 24 a 36.6 SDG sin manejo medico previo (antibioticoterapia profiláctica o terapéutica).

Los criterios de exclusión fueron paciente con embarazo mayor de 37 semanas de gestación, y menor de 24 semanas de gestación, Embarazo gemelar , alto orden fetal o con alteraciones cromosómicas que contraindiquen continuar con la gestación. Antecedente de tratamiento antibiótico previo y ruptura de membranas secundario a trauma abdominal.

Se eliminaron paciente con urgencia quirúrgica que amerite resolución inmediata de embarazo y desprendimiento de placenta normoinsera, infección intraamniotica o paciente que no acepte estudio de líquido amniótico.

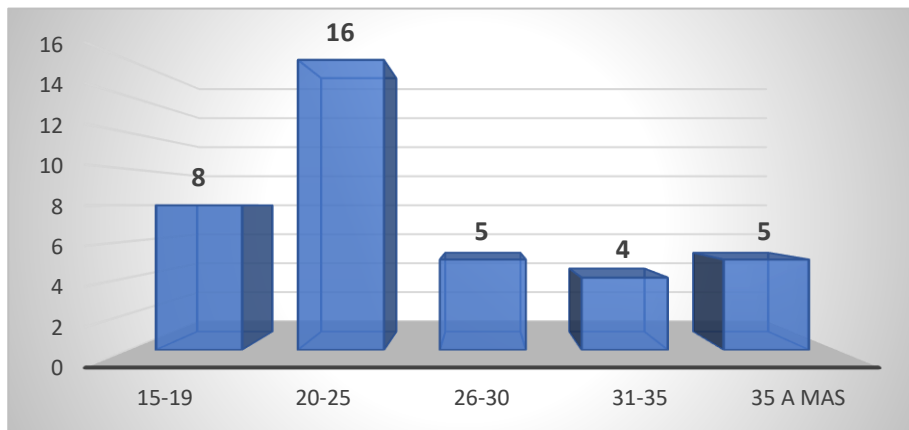
Una vez obtenido los resultados de cultivo con antibiograma se procederá a vaciar los datos en el programa SPSS versión 25 para ser analizados a través de frecuencias porcentajes, media desviación estándar

7.- RESULTADOS

Se llevó a cabo el estudio de investigación “cultivo de líquido amniótico con antibiograma para identificación del agente causal en ruptura prematura de membranas”. En el HMP de septiembre del 2021 a marzo 2022. Teniendo un total de 52 pacientes donde 40 lograron cumplir con los criterios de inclusión y 12 fueron eliminados.

Encontrando los siguientes resultados: la media para la edad fue 26.16 años con una desviación estándar de 6.9, la media para el número de gestas de 2.8 +/- 1.2, con rango mínimo de 1 y un máximo de 7; para la edad gestacional 32.3+/-3.60, con un mínimo de 24.6 y un máximo de 36.6SDG

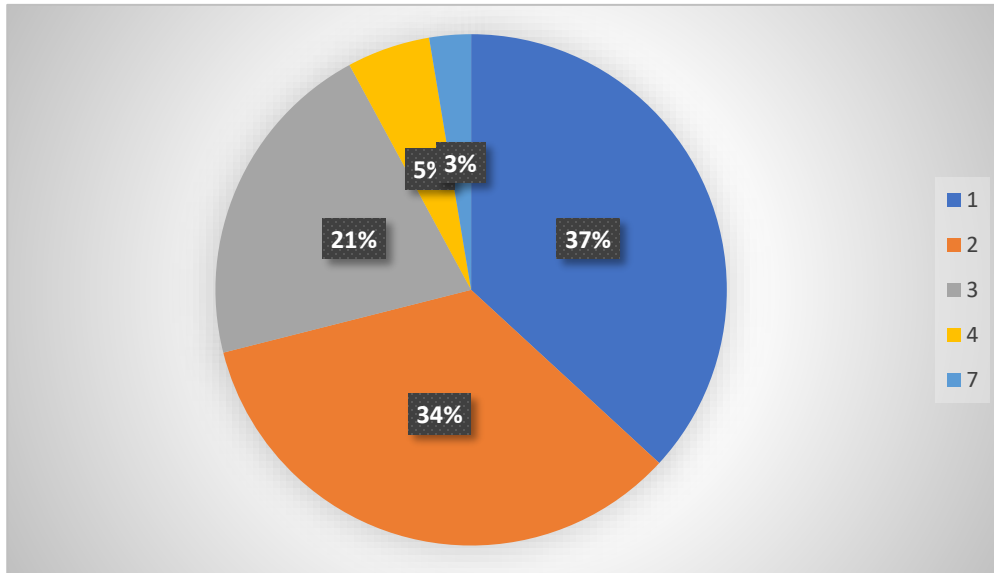
1: distribución por edad



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En la siguiente gráfica observamos que el 42.1 % corresponde al rango de 20 a 25 años, seguida de 21.1 % en el rango de 15 a 19 años.

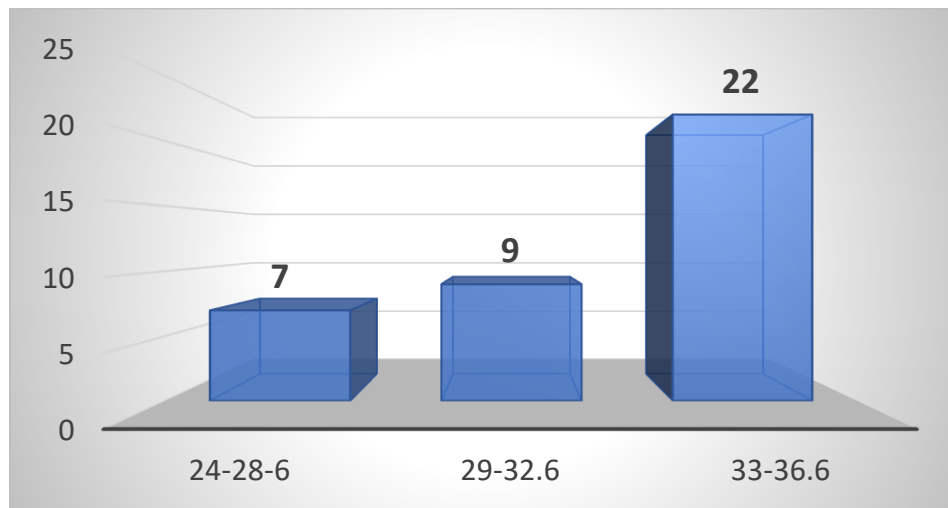
Grafica 2: número de gestas



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En relación al número de gestas, se observa que el 37 % de las pacientes con rupturas prematuras de membranas en embarazo pre término se presenta principalmente en pacientes primigestas, y el 34 % en pacientes secundigestas.

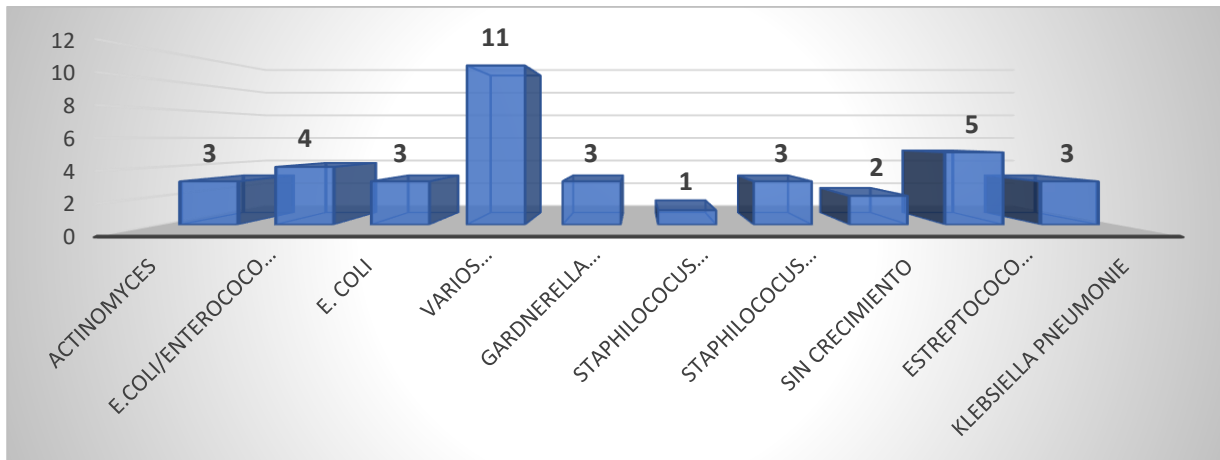
Grafica 3: edad gestacional



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En la siguiente gráfica se encuentra la distribución de edad gestacional observando que el 57.9% de dichas pacientes correspondió a la semana 33 a 36.6.

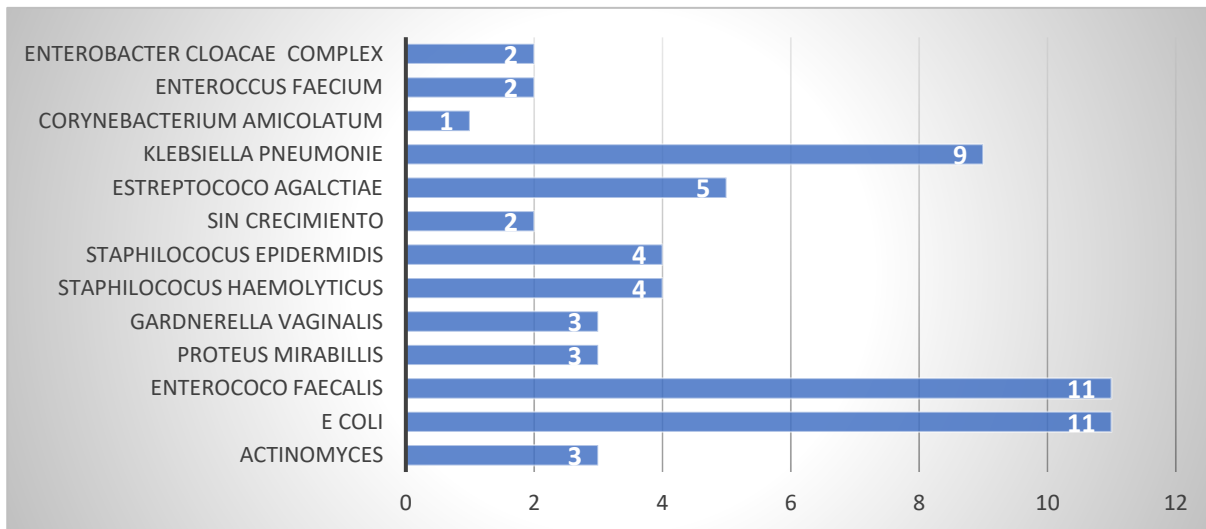
GRAFICA 4: resultados del cultivo



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En la gráfica 4 se observan los principales agentes involucrados como agentes identificados en la ruptura prematura de membranas, Siendo el 28.9 % ocasionada por varios microorganismos.

GRAFICA 5: PRINCIPALES AGENTES CAUSALES



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En la siguiente gráfica, se obtuvieron los resultados de las pruebas de cultivo, correspondiendo el 18.3 % de los gérmenes involucrados a E. coli y de igual manera para enterococcus faecalis, seguido del 15 % klebsiella Pneumoniae.

Tabla 1: resultados de antibiograma

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	PENICILINA	4	10.5
	CLINDAMICINA	4	10.5
	TAZOBACTAN	1	2.6
	2 ANTIBIOTICOS	17	44.7
	TRES ANTIBIOTICOS	3	7.9
	DE 4 A 5 ANTIBIOTICOS	4	10.5
	SIN RESISTENCIA	3	7.9
	CEFOXITINA	1	2.6
	TIGECICLINA	1	2.6
	Total	38	100.0

Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer Puebla

En la siguiente tabla se encontró los diferentes antibióticos a los cuales las bacterias reportadas en el cultivo de líquido amniótico eran resistentes, en su mayor proporción, un 44.7% eran resistentes a dos antibióticos distintos, dentro de los cuales se encuentran los macrolidos del tipo eritromicina, otros como ciprofloxacina y levofloxacino o cefotaxima.

8.- DISCUSION

Este estudio se realizó en el periodo de tiempo comprendido septiembre del 2021 a marzo 2022 en el hospital de la mujer Puebla, siendo estudiadas 50 pacientes quienes acudieron al servicio de urgencias de dicho hospital por salida de líquido transvaginal abundante, corroborándose la salida del mismo a través de especuloscopia, de los cuales 12 se eliminaron al no cumplir con los criterios de inclusión o presentación urgencia quirúrgica que ameritaba la resolución inmediata de la gestación.

En nuestro estudio la edad media de las pacientes en quienes se presentó la ruptura de membranas durante su gestación fue del 26.16 años, y el 34% se dio en pacientes primigestas, sobre todo a la edad gestacional de 33 a 33.6 semanas de gestación siendo este el 57.9 % de las pacientes estudiadas.

De Acuerdo a la revista Cubana de ginecología y obstetricia publicada en el 2003 , reportó la frecuencia de los factores de riesgo asociados a la ruptura prematura de membranas con respecto a la paridad, se presenta en un 22 % en primigestas y un 77% a multigestas, así como la edad más común en un 95 % se da en pacientes mayores de 18 años, sin embargo en nuestro estudio, se encuentra que el mayor porcentaje de las pacientes con Ruptura prematura de membranas se encuentra en primigestas con un 37% apenas por encima de pacientes secundigestas, difiriendo del mayor porcentaje encontrado en multíparas de acuerdo a dicha revisión, concluyendo también que el mayor porcentaje de nuestras pacientes son pacientes mayores de 18 años correspondiendo al 94% de nuestra población estudiada. El riesgo para la recurrencia en estas pacientes puede llegar a ser del 16 a 32% (ACOG 2007).

La ruptura Prematura de Membranas en la población general se presenta en embarazos de término hasta un 8%, a embarazos Pretérmino el 3%, y en las gestaciones previos a la viabilidad con un porcentaje menor de 1. ⁽⁴⁰⁾

En cuanto a la edad gestacional se encuentra que el mayor porcentaje se encuentra en la clasificación cercana al término correspondiendo al 57% del total de pacientes cultivadas, coincidiendo con la bibliografía encontrada, donde se reporta que la mayor incidencia de RPM se identifica mientras mayor sea la edad gestacional acercándose a término.

En la actualidad, el cultivo de líquido amniótico se considera como el mejor predictor de infección intraamniótica, en la literatura médica, se reporta un porcentaje por arriba del 40 por ciento siendo polimicrobiano, los microorganismos que se han logrado identificar frecuentemente aislados de la cavidad amniótica por medio de este estudio se identifican: *Ureaplasma urealyticum*, , *Streptococcus* grupo B, *Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* sp, , *E. Coli*, *Estafilococo aureus*, *Streptococo* sp, *Fusobacterium species* , *Mycoplasma omnis*, ⁽⁴⁰⁾

En el presente estudio los resultados obtenidos fueron el 18.3 % corresponde a *E. coli*, y el mismo porcentaje para *enterococcus fecalis*, siendo estos agentes los principales microorganismos identificados en el la aparición de ruptura prematura de membranas pretermino , Asi mismo se identifica el 15% de los resultados de cultivo de líquido amniótico al germen *klepsiella pneumoniae* bacteria gram negativa, encapsulada, no móvil, anaerobio facultativo, encontrada en la microbiota de la cavidad oral, la piel y tracto digestivo, es miembro importante del género de la enterobacteria, reportada en la bibliografía nacional e internacional, sin embargo, como hallazgo un aumento importante de este último microorganismo en la población, implicado en el desarrollo de la RPM , infección materna - neonatal.

Las recomendaciones por las diferentes confederaciones y consensos es unánime respecto a los beneficios de la Antibioticoterapia Profiláctica en la Ruptura de Membranas Pretérmino por lo que se debe indicar e iniciar desde que se confirma el diagnóstico, ⁽⁴⁰⁾ no existiendo un consenso de un esquema en particular sin embargo, dentro de los antibióticos representativos e indicados en la profilaxis de ruptura de membranas con el fin de evitar infección materna y neonatal se destaca, la ampicilina, azitromicina o eritromicina en fases iniciales y profilaxis intraparto para *Streptococo* del grupo B utilizando amoxicilina y/o penicilina, y otros esquemas alternativos entre lincosalimas del tipo clindamicina y aminoglucosidos como amikacina . en nuestro estudio llama la atención los resultados de antibiograma donde el 44.7% de los patógenos identificados, eran resistente a dos o más antibióticos entre los que se destacan los aminoglucosidos (Amikacina, levofloxacino y ciprofloxacino) y eritromicina la cual pertenece al grupo de macrolidos, y el 10.5% correspondiendo al penicilina y ampicilina , además de clindamicina, los cuales dichos antibióticos utilizados en este padecimiento de acuerdo a la GPC, se comprueba el inicio de la resistencia antimicrobiana, complicando con sepsis materna , infección intraamniótica

y sepsis neonatal lo cual produce un desenlace desfavorable para el binomio. Además el cultivo de líquido amniótico es de suma importancia en embarazos preterminos que apenas alcanzan la viabilidad para otorgar tratamiento dirigido contra los microorganismos responsables de la entidad y la aplicación de esquemas de madurador pulmonar.

En la actualidad, los factores de riesgos implicados en este padecimiento, se correlacionan con los resultados obtenidos, entre los cuales podrían destacarse la mala higiene personal y de aseo genital , la práctica sexual anal y vaginal en conjunto durante el embarazo, la falta de experiencia durante la primera gestación y el mal apego al control prenatal y no identificación de infecciones asociadas del tracto genital durante la gestación.

9.- CONCLUSIONES

El Cultivo de líquido amniótico sigue siendo el estudio de elección para la identificación del germen o gérmenes causales de la ruptura prematura de membranas debido a su bajo costo y la facilidad en la toma de muestra, así como accesibilidad para su realización en nuestra institución, ya que no se cuenta con técnicas de biología molecular en el HMP.

Los datos de incidencia de E. coli y enterococcus faecalis son consistentes con lo publicado en la bibliografía nacional e internacional.

Klebsiella pneumoniae reportado en 15% de nuestro estudio es uno de los microorganismos frecuentes que ha tomado importancia por las repercusiones sobre el neonato.

La resistencia a antibióticos sigue siendo uno de los principales retos para el manejo antimicrobiano de estas patologías.

El antibiograma obtenido de los diferentes resultados en este estudio, revela que el 44.7 % de los microorganismos son resistentes a por lo menos 2 antibióticos diferentes, de los cuales se destacan fármacos pertenecientes a los macrólidos, aminoglucosidos y betalactámicos, recomendados por la bibliografía mexicana y extranjera para el manejo de la RPM. En toda paciente quien presente RPM pretermino, se debe investigar prácticas sexuales de riesgo, higiene personal inadecuada,

Durante el control prenatal en todas las pacientes se debe realizar urocultivo y exudado vaginal para identificar de manera oportuna infecciones del tracto genitourinario y otorgar tratamiento dirigido.

10- Bibliografía.

- 1.- Diagnóstico y tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretermino. Guía de evidencias y recomendaciones, Guía de práctica clínica, México, CENETEC 2018
- 2.- JOSE FERNANDO ROMERO ARAUZ, GUADALUPE ALVAREZ JIMENEZ, COMEGO, 2010, MANEJO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO PAG 175-194
- 3.- Basilio, JA, Méndez, A., Fernando, J., Arauz, R., & Álvarez Jiménez, G. (s/f). *11. Ruptura prematura de membranas pretérmino. Guía de practica clínica*
- 4.- Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Ruptura Prematura de Membranas, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009
- 5.- . Al Riyami, N. et al. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and fetal maternal outcomes. *Oman Med J* 2013;28(2):108-11.
- 6.- Las Heras J, Dabancens A, Serón Ferré M. Placenta y anexos embrionarios. En: Pérez-Sánchez A, Donoso Siña E, (eds). *Obstetricia* 3ª ed. Cap 6. Editorial Mediterráneo, 1998; 118-36
- 7.- Z., RR, B., FC, S., MS, T., JA y H., AL (2004). *FISIOPATOLOGIA DE LA ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES EN EMBARAZOS DE PRETÉRMINO*
- 8.- Parry S, Strawss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 663-671.
9. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 375-86.
- 10.- Ovalle A, Martínez MA, Poblete IP, Fuentes A, Villablanca E, Gómez R, Giglio S. Microbiología aislada en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con morbilidad infecciosa materna, neonatal e intervalo rotura de membranas parto. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1995; 60(4): 252-62.
- 11.- Gómez R, Romero R. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious disease. Clin North Am* 1997; 11(1): 135-76.
- 12.- Gervasi MT, Chairvorapongsa T, Naccasha N, Pacora P, Bermans S, Maymon E, Kim JC, Kim YM, Yoshimatsu J, Espinoza J, Romero R. Maternal Intravascular inflammation in

preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(3): 171-175.

13 Athayde N, Romero R, Maymon E, Gómez R, Pacora P, Yoon B, Edwin S. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 135-41.

14.- Keelan JA, Yang J, Romero R, Chaiworapongsa T, Marvin KM, Sato TA,

15. Jacobsson BO, Holst RM, Wennerholm UB, Andersson B, Lilja H, Hagberg H. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: Relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1161-67.

16.- Mc Laren J, Taylos DJ, Bell SC. Prostaglandin E2dependent production of latent matrix metalloproteinase-9 in cultures of human fetal membranes. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(11): 1033-40.

17.- Vadillo-Ortega F, Hernández A, Gonzalez-Avila G, Bermejo L, Iwata K, Strauss JF. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1371-76.

18.- Woods JR. Pathobiology: Oxidant stress, angiogenesis and neoplasia. *Reactive Oxygen Species and Preterm Premature Rupture of Membranes. A Review Placenta. Trophoblast Research, (Suppl 22A)* 2001; 15: 538-44.

19.- . Buhimschi JA, Kramer WB, Buhimschi CS, Thompson LP, Weiner CP. Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 458-64.

20. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gómez R. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 94-99.

21.- . Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Yoon BH. Matrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1545-1553.

22.- Fortunato SJ, Menon R. IL-1 β is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. *Placenta* 2003; 24: 22-28. 30

- 23.- . Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Support for an infection-induced apoptotic pathway in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1392-98.
- 24..Fortunato SJ, Menon R. Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1399-1406.
25. Srinivasa M. Molecular ordering of the FAS-apoptotic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14486491.
- 26.- Chang HY, Yang X. Proteasas for cell suicide: Funtions and regulation of caspases. *Microbial and Molecular Biology Reviews* 2000; 64(4): 821-46.
- 27 Stennicke HR, Salvesen GS. Caspases-controlling intracellular signals by protease zymogen activation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000: 299-306.
28. Núñez G, Benedict MA, Hu Y, Ynohara N. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* 1998; 17: 3237-45.
- 29 Pan G, O'Rourke K, Dixit VM. Caspase-9 Bcl-xl and Apaf-1 form a ternary complex. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273(10): 5841-45.
- 30.- Lonergan M, Aponso D, Marvin KW, Helliwel RJA, Sato TA, Mitchell MD, Chaiwaropongsa T, Romero R, Keelan JA. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (trail), trail receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3835-44.
- 31.- . Millar L.K, Boesche MH, Yamamoto H, Killen J, DeBuque L, Chen R, Bryan-Greenwood G. A relaxinmediated pathway to preterm premature rupture of the fetal membranes that is independent of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 126-34.
32. Qin X, Garibay-Tupas J, Chua PK, Cachola L, Bryant-Geenwood G. An autocrine/paracrine role of human decidual relaxin. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue Plasminogen activator. *Biology of Reproduction* 1997; 56(4): 80011.
- Mitchell M. Epithelial cellderived neutrophil-activating peptide-78 is present in fetal membranes and amniotic fluid at increased concentrations with intra-amniotic infection and preterm delivery. *Biol of Reproduc* 2004; 70: 253-59.
- 33.- Bogic LV, Yamamoto SY, Millar L. Bryant-Greenwood GD. Developmental regulation of the human relaxin genes in the deciduas and placenta: Overexpression in the preterm premature of the fetal membranes. *Biology of Reproduction* 1997;57: 908-20.

- 34.- Shuangping Zhao O, Sherwood D. Induction of labor with RU 486 in relaxin-deficient rats: Antepartum administration of relaxin facilitates delivery and increases pup survival. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 229-38.
- 35.- Bryant-Greenwood GD, Millar LK. Human fetal membranes: Their preterm premature rupture. *Biology of Reproduction* 2000; 63: 1575-79.
- 36.- . Ognjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. The effects of pre-b-cell colony enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 1187-95.
- 37.- . Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1445-51.
- 38.- Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Krans FT. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 585-91.
39. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(1): 11-17.
- 40.- ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CONSENSO FASGO XXXIII CORDOBA, 5 AL 7 DE SEPTIEMBRE DEL 2018
- 41.- *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004; 69(3): 249-255)

11.- ANEXOS

DEFINICIONES OPERACIONALES Y CONCEPTUALES DE VARIABLES. DEFINICIÓN DE

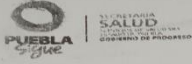
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	TIPO DE MEDICION	INSTRUMENTO DE MEDICION
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Intervalos 15-19 20-25 26-30 31-35 Más de 35	Cuantitativa Ordinal	Años	INE, CURP Acta de nacimiento
AGO	Recopilación de información sobre la salud reproductiva de una mujer	Numero de gestas	Cuantitativa nominal	Numero	Expediente clínico
ANTIBIOGRAMA	Es una prueba microbiológica que se realiza para determinar la susceptibilidad de una bacteria a un grupo de antibióticos	Negativo Positivo	Cualitativa nominal	Negativo positivo	Expediente clínico
EDAD GESTACIONAL	Se define de manera imprecisa como el numero de semanas entre el primer día del último periodo menstrual normal de la madre hasta o el día del parto.	24-28.6 sdg 29-32.6 sdg 33-36.6 sdg	Cuantitativa Ordinal	Usg Obstétrico Fecha de Última regla	Expediente clínico
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	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	Remota al termino, lejana al termino cercana a termino	Cualitativa nominal	Cristalografía Cultivo de líquido amniótico	Expediente clínico
CULTIVO	Es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como lo son bacterias en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	CULTIVO BASICO	cualitativo	Resultados	EXPEDIENTE Clínico

LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

FORMATOS DE CAPTURA DE DATOS

T4		R: AMPICILINA , CLINDAMICINA																				
1																						
2																						
3																						
4	1	PARRISIP	ANTYB	ANALISIS	0	12.10.21	RECRCACIO	3	0	0	1	30	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM TAMBIEN	TRECECINCI	COMBINADO	0	AMPICILINA , CLINDAMICI	4	0	142803
5	2	BIMARR	CACIINT	PHYCICIA	0	12.10.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / TAPP / BPM TAMBIEN	TRECECINCI	SIN COMBINADO	0	apgle	2	0	142803
6	3	PER	IBARR	MORINI	0	12.10.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	1	0	AMORFOS DE 25.0 BEC TAMBIEN	TRECECINCI	0 COIL.	2	CIPROFLOXACILON, IBROFLOXACILON AMPLICACION COMBINADO	6	0	142446
7	4	ADIAN	BARCOSA	ADIAN/ADIAN	0	08.08.21	RECRCACIO	2	0	0	0	37	1	0	AMORFOS DE 27.3 BEC BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	COMBINADO	0	0. AMPYRAMICILON AMPICILINA	0	0	142747
8	5	BARCOS	MORNI	MORINI	0	10.10.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	SIN COMBINADO	0	apgle	2	0	142817
9	6	TAPP	COPIA	ANALISIS	0	21.10.21	RECRCACIO	3	1	0	0	37	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	0	0	0	0	0	142843
10	7	IBARR	BARCOSA	IBARR	0	11.10.21	RECRCACIO	3	1	0	0	33	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	COMBINADO	0	0	0	0	142438
11	8	ANTYB	ZIMARR	NICOLA/ANALISIS	0	04.10.21	RECRCACIO	3	1	0	0	30	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM COMBINADO TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	AMPYRAMICILON COMBINADO, AMPICILINA, AMPLICACION AMPICILINA	6	0	142866
12	9	BARCOSA	CANTAR	IBARR/NICOLA	0	17.11.21	RECRCACIO	1	0	0	0	31	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	IBROFLOXACILON, CIPROFLOXACILON	4	0	142486
13	10	MORNI	ANTYB	PERIN	0	14.11.21	RECRCACIO	1	0	0	0	30	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	Apigleson Bilevelo combinado combinado	4	Bilevelo, Bilevelo, sulfonamida	0	0	142801
14	11	IBARR	COPIA	ANALISIS	0	24.11.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	3	0	AMORFOS DE 25.0 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	RECRCACIO	AMPYRAMICILON COMBINADO	2	COMBINADO	4	0	142310
15	12	COPIA	ANALISIS	ANALISIS	0	26.11.21	RECRCACIO	1	0	0	0	30	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	AMPICILINA COMBINADO	4	0	142810
16	13	IBARR	ANTYB	IBARR	0	27.11.2021	RECRCACIO	1	0	0	0	31	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	Apigleson Bilevelo	2	CIPROFLOXACILON, IBROFLOXACILON COMBINADO, AMPICILINA, AMPICILINA	6	0	142810
17	14	ANALISIS	MORNI	IBARR	0	13.11.21	RECRCACIO	3	0	0	0	30	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	6	AMPICILINA COMBINADO	4	0	142810
18	15	IBARR	CANTAR	IBARR	0	08.08.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	AMPYRAMICILON, CLINDAMICINA	4	0	142810
19	16	IBARR	ADIAN	ANALISIS	0	08.08.21	RECRCACIO	1	0	0	0	34	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	0	0	0	0	0	142810
20	17	PERIN	CACIINT	MORNI/IBARR	0	4.11.21	RECRCACIO	2	0	0	0	34	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	0	142810
21	18	ANTYB	COPIA	ANALISIS	0	4.11.21	RECRCACIO	3	0	0	0	30	1	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	CIPROFLOXACILON, IBROFLOXACILON COMBINADO	4	0	142810
22	19	BIPARIP	CANTAR	MORNI	0	7.11.21	RECRCACIO	3	0	0	0	34	1	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	Apigleson Bilevelo	2	AMPICILINA AMPYRAMICILON	4	0	142810
23	20	COPIA	PHYCIA	ANALISIS	0	08.08.21	RECRCACIO	1	0	0	0	33	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	0	0	0	0	0	142810
24	21	CANTAR	IBARR	IBARR/ANALISIS	0	1.12.21	RECRCACIO	1	0	0	0	30	1	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAPP / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	AMPYRAMICILON COMBINADO	4	0	142810
25	22	ANALISIS	ANALISIS	ANALISIS	0	1.12.21	RECRCACIO	2	0	0	0	33	3	0	CI AMORFOS DE 31 BEC / BPM INCLUI TAMBIEN	TRECECINCI	0	0	0	0	0	142810

FORMATOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Autorización para fines de diagnóstico y/o tratamiento
consentimiento informado

Código: PMP-CND-AMEO-
04-FRS
No. Versión: 0
Página: 1 de 1

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER

LUGAR: _____ FECHA: _____

Con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-004SSA3-2012, Del expediente clínico.

El(La) que suscribe _____
en mi carácter de _____ manifiesto y autorizo que los médicos adscritos al servicio, realicen diagnóstico
pronóstico y tratamiento de mi padecimiento.
Diagnósticos presuncionales principales:

Tratamientos médico-quirúrgicos a los que será sometida la paciente:

Estoy informado de que la práctica de la medicina y cirugía implicaran riesgos, complicaciones, secuelas e incluso la posible defunción
que los resultados no se pueden asegurar.
Principales riesgos médicos y quirúrgicos:

Por consiguiente en pleno uso de mis facultades (capacitado) para comprender la explicación estoy enterado del presente documento
autorizo a los médicos del servicio de _____
y al equipo de salud del hospital a que realicen los procedimientos diagnóstico terapeu-
tado previamente; así como atención de las contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado.
Por lo anterior firmo al margen y al calce para constancia y efectos legales a que haya lugar.

Autorización de paciente y/o
representante (parentesco)

Domicilio y teléfono

(parentesco)

Domicilio y teléfono

(parentesco)

Domicilio y teléfono

(parentesco)

Domicilio y teléfono

Fecha de Autorización: 2014-08-08

Médico que obtuvo el consentimiento

Domicilio y teléfono