



**UNIVERSIDAD VERACRUZANA**  
**FACULTAD DE MEDICINA, XALAPA**

---

---

# ***TESIS***

*NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA EN SANGRE  
DE CORDON UMBILICAL DE NEONATOS A TERMINO TRAS  
LA RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

PRESENTA:

**José Arenas Benhumea**  
**Médico Pediatra**

ASESOR DE TESIS:

**Dr. Carlos Manuel Contreras**

Índice:

1) <i>Resumen.</i> -----	4
2) <i>Introducción.</i> -----	5
3) <i>Planteamiento del problema.</i> -----	15
4) <i>Justificación.</i> -----	16
5) <i>Objetivos.</i> -----	16
a) <i>General:</i> -----	16
b) <i>Específicos.</i> -----	16
6) <i>Hipótesis.</i> -----	17
7) <i>Sujetos, material y métodos.</i> -----	17
8) <b>DEFINICIÓN DE GRUPOS:</b> -----	23
9) <b>VARIABLES:</b> -----	24
10) <i>Análisis estadístico:</i> -----	25
11) <i>Resultados:</i> -----	27
12) <i>Discusión:</i> -----	37
13) <i>Conclusión del estudio:</i> -----	42
14) <i>Conclusiones particulares.</i> -----	42
15) <i>Anexos.</i> -----	44
a) <i>Anexo 1: Hoja de registro.</i> -----	44
b) <i>Anexo 2. Carta de aceptación para la toma de muestra de sangre de cordón umbilical, para participar en el estudio.</i> -----	45
c) <i>Anexo 3. Hoja de autorización de inclusión en el estudio de la determinación de PCR en sangre de cordón umbilical. Controles.</i> -----	45

c). Anexo 4. Valoración de Apgar. Para evaluación de la condición al nacimiento-	46
d) Anexo 5. Método de Capurro, para determinación de la edad gestacional.----	47
e) Anexo 6. Tablas de Colorado para evaluación del peso al nacer.-----	48
f) Anexo 7. Método de Silverman Andersen para evaluación de la función respiratoria. -----	49
<b>16) Bibliografía:-----</b>	<b>50</b>

## **Niveles de Proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical de neonatos a término tras la Ruptura prolongada de membranas.**

### **1) Resumen.**

La ruptura de membranas que precede por un tiempo largo al nacimiento puede producir un amplio espectro clínico que va desde no representar problemas para el binomio madre e hijo, hasta constituir un riesgo para la viabilidad del producto, dado que conlleva el riesgo de infección materna y corioamnionitis.<sup>1</sup> Puede presentarse independientemente de la edad gestacional, cuando en el recién nacido hay el antecedente de ruptura de membranas se considera que existe un riesgo alto de infección que amerita observación, estudios de laboratorio y en ocasiones hospitalización para la administración de medicamentos con el fin de evitar el desarrollo de un proceso séptico. La sepsis neonatal se asocia con la ruptura previa de membranas mayor a 32 horas en recién nacidos de 34 a 36 semanas de gestación.<sup>2</sup> Se ha sugerido que la determinación de niveles elevados de proteína C reactiva pueden ser un indicador útil para la detección de infección fetal en embarazos complicados con ruptura prolongada de membranas.<sup>3</sup> En el presente trabajo se determinaron los niveles de proteína C reactiva en el cordón umbilical de recién nacidos a término con ruptura de membranas, previa al nacimiento, mayor de 18 horas, comparándolos con los de recién nacidos de término cuya ruptura ocurrió antes de las 18 horas del nacimiento, tratando de establecer alguna diferencia que contribuya a identificar un marcador que nos permita detectar de manera temprana el riesgo de trauma neonatal. Los niveles de proteína C reactiva fueron mayores en los recién nacidos obtenidos de embarazos con ruptura de membrana mayor de 18 horas de evolución, aunque esta elevación no se encontró relacionada con una etiología infecciosa en el neonato, su elevación parece corresponder a una respuesta funcional del recién nacido al proceso de nacimiento.

## 2) *Introducción.*

Las membranas fetales están constituidas por dos capas delgadas: una capa interna de amnios y otra capa externa de corion que está directamente en aposición con el tejido de la decidua materna. Entre ambas capas existe tejido conectivo rico en colágeno que sirve en parte para cubrir el amnios. A las 26 semanas de gestación, el amnios está compuesto de una capa simple de células cuboides, el corion tiene de 4 a 6 capas de espesor. El primero tiene mayor fuerza tensil que el segundo, aunque ambas membranas juntas soportan mayor presión que en forma separada, la cantidad de fuerza física tolerada por ambas membranas disminuye conforme progresa el embarazo. Si las membranas son a su vez apoyadas por un cervix cerrado, se requiere mayor presión para romperlas que cuando hay una dilatación cervical de 3 a 4 centímetros. Conforme avanza la edad gestacional del embarazo disminuye la concentración de colágeno. Durante el trabajo de parto, las membranas responden a las contracciones uterinas en parte como una sustancia "elástica" que recupera su configuración original y en parte como una sustancia "viscosa" con deformación persistente y adelgazamiento después de la aplicación y remoción de una fuerza física. <sup>4</sup> Todos estos factores ayudan a mantener la integridad de las membranas durante el embarazo, pero facilitan su ruptura cuando el embarazo está a término

La función de las membranas corioamnióticas es servir como una barrera importante que separa el contenido estéril del útero del canal vaginal que suele presentar colonización bacteriana, se impide así el paso de las bacterias hacia el útero a través del cervix. En consecuencia, al perderse esta barrera se favorece la contaminación de la cavidad uterina con lo que se aumenta el riesgo de infección tanto para la madre como para el producto.

Se denomina ruptura de membranas, a la lesión parcial o completa de las membranas corioamnióticas. Se considera como prematura a la que ocurre antes de que el embarazo llegue a término, es decir antes de las 37 semanas de gestación, lo cual ocurre entre 4 y el 7% de todos los nacimientos. <sup>1, 7</sup> En otras acepciones se da esta denominación a la ruptura que se presenta antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad gestacional. <sup>5</sup> Así, se considera como ruptura prolongada de membranas a la que ocurre en el embarazo de término, antes de que se haya iniciado el trabajo de parto o a la que se presenta con 12 horas antes del nacimiento, aunque otros, consideran ruptura prolongada a

la que se presenta al menos 24 horas antes del parto.<sup>6</sup> Se observa una ocurrencia de entre el 8 y el 10% de todos los embarazos menores de 37 semanas,<sup>7,8</sup> se ha reportado que hasta en 7.8 % de las ocasiones ocurre con duración mayor de 18 horas.<sup>9</sup> Esta entidad, ocurre con mayor frecuencia en grupos de bajo nivel socioeconómico, con desnutrición, cuando existe incompetencia cervical, cirugía o laceración del cervix, abruptio placentae, el antecedente de ruptura de membranas en embarazos previos, embarazo múltiple, polihidramnios, coito, hemorragia preparto en la que se ocasiona daño a las membranas con formación de una cicatriz que fácilmente se rompe cuando es sometida a tracción por el crecimiento fetal o cuando se presenta alguna contracción uterina. Otro factor al que se ha asociado es al tabaquismo intenso por parte de la madre. Se ha reportado que antes de las 34 semanas de gestación las madres fumadoras presentaron 3 veces más ruptura que las no fumadoras.<sup>1,7</sup> La lesión a las membranas fetales puede ocurrir directamente como resultado de las proteasas y otras enzimas producidas por los microorganismos o indirectamente a través de la lesión de las membranas causada por las citoquinas producidas por la respuesta inmune materna o fetal.

La historia clínica por sí sola permite sospechar el diagnóstico de ruptura de membranas en el 90% de los casos. Se presenta el antecedente de la salida súbita y abundante de líquido por la vagina con escurrimiento posterior persistente. Algunas pacientes sólo reportan salida intermitente de líquido o en ocasiones sólo discreta humedad a nivel perineal. No se puede excluir el diagnóstico sin hacer la exploración de la paciente utilizando un espejo vaginal estéril, en donde se hace el hallazgo de líquido en el fondo de saco vaginal posterior. En caso de no encontrar líquido se puede rechazar la presentación fetal con presión fúndica (maniobra de Tarnier), lo que evidenciará la salida del líquido por el cervix. Su presencia se corrobora por la arborización del líquido vaginal al secarse sobre una laminilla, técnica conocida como cristalografía, que se debe a la propiedad del líquido amniótico para formar cristales cuando se seca, este fenómeno se debe a la interacción de las proteínas del líquido amniótico lo que confirma el diagnóstico en 85 a 98 % de los casos. Es un método simple de realizar, que no requiere equipo especial además de ser seguro y puede ser utilizado en el consultorio, en el área de consulta externa y en el área de vigilancia del trabajo de parto, además de que no se ve afectado por meconio, cambios en el pH vaginal ni con muestras que contengan sangre y líquido amniótico hasta en una relación

de 1:5. Otro método empleado para el diagnóstico se basa en la determinación de la acidez del líquido vaginal. El pH de la vagina normalmente es ácido y se vuelve neutro o alcalino cuando se contamina con el líquido amniótico debido a su alcalinidad (cerca a 7.15), en este caso para la medición del pH se utiliza papel de nitrazina que tiene una seguridad del 90 a 98% de los casos.<sup>10</sup> Otra técnica empleada es el detectar la presencia de escamas fetales al tefir una muestra de contenido vaginal con azul de Nilo. Aunque no es un método empleado frecuentemente para el diagnóstico de ruptura de membranas, se ha utilizado el ultrasonido que puede apoyar el diagnóstico, cuando reporta oligohidramnios.<sup>11,7</sup>

En casos de ruptura de membranas se ocasiona la pérdida del líquido amniótico que es parte fundamental para la nutrición, el crecimiento y desarrollo adecuado del niño. La presencia del líquido amniótico permite una libre movilidad del feto, que a la vez favorece el crecimiento y desarrollo normal del tejido muscular del producto. Otra de sus funciones es que al encontrarse ocupando el espacio aéreo de la traquea y del árbol bronquial permite los movimientos inspiratorios y espiratorios de los pulmones fetales con lo que favorece su desarrollo, lo que a su vez capacita a los músculos respiratorios para ejercer su función al nacimiento. También proporciona un medio protector contra traumatismos para el feto y permite que el cordón umbilical flote libremente con lo que se evitan compresiones o elongaciones que pudieran comprometer la viabilidad del producto.

La ausencia del líquido amniótico, ante la ruptura de membranas que protegen al producto, se ha asociado con un gran número de complicaciones cuyo riesgo varía con la edad gestacional.

Las complicaciones pueden afectar tanto a la madre como al feto e incluyen en la madre las siguientes: trabajo de parto prematuro, aumento en la indicación de operación cesárea, por desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal secundarias a la compresión del cordón umbilical e infecciones maternas.

En las madres la ruptura prolongada de membranas favorece el desarrollo de corioamnionitis con la consecuente infección intrauterina ascendente desde la vagina y el cervix. Esta complicación se diagnostica en el 0.5 a 1% de todos los embarazos, pero en el 3 al 25% de aquellos que cursan con ruptura de membranas, es una causa frecuente de muerte fetal y está asociada con una mortalidad perinatal hasta 4 veces mayor que la

población general. La mortalidad materna asociada con esta patología se incrementa de 5 a 10 veces.<sup>12</sup>

Mientras que las complicaciones que se pueden presentar en el producto incluyen: hipoxia o asfixia al nacimiento, en el 15 al 64% de los casos, ocasionando sufrimiento fetal agudo por prolapso o compresión del cordón umbilical, particularmente si el feto no se encuentra en presentación cefálica y deformaciones fetales relacionadas con la compresión del útero sobre el feto debido a la presencia de oligohidramnios, generalmente se manifiestan como deformidades de la cara y de las extremidades que son pasajeras y tienden a resolverse en el primer año de vida.

Otra malformación más importante por la ruptura de membranas es la hipoplasia pulmonar que acompaña a otras malformaciones integrando el síndrome de Potter también llamado agenesia renal. Comprende la agenesia de los riñones o riñones poliquisticos, malformaciones del sacro y del cóccix e hipoplasia pulmonar. Se presenta cuando existe ruptura de membranas temprana en el curso del embarazo, si ocurre antes de las 19 semanas de gestación la hipoplasia pulmonar se presenta hasta en el 50% de los casos. El porcentaje disminuye al 25% si la ruptura es después de las 22 semanas y llega a menos del 10% si ocurre después de las 26 semanas de gestación.<sup>13</sup>

El parto pretérmino causa la mayor parte de la mortalidad perinatal y aproximadamente la mitad de las secuelas neurológicas de la infancia, complica el 11% de todos los embarazos, un tercio de ellos se ocasionan por ruptura prematura de membranas, que provocan el nacimiento de productos inmaduros o prematuros cuya mortalidad y morbilidad es elevada en relación con las complicaciones propias de su prematurez, como el síndrome de dificultad respiratoria tipo I, la hemorragia intraventricular, y la enterocolitis necrosante, entre otras.<sup>14</sup>

Las complicaciones infecciosas pueden presentarse tanto en la madre como en el producto. En los recién nacidos a término la ruptura de membranas se encuentra asociada con sepsis neonatal en el 7 % de los casos, se acompaña de una mortalidad hasta del 2.5%, aunque en el 20 a 30% de los casos no hay evidencia clínica de la infección.<sup>15, 16</sup>

Los microorganismos pueden llegar a la cavidad amniótica y al feto a través de las siguientes vías: a) ascendiendo desde la vagina y el cervix, b) por diseminación hematogena



a través de la placenta (infección transplacentaria), c) por invasión retrógrada desde la cavidad peritoneal, pasando a través de las trompas de Falopio, y d) por introducción accidental al realizar procedimientos invasivos como la amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal o de las vellosidades coriónicas. La vía más frecuente es la vía ascendente.<sup>17</sup>

Se han propuesto cuatro estadios de severidad de la infección intrauterina adquirida por vía ascendente: en el estadio I existe un sobrecrecimiento de microorganismos en la vagina y el cervix, a lo que se denomina vaginosis, estos microorganismos pueden ser flora normal u organismos patógenos, en el estadio II, los microorganismos llegan a la cavidad intrauterina y colonizan la decidua. La reacción inflamatoria localizada ocasiona una deciduitis. En el estadio III, la infección puede invadir los vasos fetales (coriovasculitis) o extenderse al amnios (amnionitis) y así ocasionar una infección intraamniótica. En el estadio IV, las bacterias alcanzan rápidamente al feto llegando a su circulación lo que puede ocasionar manifestaciones de bacteremia y sepsis.<sup>18 19.</sup>

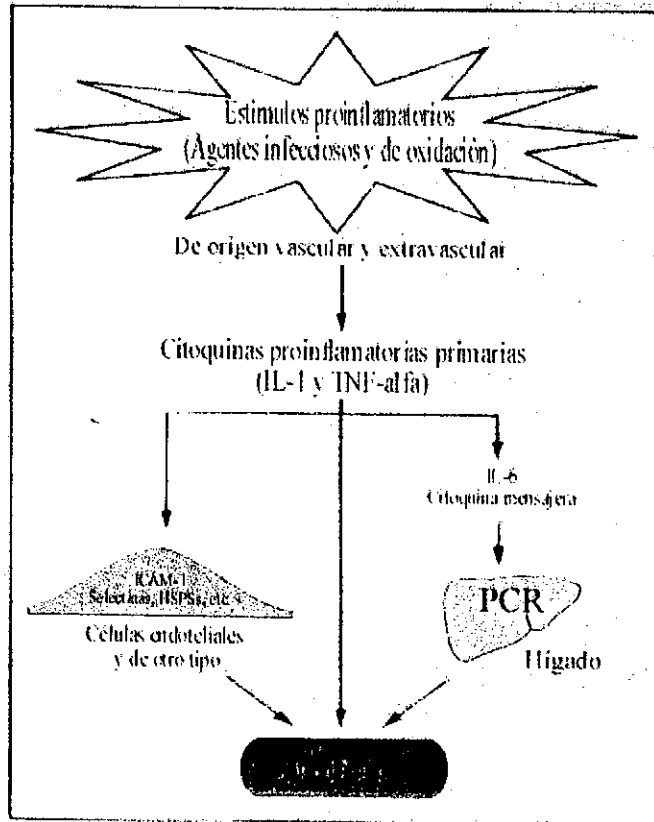
Se ha sugerido que la infección precede en muchas ocasiones al desarrollo de la ruptura de membranas, debido a que la presencia de bacterias en el tracto genital superior, lo que conduce a la activación de una compleja cascada de eventos biomoleculares que se caracterizan por la activación de la respuesta inmune del huésped. Entonces se producen y liberan numerosas citoquinas, quimoquinas, prostaglandinas, defensinas, metaloproteinasas y otras sustancias bioactivas que provocan reblandecimiento y acortamiento cervical, trabajo de parto prematuro y ruptura de membranas.<sup>20</sup> Una vez en la cavidad amniótica las bacterias pueden pasar a la circulación materna ocasionando corioamnionitis que puede desencadenar una septicemia, con mayor morbilidad y riesgo de muerte; las bacterias pueden también afectar al feto, ocasionándole otitis, conjuntivitis y onfalitis, es decir, infecciones localizadas por el contacto con el líquido amniótico infectado. Si se presentara la aspiración del líquido amniótico infectado se lleva el riesgo de que se desarrolle neumonía o infección de las vías urinarias. Si de estos sitios la infección alcanza la circulación fetal resulta en el desarrollo de bacteremia y sepsis que son manifestaciones potencialmente peligrosas e incluso mortales.<sup>21</sup> Cuando la ruptura de membranas se asocia a corioamnionitis la incidencia de bacteremia en neonatos sanos de término es del 8.2%, mientras que la infección neonatal se presenta del 5 al 21.9%<sup>22</sup> y la tasa total de mortalidad en neonatos con sepsis varía entre el 25 y el 90%.<sup>23</sup>

La infección bacteriana ocasiona la producción de sustancias proinflamatorias que pueden desencadenar el Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal, en respuesta a la inflamación intrauterina se elevan los niveles de interleucina 6 lo que provoca daño a la microcirculación pulmonar en el feto, además de afección a múltiples órganos, incluyendo una concentración aumentada de enzimas, activación de neutrófilos, monocitos y de plaquetas, lo que puede ocasionar incremento de la permeabilidad endotelial, ruptura capilar y daño alveolar difuso provocando una lesión al pulmón inmaduro además del causado por la deficiencia de surfactante, toxicidad por oxígeno y el barotrauma para finalmente desarrollar displasia broncopulmonar,<sup>24</sup> o leucomalacia periventricular.<sup>25</sup> Entre los pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica, la presencia de respuesta fetal inflamatoria está asociada con un aumento significativo de la morbilidad neonatal del 40 al 86%.<sup>26</sup>

La agresión a los tejidos ocasiona daño e intentos del organismo de reparación por lo que se producen los signos de inflamación, que puede ser iniciada a través de mecanismos inmunes y no inmunes, que emplean mecanismos efectores similares, dentro de las primeras reacciones que presenta, después de la lesión tisular aguda, es la elevación de un grupo heterogéneo de proteínas séricas conocidas como reactantes de fase aguda. Se les llama así por que pueden elevar su concentración en varias veces sus niveles normales cuando existe un proceso inflamatorio. La función de estas proteínas de fase aguda en la inflamación es variada pero sirven para incrementar o limitar el daño causado por los mediadores inflamatorios como Interleucina-1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF), Interferón gama (INF-3) e Interferón beta-2 (INF2 -2), este último se ha demostrado es idéntico al factor estimulante de los hepatocitos (IISF) el cual estimula al hígado a liberar los reactantes de fase aguda. (Figura-1) Dentro de los reactantes de fase aguda se encuentra la proteína C reactiva, los componentes del complemento, fibrinógeno, proteína A amiloide, la haptoglobina, K1-antitripsina, K2- macroglobulina, ceruloplasmina, el C9 y el factor B.<sup>27, 28, 29, 30</sup> Los niveles de Proteína C reactiva se elevan durante el trabajo de parto cuando se desarrolla algún proceso infeccioso y predice la evidencia histológica de corioamnionitis en la madre con el 100% de certeza.<sup>31</sup>

La proteína C reactiva es una globulina considerada como un reactante de fase aguda cuyos niveles se elevan en forma temprana como respuesta a un estímulo inflamatorio o de

origen infeccioso, como las endotoxinas, o ante la presencia de lesión tisular. Es sintetizada por los hepatocitos bajo la influencia de IL-1 e IL-6, <sup>2</sup> las cuales son elaboradas por los



**Figura 1.** Esquema de la síntesis de proteína C reactiva por el Hígado ante la presencia de estímulos inflamatorios externos. Tomado de: **Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., W. B. Saunders Company pag. 1028.**

macrófagos, monocitos y el sistema retículoendotelial, aunque puede ser también producida por los fibroblastos y los adipocitos. <sup>2, 4, 32</sup> Fue descubierta en 1930 por Tillet and Frances. <sup>33</sup> Más tarde Lofstrom detectó una "proteína de fase aguda" en el suero y la

identificó como proteína C reactiva.<sup>34</sup> El nombre de proteína C reactiva se debe a que forma un precipitado cuando se combina con el polisacárido "C" del *Streptococcus pneumoniae*<sup>2, 35, 36</sup> por lo que se ha visto protege a los ratones contra infecciones mortales por esta bacteria.<sup>37</sup>

Debido a su aparición en la sangre en relación estrecha con la lesión tisular, particularmente cuando es causada por un proceso inflamatorio agudo, se ha sugerido que su función primaria es actuar como una proteína transportadora que une y facilita la aclaración de materiales extraños, potencialmente tóxicos, liberados por microorganismos o por los tejidos dañados,<sup>4</sup> forma un complejo con los residuos que contienen fosforilcolina, que a su vez activa el complemento y favorece la eliminación fagocítica del tejido dañado.<sup>38</sup> A su vez reacciona con baja afinidad a otras células y efectores inmunes e inflamatorios, favoreciendo la fagocitosis y estimulando la motilidad leucocitaria.

Esta proteína se compone de 5 subunidades polipeptídicas idénticas que por medio de uniones no covalentes forman una molécula anular denominada pentaxina cuya fragmentación forma un tetrapéptido llamado tufsina que se compone de treonina, lisina, prolina y arginina que está presente en el dominio carbonilo de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Posee un número de uniones específicas calcio dependientes y actividades biológicas relacionadas con la defensa inespecífica del huésped,<sup>4</sup> se une a varios microorganismos que contienen fosforilcolina en sus membranas y el complejo formado activa el complemento por la vía clásica. Esto trae como consecuencia el depósito de C3b sobre la superficie del microbio, y la opsonización resultante permite su adhesión a los fagocitos.<sup>39</sup>

Sus efectos biológicos son semejantes a los de las inmunoglobulinas, incluyendo la capacidad de precipitar y funcionar como una opsonina primaria para las bacterias, parásitos y los complejos inmunes; así, activa la vía clásica del complemento,<sup>4</sup> promueve la fagocitosis, regula la función linfocítica y la activación plaquetaria, lo que sugiere que desempeña un papel específico en la regeneración y la reparación tisular.<sup>40</sup>

La elevación de la concentración de la proteína C reactiva se provoca en respuesta a la interleucina 6, que es una citoquina proinflamatoria, que junto con la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral regulan la respuesta del huésped a la infección y al daño tisular.

<sup>41, 42</sup> Sus niveles se elevan después de las 6 horas del inicio del estímulo desencadenante, con una vida media de 5 a 7 horas, y alcanzan su pico máximo a las 50 horas. Estos niveles aumentados disminuyen después de que la condición desencadenante se ha resuelto. <sup>43</sup> Los niveles pueden incrementarse hasta 1,000 veces sobre los niveles normales cuando existe un proceso inflamatorio. <sup>4</sup>

Esta proteína está prácticamente ausente del suero de personas sanas, <sup>44</sup> aunque se refiere que la concentración sérica de la proteína C reactiva es de 0.1 mg/ml. Una vez que se presenta la lesión hay una rápida producción de esta proteína en el hígado, lo que llega a elevar su concentración hasta 100 mg/dL. El rango normal de la proteína C reactiva varía de 0 a 1 mg/dl, entre 1 a 10 mg/dl corresponde a una elevación moderada y por arriba de 10 mg/dl se considera es una elevación marcada. <sup>2</sup> En recién nacidos prematuros se considera como valor indicativo de anormalidad los niveles de 12 mg/dl. <sup>45</sup> En un sentido más estricto se acepta que en recién nacidos de bajo peso al nacer los valores  $\geq 0.7$  mg/dl son valores límites más adecuados para la detección de sepsis. <sup>46</sup> La diferencia en los valores mencionados puede explicarse porque en ocasiones se recomienda diluir las muestras 1:100 antes del análisis al adicionar 10 ml de solución buffer a 1.0 ml de solución de la muestra. <sup>47</sup> Otros autores establecieron un nivel sérico de 1 mg/dL, como un límite apropiado arriba del cual los resultados deben de considerarse anormales. <sup>48</sup>

La valoración de la proteína C reactiva es una prueba de reacción antígeno anticuerpo que constituye un método inespecífico para evaluar la gravedad y evolución de las enfermedades inflamatorias y de aquellas circunstancias en las que hay necrosis tisular. Su existencia en el suero sanguíneo se puede descubrir 18 a 24 horas después del inicio del daño tisular. <sup>44</sup>

Su estrecha relación con la fase aguda de los procesos inflamatorios, además de la facilidad de su lectura ha ocasionado que se le utilice en la vigilancia y el seguimiento constante de la severidad de la inflamación y de la eficacia del manejo de la enfermedad durante una infección. <sup>4</sup> En pacientes obstétricas con ruptura prematura de membranas, una elevación de la proteína C reactiva puede dar una alerta temprana de infección intrauterina. <sup>49</sup> Los niveles de proteína C reactiva se elevan durante el trabajo de parto sólo cuando se desarrollan procesos infecciosos en la madre o el feto, <sup>50</sup> este aumento se produce al menos

de 12 a 24 horas antes del parto, llegando a ser más confiable que otras pruebas clínicas y de laboratorio para el diagnóstico de corioamnionitis. Llega a predecir la evidencia histológica con 100% de seguridad y se ha encontrado que en el 97% de las pacientes con elevación de los niveles de esta proteína hubo confirmación histológica de la infección.<sup>51</sup> En algunos reportes se menciona que tiene una sensibilidad 88% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de esta complicación del embarazo. El nivel sanguíneo promedio en las mujeres embarazadas sin complicación infecciosa es  $< 0.6$  mg/dL, mientras que es de  $4.3 \pm 0.5$  mg/dL en el grupo de embarazadas con corioamionitis,<sup>52</sup> aunque hay reportes que mencionan que un valor de 1.5 mg/dL parece ser el límite superior de normalidad en mujeres gestantes.<sup>53</sup> Por lo anterior, parece que los cambios histológicos preceden las manifestaciones clínicas de la corioamnionitis y se considera que la proteína C reactiva es un predictor temprano del proceso inflamatorio.

La ruptura de las membranas corioamnióticas se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana cuando tiene una duración  $\geq$  a 18 horas de latencia, además de nacimiento antes de las 37 semanas y se presenta fiebre en la madre mayor de 38° C durante el trabajo de parto.<sup>54</sup> Se ha demostrado que en las pacientes con ruptura de membranas y oligohidramnios se encontraron evidencias de respuesta inflamatoria en los compartimientos materno, fetal y amniótico, asociadas a la disminución del líquido amniótico que proporciona la inmunidad natural, lo que predispone a la infección intrauterina.<sup>55</sup> A la vez que se ha encontrado una asociación significativa de sepsis clínica cuando hay una concentración de proteína C reactiva mayor de 20 mg/dl en el cordón umbilical, cuando la ruptura de membranas tiene una duración mayor a 32 horas en embarazos de 34 a 36 semanas.<sup>56</sup> El peso molecular de la proteína C reactiva es de 118,000 daltons<sup>57</sup> que es mucho mayor del tamaño del poro placentario, considerando que hasta 5,000 daltons de peso molecular las moléculas cruzan la barrera placentaria en forma de difusión libre.<sup>58</sup> Lo que implica que los niveles elevados son producidos por el producto, indicando una respuesta inflamatoria por parte del feto desde su estancia intrauterina.

La proteína C reactiva también se ha utilizado como método de detección temprana para el diagnóstico de sepsis neonatal, diversos estudios la han mencionado como pobremente sensible pero con alta especificidad, con niveles de 1.2 mg/dL la sensibilidad fue del 56% con una especificidad del 76%.<sup>59</sup> Mientras que con niveles de 0.7 mg/dL, la

sensibilidad se reporta del 56%, la especificidad del 72%, con valor predictivo positivo de 72% y valor predictivo negativo del 57%.<sup>60</sup> Los niveles normales en el recién nacido se consideran iguales a los del adulto,<sup>61</sup> por lo que se ha considerado como normal a niveles  $\leq$  0.6 mg/dL. Así los niveles  $>$  de 10 mg/dL son anormalmente elevados<sup>62</sup> y  $>$  de 14 mg/dL son muy valorables para la detección de sepsis neonatal.<sup>63, 64</sup> Para considerarse de mayor utilidad, la determinación de la proteína C reactiva debe realizarse en forma seriada ya que se reporta que al inicio del proceso infeccioso los valores pueden encontrarse normales.<sup>65</sup>

Para la medición de su concentración sérica se han desarrollado métodos cuantitativos en los que se utilizan anticuerpos monoclonales específicos para la Proteína C Reactiva, estos métodos pueden dividirse en dos grupos (1), aquellos que permiten la visualización directa del complejo anticuerpo-proteína C reactiva a través de la aglutinación (aglutinación en látex) o a través de la precipitación (inmunodifusión radial, inmuno turbidimetría, nefelometría) y (2), otros métodos la utilizan como un marcador para la detección (radioinmunoensayo, inmunoensayo multienzimático). La aglutinación en látex se realiza en 15 minutos, pero es semicuantitativo. Los métodos turbidimétricos y la nefelometría proporcionan resultados cuantitativos en 10 a 60 minutos, y los inmunoensayos enzimáticos dan resultados en 10 minutos.<sup>3</sup>

### **3) Planteamiento del problema.**

Durante el embarazo puede presentarse en forma anormal la ruptura prolongada de membranas que aumenta el riesgo de infección en el recién nacido, esto provoca una respuesta temprana por parte del organismo, con la consecuente elevación de los niveles sanguíneos de los reactantes de fase aguda, incluyendo los de la proteína C reactiva, los datos encontrados en la literatura se han realizado principalmente en prematuros, se desconoce si los niveles de esta proteína son iguales o de mayor intensidad en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos que presentan ruptura de membranas mayor de 18 horas, que en los recién nacidos de término que no la presentan.

#### **4) Justificación.**

Los niveles séricos de proteína C reactiva se incrementan en respuesta a infección bacteriana, algunos autores han revisado más de 70 publicaciones relacionadas a esta asociación, resaltando que se detectaron criterios diagnósticos imprecisos, ausencia de controles adecuados (por ej., recién nacidos sanos), descripción incompleta de los resultados o muestras de tamaño inadecuado, por lo que el papel de esta prueba permanece controversial.<sup>66</sup> La determinación de diferencias en los niveles de Proteína C reactiva en la sangre de cordón umbilical de recién nacidos de término con ruptura de membranas de más de 18 horas de evolución servirá para establecer si es que hay elevación temprana de los niveles de esta proteína por lo que puede ser de utilidad como un marcador precoz del riesgo de infección en el neonato. Sin embargo esta posibilidad diagnóstica ha sido poco explorada.

#### **5) Objetivos.**

##### **a) General:**

- Comparar los niveles de proteína C reactiva en suero de sangre de cordón umbilical de recién nacidos de término con ruptura de membranas mayor de 18 horas antes del nacimiento, con los niveles de proteína C reactiva en suero de sangre de cordón umbilical de recién nacidos con ruptura de membranas de menos de 18 horas antes del nacimiento.

##### **b) Específicos.**

- Relacionar la duración de la ruptura de membranas con el antecedente de control prenatal.
- Determinar y comparar la edad materna con el antecedente de ruptura prolongada de membranas.
- Determinar la edad gestacional de los embarazos con ruptura prolongada de membranas.



## Tesis de maestría

- Relacionar la duración de la ruptura de membranas con el Apgar al nacimiento.
- Establecer la frecuencia con que se presenta la ruptura prolongada de membranas en embarazos a término.
- Relacionar el tipo de nacimiento con la duración de la ruptura de membranas.
- Determinar la duración de la ruptura de membranas en cada uno de los grupos.
- Determinar la distribución de acuerdo al sexo en ambos grupos, en relación con la duración de la ruptura de membranas.

### **6) Hipótesis.**

- Los niveles de proteína C reactiva en el suero de muestras de sangre obtenidas de cordón umbilical de recién nacidos de término con ruptura prolongada de membranas de más de 18 horas son mayores que los de cordón umbilical de recién nacidos de término que presentan ruptura de membranas de menos de 18 horas.

### **7) Sujetos, material y métodos.**

El presente trabajo se realizó en el Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana, que está considerado como una unidad del segundo nivel de atención, en la cual se atienden los nacimientos de población abierta y cuya área de influencia incluye, además de la ciudad de Xalapa, poblaciones cercanas como Coatepec, Teocelo, San Andrés Tlaxehuayocan, Banderilla, Perote, Las Vigas, Xico, Las Trancas, Pueblo Viejo.

El estudio realizado fue de tipo transversal, comparativo, observacional, en el cual se consideraron a un grupo de estudio y un grupo control.

El grupo de estudio incluyó a recién nacidos de término, productos de embarazos de 37 a 41 semanas de edad gestacional, con antecedentes de ruptura de membranas mayor de 18 horas antes del nacimiento.

Para la integración del grupo control se incluyeron a recién nacidos, pareados por sexo, obtenidos del nacimiento siguiente al paciente en estudio, independientemente de la forma de nacimiento, por operación cesárea o por trabajo de parto, en los que no hubiera el antecedente de ruptura de membranas mayor de 18 horas.

Los recién nacidos incluidos en el presente trabajo fueron de término con peso adecuado para su edad gestacional. la edad gestacional se determinó empleando el método de Capurro y la determinación del peso se valoró de acuerdo a las gráficas de Colorado, que relacionan peso para edad gestacional.

Se excluyeron a los recién nacidos en los que no se corroboró la ruptura de membranas, los pequeños para la edad gestacional y los productos óbitos.

Se eliminaron del estudio a aquellos pacientes en los que existió confusión en los datos, llenado incompleto de las fichas o dudas en cuanto al procesamiento o en la identificación de las muestras.

Durante los meses de abril a septiembre del año 2001, tiempo de duración del estudio, se atendieron en el Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana a un total de 1094 nacimientos, de los cuales, 40 (3.65%) fueron productos prematuros y 1054 (96.3%) fueron productos de embarazos de término. La ruptura de membranas, mayor a 18 horas de duración, se presentó en 26 (2.46%) de los recién nacidos de término; de estos, ocho recién nacidos (30.7%) no reunieron los criterios de inclusión por lo que solo se analizaron para este estudio a 18 neonatos (69.2%) que se consideraron en el grupo de estudio y a 18 controles, uno por cada caso, por lo que el número total fue de 36 pacientes.

A las pacientes embarazadas que ingresaron a través de admisión hospitalaria en las que existió el antecedente de ruptura de membranas mayor de 18 horas, se les realizó exploración física y la ruptura se corroboró al observar al microscopio una muestra de secreción vaginal (cristalografía) en 11 pacientes y/o por medio de la realización de la prueba de Tarnier en las restantes 7 mujeres.

La determinación de la ruptura de membranas se realizó por el interrogatorio durante la realización de la historia clínica y la nota de ingreso de la paciente, corroborándose por medio de la prueba de cristalografía, que se realizó por el personal del departamento de Ginecoobstetricia encargado del cuidado de la madre del neonato; una vez corroborada su presencia, la duración de la ruptura se determinó a través del interrogatorio a la paciente.

Una vez corroborada la ruptura de membranas se notificó al departamento de pediatría, en donde los autores solicitaron la inclusión de la paciente al estudio, detallando la finalidad y los procedimientos a realizar, al aceptar la paciente, se realizó el llenado del instrumento de recolección de la información (anexo 1) y la hoja de autorización para la inclusión en el estudio. (Anexo 2) Para el caso de los controles, al nacimiento del producto se solicitó a la madre su inclusión en el estudio, que al aceptarse, se completó la hoja de recolección de la información; el procesamiento de la muestra fue el mismo que se realizó con la muestra de los sujetos en estudio.

El instrumento de recolección de la información contenía la ficha de identificación en la que se incluyó el nombre, edad, dirección, especificando la calle y localidad a la que pertenece, el teléfono del domicilio y el número de expediente de la madre del neonato.

Se colocó un apartado en el que se refería si el recién nacido pertenecía al grupo de estudio o al grupo de control y el número progresivo que le correspondía.

Dentro de las variables que se analizaron se incluyó la forma del nacimiento del recién nacido, ya sea por medio de parto o por operación cesárea, así como la fecha de nacimiento. Estos datos fueron tomados del expediente del recién nacido. De manera directa se preguntó a la madre sobre la presencia o ausencia de control prenatal durante el embarazo, así como sus antecedentes ginecoobstétricos, el número de gesta a la que correspondía el neonato del estudio y la forma en que habían nacido los productos anteriores.

La valoración de Apgar se determinó de acuerdo con las indicaciones habituales. (Anexo 3) Esta determinación se realizó al minuto uno y cinco de vida, por el personal de pediatría encargado de la realización del trabajo y se incluyeron en el estudio a los recién nacidos cuya calificación de Apgar en las dos determinaciones fue mayor de 7.

La determinación de la edad gestacional al nacimiento se realizó por medio de la valoración de Capurro en la que se incluye la evaluación clínica de 5 parámetros físicos (Anexo 4), en donde a cada uno de ellos se le otorga una calificación de acuerdo al grado en que se presentan y realizando la sumatoria de todos ellos se obtiene un número subtotal al que posteriormente se agrega una constante de 204, con lo que se obtiene un número total que se divide entre 7 y nos proporciona la edad gestacional en semanas, presentando un margen de error de  $\pm 2$  semanas, y el rango de su determinación es de 28 a 42 semanas. Para la inclusión de los neonatos en el estudio el cálculo de la edad gestacional debió de estar entre 37 a 41 semanas de gestación.

Para considerar al neonato de peso adecuado a la edad gestacional se utilizaron las gráficas de peso al nacimiento de Colorado (anexo 5), que relacionan la edad gestacional con el peso al nacimiento, para considerar su inclusión en el estudio el peso de los recién nacidos debió estar dentro de los percentiles 10 y 90 para la edad gestacional determinada por el método de Capurro. El peso al nacer que tuvo el neonato se cuantificó utilizando una báscula pesa bebe marca BAME, modelo 440, con una capacidad máxima de 16 kg, una pesada mínima de 20 g y una división mínima de 5 g. La cual se calibró previamente a la realización del peso de cada uno de los recién nacidos. El peso se reportó en gramos.

La valoración del Silverman Andersen (anexo 6) se utilizó para evaluar la función respiratoria del neonato al nacimiento, se determina al minuto diez de vida y emplea para la evaluación 5 parámetros, dándole a cada uno de ellos una puntuación de cero a dos. Se da una calificación de cero cuando la característica a evaluar se encuentra ausente, de uno cuando está presente en forma moderada y de dos cuando está presente en forma acentuada, debido a que los parámetros a evaluar son signos anormales, no presentes en recién nacidos sin dificultad respiratoria. Una vez calificado cada uno de los parámetros, se realiza la sumatoria de ellos, y así se obtiene la puntuación final. Para la inclusión en el estudio el valor obtenido debió de ser menor de 4 en el momento de la determinación.

También se incluyó el género del producto obtenido de acuerdo a la exploración de los genitales externos, en: Masculino y Femenino.

En la parte final del instrumento de recolección se anotaron los niveles de Proteína C reactiva, reportados por el laboratorio en valores de mg/dL, de acuerdo al método inmunoturbidimétrico.

Las muestras fueron tomadas por personal médico adiestrado, después del nacimiento, cuando el recién nacido ya no requería maniobras de reanimación. Utilizando técnica aséptica se colocó la placenta en un recipiente estéril y por medio de punción de una vena de la base del cordón umbilical se extrajeron 5 mililitros de sangre que se colocaron en un tubo de ensayo identificado con el nombre, fecha, número de registro del paciente, tomado de la hoja de recolección de la información (anexo 1), el número de paciente y el grupo al que pertenecía, para posteriormente enviarlas al laboratorio.

En el laboratorio las muestras se centrifugaron a 3,500 r.p.m. durante 5 minutos, el suero sobrenadante se separó a un microtubo de plástico, con tapón, que se almacenó en el ultracongelador a una temperatura de  $-70^{\circ}$  C, hasta que se realizó el análisis de todas las muestras.

La determinación de los niveles de proteína C reactiva se realizó por medio de un lector de ELISA, marca Labsystem Multiskan Multisoft tipo 349 con número de serie 34900 1-096.

Para la cuantificación de los niveles de proteína C reactiva por técnica inmunoturbidimétrica se utilizó equipo de reactivos para la determinación cuantitativa de proteína C reactiva en suero y plasma de marca Scrapack®, con número de código 6812 con reactivo de anticuerpo de cabra específico contra proteína C reactiva en solución tampón Tris con número de lote V58829X, distribuido por el laboratorio Bayer,

El empleo del método inmunoturbidimétrico se basa en que cuando la proteína a analizar (antígeno) reacciona con un anticuerpo específico, en presencia de polietilenglicol, se forman rápidamente inmunocomplejos precipitantes. Cuando existe un exceso de anticuerpo, el precipitado resultante da lugar a una turbidez que está en relación directa con la concentración de proteína en la muestra. La turbidez se mide fotométricamente a una longitud de onda de 340 nm. Con las absorbancias obtenidas en el análisis de una serie de diluciones estandarizadas a una concentración conocida se construye una curva de calibración, de la cual se deriva la concentración de la proteína en la muestra.

## Tesis de maestría

La muestra utilizada fue de suero o plasma tomado de la sangre del cordón umbilical. Se utilizó antisuero de cabra específico contra proteína C reactiva, en solución tampón Tris (0.1 M; pH 7.8) conteniendo 40 g/L de polietilenglicol 6000, 2 g/L de tensoactivo y 1 g/L de azida sódica (30 ml/vial).

Como agente calibrador se utilizó a la proteína C reactiva purificada en suero humano, conteniendo 1 g/L de azida sódica. La concentración asignada para la proteína C reactiva se indica separadamente (2.1 ml/vial). También se empleó 40 g/L de polietilenglicol 6000 (PEG) en tampón Tris (0.1M; pH 7.8), conteniendo 2 g/L de tensoactivo, aditivos y 1g/L de azida sódica (80 ml/frasco). Como agente diluyente se emplearon 9 g/L de cloruro sódico y 1 g/L de azida sódica (30 ml/ vial).

### *Procedimiento.*

Todos los reactivos se llevaron a temperatura ambiente antes de ser utilizados. Por requerimientos del equipo para la determinación de cada muestra fue necesario llegar a un volumen final de 200  $\mu$ l para su análisis por lo que se tuvo que reajustar la cantidad de muestra y reactivos empleados para no modificar los resultados de acuerdo a las indicaciones establecidas por el fabricante. Los volúmenes que se utilizaron quedaron de la siguiente manera:

	Blanco	Blanco de muestra	Muestra
Calibradores de trabajo		18.18 $\mu$ l	18.18 $\mu$ l
Diluyente	18.18 $\mu$ l		
Solución de PEG		181.82 $\mu$ l	
Reactivo anticuerpo	181.82 $\mu$ l		181.82 $\mu$ l

Con las diluciones recomendadas de la muestra el rango típico de medición del análisis es aproximadamente: 0.4 - 12 mg/dl.

Si la diferencia de absorbancia en una muestra es superior al más alto de los calibradores de trabajo, debe repetirse el análisis con una muestra diluida 1:6 (0.1 ml de

muestra + 0.5 ml de diluyente). La concentración de proteína C reactiva de la muestra se determinará entonces multiplicando por 6 el valor de la concentración encontrada en la curva de calibración. Los valores normales referidos en la literatura para población adulta son hasta 0.8 mg/dl.

## **8) DEFINICIÓN DE GRUPOS:**

### ***a).- Grupo de estudio.***

Recién nacidos de término, productos de embarazos de 37 a 41 semanas de edad gestacional, con antecedentes de ruptura de membranas mayor de 18 horas antes del nacimiento.

### ***b).- Grupo control.***

Recién nacidos de término, productos de embarazos de 37 a 41 semanas de edad gestacional, obtenidos del nacimiento siguiente al paciente en estudio, independientemente de la forma de nacimiento, por operación cesárea o por trabajo de parto, en el que no hubiera el antecedente de ruptura de membranas mayor de 18 horas.

En todos los recién nacidos se realizó una biometría hemática y el examen físico a fin de descartar la presencia de infecciones. Las madres fueron protegidas con ampicilina a dosis de 500 miligramos vía oral cada 8 horas durante 7 a 10 días como medida profiláctica ante la infección microbiana.

## 9) VARIABLES:

Variable	Conceptual	Operativa	Medición	Escala
Proteína reactiva	Globulina, que se eleva en presencia de un proceso inflamatorio	Globulina, que se eleva en presencia de un proceso inflamatorio	Mayor de 0.4 mg/dl	Razón
Ruptura prolongada de membranas	Ruptura de las membranas coriónicas antes de la dilatación cervical completa	Ruptura de las membranas coriónicas de más de 18 horas antes del nacimiento del producto	Mayor de 18 h. Menor de 18 h	Nominal
Cristalografía	Arborización del líquido vaginal al secarse sobre una laminilla	Arborización del líquido vaginal al secarse sobre una laminilla	Positiva Negativa	Nominal
A término	Edad al nacer comprendida entre 37 a 41 semanas de embarazo	Edad al nacer comprendida entre 37 a 41 semanas de embarazo	Semanas de 38 a 41	Razón.
Peso adecuado a la edad gestacional	Peso del producto al nacer entre las percentilas 10 y 90 para su edad gestacional	Peso del producto al nacer entre las percentilas 10 y 90 para su edad gestacional	Gramos	Razón
Apgar	Método empleado para evaluar la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina.	Método empleado para evaluar la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina.	1 a 3 4 a 6 > de 7	Ordinal.



Variable	Conceptual	Operativa	Medición	Escala
Tipo de nacimiento	Forma en que se obtiene al recién nacido	Forma en que se obtiene al recién nacido	Parto. Cesárea	Nominal
Género	Sexo del producto de la gestación	Sexo del producto de la gestación	Masculino Femenino	Nominal
Control prenatal	Vigilancia, por un médico, de la evolución del embarazo	Vigilancia, por un médico, de la evolución del embarazo	Positivo Negativo	Nominal

### **10) Análisis estadístico:**

Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico (software Statistica 2000). Utilizándose los siguientes métodos de análisis:

- Estadísticas descriptivas (media y desviación estándar) para estimar el número de embarazos y el de partos promedio por grupo.
- Frecuencias y porcentajes para estimar la proporción de las diferentes categorías en tipo de nacimiento, control prenatal y el sexo del recién nacido
- Gráficas de caja para comparar las horas de ruptura de membranas y el nivel de proteína C reactiva por grupo.
- Gráfico de dispersión entre las horas de ruptura de membranas y el nivel de proteína C reactiva para los dos grupos
- Prueba *t* para probar la hipótesis de horas promedio de ruptura de membranas entre los grupos.

Prueba  $t$  para probar la hipótesis del nivel promedio de proteína C reactiva entre los grupos.

### **11) Resultados:**

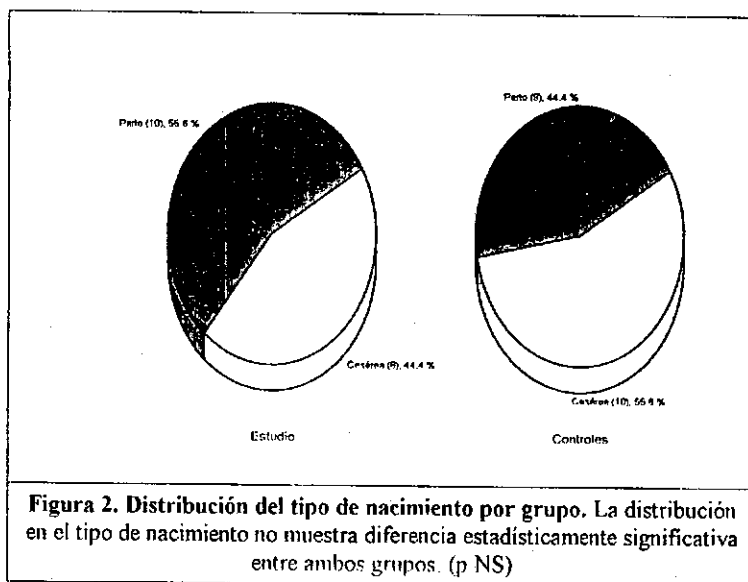
Durante los meses de abril a septiembre del año 2001, tiempo de duración del estudio, se atendieron en el Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana a un total de 1094 nacimientos, de los cuales, 40 (3.65%) nacieron en forma prematura y 1054 (96.3%) se obtuvieron de embarazos de término. La ruptura de membranas, mayor a 18 horas de duración, se presentó en 26 (2.46%) de los recién nacidos de término; de estos, ocho recién nacidos (30.7%) no reunieron los criterios de inclusión por lo que solo se analizaron para este estudio a 18 neonatos (69.2%) que se consideraron en el grupo de estudio y a 18 controles, uno por cada caso, por lo que el número total fue de 36 pacientes.

La edad de las madres de los recién nacidos incluidos en el trabajo tuvo, para el grupo de estudio un rango de 17 a 33 años, con una media de  $25.6 \pm 5.1$  años, el intervalo de edades que se encontró como en el que más frecuentemente las madres tuvieron a los recién nacidos fue entre los 21 a 25 años naciendo el 44.4 % de los incluidos en este grupo. En el grupo control el rango se extendió de 14 a 39 años con una media de  $25.5 \pm 6.5$  años; y el intervalo de edades en que más frecuentemente nacieron en este grupo fue entre los 21 a 30 años con 45.4%. (Figura 1) No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en lo referente a la edad materna.

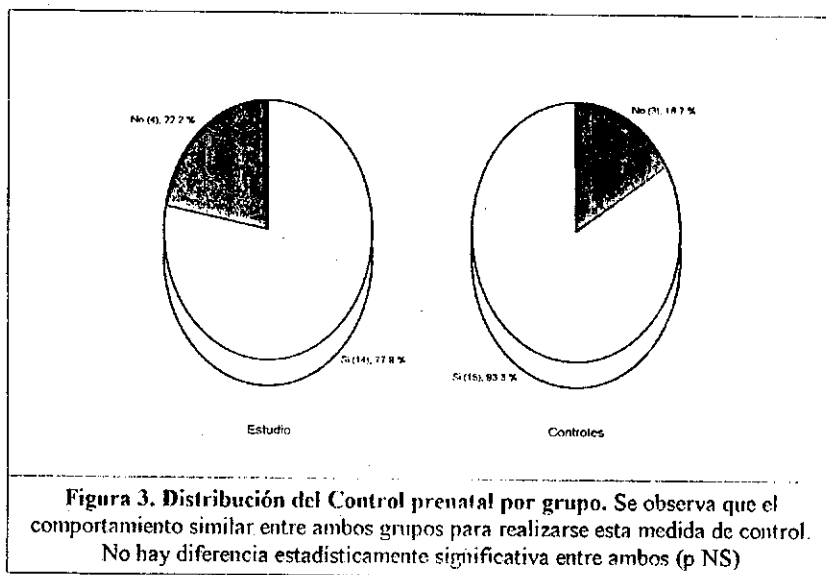
Grupos de edad	Grupo Estudio	%	Grupo Control	%
<15	0		1	5.5
16-20	1	5.5	4	22.2
21-25	8	44.4	5	27.7
26-30	7	38.8	5	27.7
31-35	1	5.5	2	11.1
>35	1	5.5	1	5.5
Media/DE.	25.6 ± 5.1		25.5 ± 6.5	
Rango (años)	17 a 33		14 a 39	

**Figura 1.** Distribución y porcentaje de la edad materna de los pacientes incluidos en los grupos de estudio y en el de control. El mayor porcentaje de nacimientos se dio en madres de 21 a 30 años de edad, no se encontró diferencia en las medias de la edad materna (p: ns.)

La forma de nacimiento en que se obtuvieron los recién nacidos en el grupo de estudio fue por trabajo de parto en el 55.5% de los casos, naciendo el resto, 44.5 % por operación cesárea; lo contrario ocurrió en el grupo control en donde encontramos que la operación cesárea fue la forma en que nacieron el 55.5 % de los neonatos, mientras que en el restante 44.5% la forma de nacimiento fue por trabajo de parto. (Figura 2) No encontrándose diferencia estadísticamente significativa en este parámetro entre ambos grupos.



La realización del control prenatal por las madres de los neonatos incluidos tuvo un comportamiento similar en ambos grupos, llevándose a cabo en el 77.7%; solo el 22.2% de las madres no se efectuó esta medida de control. (Figura 3)

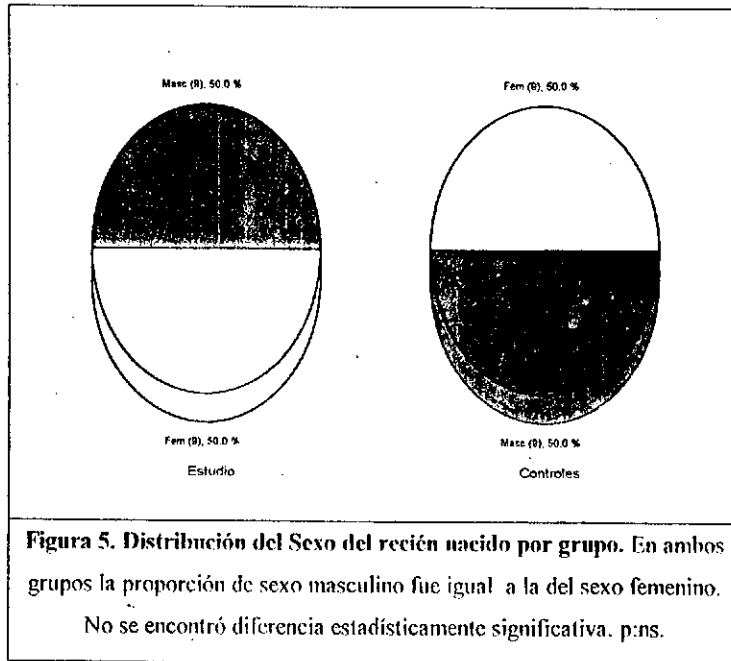


Referente al número de embarazo del que nacieron los pacientes del grupo de estudio el rango fue de uno a cinco embarazos, de los cuales el 61% fueron productos del primer embarazo; el 22.2% nacieron del 2º embarazo y el 16.6% se obtuvieron después de la 3ª gestación. En el grupo control el rango encontrado fue de 1 a 6 embarazos, obteniéndose, de la 1ª gestación el 50% de los neonatos, el 11% fueron productos de la 2ª gestación y el 38.8% nacieron después de la 3ª gestación. (Figura 4) En este parámetro no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

<b>Gestas</b>	<b>1</b>	<b>%</b>	<b>2</b>	<b>%</b>	<b>3+</b>	<b>%</b>
<b>Estudio</b>	11	61	4	22.2	3	16.6
<b>Control</b>	9	50	2	11	7	38.8

*Figura 4. Número de embarazo y porcentaje de las madres incluidas en el estudio, distribuidas por grupo de estudio y control. Se presentó un mayor porcentaje de productos de la primera gestación. p: ns*

Con relación al género de los productos incluidos en el estudio, el porcentaje fue de 50% del sexo masculino y 50% del sexo femenino, proporción que se presentó tanto en el grupo de estudio como en el grupo de control (figura 5)



Todos los pacientes incluidos fueron obtenidos de embarazos de término, en el grupo de estudio la edad gestacional al nacimiento tuvo un rango 37 a 41 semanas, con una media de  $38.7 \pm 1.38$  semanas; las edades más frecuentes al nacer fueron las 37 y las 40 semanas con 27.7% de los nacimientos en cada una de ellas; en el grupo control el rango se extendió de 38 a 42 semanas de gestación, con una media de  $40 \pm 1.1$  semanas, siendo la edad gestacional más frecuente de nacimiento las 39 semanas con el 44.4% de los casos. (Figura 6) En este caso no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Edad Gestacional	Estudio	%	Control	%
37	5	27.7	0	0
38	3	16.6	2	11.1
39	3	16.6	8	44.4
40	5	27.7	4	22.2
41	2	11.1	2	11.1
42	0	0	2	11.1
<b>Rango</b>	37/41		38.5/42	
<b>Media</b>	38.7		40	
<b>D.E.</b>	1.38		1.1	

*Figura 6. Distribución de pacientes por edad gestacional y grupo en que se incluyó. No se presentó diferencia estadísticamente significativa p:ns.*

Otro de los puntos que se analizó fue el peso de los recién nacidos, en el grupo de estudio el rango se extendió 2500 g a 3675 g, con una media de 3228 g  $\pm$  392 g, mientras que en el grupo control el rango fue de 2850 g a 4275 g con una media de 3568 g  $\pm$  472 g. (Figura 7) No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en lo referente al peso entre ambos grupos.

Peso	Estudio	Control
<b>Rango</b>	2500/3700	2675/4275
<b>Media</b>	3172	3474
<b>D.E.</b>	371	482

*Figura 7. Rango del peso de los neonatos obtenidos en cada uno de los grupos. No se encontró diferencia entre los grupos. p:ns.*



La calificación de Apgar que se utiliza para determinar la condición del recién nacido al momento de nacer, en todos los pacientes de ambos grupos fue mayor de 7 al minuto de vida, encontrándose que, en el grupo de estudio la calificación de 8 se presentó en el 50% de los casos al minuto de vida y en el 77% a los 5 minutos después del nacimiento. Mientras que en el grupo control la calificación de 8 al minuto se presentó en el 77% de los casos y a los cinco minutos de vida la calificación de 9 se presentó en el 100% de los casos. (Figura 8) En este caso no existió diferencia significativa entre los grupos de estudio.

Calificación de Apgar	Grupo de estudio		Grupo control	
	1º min.	5º min.	1º min.	5º min.
7	4	0	3	0
8	9	3	14	0
9	5	14	1	18
10	0	1	0	0

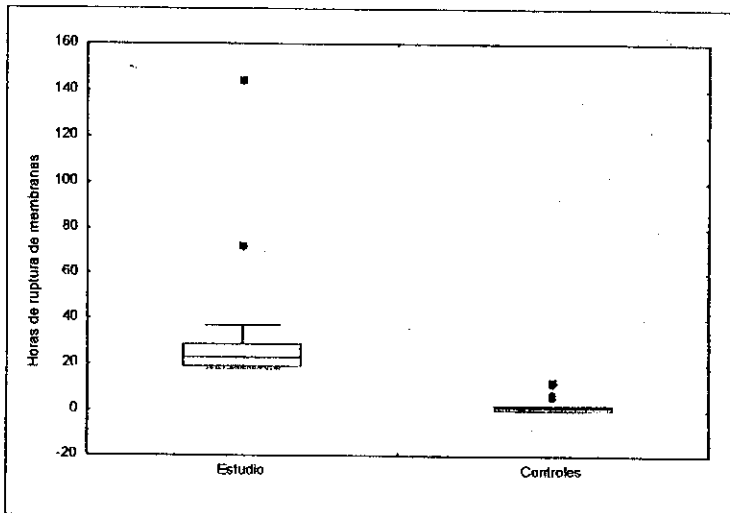
**Figura 8. Calificación de Apgar que obtuvieron los recién nacidos al minuto y a los 5 minutos del nacimiento. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos. p:ns.**

La duración de la ruptura de membranas, en el grupo de casos tuvo un rango que varió de 18 a 144 h con una media de  $32.2 \pm 29.7$  h, presentándose en el 67 % de los casos entre las 18 a 24 horas antes del nacimiento y en el 33 % el producto nació después de las 25 horas de haberse presentado la ruptura de las membranas; mientras que en el grupo control la duración del evento varió desde 0 a 12 horas con una media de  $2.38 \pm 3.2$  horas, en el 78% de los casos el producto nació antes de la quinta hora de haber ocurrido la ruptura y en 22 % de los casos el nacimiento fue después de la quinta hora de haberse

presentado la ruptura. (Figuras 9 y 10) En este caso se encontró una diferencia estadísticamente significativa con  $p < 0.001$  entre ambos grupos.

Grupo	Número de pacientes	Rango (h)	Media	Desviación estándar
Estudio	18	18-144	32.3	30.6
Controles	18	0-12	2.4	3.3

**Figura 9.** Estadísticas de las horas de ruptura por grupo. Se observa mayor duración en el grupo de estudio que en el control.  $p < 0.001$



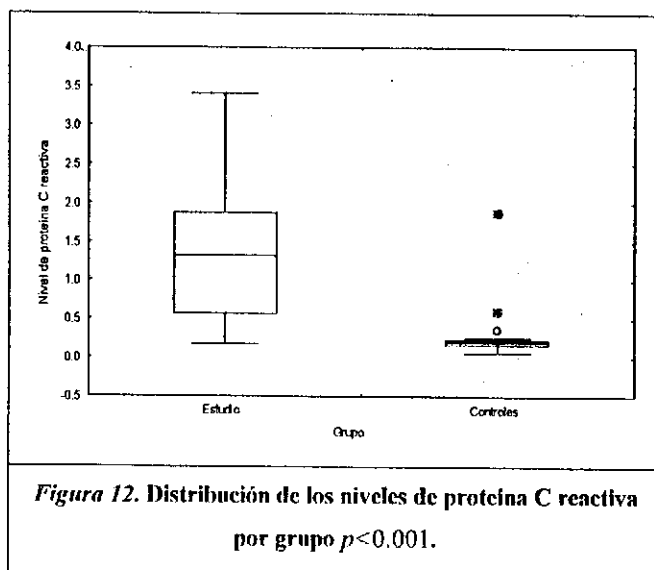
**Figura 10.** Distribución de las Horas de ruptura de membranas por grupo. Algunos valores en el grupo estudio muestran valores elevados en la duración de la ruptura.  $p < 0.001$

Los niveles de Proteína C Reactiva en el grupo de estudio tuvieron un rango de 0.17 a 3.4 mg/dL, con una media de 1.37 y con D.E. de  $\pm 0.9$  mg/dL. En el grupo control los niveles se encontraron con un rango de 0.06 a 1.89 mg/dL, con una media 0.29 con una

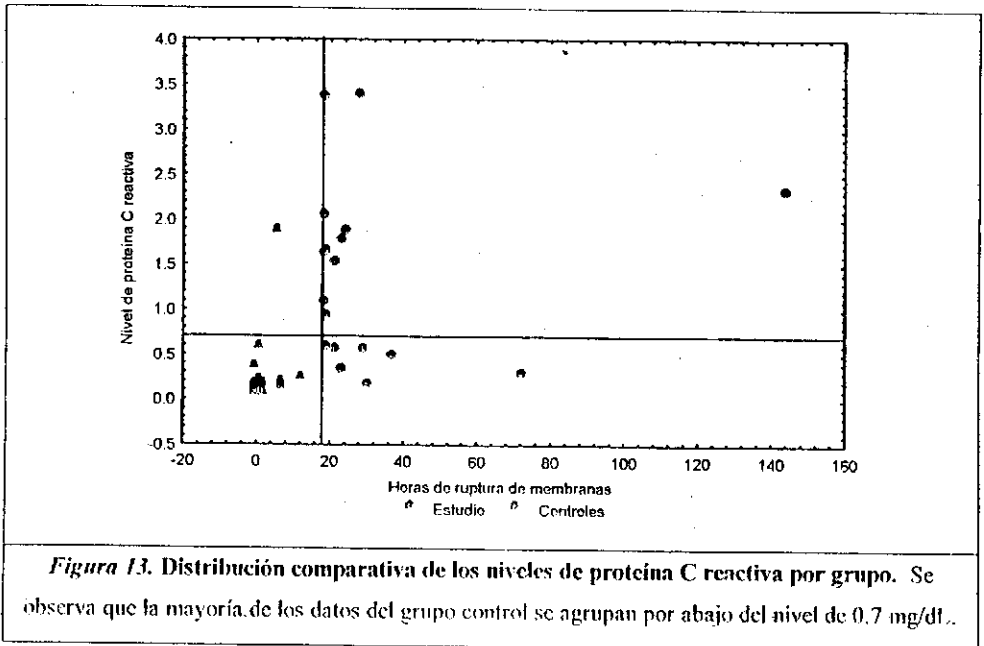
D.E. de  $\pm 0.4$  mg/dL. (Figuras 11 y 12) La diferencia entre ambos grupos referente a los niveles de Proteína C reactiva fue estadísticamente significativa con  $p < 0.0001$ .

Grupo	Número de pacientes	Rango (h)	Media	Desviación estándar
Estudio	18	0.17 - 3.4	1.37	0.9
Controles	18	0.06 - 1.89	0.29	0.4

**Figura 11.** Estadísticas de los niveles de proteína C reactiva por grupo. Se encuentran niveles más elevados en el grupo de estudio con una  $p < 0.001$



Se realizó la correlación entre los niveles de proteína C reactiva con las horas de ruptura de membranas antes del nacimiento. Los valores del grupo de estudio fueron mayores de 0.7 mg/dL en el 61% de los recién nacidos, mientras que en el grupo control el 94% de los recién nacidos tuvieron valores menores de 0.7 mg/dL.



El 72 % de las madres de los recién nacidos que cursaron con ruptura prolongada de membranas mayor de 18 horas de duración recibieron antibióticos en forma ambulatoria durante 6 a 10 días, mientras que el 27 % de ellas no se les administró tratamiento antimicrobiano, no se encontró ninguna complicación en el 95% de las madres, mientras que el 5% cursó con datos clínicos de corioamnionitis. Ninguna de ellas ameritó mantenerse en hospitalización.

El 95% de los recién nacidos del grupo de estudio, no ameritaron tratamiento antimicrobiano debido a que los resultados de la biometría hemática no apoyaron proceso séptico, el único paciente que ameritó hospitalización para manejo con antibióticos fue el producto de la madre que cursó con corioamnionitis quien después de 5 días de hospitalización falleció por cuadro de septicemia y neumonía intrauterina.

## **12) Discusión:**

La ruptura de membranas se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples complicaciones que pueden presentarse tanto en la madre como en el feto, dentro de éstas, las de origen infeccioso como la corioamnionitis puede presentarse en la madre con una frecuencia del 3 al 25 % (Gibbs, 1980) y en los productos de las mujeres que cursan con esta complicación se produce infección neonatal entre el 5.2 y 21.9 % (Marlowe, 1997). Este tipo de padecimientos son los que más han despertado el interés para su estudio por su frecuencia y su mayor relación con una elevada morbinortalidad neonatal, reportada en 2.5%. (Ronald, 1990)

Estas complicaciones se vuelven más frecuentes e intensas conforme la ruptura tiene mayor duración antes del nacimiento del producto, con la finalidad de detectarlas se ha intentado la búsqueda de algún marcador que identifique de manera temprana su presencia y permita iniciar de manera oportuna el tratamiento adecuado para evitar complicaciones posteriores. La proteína C reactiva se ha estudiado con este propósito por ser un reactante de fase aguda que eleva sus niveles ante la presencia de procesos inflamatorios o infecciosos en el organismo. En este trabajo se relacionó la duración de la ruptura de membranas con la elevación de los niveles de proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical de recién nacidos para evaluar su empleo como marcador temprano de infección neonatal.

Cabe mencionar que no existe un acuerdo a lo que se considera como ruptura prematura de membranas, algunos autores toman en cuenta la edad gestacional con que cursa el embarazo al momento de presentarla, de tal forma que si el embarazo es prematuro, se considera a la ruptura de membranas como prematura (Gabbe, 1996); por otra parte, existen otros autores que no toman en cuenta la edad gestacional, sino solamente el tiempo en que precede al inicio del trabajo de parto y se considera como prematura por anteceder al inicio del trabajo de parto incluso en 1 hora (Garite, 1994). Aunque en forma general se acepta que las membranas deben romperse una vez que el trabajo de parto ha comenzado.

Otro aspecto controversial es acerca del tiempo en el que la ruptura de membranas debe anteceder al nacimiento para considerarla como prolongada; en algunos casos se

consideran al menos 12 horas, mientras que otros autores mencionan que la duración deberá ser mayor a 24 horas. (Marlowe, 1997) Aunque se reporta el riesgo de infección intrauterina, tanto para la madre como para el producto a partir de las 18 horas de duración. (Craig, 1999) En base a estos dos aspectos del problema es aconsejable que se establezca un consenso que pueda unificar los conceptos y los criterios de esta patología para establecer los lineamientos que sirvan para la realización de estudios posteriores así como en su diagnóstico y tratamiento adecuados.

La ruptura prematura de membranas se reporta con una frecuencia de entre 8 a 10% de todos los embarazos, y en el 7.8% de los menores de 37 semanas tiene una duración mayor de 18 horas (Craig, 1999). Se encontró que la ruptura prolongada de membranas con duración mayor a 18 horas antes del nacimiento del producto en embarazos de término, fue del 2.46%, una cifra mucho menor a la mencionada para los recién nacidos prematuros, aunque se acerca a la reportada previamente (Marlowe 1997), de 2.3% en embarazos de término, aunque se tomó en cuenta una duración mayor a 24 horas para considerar la ruptura como prolongada. A pesar de que las cifras son semejantes, la muestra estudiada fue pequeña por lo que ameritaría ampliar el estudio para poder realizar una comparación más adecuada.

La edad materna no mostró diferencia entre los dos grupos y es semejante a la reportada en otros estudios por (Romero, 1997), (Gibbs, 1980), (Stanley y cols. 1998) Esto puede deberse a que la población que recibe atención en el Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana en su mayoría pertenece al grupo de edad de menores de 25 años, aunque no se cuenta con una estadística detallada al respecto.

En cuanto a la forma del nacimiento en que se obtuvieron los recién nacidos se observó una semejanza entre ambos grupos, así como entre los obtenidos por trabajo de parto o por operación cesárea en cada uno de los grupos. La forma de nacimiento no estuvo influida por la duración de la ruptura, el hecho de que la relación entre el nacimiento por trabajo de parto y por medio de operación cesárea fuera muy cercana se debió a otros factores de tipo obstétrico no detectados en el estudio.

El control prenatal es una medida de prevención que debe realizarse en las mujeres embarazadas con el fin de detectar y tratar en forma temprana las complicaciones

relacionadas con el embarazo. El antecedente de control prenatal no mostró una diferencia significativa entre ambos grupos. Más del 75% de las mujeres incluidas se sometieron al control, este elevado porcentaje podría explicarse en parte por que hay un mayor conocimiento y difusión entre la población de la necesidad de realizarlo para detectar y disminuir las complicaciones que se presentan en el embarazo. A pesar de esto, todavía existe un porcentaje elevado de mujeres embarazadas a las que no se les efectúa este control por lo que se deberá determinar las razones por lo que sucede esto y así aumentar el porcentaje de las mujeres que se someten al control.

En lo que respecta al número de embarazos con que cursaron las madres de los recién nacidos no se encontró diferencia entre ambos grupos, el rango fue semejante a lo reportado por otro autor (Smulian 1999), que encontró de 1 a 7 embarazos en los grupos de estudio. Se encontraron diferencias en lo referente al número de gesta de las que nacieron los productos incluidos, ya que algunos autores reportan variaciones en la primiparidad entre el 10 y 27% de las mujeres, en esta serie se encontró un porcentaje elevado de recién nacidos productos del primer embarazo, llegando a ser mayor del 50%, esto debido probablemente a que hay un mayor número de mujeres jóvenes embarazadas entre nuestra población, lo cual puede deberse a la falta de conocimiento y de empleo de los métodos de planificación familiar, el inicio de relaciones sexuales en una temprana edad sin la protección adecuada o a que la población que solicita atención en este hospital es principalmente joven y a muchas de ellas durante la hospitalización por atención del trabajo de parto se les imparten pláticas sobre los diferentes métodos de planificación familiar, lo que explicaría que haya menor número de recién nacidos después del primer embarazo.

La edad gestacional de los recién nacidos fue semejante en ambos grupos, debido a que se incluyeron solo recién nacidos de término y estos datos son semejantes a los reportados, (Smulian, 1999), reporta una media de  $38.3 \pm 2.9$  mientras que en este estudio, tomando en cuenta a todos los recién nacidos incluidos, fue de  $39.3 \pm 1.24$  semanas de gestación.

La calificación de Apgar al nacimiento tampoco mostró diferencias en su comportamiento entre ambos grupos, tal vez por que se incluyeron solamente a neonatos que tuvieron una calificación de Apgar mayor de 7 desde el primer minuto de vida, ya que

los recién nacidos calificados con menos de esta cifra, se consideran con el riesgo de desarrollar asfisia que en el neonato se caracteriza por la presencia de hipóxia y acidosis. Estas se consideran agresiones externas que pueden ocasionar una respuesta inflamatoria secundaria a la lesión tisular hipóxica, con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios que modificarían los niveles de la proteína C reactiva.

El peso de los neonatos incluidos tuvo un comportamiento similar en ambos grupos, explicado por que sólo fueron incluidos recién nacidos de término con peso adecuado para su edad gestacional, estos datos son semejantes a los reportados previamente en un estudio realizado (Marlowe, 1997) en el que incluyó a los recién nacidos de término, la mayor parte de las publicaciones sobre la ruptura de membranas se realizan tomando como muestra a recién nacidos obtenidos de embarazos prematuros.

La duración de la ruptura de membranas tuvo una diferencia significativa entre los dos grupos en este trabajo, esto se explica porque fue el parámetro que se utilizó para incluir a los recién nacidos en cada uno de los grupos, no se encontró que el tiempo de ruptura estuviera influenciado por algún otro factor estudiado, como la edad materna, la paridad, el antecedente del control prenatal, el peso al nacimiento, el Apgar del recién nacido, lo cual coincide con lo reportado previamente por Farb y cols. (1983)

Por otra parte se encontró que los niveles de proteína C reactiva mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un valor  $p < 0.001$  observándose que los niveles en los recién nacidos en que la ruptura tuvo mayor duración fueron más elevados que cuando la ruptura tuvo menor duración, lo cual muestra que los niveles de la proteína C reactiva están en relación con la duración de la ruptura de membranas, aunque no se determinó la presencia de complicaciones infecciosas en las madres o en sus productos que pudiera explicar esta elevación.

Los niveles de proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical son sintetizados por el feto, debido a que el peso molecular de esta proteína es de 118,000 daltons por lo cual no cruza la barrera placentaria lo que representa que el producto de la gestación es capaz de iniciar una respuesta inflamatoria intrauterina.

El valor de la proteína C reactiva se encontró elevado en el 61% de los pacientes del grupo de estudio con niveles mayores de 0.7 mg/dL, mientras que en el 94% de los



pacientes del grupo control los valores de la proteína se encontraron por debajo de ese nivel. Este valor es semejante al reportado por Talaska (1991) que considera a este valor más adecuado que valores previos reportados de 2 o de 1.2 mg/dL para sospechar la presencia de sepsis neonatal aunque fueron determinados en la sangre de recién nacidos que desarrollaron septicemia. No se realizó el seguimiento de los recién nacidos posterior al nacimiento por lo que no se conoce en qué porcentaje se presentó alguna complicación infecciosa en el neonato. Por lo anterior se podría considerar al valor de 0.7 mg/dL como el nivel normal de proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical en neonatos a término sin ruptura prolongada de membranas.

Aunque la diferencia en los niveles de proteína C reactiva entre ambos grupos fue estadísticamente significativa, no se encontró que siguieran una relación lineal entre ellos y la duración de la ruptura de membranas esto tal vez motivado porque la toma de la muestra de sangre se realizó previo a que estos niveles se elevaran y por tal motivo no se presentó un incremento más acentuado en los pacientes que tuvieron una mayor duración de la ruptura de membranas.

Cuando la ruptura de membranas duró más de 18 horas, no se encontró que hubiera indicación de un proceso infeccioso en el 95% de los pacientes, que se hubiera manifestado por alteración en las biometrías hemáticas realizadas a los neonatos posterior al nacimiento, ni se detectó ninguna complicación ni existió la necesidad de administrarse antimicrobianos profilácticamente. Salvo en el 5% de los pacientes cuyo antecedente se refiere la presencia de corioamnioitis materna con duración de la ruptura de más de 5 días existió la necesidad de hospitalización, así como el manejo con antimicrobianos, presentándose la posterior defunción del producto secundaria a complicación infecciosa. De acuerdo con estos hallazgos, la elevación de la proteína C reactiva en recién nacidos de término con ruptura mayor de 18 horas de duración puede indicar la presencia de un proceso inflamatorio presente en el neonato, que puede iniciarse antes del nacimiento y ser la causa de la ruptura de las membranas corioamnióticas, aunque otro motivo para explicar el aumento de los niveles es que la disminución en la cantidad del líquido amniótico que rodea al producto le condiciona mayor traumatismo, por falta del efecto protector del mismo y esto a su vez provoca la elevación de la proteína C reactiva.

Romero (1998), menciona que se ha propuesto que el huésped, el feto o la madre, señala el inicio del trabajo de parto utilizando el sistema de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1); el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8), que provocan fenómenos biológicos como el cambio de las características fenotípicas del miometrio, aumento de la biosíntesis de prostaglandinas y fenómenos neuroendocrinológicos que pueden llevar a la activación de la vía final común del trabajo de parto, demostrando una respuesta inflamatoria en el feto previo al trabajo de parto, para poder salir de un medio intrauterino que le es hostil.<sup>67</sup>

### **13) Conclusión del estudio:**

Los niveles de proteína C reactiva fueron mayores en los recién nacidos obtenidos de embarazos con ruptura de membrana mayor de 18 horas de evolución, aunque esta elevación no se encontró relacionada con una etiología infecciosa en el neonato, su elevación parece corresponder a una respuesta funcional del recién nacido al proceso de nacimiento. Y en todo caso refleja un estado subclínico de inflamación y/o infección para finalmente sugerir que un tiempo de 18 horas de ruptura previa de membranas ya es suficiente para producir alteraciones en los mediadores inflamatorios.

### **14) Conclusiones particulares.**

1. La ruptura de membranas se presentó en el 2.46% de los embarazos de término.
2. El número de embarazos y el número de partos tuvieron un patrón similar en ambos grupos.
3. El tipo de nacimiento, el antecedente de control prenatal y el sexo del recién nacido no influyeron en el tiempo de ruptura de membranas ni en el nivel de la proteína C reactiva en ningún grupo.
4. El nivel promedio de proteína C reactiva fue diferente entre casos y controles, siendo mayor en el grupo de casos.

5. Para este estudio no se aplica la teoría de que a mayor número de horas de ruptura de membranas se corresponde con un mayor nivel de proteína C reactiva.
6. Se podrían considerar como niveles normales de proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical de neonatos de término sin ruptura de membranas a valores < de 0.7 mg/dL.

**15) Anexos.**

**a) Anexo 1: Hoja de registro.**

Nombre:			
Dirección:			
Localidad:		Teléfono:	
Nº. Expediente:	Grupo: Caso( ) ; Control( )	Nº:	
Nacimiento: Parto ( ) Cesárea ( )		Fecha:	
Control prenatal: Si ( ) No ( )	Edad Materna: ____ años	Gesta: ____	Para: ____
Cristalografía: (____) (+ o -)		Peso al nacimiento: _____ g	
Edad gestacional al nacer _____ scm.		Apgar: ____ / ____	S/A: ____
RPM antes de nacimiento _____ h.		Genero: Masc. ( ) Fem. ( )	
Niveles de PCR:			

**b) Anexo 2. Carta de aceptación para la toma de muestra de sangre de cordón umbilical, para participar en el estudio.**

Xalapa Ver., a \_\_\_\_\_ del año 2001.

Por la presente autorizo al Dr. José Arenas Benhumea, Médico pediatra, para que tome una muestra de sangre del cordón umbilical de mi hij@, confirmando que se realiza por presentar ruptura de membranas mayor de 18 horas antes del nacimiento, dando por hecho que estoy enterada de que es un procedimiento indoloro, y cuyos resultados se utilizarán para evaluar el riesgo de infección que presenta el niñ@.

Sr (a). \_\_\_\_\_

**c) Anexo 3. Hoja de autorización de inclusión en el estudio de la determinación de PCR en sangre de cordón umbilical. Controles.**

Xalapa Ver., a \_\_\_\_\_ del año 2001.

Por la presente autorizo al Dr. José Arenas Benhumea, Médico pediatra, para que tome una muestra de sangre del cordón umbilical de mi hij@, confirmando que su ruptura de membranas es menor de 18 horas y se realiza por considerarse control de un recién nacido que presenta la ruptura mayor de 18 horas antes del nacimiento. Estoy enterada de que es un procedimiento indoloro, y cuyos resultados se utilizarán para evaluar el riesgo de infección que presenta el niñ@.

Sr (a). \_\_\_\_\_

**c). Anexo 4. Valoración de Apgar. Para evaluación de la condición al nacimiento**

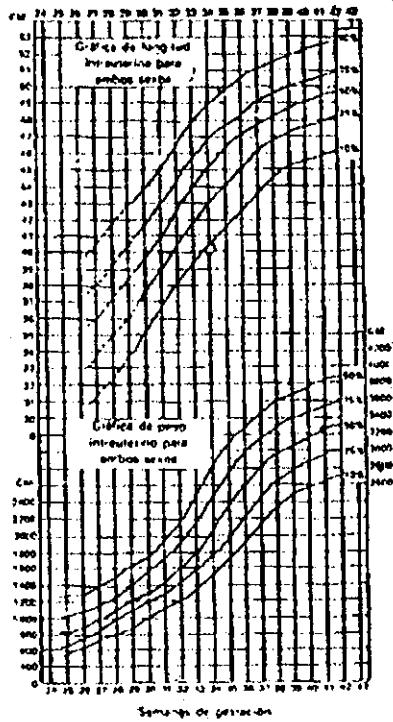
Parámetros / Puntaje	Cero	Uno	Dos
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100	> 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Llanto irregular	Llanto regular
Irritabilidad refleja	Ausente	Gesticulación	Estornudo o tos
Tono muscular	Flacidez	Ligera flexión	Flexión generalizada
Coloración	Cianosis o palidez	Acrocianosis	Rosada

d) Anexo 5. Método de Capurro, para determinación de la edad gestacional.

**ESTIMACION DE LA EDAD GESTACIONAL (CAPURRO B)**

<p><b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES = 204</b></p>	1	FORMA de la OREJA	C- de oreja Frente de la oreja 0	2	Forma parietal más de 45° en el Oído Superior 1	3	Forma auricular Lado o Bordo Superior 1	4	Forma de la punta oculonasal 2	PUNTAJE	1
	2	TAMARO de la GLANDULA	No Padula 0	1	Padula Menor de 8 mm 1	2	Padula Entre 8 y 10 mm 2	3	Padula Mayor de 10 mm 3	1	
	3	FORMACION del PEZON	100% de areola 1- Areola 0	1	80% de areola 2- Areola y Cresta 1	2	60% de areola 3- Areola y Cresta 2	3	40% de areola 4- Areola y Cresta 3	2	
	4	TEXTURA OF PIEL	GRUENA GELATINOSA 0	1	FINA LISA 1	2	Más Gruesa Descamación Superficial Dura 2	3	Gruesa Gruesa Descamación en Manos y Pies 3	4	Gruesa Gruesa Profunda Aterogénica 4
	4	PIELES PLANTARES CUBIERTOS por LINEAS BIL. DEFINIDAS LINEAS SARI DEFINIDAS	5-7 años 0	1	Menos de 3 años 8-10-12 años 1	2	Menos de 3 años de 12-14 años Más de 14 años 2	3	Menos de 12 años 3	4	Más de 12 años 4
										PUNTAJE TOTAL	1
										EDAD GESTACIONAL FUM	1
										EDAD GESTACIONAL CAPURRO	1

e) Anexo 6. Tablas de Colorado para evaluación del peso al nacer.





**f) Anexo 7. Método de Silverman Andersen para evaluación de la función respiratoria.**

<b>Parámetros / Puntaje</b>	<b>Cero</b>	<b>Uno</b>	<b>Dos</b>
<b>Movimientos toracoabdominales</b>	Rítmicos y regulares	Solo abdominales	Disociación toracoabdominal
<b>Tiraje Intercostal</b>	Ausente	Discreto	Acentuado
<b>Retracción xifoidea</b>	Ausente	Discreta	Acentuada
<b>Aleteo nasal</b>	Ausente	Discreto	Acentuado
<b>Quejido espiratorio</b>	Ausente	Leve e inconstante	Acentuado y constante

## 16) Bibliografía:

---

- <sup>1</sup> Zaldivar GA. Ruptura prematura de membranas. Comité de mortalidad perinatal. INPER. 1985. 227-236.
- <sup>2</sup> Ladfors L, Tessin I, Mattsson LA, Eriksson M, Seeberg S, Fall O. Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of the membranes at 34-42 weeks. *J Perinat Med* 1998; 26 (2): 94-101.
- <sup>3</sup> Thompson PJ, Greenough A, Davies E, Nicolaidis KH. Fetal C-reactive protein. *Early Hum Dev* 1993 Mar; 32 (2-3): 81-5
- <sup>4</sup> Gabbe. *Obstetrics- Normal and problem pregnancies*. 3<sup>rd</sup> edition. 1996. Ed Churchill Livingstone.
- <sup>5</sup> Garite TJ. Premature Rupture of the membranes. En: Creasy RK, Resnik R. *Maternal- fetal medicine. Principles and practice*. W.B. Sanders. Third edition. 1994: 625-638
- <sup>6</sup> Marlowe SE, Greenwald J, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Prolonged rupture of membranes in the term newborn. *Am J of perinatol*. 1997; 14: 8. 483-486.
- <sup>7</sup> Atterbury JL, Groome LJ, Hoff C. Methods used to diagnose premature rupture of membranes. A national survey of 812 obstetric nurses. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 3. 384-389
- <sup>8</sup> Garite TJ. Premature Rupture of the membranes. En: Creasy RK, Resnik R. *Maternal- fetal medicine. Principles and practice*. W.B. Sanders. Third edition. 1994: 625-638
- <sup>9</sup> Craig V, Towers M, Pamela J, Rummey R, Susan F, Minkiewicz R, Tameou A. Incidence of intrapartum risk factors for identifying neonates at risk for early onset group B streptococcal sepsis: A prospective study. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 181. Núm. 5. Nov 1999.
- <sup>10</sup> Tricomi V, may E, Bittar A, Chambers D. Arborization test for the detection of ruptured fetal membranes clinical evaluation. *Obstetrics and Gynecol*. Feb. 1966. 27; 2: 275-279
- <sup>11</sup> Haram K, Dauggard HO. Premature rupture of fetal membranes and chorioamnionitis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1994, may 10; 114 (12): 1414-5.
- <sup>12</sup> Gibbs RS, Castillo MS, Rogers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 136 (6): 709-13.
- <sup>13</sup> Guzmán TR. Defectos congénitos de etiología hereditaria. En: Guzmán TR. *Defectos congénitos en el recién nacido. Atlas y compendio*. Ed. Trillas México. 1986: 156-8.
- <sup>14</sup> Garite TJ. Premature rupture of the membranes. En: Creasy RK, Resnik R. *Maternal- fetal medicine. Principles and practice*. W.B. Sanders. Third edition. 1994: 625-638
- <sup>15</sup> Ronald SG. Premature rupture of membranes. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. En: Remington JA, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Third edition. 1990. 990-996pp.
- <sup>16</sup> Ronald SG. Premature rupture of membranes. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. En: Remington JA, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Third edition. 1990. 990-996pp.
- <sup>17</sup> Gomez R, Romero R, Edwin S, David C. Pathogenesis of preterm labor and premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious disease clinics of North America*. March 97. 11; 1
- <sup>18</sup> Gomez R, Romero R, Edwin S, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intramniotic infection. *Infectious disease clinics of North America*. March 1997. 11 (1);
- <sup>19</sup> Hyun BY, Romero R, Joog SP, Kim M, Young S, Jai CK, Kwan JJ. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. Nov 2000. 183 (5).
- <sup>20</sup> Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J of Perinatol*. 2000; 17: 7. 357-365.

- <sup>21</sup> Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious diseases clinics of North America*. Vol. 11, No. 1. March 1997.
- <sup>22</sup> Marlowe SE, Greenwald J, Anwar M, Hiat M, Hegyi T. Prolonged rupture of membranes in the term newborn. *Am J of Perinatol*. 1997; 14 (8): 483-6.
- <sup>23</sup> Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious Dis Clinic of North Am*. 1997; 11 (1)
- <sup>24</sup> Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 181. N° 4. Oct 1999.
- <sup>25</sup> Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious disease clinics of North America*. Vol. 11, N° 1, March 1997
- <sup>26</sup> Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Jun YB, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 194-202.
- <sup>27</sup> Acute Inflammation. En: *Immunology/Immunopathology and immunity*. : 226-7.
- <sup>28</sup> Celada A. La iniciación de la respuesta inmune. En: Peña J. *Inmunología bases moleculares y celulares*. Ed. Pirámide, SA. Madrid. 1994: 77-98.
- <sup>29</sup> Roitt IM. *Inmunología, fundamentos*. Séptima edición. Ed médica Panamericana. 1991. 25 pp
- <sup>30</sup> Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Steeg PS. Interleucinas e Interferones. En: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. *Inmunología básica y clínica*. 5ª edición. Manual moderno 1984; 88 pp
- <sup>31</sup> Evans MI, Hajj SN, Devoe LD, Agerman NS, Moawad AH. C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 6. 648- 652.
- <sup>32</sup> Hawrylyshyn P, Bernstein P, Miligran JE et al. Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 3. 240-246 pp.
- <sup>33</sup> Kushner. Gardner GC. Laboratory testing in rheumatic diseases. *Hosp. Pract* 1990; 25: 13-28.
- <sup>34</sup> Evans MI, Hajj SN, Devoe LD, Agerman NS, Moawad AH. C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 6. 648- 652.
- <sup>35</sup> Klein JO, Marcy SM. Cap. 18. Acute phase reactants. Bacterial Sepsis and Meningitis. En: Remington, Klein. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*. Third edition. 1990. W. B. Saunders. Philadelphia. 632-633 pp.
- <sup>36</sup> Slavkovsky P. The acute phase reactants. *Met Dst* 1995. Jun 27 14:33. 11pp.
- <sup>37</sup> Drutz DJ, Graybill JR. Enfermedades infecciosas. En: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. *Inmunología básica y clínica*. 5ª edición. Manual moderno 1984; 608 pp
- <sup>38</sup> Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Steeg PS. Interleucinas e Interferones. En: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. *Inmunología básica y clínica*. 5ª edición. Manual moderno 1984; 88 pp
- <sup>39</sup> Roitt I. *Inmunología, fundamentos*. Ed. Médica Panamericana. 7ª edición. 1991. 26 pp.
- <sup>40</sup> Hawrylyshyn P, Bernstein P, Miligran JE et al. Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 3. 240-246 pp.
- <sup>41</sup> Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 181. Núm. 4. Oct. 1999.
- <sup>42</sup> Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious disease clinics of North America*. Vol. 11, No. 1. March 1997
- <sup>43</sup> Kallio. The new acute phase protein assay from tridelta. *Pediatric infect Dis* 1997. 16: 411-2.

- <sup>44</sup> Talaska TF. Manual de pruebas diagnósticas. Ed Interamericana Mc-Grawn Hill. México 1991. 518-20.
- <sup>45</sup> Nag PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997;77:F221-F227 (noviembre).
- <sup>46</sup> Chan DK, Ho LY. Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J* 1997 Jun; 38 (6): 252-5.
- <sup>47</sup> Gardner GC. Laboratory testing in rheumatic Diseases. *Pediatric infect dis.* 1997. 16: 411-2.
- <sup>48</sup> William EB, Michael YH, Ashima M, Pramela R. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* vol. 102, No. 4 October 1998, e41.
- <sup>49</sup> Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991 Apr; 23(2):118-24.
- <sup>50</sup> Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 541-4.
- <sup>51</sup> Evans MI, Hajj SN, Angerman NS, Moawad AH. C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138: 648-52.
- <sup>52</sup> Hawrlyshyn P, Bernsten P, Milligan JE, Soldin S, Polard A, Papsin R. Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 240-6.
- <sup>53</sup> Watts H, Khron M, Wenner MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991; 77: 176.
- <sup>54</sup> Towers CV, Rummey PJ, Minkiewicz RN, Asrat T. Incidence of intrapartum maternal risk factors for identifying neonates at risk for early-onset group B streptococcal sepsis: A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol. 181, Núm. 5, Nov. 1999.
- <sup>55</sup> HyunB, Kim YA, Romero R, Kim CJ, Park KH. Association of oligohydramnios in women with preterm rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic and maternal compartments. *American Journal of Obstetrics.* Vol. 181, núm. 4 Oct. 1999.
- <sup>56</sup> Ladfors L, Tessin I, Mattson LA, Eriksson M, Seeberg S, Fall O. Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of the membranes at 34 - 42 week. *J perinatol Med* 1998; 26 (2): 94-101.
- <sup>57</sup> Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed., 1998 W. B. Saunders Company pag 1075.
- <sup>58</sup> Michael G R, Ervin M G, Novak D. Placental and Fetal Physiology. Placental Transfer. En: Gabbe: Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, 4th ed., Churchill Livingstone, Inc.
- <sup>59</sup> Pfeiffer KA, Reinsberg J, Rahmun A, Schomolling J, Krebs D. Clinical application of maternal serum cytokine determination in premature rupture of membranes - interleukin 6, an early predictor of neonatal infection?. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999. Oct; 78 (9): 774-8.
- <sup>60</sup> Chan DK, Ho LY. Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore med J.* 1997; Jun ; 38 (6): 252-5
- <sup>61</sup> Yoder MC, Polin RA. The immune system. *Developmental immunology.* En: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. Fifth edition. Mosby year book. 1992: 599.
- <sup>62</sup> Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoecal C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Peditr.* 1996; 128 (4): 570-3.
- <sup>63</sup> Mahieu LM, Muyneck AO, Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Critical care medicine.* 2000; 28 (6): 2026-33.
- <sup>64</sup> Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, Vervaat P, Henschke P. Interleukin-6 and Interleukin-8 in newborn bacterial infection. *Am J of Perinatol.* 2001; 18 (6): 313-23.
- <sup>65</sup> Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serum CRP levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1988; 102 (4): e41.

- <sup>66</sup> William EB, Michael YH, Ashima M, Pramela R. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* vol. 102, No. 4 October 1998, e41.
- <sup>67</sup> Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Jun Y, Mazor M, Edwin S.S, Berry S. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 186-93.