

TESIS DOCTORAL

**LA INFECCION Y LA MADUREZ PULMONAR
FETAL EN LAS GESTACIONES PRETERMINO
CON ROTURA PREMATURA DE LAS
MEMBRANAS AMNIOTICAS**

AUTOR : ANTONIO GARCIA BURGUILLO

DIRECTOR : Prof. J.M. HERNANDEZ GARCIA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. José Manuel Hernández García, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid, y Jefe de Servicio de la misma especialidad del Hospital "12 de Octubre" de Madrid,

Certifica:

Que la Tesis Doctoral "La infección y la madurez pulmonar fetal en las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas", ha sido realizada por D. Antonio García Burguillo, bajo su dirección y que reúne la condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: J. M. Hernández García
(fecha y firma)

D.N.I.: 7741560

1/6/94

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

RENIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEÑ TRABAJO TITULADO "LA INFECCION Y LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN LAS GESTACIONES PRETERMINO CON ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS AMNIOTICAS", PARA TESIS DOCTORAL.

Fecha reunión
Consejo Departamento

1/6/94

El Director del Departamento

Fdo.: Prof. M. Escudero
(fecha y firma)

728370

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, al Dr. Hernández García, el haberme despertado y estimulado el deseo de la investigación en el campo de nuestra profesión, y en segundo lugar, el interés y el apoyo prestados, en todo momento, para la realización de esta Tesis Doctoral.

También mi agradecimiento al Dr. De la Fuente por su constancia y empeño en animar esta tarea investigadora.

Por último, a todos los compañeros y compañeras del Hospital "12 de Octubre" que me prestaron su ayuda en algún momento de la elaboración de este trabajo.

A mis padres, a los que debo mucho de lo que soy, a mi mujer por su inestimable y desinteresado esfuerzo, y a mi hijo Victor.

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
2. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	3
2.1. <u>MEMBRANAS AMNIOTICAS</u>	3
2.1.1. Embriología y anatomía	3
2.1.2. Histología	5
2.1.3. Fisiología	7
2.1.3.1. Propiedades físicas	7
2.1.3.2. Propiedades fisiológicas	8
2.1.3.3. Propiedades biológicas	9
2.1.3.3.1. Actividad de síntesis	9
2.1.3.3.2. Actividad enzimática	10
2.1.3.3.3. Existencia de receptores	10
2.1.3.3.4. Actividad de transferencia	11
2.1.4. Etiopatogenia de la rotura de las membranas	11
2.1.4.1. Cambios físico-mecánicos	12
2.1.4.2. Invasión bacteriana	15
2.1.4.3. Visión en conjunto	17
2.2. <u>EL LIQUIDO AMNIOTICO</u>	19
2.2.1. Origen y eliminación	19
2.2.1.1. Compartimentos implicados en la dinámica del líquido amniótico	19
2.2.1.1.1. La piel	19
2.2.1.1.2. El cordón umbilical	20
2.2.1.1.3. El pulmón	21
2.2.1.1.4. El riñón	22
2.2.1.1.5. El aparato digestivo	23
2.2.1.1.6. La membrana corioamniótica y la decídua	23
2.2.1.1.7. Volumen de líquido amniótico	23
2.2.1.1.7.1. Antes de la veinte semana de gestación	24

2.2.1.1.7.2.	Después de la veinte semana de gestación	24
2.2.1.2.	Visión global de la dinámica del líquido amniótico	25
2.2.1.2.1.	Origen del líquido amniótico	25
2.2.1.2.1.1.	Durante la primeras veinte semanas	25
2.2.1.2.1.2.	Durante las últimas veinte semanas	26
2.2.1.2.2.	Absorción	27
2.2.1.2.3.	Regulación del volumen del líquido amniótico	28
2.2.2.	Composición del líquido amniótico	29
2.2.2.1.	Composición bioquímica del líquido amniótico	29
2.2.2.1.1.	Propiedades físicas	29
2.2.2.1.2.	Elementos minerales	30
2.2.2.1.3.	Elementos orgánicos	31
2.2.2.1.3.1.	Constantes bioquímicas	31
2.2.2.1.3.2.	Enzimas	33
2.2.2.1.3.3.	Hormonas	34
2.2.2.1.3.4.	Lípidos	38
2.2.2.1.3.5.	Proteínas	41
2.2.2.2.	Elementos celulares del líquido amniótico	43
2.2.3.	Propiedades bacteriológicas del líquido amniótico	44
2.2.3.1.	Poder antibacteriano	44
2.2.3.2.	Bases bioquímicas de la acción antibacteriana	46
2.3.	PARTO PRETÉRMINO	50
2.3.1.	Definición	50
2.3.2.	Mecanismo de desencadenamiento del parto en general	50
2.3.2.1.	Teoría de la disminución de la progesterona	51
2.3.2.2.	Teoría de la oxitocina	54

2.3.2.3. Teoría del sistema de comunicación orgánica fetomaterna	55
2.3.3. Frecuencia e importancia del parto pretérmino	62
2.3.4. Etiología del parto pretérmino	66
2.3.4.1. Factores de riesgo de parto prematuro	70
2.3.4.1.1. Demográficos	70
2.3.4.1.2. De conducta	70
2.3.4.1.3. Cuidados prenatales	71
2.3.4.1.4. Riesgos médicos previos al embarazo	71
2.3.4.1.5. Complicaciones del embarazo actual	71
2.3.4.2. Parto prematuro e infección	71
2.3.4.2.1. Microorganismos asociados al parto prematuro	72
2.3.4.2.2. Corioamnionitis histológica y prematuridad	73
2.3.4.2.3. Cultivos de líquido amniótico en el parto prematuro	74
2.3.4.2.4. Marcadores indirectos de infección en el parto prematuro	74
2.3.4.2.5. Mecanismos bioquímicos que relacionan el parto prematuro y la infección	74
2.3.4.2.5.1. Prostaglandinas	75
2.3.4.2.5.2. Metabolitos del ácido araquidónico	75
2.3.4.2.5.3. Productos bacterianos	75
2.3.5. Conducta obstétrica en el parto pretérmino	77
2.3.5.1. Valoración inicial	77
2.3.5.2. Tratamiento médico del parto pretérmino	78
2.3.5.2.1. Ritodrine	79
2.3.5.2.2. Indometacina	80
2.3.5.2.3. Aplicación clínica	81
2.3.5.3. Actitud obstétrica en el parto pretérmino	83
2.3.5.3.1. Vigilancia intraparto	83
2.3.5.3.2. Elección de la vía del parto	84
3. <u>OBJETIVOS</u>	86
4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	88

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO	
RETROSPECTIVO	88
4.1.1. Características del grupo de gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas (grupo de estudio)	88
4.1.2. Características del grupo de gestaciones pretérmino sin rotura prematura de las membranas amnióticas (grupo de control pretérmino)	91
4.1.3. Características del grupo de gestaciones a término con rotura prematura de las membranas amnióticas (grupo de control a término)	93
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO	
PROSPECTIVO	96
4.3. INSTRUMENTACION	97
4.4. MÉTODO	97
4.4.1. Definiciones	97
4.4.2. Metodología general del estudio retrospectivo	99
4.4.2.1. Protocolo de las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas	100
4.4.2.2. Protocolo de las gestaciones pretérmino sin rotura prematura de las membranas	101
4.4.2.3. Protocolo de las gestaciones a término con rotura prematura de las membranas	101
4.4.2.4. Protocolo de atención al parto y al recién nacido	101
4.4.3. Metodología general del estudio prospectivo	103
4.4.4. Método informático	105
4.4.5. Método estadístico	105
5. <u>RESULTADOS</u>	107
5.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO. PRONOSTICO PERINATAL	107
5.1.1. Análisis de la mortalidad perinatal	107
5.1.1.1. Índices de mortalidad	108
5.1.1.2. Mortalidad en relación al momento del parto	114

5.1.1.3. Causas de la mortalidad	121
5.1.1.4. Factores que influyen en la mortalidad perinatal	129
5.1.1.4.1. Edad gestacional en el momento del parto	129
5.1.1.4.2. Peso del recién nacido	151
5.1.1.4.3. Edad gestacional en el momento de la rotura prematura de las membranas	165
5.1.1.4.4. Forma de inicio del parto	178
5.1.1.4.5. Tipo de parto	191
5.1.1.4.6. Estática fetal	204
5.1.1.4.7. Duración del período de dilatación	216
5.1.1.4.8. Duración del período expulsivo	222
5.1.1.4.9. Duración del tiempo total de bolsa rota	226
5.1.1.4.10. Duración del período de latencia	234
5.1.1.4.11. Presencia de corioamnionitis	248
5.1.1.4.12. Administración de antibióticos intraparto	256
5.1.2. Análisis de la morbilidad perinatal	256
5.1.2.1. Morbilidad precoz	256
5.1.2.2. Factores que influyen en la morbilidad perinatal	262
5.1.2.2.1. Edad gestacional del parto	262
5.1.2.2.2. Peso al nacer	266
5.1.2.2.3. Edad gestacional de la rotura prematura de las membranas	273
5.1.2.2.4. Forma de inicio del parto	276
5.1.2.2.5. Tipo de parto	279
5.1.2.2.6. Estática fetal	284
5.1.2.2.7. Duración del período de dilatación	288
5.1.2.2.8. Duración del período expulsivo	290
5.1.2.2.9. Duración del tiempo total de bolsa rota	292
5.1.2.2.10. Duración del período de latencia	299
5.1.2.2.11. Presencia de corioamnionitis	310

5.1.2.2.12. Administración de antibióticos intraparto	315
5.2. PRONOSTICO MATERNO	317
5.3. EVALUACIÓN ECONÓMICA	319
5.4. ESTUDIO PROSPECTIVO	325
5.4.1. Mortalidad perinatal	325
5.4.2. Morbilidad neonatal	326
5.4.3. Morbilidad materna	327
6. <u>COMENTARIOS</u>	329
7. <u>CONCLUSIONES</u>	369
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	374

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN

Desde la segunda mitad del presente siglo se observó una mejoría progresiva en el pronóstico materno, ya que los índices de morbimortalidad de la madre disminuyeron de forma notable. Ello se debió a los avances experimentados no solamente en la medicina, sino también en otras ciencias, y a la vez al aumento de los niveles sociales, económicos y culturales de la población. De forma más concreta, los progresos en las técnicas de anestesia y reanimación, en la técnica quirúrgica, la antibioticoterapia, la hemoterapia, etc, influyeron positivamente, y de forma directa, en el pronóstico materno, hasta el punto que, en los últimos años, la investigación, dentro de nuestra especialidad, se ha dirigido fundamentalmente hacia todo lo relacionado con la fisiología y fisiopatología fetales y del recién nacido.

En este sentido, se ha conseguido disminuir de forma significativa, los índices de morbimortalidad perinatal hasta unos límites, por debajo de los cuales es difícil situarlos. Sin embargo, aún existen situaciones obstétricas que se asocian a un peor pronóstico perinatal e incluso materno. De entre ellas se deben destacar dos, el parto prematuro y la rotura prematura de las membranas amnióticas.

La prematuridad, como la mayoría de los autores admiten, representa, en el momento actual, una de las causas más frecuentes de morbimortalidad perinatal. A pesar de los esfuerzos realizados desde hace unos años, sobre todo en el campo de la

prevención de la misma, lo cierto es que cuando se revisa la literatura, se observa, que no solo no descienden la frecuencia del parto pretérmino, sino que se asiste a un aumento en la prevalencia de dicho tipo de parto.

Uno de los factores que con frecuencia desencadena el parto pretérmino es la rotura prematura de membranas, accidente que tiene como principales complicaciones la infección y la prematuridad.

Por ello, nosotros creímos adecuado diseñar una línea de investigación relacionada con la rotura prematura de las membranas amnióticas en gestaciones pretérmino, tema del que desarrollaremos algunos aspectos en nuestra tesis doctoral.

CAPITULO 2

REVISION BIBLIOGRAFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. MEMBRANAS AMNIOTICAS

2.1.1. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

Hacia el octavo día del desarrollo, estando ya el huevo parcialmente incluido en la cavidad endometrial¹, el blastocisto se encuentra dividido en dos partes fundamentales: el embrioblasto y el trofoblasto. El primero se diferencia a su vez en dos capas: una capa de células cilíndricas altas, epiblasto (futuro ectodermo); y otra de células cúbicas bajas, el hipoblasto (futuro endodermo). Al tiempo, en el interior del epiblasto aparece una pequeña cavidad que luego se agrandará para convertirse en la cavidad amniótica. Las células epiblasticas adyacentes al trofoblasto se llaman amnioblastos y junto con el resto del epiblasto forman el revestimiento de la cavidad amniótica (futuras células amnióticas). Por otro lado, las células endodérmicas se continúan con la membrana exocelómica y juntas recubrirán el saco vitelino primitivo.

Al término de la segunda semana de gestación ya está formado el mesodermo extraembrionario que llena el espacio comprendido entre el trofoblasto por fuera, y el amnios y la membrana exocelómica por dentro. Cuando lentamente comienzan a desarrollarse vacuolas en este tejido se forma el celoma extraembrionario o cavidad coriónica.

Con el transcurrir de la gestación el saco vitelino, que en un tiempo fue grande, se oblitera y llega a desaparecer sobre la

5ª-6ª semana. A su vez, la cavidad coriónica ha aumentado considerablemente de tamaño y es la parte más grande del huevo embrionario. Hacia el tercer mes, la cavidad coriónica disminuye a medida que la cavidad amniótica se expande, para al final de ese mes fusionarse el amnios y el corion, con lo que desaparece la cavidad coriónica y se oblitera la luz uterina por la fusión del corion con la decidua parietal.

A partir de este momento, el amnios y el corion ya fusionados, forman lo que normalmente llamamos las definitivas membranas amnióticas, que ya no sufrirán modificaciones importantes a lo largo de la gestación salvo su alargamiento y estiramiento condicionados por el aumento del volumen del líquido amniótico dentro de las membranas².

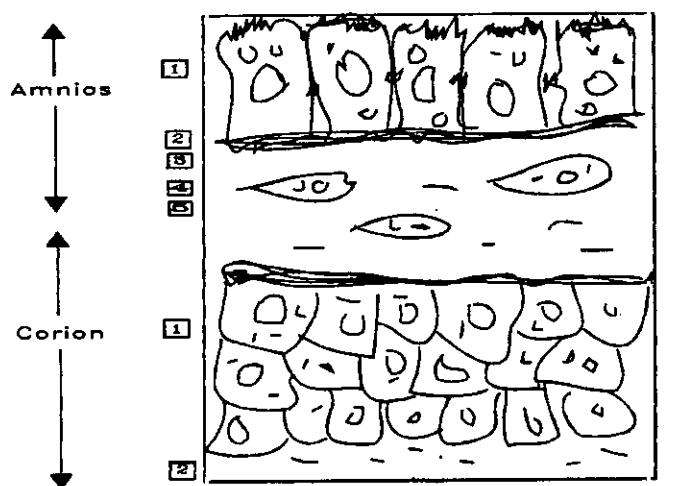
Por lo tanto, en la disposición final, las membranas amnióticas tapizan por completo la cavidad uterina y rodean completamente al feto. El corion, la más externa, forma gran parte del grosor del tejido conectivo de la placenta en su parte fetal y es la estructura en la que, y a través de la cual transcurren las ramas mayores de los vasos umbilicales en la superficie placentaria. Por su cara interna el corion se apoya sobre el amnios, que por su superficie más interna, de apariencia suave, resbaladiza y brillante, está en contacto directo con el líquido amniótico³.

La unión del amnios y el corion no es rígida, sino que entre ellas puede existir un deslizamiento, que según avanza el embarazo es mayor gracias a la lubricación obtenida de los fosfolípidos acumulados⁴, y que facilita el estiramiento de las

membranas que ocurrirá según vaya aumentando de tamaño la cavidad amniótica por la acumulación de líquido en su interior.

2.1.2. HISTOLOGÍA (fig. 1)

El amnios está formado por cinco capas, de dentro hacia afuera: el epitelio amniótico, una membrana basal, una capa compacta, una capa de fibroblastos y una capa esponjosa⁵. Con mucho, la más importante es la primera.



Amnios: 1. Epitelio 2. M. basal 3. Capa compacta 4. Capa fibroblástica 5. Capa esponjosa

Corion: 1. Trofoblasto corial 2. Zona de unión con la decidua

Fig. 1. Corte histológico de las membranas corioamnióticas

El epitelio amniótico está formado por una única capa avascular de células cuboides o cilíndricas que se hacen más altas sobre la superficie placentaria⁶. Su grosor es de 0.08-0.12

mm. La superficie de las células amnióticas está cubierta por microvellosidades irregulares, ramificadas y en ocasiones confluentes. En los bordes laterales de las células se pueden ver también microvellosidades y desmosomas. Esto permite una mayor comunicación intercelular lo cual es necesario para controlar el medio intraamniótico⁷. Esta arquitectura contribuye a la integridad y fuerza de las membranas a la vez que constituyen una barrera mecánica a organismos patógenos y células inflamatorias. Sin embargo, se convierte en desventaja cuando queremos introducir fármacos dentro de la cavidad amniótica como tratamiento a infecciones u otras patologías fetales.

En el citoplasma de las células amnióticas es de destacar la ausencia de aparato de Golgi y la escasez de mitocondrias. El núcleo es central en las células cuboides y apical en las cilíndricas. La base de las células amnióticas está dotada de unos podocitos que las adhieren con fuerza a la membrana basal que contiene colágena de los tipos IV y V. Parte de estas haces de colágena tipo V se mezclan con la matriz extracelular compuesta de colágena I y III, fibras reticulares, fibroblastos y macrófagos que cambian de forma cuando reaccionan ante partículas extrañas.

El corion tiene un grosor de 0.04 a 0.4 mm. Está formado por dos a diez capas de células trofoblásticas poligonales, con un núcleo grande cada una, aunque se ven también elementos binucleados y mitosis que dan la imagen de un tejido funcionando activo. En su parte externa, hacia la pared uterina, hay restos de vellosidades y decidua materna⁸.

Entre las células trofoblásticas podemos encontrar unas más parecidas a las del citotrofoblasto, que parecen equipadas para una síntesis proteica con un retículo granuloso abundante, aparato de Golgi bien individualizado y mitocondrias numerosas; y otras que remedan a las del sincitiotrofoblasto y que parecen estar diseñadas para una esteroidogénesis con inclusiones lipídicas importantes, mitocondrias grandes y aparato de Golgi muy desarrollado.⁵

En el corion existen vasos que transportan nutrientes y pasan al amnios por difusión. También existen macrófagos en su matriz extracelular, adyacente a la del amnios, que se activan ante la invasión de microorganismos⁶.

2.1.3. FISIOLÓGIA

Merece la pena considerar tres aspectos de las membranas amnióticas: las propiedades físicas, las propiedades fisiológicas y las propiedades biológicas.

2.1.3.1. Propiedades físicas: su estudio se inició ante la duda de si su rotura dependía de una debilidad inherente de las membranas o de defectos locales en su estructura.

Las membranas amnióticas tienen propiedades físicas características de un material viscoelástico⁹. Después de una situación de tensión (contracción, movimiento fetal) las membranas presentarán características de deformación, tanto de los materiales elásticos como de los viscosos. Al producirse la

recuperación solo el componente elástico, que tiene "memoria", recuperará el estado original.

El amnios, a pesar de tener un espesor que es la tercera parte del corion, es cinco veces más resistente que este último (el principal componente que contribuye a la fuerza y elasticidad del amnios es la colágena tipo III); y, a su vez, la unión del corion y el amnios posee todavía una mayor resistencia. En condiciones normales y según avanza la edad gestacional, hay una lubricación mecánica creciente de las membranas por los fosfolípidos almacenados, que contribuye a una mayor resistencia según se hacen mayores las presiones de tensión¹⁰. Se calcula que se necesitan presiones de 56-68 mm de H₂O para romper las membranas normales en una gestación a término y en un círculo de 10 cm.¹¹, presiones que se pueden alcanzar al final de la primera fase del parto hecho que explicaría su rotura en ese momento. Sin embargo, se necesitarían presiones mucho mayores para que la rotura se produjese antes del término y con un cérvix sin dilatar, por lo que hay que admitir que las membranas estarán alteradas patológicamente cuando la rotura se produce en gestaciones pretérmino y sin trabajo de parto.

2.1.3.2. Propiedades fisiológicas: las membranas son permeables al agua, electrólitos, glucosa, urea, creatinina y a las proteínas de peso molecular inferior a 150.000. Esto ha sido demostrado mediante experiencias *in vitro* por transferencia de sustancias radioactivas.

La descripción del funcionamiento de las membranas amnióticas nos permite identificarlas como semipermeables con una

estructura porosa. Los poros tienen un diámetro de 10 a 80 Å y su longitud es de 70 micras en el amnios y de 400 a 600 en el corion. Están repartidos uniformemente sin observarse zonas más porosas que otras. En total los poros no exceden de un 20 % de la superficie total de las membranas.

La permeabilidad al agua es muy alta y se calcula que los intercambios son de unos 1.800 ml por hora. El flujo neto está en favor de la salida de agua de la cavidad amniótica hacia el lado materno con un total de 0.3 - 0.7 ml/h a término (7 - 65 ml al día)¹². Por lo tanto se puede concluir que la resultante es de un cambio mínimo y se podría decir que las membranas, en definitiva, funcionan como un filtro para los solutos (cuadro 1).

Cuadro 1. Forma de transporte de diversas sustancias

<i>Difusión</i>	<i>Difusión facilitada</i>	<i>Transporte activo</i>
Oxígeno	Glucosa	Aminoácidos
Agua		Hierro
Electrólitos		Calcio
Insulina		Magnesio
Hormonas esteroideas		Fósforo
Hormonas tiroideas		Vitaminas
Gases anestésicos		hidrosolubles
Vitaminas liposolubles		

2.1.3.3. Propiedades biológicas: los recientes estudios con cultivos de membranas y decidua han confirmado lo que ya se había visto histológicamente.

2.1.3.3.1. *Actividad de síntesis*: existe una producción de prolactina en el corion o decidua, no habiéndose identificado en

el amnios, la cual no se inhibe administrando bromocriptina en el embarazo, lo que confirma la producción local.

También se producen lípidos: triglicéridos, ésteres de colesterol y sobre todo ácido araquidónico.

Hay liberación de hormonas lisosomales por fragilidad de la membrana celular, y en particular de fosfolipasa A2 la cual metaboliza el ácido araquidónico de las membranas para producir prostaglandinas¹³.

También se ha evidenciado una síntesis muy importante de renina, y se ha comprobado que las membranas son capaces de metabolizar dopamina en catecolaminas, como en la placenta, con la intermediación de la monoaminoxidasa¹⁴.

También existe una producción de progesterona en el corion¹⁵.

2.1.3.3.2. Actividad enzimática: aparte de la actividad fosfolipasa A2, se ha puesto en evidencia una importante actividad de glucólisis con la misma tasa de utilización de ATP que a nivel del hígado fetal; y una actividad 11-citorreductasa de transformación de cortisona en cortisol.

Así mismo, se ha visto en las membranas, durante el trabajo de parto una interconversión de estrona en 17- β -estradiol y una transformación de sulfato de estrona en estrona.

2.1.3.3.3. Existencia de receptores: se han descrito receptores para renina, angiotensina y prolactina.

2.1.3.3.4. *Actividad de transferencia*¹⁶: las conclusiones a este respecto son contradictorias: según unos autores la prolactina favorecería el paso de agua hacia el lado materno, mientras que para otros el efecto sería el contrario. Sea lo que sea, lo que si se puede decir es que la membrana amniocorial es la mayor superficie metabólica a la que está expuesta el líquido amniótico, confirmando la intensa actividad celular puesta en evidencia al estudiar su ultraestructura al microscopio.

2.1.4. ETIOPATOGENIA DE LA ROTURA DE LAS MEMBRANAS

Muy probablemente, no hay un factor único causante de la rotura de las membranas amnióticas tanto en las gestaciones pretérmino como en las a término, no habiéndose logrado, hasta la fecha, aclarar el papel y la importancia de cada uno de ellos.

Así pues, parece que el resultado final sería la consecuencia de la combinación de una serie de procesos por un lado físico-mecánicos, y por otro lado resultantes de una invasión bacteriana de las membranas, todo ello mediado por unos cambios bien patológicos o bien de maduración de sus tejidos, que estarían regulados por unos complicados sistemas enzimáticos no bien conocidos todavía.

Hay muchos cambios de maduración tanto en el líquido amniótico como en las membranas, que ocurren según avanza la gestación y que predisponen a la rotura. Este proceso de envejecimiento natural podría acelerarse en los casos de rotura prematura.

2.1.4.1. Cambios físico-mecánicos:

La teoría más simple de la rotura de membranas es la que dice que con el aumento del volumen del líquido amniótico según avanza la gestación, se produciría un adelgazamiento y un debilitamiento de las mismas y llegado un momento fuerzas internas crecientes producirían la rotura por el lugar más frágil y pendiente. El informe de un trabajo observando un aumento de la frecuencia de roturas con el descenso de la presión barométrica, sugeriría que un cambio grande de presión podría ser un importante factor casual¹⁷.

Se ha comprobado que en el embarazo a término hay un aumento de tripsina (una enzima colagenolítica) en el líquido amniótico, y una disminución de α -1-antitripsina, su inhibidor natural. Esto mismo se ha visto en gestaciones con RPMP(1) en comparación con gestaciones pretérmino sin RPM(2)¹⁸. Estas diferencias pudieran sugerir una especie de aceleración del "rechazo fetal" o "rechazo de aloinjerto" que normalmente no se activa hasta el parto.

Además de la tripsina, existen otras enzimas que degradan la colágena tipo III (que confiere la fuerza y elasticidad del amnios) como la colagenasa, elastasa de neutrófilos, metaloproteasas, gelatinasa, proteoglucanasa, y las proteínas de la cisteína como catapepsina B, catapepsina colagenolítica y proteinasas neutras.

(1)RPMP = Rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino

(2)RPM = Rotura prematura de membranas

Las enzimas colagenolíticas están reguladas por otras enzimas inhibitorias, las cuales disminuyen con la evolución del trabajo de parto normal, lo cual favorece la actividad colagenolítica. El papel de estas enzimas aún no está aclarado en las gestaciones pretérmino.

En conjunto con otras, la colagenasa debe activar la degradación de la colágena, habiéndose comprobado un aumento de esta enzima en la placenta humana a término y más aún según avanza el trabajo de parto. Este aumento se cree que es debido a una disminución de su inhibición. El inhibidor de metaloproteasa se desactiva por reducción y alquilación, reacciones que pueden realizar las enzimas bacterianas¹⁹, lo cual es importante considerar cuando se valora el vínculo entre RPMP e invasión bacteriana (cuadro 2).

Cuadro 2. Sustancias que regulan la actividad colagenolítica

<i>Inhibitorias</i>	<i>Excitatorias</i>
α -1-antitripsina	Tripsina
Inhibidor de metaloproteasa	Elastasa de neutrófilos
Inh. de proteinasa de cisteína	Gelatinasa
Inhibidor de colagenasa	Proteoglucanasa
	Proteínas de cisteína

Se ha comprobado que en el embarazo normal, la matriz de colágena extracelular del amnios no varía en su estructura en contraposición con los cambios observados en la colágena del cérvix y de la porción inferior del aparato genital, durante el

proceso de maduración normal. En uno de estos estudios²⁰ se encontró una disminución de colágena tipo III en el amnios de embarazos complicados con rotura espontánea de membranas o antes del término. Esto indica como la colágena tipo III (que da la fuerza y elasticidad al amnios) no se modifica en la maduración normal pero si en los casos en que se produce RPMP. No obstante, se han comunicado resultados algo diferentes en otro trabajo²¹ donde se encontraba pérdida de colágena según avanza la edad gestacional, haya o no RPM.

Aparte de la polémica anterior, parece claro que el estres creciente al que está sometido el amnios según avanza el tamaño de la gestación contribuye a la aparición de la rotura prematura de membranas. El efecto del aumento de la tensión sobre las membranas, favoreciendo su rotura, ha sido puesto de manifiesto en un estudio de Lavery et al²² donde se demostraba que la tensión creciente, al superar el potencial elástico de las membranas, favorecía su debilitamiento.

Otro factor que favorece el debilitamiento de las membranas es la disminución de tensión superficial entre el amnios y el corion. Esto se ha relacionado con una disminución de las cifras de fosfatidilinosinol y un aumento de fosfatidilglicerol y dipalmitoilfosfatidilcolina, que ocurren normalmente en la semana 35-36 de la gestación.

Es sabido, que según avanza el embarazo hay una mayor lubricación mecánica entre el amnios y el corion debido a los fosfolípidos acumulados entre las dos capas, lo cual origina una mayor resistencia a las presiones de tensión¹⁰. Cuando se activa la fosfolipasa, los fosfolípidos se metabolizan a ácido

araquidónico, precursor de las prostaglandinas E₂ y F₂, con lo que aparece el trabajo de parto a término; y por otro lado, se pierde la lubricación mecánica, que unido al incremento de las fuerzas de tensión por las contracciones favorece la rotura de las membranas. Este proceso natural que desemboca en el trabajo de parto a término, podría adelantarse por una invasión bacteriana.

2.1.4.2. Invasión bacteriana:

Son muchos los estudios que relacionan a la RPM con la infección. Las tasas de corioamnionitis clínica materna fluctúan entre un 39 % y un 58.6 %, y en el estudio histopatológico se dan cifras de hasta un 71 % . Además se ha comprobado la presencia de bacterias en el líquido amniótico de gestantes antes de la RPM^{23,24} y se ha visto una mayor incidencia de inflamación en las membranas amnióticas de parturientas con RPM que en aquellas que no la tuvieron²⁵.

El debilitamiento de las membranas por las bacterias parece estar en relación con la capacidad de estas últimas para producir enzimas como proteasas, elastasas y sobre todo colagenasas. En un estudio se comprobó que aquellas bacterias que suelen estar relacionadas con la RPMP como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactie*, *Bacteroides melaninogenicus* y *enterobacterias* producen colagenasas inespecíficas²⁶. También Mc Gregor y cols.²⁷, comprobaron como las cepas de *Pseudomona aeruginosa* productoras de colagenasa inducían una disminución de la fuerza, elasticidad y tensión de las membranas, al contrario

que las cepas no productoras. Con microscopio electrónico se vió una fragmentación de la colágena que sostiene al epitelio.

La acción de estas enzimas parece ser destructiva para las membranas amnióticas por dos vías distintas:

- Por un lado, mediante la activación del sistema peroxidasa-peróxido de hidrógeno-halogenuro, al englobar el amnios a las bacterias. La actividad peroxidasa está demostrada en el amnios, corion, decidua, macrófagos de la placenta y en el moco cervical²⁴. El peróxido de hidrógeno producido por algunas bacterias sería el substrato sobre el que actuaría este sistema, dando como resultado la formación de radicales libres. Estos radicales pueden tener diversos efectos: a) destrucción tisular local, necrosis y fragmentación de los enlaces peptídicos de la colágena²⁵; b) al disminuir el pH, se desestabilizan las membranas de los lisosomas y liberan nuevas colagenasas. Además este descenso del pH permite que proteasas inespecíficas bacterianas inactiven inmunoglobulinas A y G del moco cervical, lo que supone la pérdida de la primera barrera defensiva contra las infecciones ascendentes. Esto unido a la destrucción de la lámina basal del amnios producido por los radicales libres, permite el paso directo al medio fetal.

- Por otro lado, la respuesta inflamatoria a la invasión bacteriana aumenta la concentración enzimática, lo que contribuye a la destrucción del amnios. Se ha visto como los macrófagos liberan peroxidasa y fosfolipasa de sus lisosomas después de ser activados por la ingestión de bacterias. Además se ha comprobado que contienen y pueden liberar una catepsina B, una enzima

hidrolítica y una elastasa de neutrófilos humanos, la collagenasa de tipo III.

2.1.4.3. Visión en conjunto:

Con todo lo descrito, se puede intuir que la rotura prematura de membranas amnióticas no es el resultado de un único proceso, sino la interacción de varios hechos entre los que incluiríamos el estrés físico, la respuesta directa a proteasas y fosfolipasas bacterianas, y la respuesta indirecta a las enzimas liberadas por los macrófagos maternos y fetales como reacción a la invasión bacteriana³⁰.

Si bien no se conoce adecuadamente la capacidad de las bacterias para iniciar mecanismos que conduzcan a la rotura de las membranas, sí se conocen sustancias como el factor activador de plaquetas producido por las mismas bacterias o en el pulmón fetal, que potenciarían la respuesta del huésped.

Lo que parece claro, es que la vía final que relaciona a la rotura de membranas con el trabajo de parto es la producción de prostaglandinas, mediante la activación de una cascada iniciada en el ácido araquidónico, el cual abunda en las membranas fetales (fig.2).

El proceso es, en resumen, así: los fosfolípidos existentes en las membranas son metabolizados a ácido araquidónico mediante las fosfolipasas A₂ y C, que se sabe que son producidas por las bacterias que toman parte en la corioamnionitis (y que también se encuentran en las membranas fetales, siendo liberadas ante una invasión bacteriana).

2.2. EL LIQUIDO AMNIOTICO

2.2.1. ORIGEN Y ELIMINACIÓN

La dinámica del líquido amniótico es una cuestión todavía por aclarar en muchos de sus aspectos. Los estudios realizados en los últimos años no han llegado a formular una teoría que se pueda considerar definitiva y a ello se une las dificultades de índole técnico y ético que dificultan el estudio. En las siguientes páginas se hará un repaso de los compartimentos que contribuyen a esa dinámica y en último lugar se intentará hacer una síntesis globalizadora de todos ellos.

2.2.1.1. COMPARTIMENTOS IMPLICADOS EN LA DINÁMICA DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Los principales sistemas relacionados en la formación y eliminación del líquido amniótico son el feto y las membranas corioamnióticas con la decidua. En el feto, hay zonas que participan en la dinámica del líquido amniótico mediante un contacto estrecho con él, como son la piel y el cordón umbilical; y por otra parte, hay conductos que están en comunicación directa con la cavidad amniótica como son el pulmón, al aparato urinario y el aparato digestivo.

2.2.1.1.1. La piel:

Estudios in vitro han demostrado la libre permeabilidad de la piel fetal al agua, sodio, cloro, urea y creatinina; y parece

que ni el peso molecular ni la carga eléctrica modifican esta difusión. Esta permeabilidad desaparece en la 20 semana de gestación y coincide con la aparición de la queratinización cutánea, siendo difícil cuantificar el grado de participación de la piel en el volumen total del líquido amniótico. No obstante, puede intuirse que debe jugar un papel importante teniendo en cuenta el hecho de que en estas primeras 20 semanas de amenorrea, el volumen total de líquido se relaciona con el peso fetal, y que su osmolalidad es la misma que la del suero fetal o materno. Después de esa edad gestacional, la correlación volumen-peso fetal desaparece y el líquido amniótico se vuelve hipoosmótico en relación al suero fetal y materno.

En la últimas 20 semanas del embarazo, solo las glándulas sudoríparas contribuyen a la formación del líquido amniótico, por parte de la piel, aunque su participación es mínima.

2.2.1.1.1. El cordón umbilical:

Histológicamente, se pueden diferenciar en él dos fases: antes y después de la 20 semana de gestación.

En la primeras 20 semanas la capa más externa consta de una sola hilera de células con algunas microvellosidades en su polo apical, que reposa sobre una membrana basal homogénea que la separa del tejido mesenquimatoso subyacente. La unión entre las células es fuerte y aísla completamente la capa superficial.

En las últimas 20 semanas, existe un aumento muy importante de las microvellosidades de las células de la capa superficial, las uniones entre las células se hacen irregulares, la membrana basal se vuelve irregular y fina, y entonces, los espacios

intercelulares se ponen en contacto con el líquido amniótico y el mesénquima subyacente.

Desde el punto de vista fisiológico, las transferencias de agua a nivel del cordón son de unos 50 ml por día. Esta permeabilidad al agua y las sustancias biológicas no aparece hasta después de la semana 18, fecha en que se producen los cambios histológicos anteriormente relatados.

2.2.1.1.3. El pulmón:

La participación del pulmón en la dinámica del líquido amniótico se puede intuir de las observaciones clínicas en las que una obstrucción congénita de la traquea ocasiona una distensión importante del árbol traqueobronquial, y por otra parte, el oligohidramnios importante, produce una agenesia o hipoplasia pulmonar.

Los estudios histológicos confirman que el epitelio pulmonar se vuelve secretor alrededor de la 20 semana de gestación.

Estudios experimentales en carneros establecieron que la producción de líquido amniótico por el pulmón en la gestación a término era de unos 300 ml por día. La presión intrapulmonar es ligeramente superior a la de la orofaringe y por ello, el líquido pulmonar es expulsado hacia esa región. Una vez allí, el líquido puede ser expulsado a la cavidad amniótica, o bien, digerido por el aparato digestivo.

La participación pulmonar en la formación del líquido amniótico fue confirmada de manera clara en los estudios de Gluck sobre el surfactante pulmonar. Comprobó que las secreciones faríngeas y traqueales son idénticas en cuanto a los fosfolípidos

tensioactivos, los cuáles se encontraban también en el líquido amniótico sirviendo de marcadores del surfactante pulmonar.

Otras muchas sustancias son excretadas por el pulmón y en particular, la bilirrubina.

2.2.1.1.4. El riñón:

La micción fetal ya se conocía en tiempos de Hipócrates. Su ausencia conduce a un oligohidramnios. Más recientemente se ha comprobado que el tratamiento prolongado con indometacina en la amenaza de parto prematuro puede originar un reducción del volumen del líquido amniótico a través de una disminución de la micción fetal³¹. De igual manera, la indometacina disminuye el volumen de líquido amniótico en casos de hidramnios esencial³².

Histológicamente, hay que señalar en el riñón fetal, el establecimiento de la filtración glomerular alrededor de la 15 semana de amenorrea, y el funcionamiento de los túbulos entre la 15 y la 32 semanas, progresivamente.

En estudios con animales se ha establecido que la micción fetal es de unos 1,5 ml/h a las 20 semanas y de 27,3 ml/h (o unos 600-800 ml/día) en el feto a término. Se produce una micción cada 50-150 minutos. La vejiga fetal se observa ecográficamente a partir de la semana 14.

La composición hormonal de la orina fetal es muy parecida a la del líquido amniótico, y muchas otras sustancias pasan a la cavidad amniótica a través de la orina como los electrólitos, aminoácidos, urea, creatinina, ácido úrico, α -1-fetoproteína.

2.2.1.1.5. El aparato digestivo:

La deglución fetal de líquido amniótico se conoce desde hace tiempo al descubrir células epiteliales y lanugo en el estómago fetal. Además, después de inyectar contraste en la cavidad amniótica, al poco tiempo, aparece en el estómago e intestino fetales.

Por otro lado, una obstrucción a la deglución fetal se asocia con un hidramnios, y entonces algunas sustancias como la α -1-fetoproteína estarán aumentadas en el líquido amniótico.

La deglución fetal no aparece hasta las 14 semanas de gestación y se calcula en unos 450-750 ml/día el líquido amniótico deglutido por el feto a término.

2.2.1.1.6. La membrana corioamniótica y la decidua:

Como ya se ha visto en el capítulo anterior, las membranas amnióticas son permeables a numerosas sustancias (agua, electrólitos, glucosa, etc.), comportándose fisiológicamente como una membrana semipermeable de estructura porosa. Se calcula que el intercambio de agua a través de ella es de unos 1800 ml/día, estando la resultante final de flujo a favor de la salida de agua de la cavidad amniótica en unos 7-65 ml/día.

2.2.1.1.7. Volumen de líquido amniótico: (cuadro 3)

Los diversos estudios que se han ocupado de esta cuestión, se ponen de acuerdo en diferenciar dos fases a lo largo de la gestación: antes de la 20 semana y después de la 20 semana.

2.2.1.1.7.1. Antes de la 20 semana de gestación: el volumen de líquido amniótico se relaciona con el peso fetal. Si bien las cifras aportadas por los diferentes autores son variables (con una media de 20 ml a las 7 semanas y de 220-500 ml a las 20 semanas) se considera que hay un aumento de unos 10 ml/día alrededor de la 20 semana de amenorrea.

Cuadro 3. Volumen de líquido amniótico

20 primeras semanas	
7ª semana	20 ml
10ª semana	30 ml
12ª semana	60 ml
14ª semana	100 ml
16ª semana	140 ml
20ª semana	220-500 ml

20 últimas semanas			
Amenorrea	Mínimo	Media	Máximo
21	250 ml	350 ml	800 ml
25-26	250 ml	669 ml	1500 ml
32-36	250 ml	984 ml	2000 ml
40	250 ml	836 ml	2000 ml
42	250 ml	544 ml	1500 ml

2.2.1.1.7.2. Después de la 20 semana de gestación: el máximo volumen de líquido amniótico se obtiene alrededor de la 34

semana, decreciendo luego lentamente hasta término. Las desviaciones de la media son muy amplias, pero el límite máximo nunca excede de 2000 ml y el mínimo de 250 ml. El sobrepasar el límite máximo supondría un hidramnios y el rebajar el límite inferior, un oligohidramnios.

Además de lo anterior, parece claro que el volumen de líquido amniótico varía mucho de un embarazo a otro dentro de la normalidad, e incluso dentro del mismo embarazo.

2.2.1.2. VISION GLOBAL DE LA DINAMICA DEL LIQUIDO AMNIOTICO

(fig. 3).

2.2.1.2.1. Origen del líquido amniótico

Aunque como hemos visto, faltan muchos aspectos por aclarar sobre el origen del líquido amniótico y, sobre todo, en lo que respecta a los procesos biológicos responsables de su formación, sí que parece claro que hay dos períodos distintos a lo largo de la gestación, y que se diferencian entre ellos tanto por el lugar de formación del líquido, como por la composición del mismo.

2.2.1.2.1.1. Durante las veinte primeras semanas:

La composición del líquido amniótico es un filtrado de suero fetal y materno, muy parecido, sobre todo, al líquido del espacio extracelular del feto. Esto se debe a que gran parte del total del líquido en este período se produce por la alta permeabilidad de la piel fetal, que aparece a la 4ª semana de gestación y desaparece hacia la 22 semana, a causa de su queratinización, la cual supone una amplia superficie de intercambio de líquido.

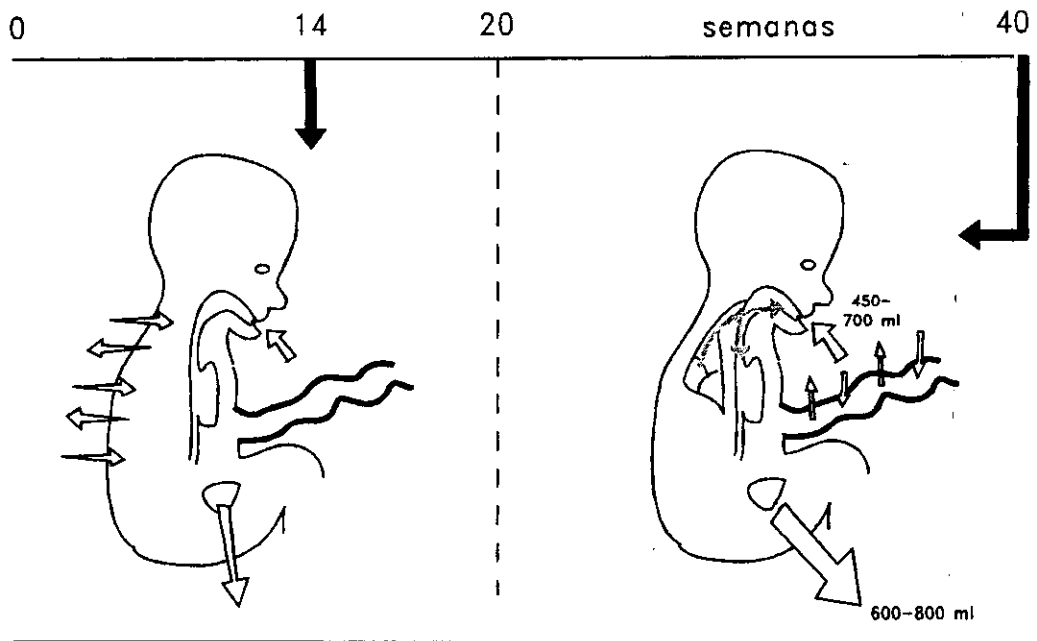


Fig 3. Dinámica del líquido amniótico

El aumento del volumen total de líquido amniótico es debido a que el resultado final es un balance positivo a favor de la salida de agua del feto hacia la cavidad amniótica.

El otro posible origen de líquido en esta fecha es el riñón fetal, en el que se produce un aumento de la producción de líquido desde 1-2 ml/día a las 11 semanas, hasta unos 7-17 ml/h a la 18 semanas de gestación. Su papel en la formación de líquido parece ser importante alrededor de esta última fecha, ya que cuando existe una malformación renal muy precoz, se diagnostica el oligohidramnios alrededor de esas 17-18 semanas.

2.2.1.2.1.2. Durante las últimas veinte semanas^{33,34}:

Durante esta época aumenta la semejanza del líquido amniótico con la orina fetal, como lo confirman los perfiles hormonales de este último y el aumento de las concentraciones de

urea, ácido úrico y creatinina; y la disminución de glucosa y de la osmolaridad.

El riñón fetal contribuye de manera muy importante a la formación del líquido amniótico a término, y el feto en esta edad gestacional produce unos 600-800 ml/día.

La inyección de sustancias de muy bajo peso molecular y muy liposolubles al suero materno produce elevadas concentraciones en el suero fetal y una rápida aparición en el líquido amniótico, en el que se detectan elevadas concentraciones. Por otro lado, si se inyectan sustancias hidrosolubles las concentraciones en el suero fetal son bajas, al igual que en el líquido amniótico. Esto confirma la dependencia del líquido amniótico con el feto por medio de la orina.

Al contrario, cuando el feto está muerto, la transferencia de sustancias al líquido amniótico es muy baja, lo cual confirma la escasa participación de las membranas amnióticas en el origen del líquido amniótico.

También a partir de la 20 semana es importante la participación del pulmón fetal en la producción de líquido amniótico. Se sabe que segrega grandes cantidades, pero parece que la mayor parte es deglutida por el aparato digestivo.

2.2.1.2.2. Absorción

Hasta la 14 semana de amenorrea hay sobre todo intercambios de agua entre los distintos compartimentos, pero a partir de esa fecha aparece la deglución fetal, que va aumentando poco a poco en importancia para llegar a un volumen de unos 800 ml/día al término de la gestación.

Existe también otra vía, aunque con un saldo mínimo, representada por el paso de agua a través las membranas hacia el compartimiento materno.

2.2.1.2.3. Regulación del volumen de líquido amniótico³³:

En la actualidad no se conoce ningún sistema regulador del volumen de líquido amniótico³⁵. Se sabe que cuando existe una anomalía fetal, se produce un desequilibrio entre la entrada y salida de líquido, originando bien sea con balance negativo o positivo, un oligohidramnios o un hidramnios, respectivamente.

El oligohidramnios está siempre asociado a una patología renal grave que produce una disminución o una ausencia de micción. En esta situación no se conoce ningún mecanismo de compensación que induzca una entrada suplementaria de líquido. De igual manera, en casos de hidramnios secundarios a una alteración de la deglución fetal, que puede producir un aumento importante del volumen de líquido amniótico, puesto que la producción de líquido por el pulmón, que se puede aproximar a 300 ml/día, pasaría en su totalidad a la cavidad amniótica, tampoco se conoce ningún sistema que permita una regulación para volver el volumen de líquido a sus límites normales.

Todo lo anterior, y la constatación del oligohidramnios producido en tratamientos prolongados con indometacina, que regresan tras suspenderlos, hacen sospechar que el feto es el elemento primordial en la regulación del volumen de líquido amniótico, y que las membranas amnióticas son una barrera que poseen más una capacidad de síntesis que de regulación de las variaciones del líquido. Se entiende así que incluso una pequeña

alteración de origen fetal, entre la entrada y la salida, pueda provocar variaciones considerables en un sentido o en otro, en el volumen de líquido amniótico.

2.2.2. COMPOSICION DEL LIQUIDO AMNIOTICO⁶

Se pueden distinguir dos tipos de componentes: por un lado los elementos bioquímicos, y por otro, los elementos celulares.

2.2.2.1. COMPOSICION BIOQUIMICA DEL LIQUIDO AMNIOTICO

El agua es aproximadamente el 98-99 % de todo el líquido amniótico, y el resto son sobre todo elementos minerales y orgánicos.

2.2.2.1.1. PROPIEDADES FISICAS

El líquido amniótico es más o menos opalescente con una densidad de 1006 y una viscosidad cercana a 1.

Su pH es de aproximadamente 7,30 a la 24 semana para caer hasta 7,11-7,20 alrededor de término, y siempre es más bajo que los valores de pH materno y fetal al final de la gestación.

La presión parcial de CO₂ es comparable a la fetal (50-55 mm. de Hg. a término), y aumenta a lo largo de la gestación, siendo más elevada que la materna (32 mm. de Hg). En experimentos con mono rhesus se ha comprobado que la pCO₂ del líquido amniótico está estrechamente relacionada con la fetal y sigue fielmente sus modificaciones.

La presión parcial de oxígeno es muy baja (6-10 mm de Hg), sensiblemente más baja que la fetal (30 mm de Hg) o que la materna (92 mm de Hg).

2.2.2.1.2. ELEMENTOS MINERALES

Aniones

Cloro: suele variar poco a lo largo de la gestación siendo sus valores similares a los plasmáticos (101 mEq/l).

Bicarbonato: también varía poco a lo largo de la gestación y sus valores son similares a los plasmáticos (18,5 mEq/l).

Fósforo: no hay acuerdo sobre si sus valores no varían o disminuyen a lo largo de la gestación, siendo a término de unos 13 mg/l, netamente inferiores a los del feto o la madre.

Cationes

Sodio: alrededor de la 20 semana sus valores son similares a los fetales o maternos, cayendo hasta el final del embarazo a unos valores de 13 mg/l.

Potasio: suele ser estable en toda la gestación. A término es de unos 4,4 mEq/l.

Calcio: baja un poco a lo largo de la gestación. A término tiene un valor de 3,2 mEq/l.

Magnesio: disminuye progresivamente durante el embarazo. En la gestación a término es de 1 mEq/l.

Osmolalidad

Ha sido muy estudiada. Los principales responsables de la presión amniótica total son los iones de sodio, cloro y bicarbonato.

Existe una disminución progresiva desde el inicio del embarazo, que se acentúa a partir de la 20 semana. Al final de la gestación es de unos 260 m.osm/Kg, inferior al suero materno o fetal que están sobre los 290-297 m.osm/Kg.

Sustancias diversas

Son numerosos los oligoelementos que han sido hallados en el líquido amniótico como el cobre, hierro, zinc, plomo, cromo, cadmio y bismuto. Sus tasas son muy inferiores a las tasas séricas maternas o fetales.

2.2.2.1.3. ELEMENTOS ORGÁNICOS

2.2.2.1.3.1. Constantes bioquímicas

Aminoácidos: se han reconocido todos en el líquido amniótico. Los más abundantes son la alanina, glutamina, lisina, prolina, treonina, glicina y valina, que representan el 70% del total. Alcanzan un pico máximo de concentración hacia la 18 semana de gestación, siendo su composición parecida a la de la orina o sangre fetal; y a partir de ahí disminuyen y difieren de la composición fetal.

Ácidos orgánicos: se han encontrados ácido cítrico, láctico, pirúvico, y úrico, entre otros. Este último

aumenta durante toda la gestación, llegando a unos 80 mg/l. al final de la misma.

Bilirrubina: sólo está en forma libre en el líquido amniótico, puesto que el hígado fetal no tiene sistema de conjugación. Es liposoluble y se fija a la albúmina. Después de un ligero pico a las 22 semanas de amenorrea decrece hasta el término (0,3 mg/l) reflejando fielmente la tasa fetal. Se secreta al líquido amniótico por medio del pulmón y permanece en él en forma de suspensión sin atravesar las membranas amnióticas.

Creatinina: sufre un aumento regular en sus cifras, con una meseta en el segundo trimestre, en el que refleja las tasas maternas y fetales debido a la permeabilidad de la piel. En el tercer trimestre vuelve a aumentar, hasta unos 22 mg/l. a término. La orina fetal es su principal origen.

Glucosa: se ha detectado ya en la 10ª semana con una tasa de 0,65 g/l. Luego desciende progresivamente, sobre todo después de la 21 semana, hasta alcanzar tasas de 0,10 g/l. a término. Como en las sustancias precedentes sus niveles antes de la 20 semana reflejan los niveles fetales y maternos, desviándose posteriormente al producirse la queratinización de la piel fetal.

Urea: sus niveles aumentan desde 0,12 g/l a la 10ª semana hasta término en que llegan a 0,3 g/l. Como con otras sustancias sus niveles se desvían

de los séricos a partir de la queratinización cutánea fetal.

2.2.2.1.3.2. Enzimas³⁷.

Su estudio es en general engañoso, pues tienen distintos orígenes y la mayoría niveles bajos, no habiéndose podido aclarar su función en el líquido amniótico.

Aldolasa: ha sido dosificada en gestaciones a término y sus tasas son comparables a las séricas.

Amilasa: se ha detectado desde la 16 semana de gestación y en sus dos tipos, pancreáticas y salivares. Sus niveles aumentan hasta el final del embarazo, llegando a superar a las del suero materno.

Creatin-fosfoquinasa: se detectan niveles muy bajos, sólo medibles al final de la gestación.

Diamino-oxidasa: es una enzima hepática de degradación de aminoácidos. Va aumentando durante el embarazo para pasar a tasas superiores a las maternas a partir de la 23 semana de amenorrea.

Enzimas lisosomales: se han encontrado numerosas de ellas en el líquido amniótico. Son parte de células vivas que se lisan en el líquido. Sus tasas aumentan hasta la semana 20, descendiendo posteriormente hasta casi desaparecer, debido a la falta de las células por la queratinización de la piel fetal.

τ -glutamyl-transferasa (τ GT): procede del hígado fetal, y su distribución es paralela a la α -1-fetoproteína. Se vierte al líquido amniótico por la orina fetal.

Guanino-amino-hidrolasa: se detecta en el tercer trimestre.

Lactico-deshidrogenasa: de sus diferentes fracciones, la que más se encuentra es la LDH 5, cuyos valores aumentan hasta el final del embarazo, mientras que las otras fracciones descienden.

Leucin-amino-peptidasa y málico-deshidrogenasa: se encuentran pero con unos valores muy bajos.

5-nucleotidasa: como la τ GT y la α -1-fetoproteína, procede del hígado, y se distribuye como esta última.

Oxitocinasa: se detecta a la 12 semana y aumenta hasta la 24 para luego disminuir hasta la 40 semana.

Fosfatasa:

- * Ácida: muy baja al principio del embarazo, aumenta hasta término.
- * Alcalina: es de origen hepático fetal y se comporta como la α -1-fetoproteína en la primera mitad de la gestación; luego tiene un pico a las 36 semanas.

Transaminasas: * Glutamico-oxalacética: se detecta a tasas muy bajas en toda la gestación.

* Glutámico-pirúvica: con tasas bajas, sufre un pequeño ascenso al término.

2.2.2.1.3.3. Hormonas^{39,39}:

Corticoadrenal: * Catecolaminas: sus niveles, estudiados sobre todo al final de la gestación, son inferiores a los maternos y próximos a los del suero fetal. Su origen es la orina fetal, ya que su perfil es el mismo que el de la orina del recién nacido.

* Cortisol: se encuentra en dos formas: libre, o unida a la transcortina. Sus niveles varían según los autores y las técnicas utilizadas. Hay un aumento progresivo a lo largo del embarazo y al término se encuentra entre 139 y 290 ng/ml.

Hipofisarias: * ACTH: es de origen fetal pues no atraviesa la placenta. A término tiene 173 pg/ml con un pico de 430 pg/ml a las 28 semanas.

* FSH: tiene valores muy bajos de 0,3 ng/ml.

* LH: también muy bajo aunque algo mayor en los fetos hembras y con un pico a las 20 semanas.

* Hormona del crecimiento: aumenta a lo largo del embarazo, con tasas siempre superiores a las maternas y muy cercanas a las del suero fetal.

* Oxitocina: aumenta hacia el término de la gestación (31 pg/ml). Sus valores son mayores que los maternos (2 pg/ml), pero menores que los de la sangre fetal (110 pg/ml).

* Prolactina: está alta al principio de la gestación y luego disminuye continuamente. Parece que hay un pico hacia la 22 semana y que después baja más lentamente. No tiene correlación con los

valores maternos. Su origen es parte fetal y parte decidual, y no parece estar influido por las tasas en sangre materna. No se conoce su regulación.

* TSH: está en niveles muy bajos disminuyendo algo hacia el término, al igual que en sangre fetal.

Pancreáticas: * Glucagón: tiene en el líquido amniótico las mismas tasas que en el suero fetal o materno sin sufrir variaciones a lo largo del embarazo.

* Insulina: se detecta desde la 3ª semana, con un aumento progresivo a lo largo del embarazo. Sus valores son siempre inferiores a los de la sangre fetal. Se origina en la orina fetal y no hay paso transplacentario.

Tiroideas: la T4 se detecta desde la 12 semana y tiene un pico a las 20 semanas. Sus niveles son muy superiores a los séricos materno o fetal. La T3 también se detecta pero a niveles muy bajos. La RT3 tiene valores similares a la T4. Es un marcador del funcionamiento tiroideo fetal. Sus tasas son muy inferiores a las fetales, pero superiores a las maternas.

De la unión feto-placentaria:

* Hormonas proteicas:

- HCG: su nivel a término es bajo (380 mUI/ml), y menor que el nivel de la madre, pero superior al de la sangre fetal.

- HCS: aumenta a lo largo de la gestación, con un pico alrededor de la 38 semana de amenorrea.

* Hormonas esteroideas:

- Estrógenos: el nivel de estrógenos totales aumenta a lo largo del embarazo, de igual forma que los niveles fetales o maternos. El estriol total fue muy estudiado en los años 70. Su tasa a término es de 1 mg/l, siendo el 10 % estriol libre, el 35 % sulfoconjugado, y el 55 % glucuronoconjugado. Los niveles en líquido amniótico son muy superiores a los maternos.

El 17- β -estradiol libre, se encuentra en niveles muy inferiores a los maternos. El estetrol es un estrógeno fetal con un hidróxilo 15 α , ya que el hígado fetal no tiene 15 α hidroxilasa.

- Progesterona: se detecta desde la 10ª semana, con un pico entre la 14 y 20 y un posterior descenso hasta término, donde tiene unos valores de 15-26 ng/ml, muy inferiores a los de la sangre materna. La 17-hidróxi-progesterona, también detectada en el líquido amniótico sigue la misma evolución que la progesterona.

- Testosterona: se observa una mayor tasa en los fetos varones que en las hembras entre las 14 y 20 semana, lo cual refleja lo que ocurre en el suero fetal.

- Dihidrotestosterona: se encuentran niveles bajos en fetos varones e indetectables en fetos hembras.

Resumen del estudio hormonal:

En la primera mitad de la gestación la concentración hormonal del líquido amniótico, en particular los esteroides, es un fiel reflejo de la concentración plasmática fetal.

Después de la 20 semana la composición del líquido amniótico remeda la orina fetal, siendo un reflejo imperfecto de lo que ocurre en la sangre del feto, y teniendo en cuenta además que existe una "contaminación" por las hormonas maternas que pasan al líquido amniótico. Por ello son excepciones aquellas sustancias que pueden nombrarse como "marcadores fetales", bien porque no atraviesen la placenta (ACTH), o porque sólo las produzca el feto (hormona del crecimiento, RT3, estetrol).

2.2.2.1.3.4. Lípidos

Lípidos totales: hay un aumento de sus cifras según avanza la gestación, estando a término, alrededor de 130-400 mg/l, siempre por debajo del nivel sérico. Su distribución es la siguiente: 15 % de ácidos grasos, 26 % colesterol y ésteres, 25,5 % de fosfolípidos y 19 % de triglicéridos. Este reparto difiere considerablemente del que existe en el suero.

Colesterol: no varía a lo largo del embarazo. Sus cifras están entre 10-35 mg/l, según los autores.

Glicéridos: los monoglicéridos y diglicéridos también varían poco a lo largo del embarazo. Están alrededor de 2-9 mg/l.

Triglicéridos: aumentan a partir de la mitad de la gestación. A término están en 115-120 mg/l.

Ácidos grasos libres: varían poco en todo el embarazo estando sus cifras alrededor de 15-20 mg/l.

Fosfolípidos⁴⁰: (cuadro 4)

Han sido los componentes del líquido amniótico mas estudiados por su importancia en la madurez pulmonar fetal, como componentes del surfactante

Cuadro 4. Fosfolípidos en el líquido amniótico

	mg/l a término	Evolución
Fosfolípidos Tot.	40 - 100	↑↑↑ desde la 35 semana
Lecitinas	30 - 50	↑ desde la 35 semana
Esfingomielina	10 - 20	varia poco

pulmonar. En global, aumentan moderadamente a lo largo del embarazo, pero de manera muy acentuada a partir de la 35 semana, fecha en que se dispara su concentración. Su origen es el pulmón fetal y representan un marcador fiable de su madurez

pulmonar. Se vierten al líquido amniótico al ser expulsado el líquido pulmonar a la orofaringe.

- Lecitinas: siguen las variaciones de los fosfolípidos totales. Dentro de este grupo las más importantes son las lecitinas tensioactivas, las cuales reflejan con exactitud la composición del surfactante pulmonar fetal. Están formadas en gran parte por ácido palmítico (75 %), el cual es el principal responsable de las propiedades tensioactivas del surfactante. Sus niveles aumentan progresivamente a lo largo del embarazo y bruscamente a partir de la 35 semana, pasando de 42 mg/l a 72 mg/l.

El fosfatidilglicerol^{41,42,43} es un fosfolípido con gran poder tensioactivo, que aparece en el pulmón en la semana 20, pero su secreción aumenta bruscamente hacia la 30 semana. Su paso al líquido amniótico coincide con la adquisición de un surfactante pulmonar adulto por parte del feto. Su presencia en el líquido amniótico confirma la madurez pulmonar fetal.

- Esfingomielina: sus tasas permanecen más o menos constantes en todo el embarazo, si acaso con un ligero descenso al final. Sus cifras rondan los 4 mg/l.

- Índice lecitina/esfingomielina: a Gluck se le debe el mérito de haber demostrado que este índice sigue las mismas variaciones que las

lecitinas aceto-precipitadas. Este índice, cuando es superior a 2 confirma la adquisición de un surfactante pulmonar fetal adulto o maduro.

Prostaglandinas: son unas sustancias con poder oxitócico. Sus niveles sufren una gran variabilidad, siendo siempre muy superiores a las tasas séricas maternas. Hay un aumento importante a término debido a la mayor producción en las células de las membranas amnióticas (cuadro 5).

Cuadro 5. Prostaglandinas en el líquido amniótico

	A término	Evolución	Comentarios
PG E1	1 ng/l	↑ a término	Gran variabilidad de sus valores pero muy superiores a los maternos. Aumenta su síntesis a término por las células de la decidua
PG E2	0,3 ng/l	idem	
PG F ₁ α	1-2 ng/l	idem	
PG F ₂ α	1-4 ng/l	idem	

2.2.2.1.3.5. Proteínas:

El nivel de proteínas totales tiene un máximo alrededor de las 24 semanas, siendo no obstante más o menos bajo (< 10 g/l). El análisis electroforético es similar al del suero. El peso molecular de todas ellas es menor de 150.000.

- α-1-fetoproteína: se utiliza de marcador fetal debido a sus altos niveles en suero. Tiene un máximo de 3 mg/ml en suero fetal a la 15 semana para decrecer progresivamente hasta término a

niveles de 100 µg/ml. En el líquido amniótico se detecta desde la 10ª semana, y tiene un pico máximo a la semana 14, remediando la evolución del suero fetal, aunque su tasa es más baja (20-40 µg/ml) y decrece hasta término a 0,4 µg/ml. Los niveles maternos son netamente inferiores, con un máximo a la 32 semana de unos 350 ng/ml.

Se sintetiza en el saco vitelino y tras su desaparición se produce en el hígado fetal y el tubo digestivo. Pasa al líquido amniótico a través de la orina, bilis y meconio. Cuando alcanza una determinada concentración en el suero fetal pasa al líquido cefalorraquídeo, y en las primeras semanas, mientras no se ha cerrado el tubo neural, puede pasar de éste al líquido amniótico⁴⁴.

Los niveles en el líquido amniótico sufren la misma elevación que se produce en el suero fetal debido a la gran permeabilidad de la piel de éste, que permite un contacto casi directo de los vasos fetales con el líquido amniótico. Ello nos permitirá hacer el diagnóstico prenatal de posibles malformaciones, sobre todo de defectos del cierre del tubo neural y del tubo digestivo, basado en la cuantificación de sus niveles.

- Otras proteínas: sus niveles evolucionan como las proteínas totales, con un pico a las 24

semanas. Se han encontrado albúmina, mucoides, B-2- microglobulina, metaloglobulinas, inmunoglobulinas (sobre todo A y G) , y también α -1-antitripsina, entre otras.

2.2.2.2. ELEMENTOS CELULARES DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Son numerosas las células que se pueden encontrar en el líquido amniótico, y su cantidad aumenta a lo largo de la gestación debido a la descamación de células muertas, ya que las células vivas desaparecen después de la 24 semana de amenorrea.

Se pueden diferenciar dos períodos en cuanto a la composición celular del líquido amniótico:

- Durante las 20 primeras semanas⁴⁵: la mayor cantidad de células vivas se encuentra a las 16 semanas y se pueden diferenciar dos poblaciones diferentes: células epiteliales y células fibroblásticas. Su origen es por descamación cutánea o amniótica.

Su cultivo para realizar cariotipo permite detectar anomalías cromosómicas fetales, y por otro lado, se puede investigar la existencia de enfermedades hereditarias del metabolismo buscando algún déficit enzimático.

- Durante las 20 últimas semanas⁴⁶: las células vivas desaparecen pronto y solo se encuentran células de descamación. Sobre todo, a partir de la 36 semana, se detectan escasas células nucleadas y un aumento importante de células con estructuras parecidas a la querato-hialina.

Una primera población importante de las células halladas en este período son de origen fetal: epidermis, cavidad bucal, vías respiratorias altas, zonas bajas del conducto urogenital y epitelio del cordón umbilical. Una segunda población de células encontradas más raramente, podría ser de origen amniótico, pero esto no se ha podido confirmar.

2.2.3. PROPIEDADES BACTERIOLOGICAS DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Las propiedades antimicrobianas del líquido amniótico se empezaron ya a sospechar en 1949 tras un trabajo de Cattaneo en el que después de colocar líquido amniótico en pozos preparados en agar, en el cual crecía *Mycoplasma lysodeikticus*, se formó una zona de inhibición⁴⁷. Posteriormente, aparte de otros muchos estudios, trabajos con microscopio electrónico han mostrado que las modificaciones morfológicas en los gérmenes son las mismas que las producidas por los antibióticos.

2.2.3.1. PODER ANTIBACTERIANO

El líquido amniótico tiene poder bactericida y bacteriostático. Esta capacidad antibacteriana varía, en gran parte, en función de las concentraciones de los gérmenes, siendo muy fuerte cuando las concentraciones son de unos 10^2 /ml, y más cuando es de 10^5 /ml. También está en función de los tipos de gérmenes (cuadro 6).

Se ha visto que este poder antibacteriano varía a lo largo del embarazo. El poder bacteriostático se ha evidenciado poco antes de la 20 semana, pero aumenta para conseguir un máximo entre la 36 y 40 semanas. El efecto bactericida sólo se observa a partir de la 31 semana, con un pico máximo hacia la 36 semana, disminuyendo progresivamente hasta el final. No obstante, estos periodos varían dependiendo de los autores, de los gérmenes utilizados en los distintos trabajos, y de las poblaciones estudiadas, diferencia que se ha intentado explicar basándose en la desigualdad de los regímenes alimenticios de las mismas.

Cuadro 6. Poder inhibitorio del líquido amniótico según el tipo de germen

Germen	Actividad inhibitoria del líquido amniótico (%)
S. viridans	100
S. albus	100
Diphtheroids	100
Candida albicans	100
Proteus morgani	84
Enterobacter	75
Klebsiella	71,4
E. coli	66,6
Proteus mirabilis	54,5
S. aureus	42,3
Pseudomonas	33
S. faecalis	16,6

2.2.3.2. BASES BIOQUÍMICAS DE LA ACCIÓN ANTIBACTERIANA

La actividad antibacteriana del líquido amniótico no se pone hoy en duda. Parece ser que esta capacidad aparece a la 14 semana de gestación, pero su eficacia no es relevante hasta la semana 28, aumentando de manera progresiva para ser máxima entre las 31 y 40 semanas.

Se han descubierto varios factores con poder antibacteriano en el líquido amniótico, no comprobados aún in vivo. De todos, parece que el más importante sería un complejo proteína-zinc.

- Complejo proteína-zinc:

El polipéptido aparece en la segunda mitad del embarazo y es de bajo peso molecular. Tiene un amplio espectro antibacteriano que aumenta según avanza el embarazo. Se cree que puede ser el responsable de la acción bacteriostática del líquido amniótico. Su actividad antimicrobiana disminuye por el meconio, y depende en gran medida de la concentración de bacterias y de fosfatos, los cuales impiden su acción germicida. Se ha visto que cuando la relación fosfato/zinc es inferior a 100 el líquido amniótico es bactericida, entre 100 y 200 es bacteriostático, y por encima de 200 no tiene poder inhibidor⁴⁸.

- Lisozima⁴⁹:

Es una proteína de bajo peso molecular y naturaleza catiónica. Su principal poder antibacteriano reside en su capacidad para romper los enlaces B 1-4 glucósidos de la pared bacteriana, acción que se manifiesta contra los gérmenes

grampositivos. También se ha visto que aumenta el efecto del sistema complemento-anticuerpo, y que actúa junto con el ascorbato y el peróxido de hidrógeno para destruir las bacterias gramnegativas.

Su concentración en el líquido amniótico aumenta a lo largo del embarazo, llegando al máximo a término y disminuyendo un poco posteriormente. Se ha comprobado que las concentraciones de lisozima en líquido amniótico y en suero fetal son mayores que en sangre materna, por lo tanto, puede ser que el feto produzca esta enzima para su autoprotección.

Su acción parece atenuarse cuando el líquido amniótico está teñido de sangre o de meconio.

- Lisina B⁴⁹:

Se cree que su lugar de acción es la membrana celular de las bacterias grampositivas, pero también puede actuar junto con la lisozima y el sistema anticuerpo-complemento para atacar a las bacterias gramnegativas. Su pico máximo en líquido amniótico es a término, con concentraciones más elevadas que en sangre de cordón o materna.

Puede ser que la presencia simultánea de lisina B y lisozima permita que la primera desintegre la membrana celular después que la lisozima actúe sobre la pared celular.

- Otros péptidos catiónicos⁴⁹:

Hay otros péptidos catiónicos que se piensa pueden contribuir a las propiedades antibacterianas del líquido amniótico como la fagocitina y la leucina. Estas proteínas

catiónicas recubrirían la superficie de las paredes bacterianas, opsonizándolas, y haciéndolas más fáciles de fagocitar.

- **Peroxidasa**⁴⁹:

Es una enzima que participa en el sistema de fagocitosis. En presencia de peróxido de hidrógeno, ión cloruro y mieloperoxidasa, los aminoácidos son diseminados y decarboxilados, con el resultado de la formación de aldehidos, los cuales son necesarios para matar a las bacterias.

La peroxidasa se ha encontrado en el líquido amniótico y su actividad se manifiesta desde los comienzos del embarazo. Sus niveles aumentan lentamente hasta el tercer trimestre y luego con rapidez hasta el término, para disminuir ligeramente al final de la gestación. Se piensa que la glándula salival fetal pueda ser el origen de esta enzima.

- **Transferrina**⁴⁹:

Su actividad antibacteriana se produce quelando el hierro, el cual es necesario para la proliferación bacteriana. Su concentración en el líquido amniótico disminuye desde el comienzo del tercer trimestre hasta el término. Aproximadamente la tercera parte está unida al hierro, con lo que la transferrina es capaz de fijar el hierro, privando de él a las bacterias para su crecimiento.

- **Espermina**⁴⁹:

Es una sustancia encontrada en el líquido amniótico a bajas concentraciones, con acción fungicida. Inhibe también el

crecimiento de bacterias grampositivas y de *N.gonorrhoeae*. Su concentración en el líquido amniótico es algo menor de la necesaria para un buen efecto bactericida.

- Inmunoglobulinas⁴⁹:

De las cinco inmunoglobulinas existentes, hay tres con capacidad antibacteriana (Ig G, Ig A e Ig M), habiéndose encontrado las dos primeras en el líquido amniótico, a las que se les ha atribuido una importante actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral. Su concentración es del 1 % de la del suero materno.

La Ig A se piensa que puede provenir del amnios, lágrimas, saliva u orina fetales; y la Ig G puede ser de origen materno y atravesar la placenta o las membranas amnióticas hacia la cavidad amniótica.

2.3. PARTO PRETÉRMINO

2.3.1. DEFINICIÓN

Se define como parto pretérmino o prematuro aquel que acontece antes de las 37 semanas completas de gestación contando desde el inicio de la última regla de la madre. Esta definición fue adoptada por la O.M.S. en 1961, sustituyendo a la antigua acepción del término "prematuro", que consideraba a los recién nacidos con 2.500 gramos o menos de peso, los cuales a partir de entonces pasan a nombrarse como "recién nacidos de bajo peso".

2.3.2. MECANISMO DE DESENCADENAMIENTO DEL PARTO EN GENERAL

Durante los últimos 20 años ha habido un avance notorio en el estudio de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que desencadenan en parto de en los mamíferos. No cabe duda, a este respecto, que los mayores adelantos en cuanto a fisiología, se han logrado en la definición del inicio del parto en las ovejas; y por otro lado, los mayores avances en cuanto a los procesos bioquímicos se han producido en el inicio del parto en el ser humano.

A pesar de esos avances, hoy en día, no se pueden explicar de manera satisfactoria la serie de sucesos y procesos que culminan con el desencadenamiento del parto en las mujeres.

En todo este tiempo, se han propuesto varias teorías, que en general se pueden resumir en 3:

1. La teoría de la disminución de progesterona
2. La teoría de la oxitocina
3. La teoría del sistema de comunicación orgánica fetomaterna.

2.3.2.1. Teoría de la disminución de la progesterona

La teoría más estudiada y completada ha sido la de la disminución de progesterona, que ocurriría en especies en las que un cambio endocrino espectacular desencadenaría el parto. El modelo más conocido es el del parto en la oveja, desarrollado principalmente por los trabajos de Liggins⁵⁰.

La sucesión de acontecimientos en la oveja (figura 4) se iniciaría unos 10 días antes del parto con la elevación del cortisol fetal, producido por la suprarrenal, probablemente en respuesta a la ACTH de la hipófisis fetal. Este aumento de glucocorticoides desencadena la activación de la enzima 17 α -hidroxilasa de la placenta, lo que provoca una disminución de la progesterona. Se ha visto como el tratamiento de tejido placentario de la oveja con glucocorticoides aumenta de manera específica la producción de 17 α , 20 α -dihidroxi pregn-4-en-3-ona. Este compuesto de dihidroxiprogesterona se ha identificado

también en el tejido placentario de la oveja después de un parto espontáneo.

Por lo tanto, la síntesis directa de progesterona no disminuye sino que el metabolismo aumentado hacia el producto 17-hidroxilado conduce a una menor disponibilidad de progesterona.

La supresión de progesterona se asocia con una disminución del potencial de reposo del miometrio, y por lo tanto un aumento de la respuesta a los estímulos eléctricos y oxitócicos. La conducción del potencial de acción a través del músculo está aumentada, así como la excitabilidad del miometrio.

La dihidroprogesterona sirve también como precursora para el aumento de los niveles de estrógenos que tiene lugar pocos días antes del comienzo del parto. Los estrógenos favorecen las contracciones rítmicas y aumentan la vascularidad, la permeabilidad y la respuesta a la oxitocina. Por lo tanto, la

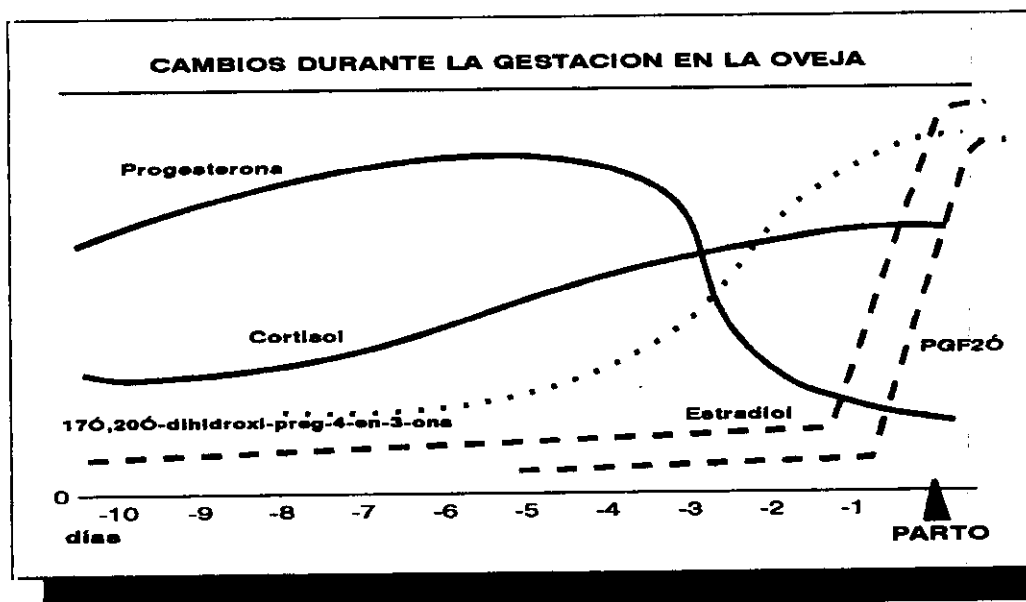


Figura 4. Cambios hormonales que preceden al inicio del parto en la oveja

supresión de la progesterona y el aumento de los estrógenos mejoran la conducción y la excitación.

El acontecimiento final es el aumento de la producción de $\text{PGF}_{2\alpha}$ horas antes del inicio de la actividad uterina, tal vez en el equivalente ovino de la decidua humana. En la oveja se ha demostrado una relación causa efecto entre la elevación de estrógenos y el aumento de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Visto lo anterior, parece que en las ovejas, el feto maduro sería el que inicia la señal para el inicio del parto. Si bien esto no se conoce con certeza para el hombre, si hay datos que nos pueden hacer sospechar un cierto control fetal en los sucesos que acabarían en el parto: sabemos que un 2% de los ácidos grasos libres del surfactante producido por el pulmón fetal es ácido araquidónico, y que existe un intercambio entre el ácido araquidónico del amnios y del líquido amniótico⁵¹. Es posible que los fosfolípidos del surfactante sean metabolizados a ácido araquidónico en el amnios (se sabe que tiene actividad fosfolipasa A_2 , C, y monoalcyglycerol lipasa⁵²). Se ha visto como el surfactante estimula la liberación de prostaglandinas por el amnios y que puede actuar sobre los lisosomas de las células amnióticas y activar la fosfolipasa A_2 ⁵¹. Sin embargo, el hecho de que la composición del surfactante permanezca estable al final del embarazo hace improbable que sea él directamente el responsable de una aumento súbito en la producción de prostaglandinas asociada al inicio del parto, pero si proporciona un lazo de unión entre la maduración fetal y la producción de prostaglandinas por el amnios.

Al contrario que en la oveja, en la mujer, no hay una privación de progesterona que señale el inicio del parto, ni un metabolismo elevado en los tejidos. Si ocurre al expulsar la placenta, dando lugar a la lactogénesis, pero no antes del parto. No obstante si podría haber modificaciones de la acción de la progesterona que influirían en el inicio del parto humano. De hecho, sucesos como los cambios en el cuello uterino, la formación de puentes de unión entre las células miometriales, el aumento del número de receptores de oxitocina y los incrementos en la formación de prostaglandinas E₂ y F_{2α} pueden considerarse como pruebas de que se ha dominado la acción de la progesterona.

Tampoco en el hombre se ha visto un aumento brusco definido en la producción de cortisol previo al inicio del parto, y es más, en los fetos humanos que no tienen una producción óptima de cortisol (los que tienen hiperplasia suprarrenal congénita) el trabajo de parto se presenta a tiempo y a término³³. La función más importante de las suprarrenales fetales parece ser su efecto sobre el aumento en la producción de estrógenos placentarios.

2.3.2.2. Teoría de la oxitocina

El hecho de que la oxitocina por vía intravenosa producía trabajo de parto en las mujeres indujo a pensar en su papel como iniciador del parto humano. Esta teoría se reforzaba con el descubrimiento de un aumento espectacular de receptores de oxitocina en el miometrio al final de la gestación³⁴; y de un

papel de la oxitocina sobre el endometrio (decídua) promoviendo la liberación de prostaglandinas⁵⁵.

A pesar de todo esto, las pruebas se inclinan en el sentido de rechazar a la oxitocina como agente iniciador del parto humano, basándose sobre todo en dos hechos: 1. La concentración sanguínea de la hormona no aumenta antes del parto; 2. La cantidad y el patrón de formación de prostaglandinas durante el trabajo de parto inducido con oxitocina son muy diferentes de lo que ocurre en el parto espontáneo⁵⁶.

Las principales funciones de la oxitocina estarían en la segunda fase del parto (coadyuvando con las fuerzas miométricas que provocan la contracción uterina), y en el posparto (evitando la hemorragia posparto y favoreciendo el reflejo de bajada de la leche durante la lactancia).

2.3.2.3. Teoría del sistema de comunicación orgánica fetomaterna

Se considera la más viable para explicar el parto en el ser humano. Considera que hay un sistema de comunicación entre el feto, la placenta y la madre que hace que se mantenga el embarazo, y la retirada del sostén fetal provocaría el inicio del parto mediante la activación decidual.

Hay una serie de datos que apoyarían esta hipótesis, basados muchos de ellos en los hallazgos de sustancias en el líquido amniótico. También se apoya esta teoría en el hecho de que la decídua se comporta de una manera muy similar a como lo hacen los macrófagos (produciendo prostaglandinas, citoquinas, factor

activador de plaquetas, etc. en respuesta a agresiones externas), a parte de ser la decidua un tejido rico en macrófagos.

El hecho sería que la activación decidual, ya sea por eliminación del sostén fetal o por estimulación de un agente llamado activador de macrófagos produciría liberación de ácido araquidónico, formación de prostaglandinas, producción de factor activador de plaquetas y de citoquinas. Estas últimas pueden actuar de manera que faciliten la producción de prostaglandinas en la decidua y en el miometrio y así perpetuar el proceso del parto⁵⁷.

Hay muchos hallazgos que apoyan la existencia de una activación decidual. Uno de los más importantes es el ácido araquidónico. Se ha visto un aumento de su concentración en su forma libre en el líquido amniótico durante el trabajo de parto^{58,59}. El ácido araquidónico es el precursor de las prostaglandinas (figura 5), que aumentan en el parto, y se cree que este aumento es debido a una mayor velocidad de hidrólisis de los fosfolípidos de la decidua y no de las membranas fetales, que también contienen fosfolípidos en cantidad importante (aunque como veremos más adelante hay hechos que otorgan un papel importante a las membranas).

Se ha visto como la concentración de ácido araquidónico en el amnios y corion leve disminuye durante las primeras etapas del parto a expensas de la fosfatidiletanolamina y del fosfatidilinosinol⁶⁰. Después del trabajo de parto inicial (posterior a 5 centímetros de dilatación cervical) las reservas de ácido araquidónico en amnios y corion leve se recuperan⁶¹, por

tanto la concentración de ácido araquidónico en amnios y corion leve al final del parto puede ser mayor que antes de iniciarse. Al mismo tiempo hay un aumento de la concentración de ácido araquidónico en el líquido amniótico, por lo tanto hay un aumento neto de ácido araquidónico en el complejo líquido amniótico-membranas fetales, luego con toda probabilidad su origen es la decidua activada.

Por otro lado, se ha visto como durante el parto hay un aumento espectacular de prostaglandinas (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ y PGFM [15 ceto-13, 14-dihidro- $PGF_{2\alpha}$]) en el líquido amniótico, lo cual se cree que es resultado de una acumulación de estos productos en el líquido amniótico y no un aumento de su producción. Se sabe que el amnios produce casi exclusivamente PGE_2 y no $PGF_{2\alpha}$; y que la decidua produce las dos, preferentemente la segunda⁶². Por tanto, la acumulación de $PGF_{2\alpha}$ y PGFM en el líquido amniótico durante el parto es sugestivo de una activación decidual.

La interleucina-1 es una familia de polipéptidos inmunorreguladores producida por una variedad de células de las cuales las más estudiadas son el sistema monocito-macrófagos. Se conocen dos tipos: la α y la β . Se ha demostrado un aumento de interleucina-1 β en el líquido amniótico durante el parto. Se sabe que la decidua produce esta sustancia^{65,66} de manera similar a como lo hacen los macrófagos. Además la interleucina-1 estimula la producción de prostaglandinas por el amnios y la decidua humanos in vitro⁶⁷. Por todo esto, y aunque si bien hay más evidencias que relacionan a la interleucina-1 con el parto asociado a

infección⁶⁸ que con el parto espontáneo y aunque no se ha determinado de forma exacta el origen de esta sustancia en el líquido amniótico, podría ser una prueba de activación decidual.

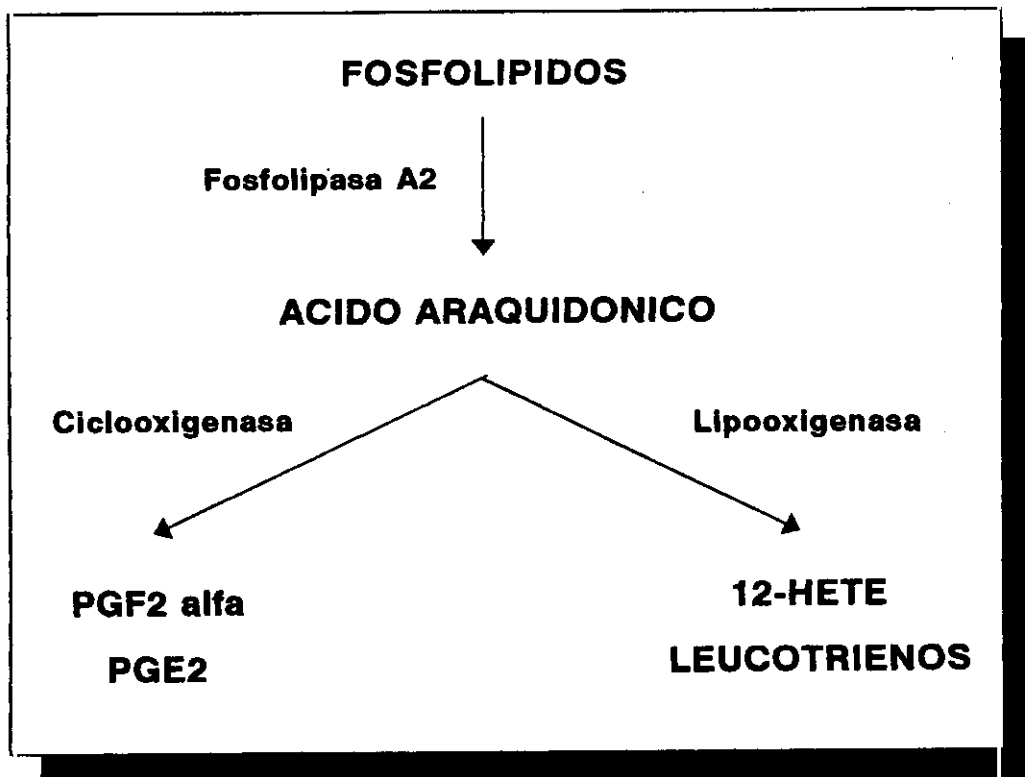


Figura 5. Formación de prostaglandinas

Como conclusión se podría decir que la falta de actividad decidual se relaciona con el mantenimiento del embarazo, y que el inicio de su actividad se relaciona con el inicio del parto⁶⁹.

Con toda probabilidad, estas interacciones están mediadas por un sistema paracrino que incluye al líquido amniótico, membranas fetales y decidua, y por lo tanto el feto es una parte importante en el funcionamiento de este sistema. Hay pruebas de que el proceso de maduración se relaciona con procesos que pueden estar implicados en el inicio del parto: a) se ha visto como el surfactante pulmonar estimula la liberación de prostaglandinas por el amnios, y puede activar las fosfolipasas del amnios para liberar ácido araquidónico. Además se sabe que existe un intercambio entre el ácido araquidónico del amnios y del líquido amniótico (un 2% de los ácidos grasos libres del surfactante son ácido araquidónico)⁷⁰; b) se ha demostrado un aumento de IgG materno antitrofoblasto en el tercer trimestre del embarazo, y además placentas de gestaciones que acabaron mediante parto espontáneo a término tenían unos niveles muy superiores a los observados en placentas a término obtenidas tras cesárea electiva sin parto espontáneo, lo cual podría explicarse como un mayor reconocimiento del tejido trofoblástico fetal por el sistema inmunológico materno, sugiriendo un papel de este sistema en el inicio del parto humano⁷¹.

A pesar de todo lo que se conoce, no se puede dibujar de manera exacta, en la actualidad, la cadena de sucesos que conducen al inicio del parto espontáneo humano. Si bien hemos visto antes como la decidua parece tener un papel importante, últimamente y según se van conociendo más datos, se le está concediendo una gran importancia al amnios y a los procesos metabólicos que en él se realizan. El amnios es una estructura

avascular pero rica en fosfolípidos y se sabe que tiene actividad de fosfolipasa A₂. Una aceleración de esta actividad podría liberar ácido araquidónico del amnios a expensas de sus fosfolípidos (sobre todo la fosfatidiletanolamina) dejándolo así en su forma libre, y por lo tanto expuesto a la posible acción de las enzimas capaces de catalizar su conversión en prostaglandinas. En el mismo amnios se ha demostrado un aumento de actividad de las dos vías de metabolismo del ácido araquidónico: la vía ciclooxigenasa y la vía lipooxigenasa, pero predomina la primera, la cual conduce a un incremento en la producción de PGE₂⁷² (de conocido poder oxitócico). No obstante, y aunque se sabe poco de la función de los metabolitos de la vía lipooxigenasa, podrían tener un papel en el inicio del parto pues se ha visto que son débilmente oxitócicos, que tiene acción quimiocinética y quimiotáctica para los leucocitos y aumentan la permeabilidad vascular^{73,74,75}, que ejercen una regulación sobre la vía ciclooxigenasa estimulando la liberación de prostaglandinas y tromboxanos^{76,77}; además el leucotrieno B₄ es calcio-ionóforo y puede aumentar la actividad fosfolipasa y la producción de prostaglandinas en el tejido intrauterino. El paso final sería la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, bien en el mismo amnios (que únicamente es capaz de producir PGE₂^{72,79}) o bien en la decidua debido a la difusión hasta ella del ácido araquidónico, donde existe capacidad de producir PGE₂ y PGF_{2α}. Las prostaglandinas difunden entonces al miometrio donde inducen contracciones uterinas. La primera las posibilidades anteriores parece perder peso después del trabajo de Sullivan y cols.⁸⁰ en que demuestra como el corion es el principal lugar de

metabolismo de la PGE₂, cuando difunde del lado fetal al materno , y por lo tanto la PGE₂, producida en el amnios sería metabolizada en su difusión hacia el lado materno de las membranas fetales o la decidua y tendría poca participación en los niveles maternos, restándole significación en el inicio del parto espontáneo.

Por último hay que mencionar dos trabajos publicados recientemente por MacDonald y Casey. En el primero de ellos¹¹, mencionan como durante el trabajo de parto con membranas íntegras y después de la adaptación de la presentación fetal a la pelvis materna (3-5 centímetros de dilatación), el compartimento amniótico queda dividido en dos zonas: una superior, alrededor del feto; y otra inferior, por debajo de la presentación fetal. Demuestran como la concentración de prostaglandinas en el líquido amniótico antes del parto a término es similar a la encontrada en el compartimento superior de la cavidad amniótica en las primeras etapas del parto (≤ 2.5 cm.); y que después de los 3-5 centímetros, cuando la división entre los dos compartimentos es completa o casi y la transferencia de líquido entre las dos zonas es nula o escasa, los niveles de prostaglandinas en el compartimento superior no aumentan e incluso disminuyen; y al contrario, en el compartimento inferior, aumentan de manera importante. Ellos postulan entonces: 1) que las prostaglandinas encontradas en el líquido amniótico no sufren un aumento antes del inicio del parto sino durante el mismo y por lo tanto no son importantes en el inicio del parto a término; 2) que esas prostaglandinas son producidas por la decidua parietal que rodea

al compartimento inferior, pues con la dilatación cervical y la compresión fetal sufre un traumatismo y por otro lado se expone al contenido vaginal a través de las membranas, lo cual produce una inflamación tisular que iniciaría la cascada de liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos y la producción de prostaglandinas. En otra publicación⁸² encuentran unos resultados similares con la concentración de endotelina-1 (una proteína producida en el amnios humano con propiedades uterotónicas) en líquido amniótico antes y durante el parto.

Estos datos podrían suponer una seria contradicción al importante papel atribuido hasta ahora a las prostaglandinas en el inicio del parto espontáneo humano.

2.3.3. FRECUENCIA E IMPORTANCIA DEL PARTO PRETÉRMINO

La frecuencia de partos prematuros no ha variado mucho en los últimos años. En 1980 en España era del 7.7% . En la Maternidad del Hospital "12 de Octubre" era de un 5.1% . En Estados Unidos ocurre entre el 6 y el 10% de todos los partos, permaneciendo en este rango en los últimos veinte años⁸³. Y todo esto a pesar de los grandes esfuerzos que se han realizado en programas de prevención de la prematuridad y el amplio uso de tocolíticos.

La razón del fracaso en rebajar la incidencia de prematuridad se debe, probablemente y en gran parte, a la falta

de conocimiento exacto de los mecanismos que desencadenan el parto en general y el parto pretérmino en particular; y por otro lado hay que tener en cuenta que en la actualidad solo un pequeño porcentaje de esos partos prematuros son realmente prevenibles, pues como indican Tucker y cols⁸⁴, después de excluir aquellos partos que ocurren entre la 35 y 36 semana (en las cuales ya muchos clínicos no hacen tocolisis), los que se producen por complicaciones médicas maternas o fetales y los que ocurren tras una rotura prematura de membranas, solo el 23 % del total de partos prematuros serían teóricamente prevenibles, pero además entre estos últimos una gran proporción (18%) ingresan con una dilatación de 3 ó más centímetros con lo que no es posible hacer tocolisis; por todo ello solo alrededor de un 5% de todos los partos prematuros serían serios candidatos a tocolisis, y hay que tener en cuenta que esta no es siempre efectiva. Es por todo lo anterior por lo que los autores se preguntan si la prevención del parto prematuro es una esperanza lógica en la actualidad.

Además de lo anterior, hay que considerar la importancia creciente del parto prematuro en la mortalidad, la morbilidad a corto y a largo plazo y en el coste económico que todo esto supone.

Refiriéndonos a la mortalidad, y con datos de la Maternidad del Hospital "12 de Octubre" de Madrid de 1982, se ve como sobre una mortalidad perinatal total del 9.9% nacidos, un 94.9 % del total de los partos eran a término y contribuían al 50.6 % de la mortalidad, mientras que el 5.1% de partos prematuros contribuían al 49.4 % de mortalidad. Rush y cols⁸⁵ señalan como los nacidos

prematuros contribuyen al 70% de la mortalidad neonatal y al 85% si se excluyen los muertos por malformaciones incompatibles con la vida.

Por lo que a la morbilidad a corto plazo se refiere, es de destacar la mayor frecuencia de patologías importantes como enfermedad de membrana hialina, patología infecciosa, encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, etc, que ocurren en los nacidos prematuramente; y estas patologías pueden condicionar una importante morbilidad a largo plazo, parálisis cerebral, epilepsias, retraso mental, disfunciones cerebrales de pequeña intensidad, ceguera, sordera, displasia broncopulmonar, etc.

Muchos de estos niños prematuros presentaran alteraciones neurológicas permanentes (más graves a mayor prematuridad), y otros que luego serán normales adquirirán ciertos hitos fuera de la secuencia normal para su edad comparado con los nacidos a término. Por ejemplo, se calcula que entre los que pesan al nacer 1000-1500 gramos, un 8-10% tendrán alteraciones neurológicas graves, muy probablemente relacionadas con la hipoxia cerebral y la hemorragia intracraneal. Entre los nacidos con 1000 o menos gramos el pronóstico dependerá en gran parte del grado de hemorragia intracraneal, siendo peor para aquellos con hemorragia más intensa (grados 3 ó 4).

En un estudio que se llevó a cabo en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital "12 de Octubre" de Madrid, se siguieron a 198 niños nacidos prematuramente y escogidos al azar, y mediante la aplicación del test de Brunet-Lezine a los 2 años de vida se comprobó como el cociente de desarrollo

psicomotor era menor en el grupo de prematuros que en un grupo control de nacidos a término (97.4 y 109, $p < 0.001$). Al analizar las áreas motórica, manipulativa, de lenguaje y de socialización, también se obtuvieron unos valores medios significativamente menores en los nacidos prematuros.

Un aspecto que no hay que olvidar son los problemas sociales y educacionales que suponen estos niños. Por un lado es un hecho que gran parte de ellos proceden de familias de nivel socioeconómico bajo donde el nivel de información y de acceso a programas de "intervención precoz" es más restringido y donde la posibilidad de una continuidad en esos programas es más reducida; y por otro lado no hay que olvidar la gran importancia de un entorno familiar adecuado que apoye y estimule el entrenamiento y aprendizaje de estos niños.

Por último hay que señalar el gran coste económico que la atención de estos niños supone, desde el tratamiento prenatal, neonatal (gran parte de ellos con una prolongada estancia en unidades de cuidados intensivos) a corto y medio plazo y los programas de atención especializada. Algunos autores han llegado a calcular que los costes por paciente de los cuidados intensivos neonatales son incluso mayores que los dedicados al tratamiento del cáncer, cirugía de by-pass coronario o programas de trasplantes de órganos".

2.3.4. ETIOLOGIA DEL PARTO PRETÉRMINO

No se puede hablar de una sola etiología para el parto prematuro pues como se verá en este apartado hay múltiples situaciones y acontecimientos que pueden desembocar en el suceso común final del parto antes del término del embarazo. Si bien es cierto que se conocen cuales son las causas inmediatamente anteriores al parto pretérmino y también muchos de los factores de riesgo para que este se produzca, no se conocen los procesos mecánicos que unen los segundos con los primeros.

Se suele aceptar universalmente que hay tres tipos de complicaciones que acaban en un parto pretérmino:

1. El trabajo de parto prematuro idiopático: aquel en el que se inicia el trabajo de parto antes de la rotura de las membranas amnióticas y sin una causa aparente.
2. La rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino.
3. El parto prematuro yatrogénico: considerado como aquel en el que una complicación materna o fetal obliga al clínico a provocar la finalización de la gestación: diabetes, preeclampsia grave, metrorragia aguda, sufrimiento fetal, muerte fetal, etc.

Muchos trabajos han intentado identificar poblaciones de riesgo para estos subtipos de parto prematuro, sobre todo los dos

primeros. Savitz⁸⁷ y cols. hacen en 1991 una recopilación de los estudios referidos a este tema en la literatura anglosajona y escandinávica. Las mayores proporciones de parto prematuro idiopático se encuentran en poblaciones de bajo riesgo y de raza blanca; en la población finlandesa⁸⁸ y en una población blanca de una clínica privada⁸⁹ llegó a ser mayor del 50% . La menor proporción se encontró (alrededor del 30%) se encontró entre pacientes de raza negra⁸⁹. La rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino varía entre un 7.1%⁸⁸ y un 51.2%⁸⁹. Meis⁸⁹ observó como se daba con mayor frecuencia entre pacientes de raza negra y de más baja posición social, pero esto no se ha confirmado en otros estudios. El parto prematuro yatrogénico variaba entre un 18.7% y un 28.8% .

La proporción de cada una de estas complicaciones también parece variar dependiendo de la edad gestacional⁸⁴. El parto prematuro idiopático y la rotura prematura de membranas pretérmino son más frecuentes a mayor edad gestacional, al contrario que ocurre con el parto prematuro yatrogénico. Las causas más frecuentes de este último son en este orden la hipertensión, la muerte fetal, el crecimiento intrauterino retardado y el sufrimiento fetal. La muerte fetal ocurre con mayor frecuencia en gestaciones más tempranas, al contrario que la hipertensión. Otro hecho interesante es que la mayoría de los partos prematuros idiopáticos ingresan en el hospital con una dilatación cervical de tres o más centímetros. En la figura 6 se representa el total de partos prematuros divididos según cada una de las tres posibilidades vistas y su edad gestacional (menor de

35 semanas y mayor o igual de ellas, considerando que por encima de ese límite muchos clínicos no aplican tocólisis)⁸⁴.

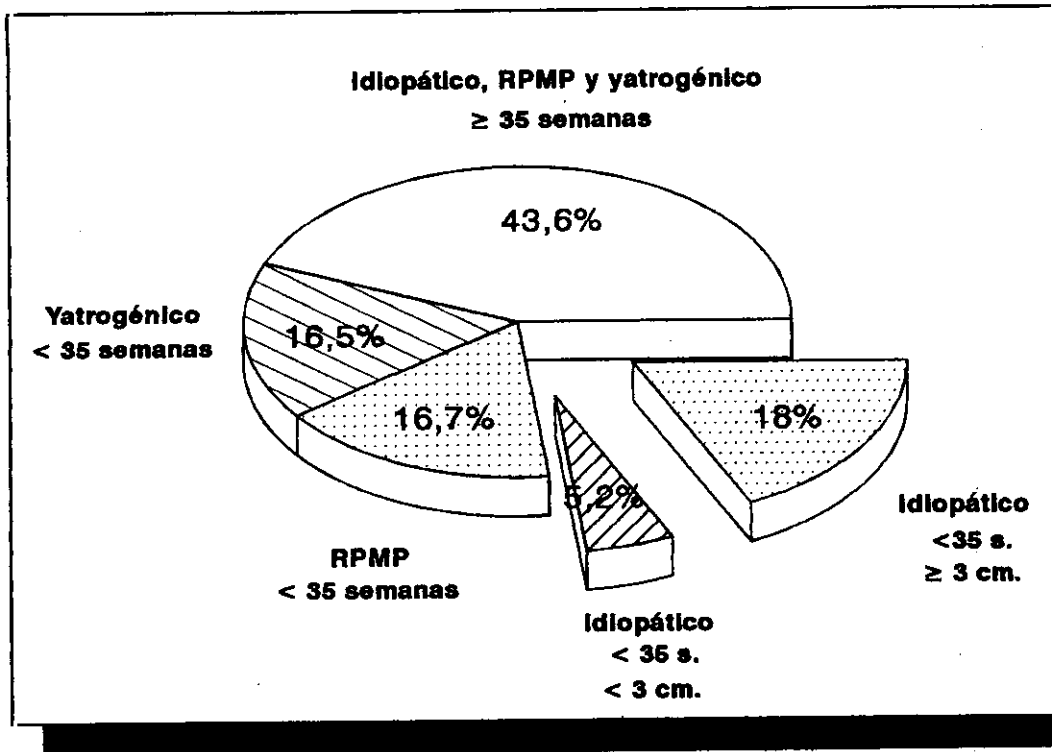


Figura 6. Tipos de parto prematuro según la edad gestacional (De Tucker y cols.⁸⁴). RPMP= Rotura prematura de membranas pretérmino.

En un trabajo realizado por Lettieri⁹⁰, intentó encontrar una explicación a los casos de parto prematuro "idopático" que fracasaron en los intentos de tocolisis. Para ello realizó a cada paciente una amplia batería de pruebas

complementarias, ecografía y examen histológico de la placenta. Encontró alguna causa que explicase el parto prematuro en el 96% de los casos, y en el 50% encontró 2 ó más. Entre las "posibles causas", cabe destacar que se encontró un abruptio en el estudio histológico en casi la mitad de las pacientes, infección intrauterina (por estudio histológico o cultivo positivo de líquido amniótico) en el 38%, y alteraciones inmunológicas en el 30% de los casos. El autor concluye que el parto prematuro "idiopático" es multicausal y que un estudio completo de cada caso permitiría identificar alguna "posible causa" que tener en cuenta en futuros embarazos.

En otro trabajo⁹⁰ Arias y cols. estudiaron la placenta de un grupo de 105 partos pretérmino con rotura prematura de membranas (RPMP) y sin ella (NoRPMP), comparándolas con otras 105 placentas de gestaciones normales a término. Encontraron lesiones vasculares placentarias (falta de cambios adaptativos en la porción decidual de las arterias espirales y otras, vistos sobre todo en pacientes con crecimiento intrauterino retardado y preeclampsia) en el 34% de los NoRPMP y en el 35% de las RPMP, frente al 11.8% de las gestaciones a término. Se vio infección placentaria en el 38% de los NoRPMP y en el 36.5% de las RPMP, frente al 18% de los partos a término. Concluyen los autores que quizás el 60-70% de los partos prematuros sea por causa de infección o vasculopatías placentarias.

2.3.4.1. FACTORES DE RIESGO DE PARTO PREMATURO

Se han relacionado muchas circunstancias con el parto pretérmino. Se podrían agrupar de la siguiente manera⁹¹:

2.3.4.1. Demográficos:

- Edad materna: menor de 19 o mayor de 40 años.
- Raza: existe un riesgo mayor en la raza negra comparada con la blanca (16.3% frente al 7.7%). No se ha visto que factores como nivel educativo, nutrición, cuidados prenatales, etc influyan para explicar este hecho.
- Nivel socioeconómico: los factores más influyentes parecen ser el nivel social de la mujer embarazada y el de su niñez⁹².
- Estado civil: mayor riesgo en las solteras.

2.3.4.1.2. De conducta:

- Tabaquismo: se ha calculado que incluso un 13-20% de los nacimientos pretérmino pueden ser atribuidos a este hábito.
- Otras toxicomanías: heroína, cocaína, etc.
- Desnutrición y alimentación: se cree que el peso previo al embarazo y su aumento durante el mismo son dos factores muy importantes en el peso al nacer.
- Actividad física excesiva: sobre todo al final del embarazo.

2.3.4.1.3. Cuidados prenatales: parece que un control prenatal inadecuado aumenta el riesgo de parto prematuro, y sobre todo en mujeres en desventaja social.

2.3.4.1.4. Riesgo médicos previos al embarazo:

- **Antecedentes obstétricos adversos**: sobre todo el antecedente de otros partos prematuros (entre 30 y 47% de riesgo⁹³ o 21.28 veces mayor⁹⁴). Si ha habido un feto muerto anterior el riesgo es 4.39 veces mayor⁹⁴. El riesgo de recidiva de la rotura prematura de membranas pretérmino se ha calculado de hasta el 32.2%⁹⁵.
- **Alteraciones uterinas**: malformaciones uterinas (riesgo del 14%), miomas, incompetencia cervical (riesgo del 17%⁹³).

2.3.4.1.5. Complicaciones del embarazo actual: como la gestación múltiple, infecciones sistémicas, infecciones urinarias y bacteriurias asintomáticas, infección intrauterina, hemorragias vaginales, cirugía abdominal, malformaciones fetales, ausencia de volumen del volumen amniótico.

2.3.4.2. PARTO PREMATURO E INFECCIÓN

Muchas evidencias se han reunido en los últimos años que asocian infección y parto prematuro. Repasaremos algunas de ellas apoyándonos en la revisión hecha por Gibbs y cols. en 1992⁹⁶.

2.3.4.2.1. Microorganismos asociados al parto prematuro

Treponema pallidum: se han visto tasas de prematuridad de un 50% en sífilis primarias y secundarias sin tratar, frente a un 8% del control⁹⁷; y se ha calculado una media de edad gestacional al parto de 32.3 semanas en casos de sífilis congénita⁹⁸.

Neisseria gonorrhoeae: además de su asociación al parto prematuro se ha visto como su tratamiento reduce las tasas de recién nacido con bajo peso a las tasas de poblaciones normales.

Streptococo B: la bacteriuria por este germen se ha asociado a parto prematuro y se ha visto como el tratamiento reduce en siete veces en incidencia⁹⁹. Sin embargo la asociación de la colonización del tracto genital con el parto prematuro es menos consistente, todo lo contrario que con la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino.

Ureaplasma Urealyticum: su asociación es incierta y un trabajo en el que se trataba con eritromicina a las mujeres colonizadas no redujo las tasas de prematuridad o rotura prematura de membranas¹⁰⁰.

Chlamydia trachomatis: su asociación no es clara y se requieren más estudios para valorarlo.

Trichomonas vaginalis: si parece haber una asociación aunque parece más firme con la rotura prematura de membranas pretérmino.

Bacteroides sp.: se ha relacionado con el parto prematuro con y sin rotura prematura de membranas.

Vaginosis bacteriana: se ha relacionado con el parto prematuro con rotura prematura de membranas ¹⁰¹ y sin ella¹⁰².

Pielonefritis y bacteriuria asintomática: la pielonefritis no tratada se ha asociado con unas tasas de hasta el 30% de prematuridad. En un meta-análisis, la bacteriuria asintomática se asoció con un 90% de partos pretérmino más que cuando no la había¹⁰³.

2.3.4.2.2. Corioamnionitis histológica y prematuridad

Se ha visto corioamnionitis en los estudios histológicos en el 19-74% de los partos prematuros y en el 4-16% de los partos a término. Su relación con los cultivos positivos de membranas corioamnióticas es fuerte en el parto prematuro y débil en el parto a término. A pesar de la fuerte relación existente entre corioamnionitis e infección membrano-placentaria, un 18-49% de las placentas con evidencia histológica de corioamnionitis tienen cultivos negativos. Esto puede ser reflejo de una baja sensibilidad del cultivo o de una inflamación no causada por microorganismos.

Pero ¿cómo conduce la corioamnionitis al parto prematuro?. La explicación se apoya en varios hallazgos: se ha visto como el Estreptococo B disminuye la integridad de las membranas in vitro¹⁰⁴; Bernal y cols.¹⁰⁵ demostraron que las membranas de mujeres con corioamnionitis producen significativamente, mayores niveles de prostaglandina E₂; Lamont y cols.¹⁰⁶ demostraron que especies de *Bacteroides* estimulaban la producción de prostaglandina E₂ por el amnios, sugiriendo que la fosfolipasa bacteriana libera ácido araquidónico del amnios conduciendo a la formación de prostaglandina E₂. Todos estos datos sugieren que la

infección de las membranas corioamnióticas esta muy relacionada con su inflamación y debilitamiento, y con la estimulación de producción de prostaglandina por el amnios.

2.3.4.2.3. Cultivos de líquido amniótico en el parto prematuro

La frecuencia de cultivos positivos de líquido amniótico en pacientes con parto prematuro y bolsa íntegra varía entre el 0 y 30% . Se ha visto como aquellas que tienen cultivo positivo paran normalmente en 24-48 horas, mientras en las que el cultivo es negativo tienden a parir 30 días después. Cuando hay rotura prematura de membranas este porcentaje aumenta hasta el 55%¹⁰⁷. Esto añade pruebas a la relación de la infección con el parto prematuro pero no demuestra una relación causa-efecto.

2.3.4.2.4. Marcadores indirectos de infección en el parto prematuro

El más utilizado es la proteína C reactiva. Se ha visto como muchas mujeres (cerca del 90%) con amenaza de parto prematuro y valores altos de proteína C reactiva no responden a tocolíticos, mientras que la mayoría de las que esos valores son normales responden bien a la tocolisis.

2.3.4.2.5. Mecanismos bioquímicos que relacionan el parto prematuro y la infección (figura 4)¹¹⁴

2.3.2.5.1. Prostaglandinas: existen numerosas evidencias que las asocian con el parto, si bien es cierto que esta relación es mas consistente para el parto a término. Hay una relación fuerte entre el parto prematuro asociado a infección y prostaglandinas¹⁰⁸⁻¹¹¹ pues sus niveles y los de sus metabolitos son mucho mayores que cuando no hay infección, demostrada sobre todo por corioamnionitis histológica.

2.3.4.2.5.2. Metabolitos del ácido araquidónico (vía lipooxigenasa): incluyen los leucotrienos y los ácidos hidroxieicotetranoicos. Son mediadores de la inflamación. Se ha visto que pueden estimular las contracciones uterinas, que son leucoatrayentes, que pueden regular la vía de la ciclooxigenasa y se ha visto como el leucotrieno B, actúa como calcio-ionóforo, aumentando la actividad fosfolipasa y favoreciendo la producción de prostaglandinas por los tejidos intrauterinos⁷⁶⁻⁷⁸.

2.3.4.2.5.3. Productos bacterianos: se ha visto como las endotoxinas de las bacterias Gram negativas pueden estimular la producción de prostaglandinas por los macrófagos, amnios y decidua; y como en gestaciones con rotura prematura de membranas de parto, sus concentraciones son mayores que si no había trabajo de parto. En las bacterias Gram positivas, los peptidoglucanos también estimulan la producción de prostaglandinas. Sin embargo está comprobado que las bacterias por si solas no desencadenan el parto, pues entre otras razones, no son capaces de metabolizar el ácido araquidónico¹¹². Se ha visto como los efectos de estos productos bacterianos son dosis dependientes y por encima de una determinada concentración pueden ser inhibitorios¹¹³.

Citoquinas: son productos de huésped que se liberan en respuesta a una agresión, y son responsables de muchos de los efectos finales de una inflamación. Se ha visto como en el seno del parto asociado a infección algunas de estos productos como la interleuquina-1, el factor de necrosis tumoral y la interleuquina-6, son liberados por los macrófagos. Estos productos tienen propiedades leucoatrayentes, uterotónicas, estimuladoras de producción de prostaglandinas, etc. Hay otro producto que no es una citoquina, el factor activador de plaquetas, que puede ser producido por el feto y por tejido materno y que puede estimular la producción de prostaglandina E₂ directamente por el amnios. Todo indica que estos productos son importantes en el inicio del parto asociado a una infección.

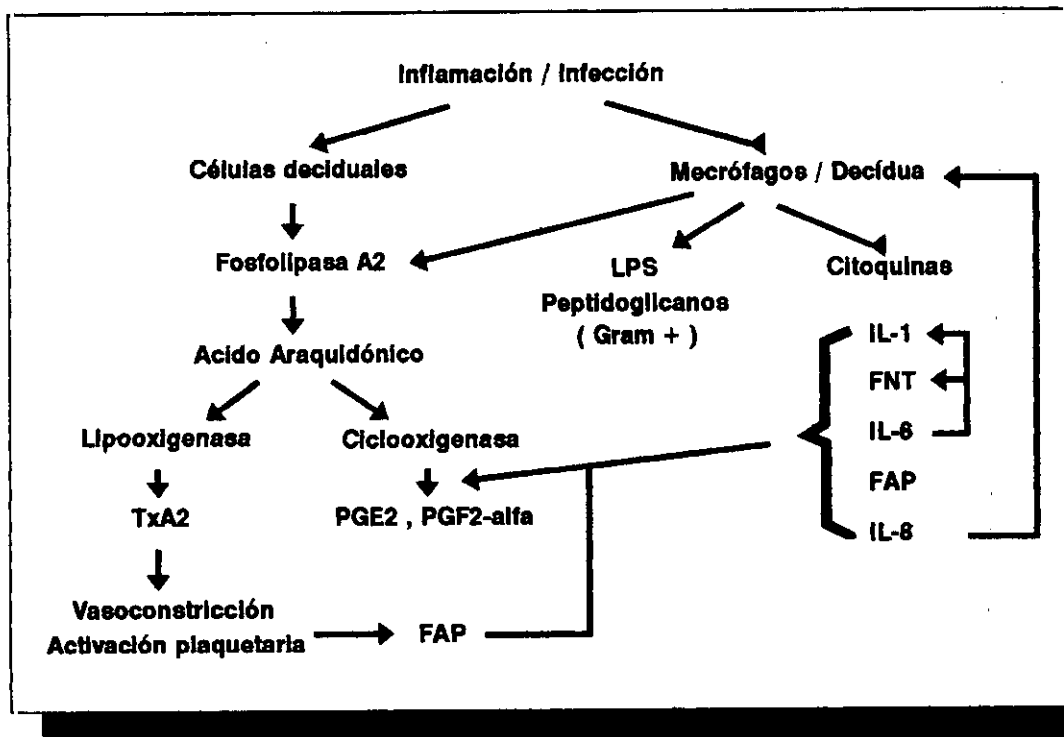


Figura 7. Bioquímica del inicio del parto. TxA₂: tromboxano A₂. IL: interleuquina. FNT: factor de necrosis tumoral. FAP: factor activador de plaquetas. LPS: lipopolisacáridos

2.3.5. CONDUCTA OBSTÉTRICA EN EL PARTO PRETÉRMINO

Nos referiremos en este apartado al parto prematuro en gestaciones sin rotura prematura de membranas.

Diferenciaremos tres momentos del tratamiento del parto pretérmino: una valoración inicial de la situación clínica, el tratamiento médico del trabajo de parto pretérmino, que intenta inhibir la dinámica uterina; y la actitud obstétrica del parto prematuro ya desencadenado e inevitable.

2.3.5.1. VALORACIÓN INICIAL

Debe incluir un diagnóstico exacto de la edad gestacional y en lo posible el peso fetal, mediante la historia de la última menstruación y biometría ecográfica, para lo cual los parámetros más valorables son el diámetro biparietal y en su defecto la longitud femoral¹²⁵. El estudio ecográfico da oportunidad además de hacer un correcto diagnóstico de la posición fetal y placentaria, cantidad de líquido amniótico, y puede considerarse la posibilidad de realizar una amniocentesis para hacer cultivos de líquido amniótico y sobre todo valorar la madurez pulmonar fetal. La utilidad de la amniocentesis debe valorarse y en general se acepta que podría ser útil entre las 32 y 35 semanas de gestación, pues por debajo de ese tiempo es rara la existencia de madurez pulmonar fetal y por encima la morbimortalidad perinatal es escasa.

Una vez hecha la anterior valoración, o si bien no hay madurez pulmonar y excluyendo el sufrimiento fetal u otras patologías que contraindicasen la continuación de la gestación, estaría indicado el tratamiento tocolítico.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL PARTO PREMATURO

Se refiere sobre todo a la inhibición farmacológica de las contracciones uterinas que concluyen con el parto de un feto prematuro. Aunque si bien su uso no parece que disminuya de manera notoria la frecuencia del parto prematuro, es la mejor arma disponible en el momento, ante la ausencia de un programa eficaz de prevención del parto pretérmino.

Los requisitos necesarios para el uso de fármacos inhibidores de la dinámica uterina son cuatro:

1. La presencia de trabajo de parto pretérmino: su diagnóstico se suele basar en la presencia de dinámica uterina regular sin valorar la modificación del cervix uterino, lo cual suele llevar a un falso diagnóstico hasta en el 40-60% de los casos¹¹⁵.

2. Una edad gestacional en la que el tratamiento beneficie al feto: el mayor beneficio se obtendrá en gestaciones menores de 32-34 semanas, aunque este límite deberá establecerse de manera individualizada para cada centro. Se tendrá en cuenta la madurez pulmonar y la dilatación cervical sobre todo. El límite inferior se suele establecer en unas 17 semanas, ya que por

debajo de ellas hay más probabilidades de que el parto pretérmino sea de un feto con anomalías genéticas¹¹⁵.

3. Ausencia de contraindicaciones de retrasar el parto: como pueden ser la preeclampsia grave no controlada, la eclampsia, el abruptio, corioamnionitis, malformaciones fetales incompatibles con la vida o muerte fetal.

4. Ausencia de contraindicaciones para el uso de los fármacos.

Son varios los fármacos utilizados como agentes tocolíticos. Los más usados en nuestro medio son los betamiméticos (ritodrine) y los inhibidores de las prostaglandinas (indometacina). Menos usados son el sulfato de magnesio y los inhibidores de las vías del calcio.

2.3.5.2.1. Ritodrine

Es el agente betamimético más utilizado para tocolisis. Su acción se basa en la unión del agente al receptor β -adrenérgico de la célula miometrial, que a través de un aumento de AMP cíclico disminuye la concentración de calcio intracelular, disminuyendo la contractilidad muscular¹¹⁶. Se suele usar por vía intravenosa continua en tratamiento de ataque con 0.1 mg/minuto y se aumenta 0.05 mg/minuto cada 10-20 minutos si no ha desaparecido la dinámica. Después de inhibir por completo la dinámica se reduce la dosis a la mínima necesaria para evitar concentraciones plasmáticas excesivas, y se suele suspender la

vía intravenosa a las 12 ó 24 horas desde la ausencia de contracciones. Una hora antes de ello se inicia tratamiento por vía oral. La dosis varía entre 60 y 120 mg/día, pero aun con la dosis máxima los niveles sanguíneos obtenidos son inferiores a los de la vía intravenosa, pues además la absorción por vía oral es muy irregular. Sus efectos secundarios más importantes son la taquicardia, aumento del gasto cardíaco, hipertensión, nerviosismo, hiperglucemia e hipopotasemia transitoria. Más graves pero menos frecuentes son el dolor precordial, la disnea y sobre todo el edema pulmonar, más frecuente cuando se asocia a corticoides, por lo que es imprescindible durante su uso un control riguroso del balance hídrico. El ritodrine atraviesa la placenta y produce en el feto efectos similares a los maternos¹¹⁷, pero en conjunto se le puede considerar como relativamente inocuo sobre todo en tratamiento no muy prolongados.

2.3.5.2.2. Indometacina

Es el inhibidor de prostaglandinas más utilizado como tocolítico. Su acción la ejerce uniéndose a la ciclooxigenasa y desactivándola¹¹⁸. A nivel celular, la indometacina disminuye la formación de puentes de unión y la concentración de calcio intracelular, lo que produce inhibición de la contractilidad miometrial¹¹⁹. La dosis utilizada habitualmente es de 50-100 mg iniciales seguidos de 25 mg cada 4-6 horas. En nuestro Departamento, tras un estudio de tesis doctoral¹²⁰ se aprobó la utilización de 100 mg por vía rectal y 25 mg por vía oral conjuntamente, como dosis inicial, seguido de 25 mg cada 4 horas

hasta un total de 24 horas de tratamiento. Si a las dos horas de la dosis inicial se objetiva dinámica uterina se repite la dosis de 100 mg por vía rectal. Su uso solo se produjo en gestaciones menores de 34 semanas. La indometacina pasa la placenta y se detecta líquido amniótico y sangre fetal, siendo la concentración en esta última del 50% de la materna a los 120 minutos¹²¹.

Los principales efectos secundarios de la indometacina son sobre el feto. En muchos estudios se ha mencionado su capacidad de producir un cierre prematuro del ductus arterioso, pero la mayoría de ellos no tenían grupo control, eran retrospectivos, y no pudieron eliminar factores como la asfixia perinatal. En un trabajo de Niebyl y Witter¹²² en que la dosis máxima fue de 400 mg entre 4 y 48 horas de duración y en gestaciones de menos de 34 semanas, no se observaron complicaciones neonatales. Tampoco se vieron en la tesis doctoral mencionada anteriormente realizada en nuestro departamento¹²⁰. Al contrario, en un trabajo en el que se usaba el sistema Doppler durante el tratamiento con indometacina, si se observó una constricción ductal transitoria en tres de los siete fetos estudiados¹²³. También se ha observado una tendencia al oligoamnios en tratamientos con indometacina, quizás debido a una disminución del filtrado glomerular y del gasto urinario. Estos efectos parecen depender de la dosis y son transitorios¹²⁴.

2.3.5.2.3. Aplicación clínica

Son muchos los tratamientos propuestos, el orden de preferencia de unos u otros y el tiempo de utilización. En

nuestro Departamento se adoptó la actitud de iniciar el tratamiento tocolítico (cuando está indicado) con ritodrine intravenoso, siempre que no existan contraindicaciones para su uso, y mantenerlo hasta 12 horas desde que desaparece la dinámica, momento en el que pasa a vía oral. En casos de falta de respuesta al tratamiento, o si se cree necesario, se ensayó con éxito la asociación al ritodrine intravenoso de dos dosis de indometacina de 100 mg por vía rectal con 12 horas de diferencia. Si existe contraindicación para el uso de ritodrine se inicia tratamiento con indometacina a las dosis anteriormente expuestas y durante 24 horas¹²⁰. No hay que olvidar medidas importantes como el reposo, sobre todo en decúbito lateral izquierdo, un buen estado de hidratación y la búsqueda y tratamiento, si existe, de infecciones sobre todo de vías urinarias.

No se puede olvidar el tratamiento de determinados fármacos que pueden mejorar el estado fetal de cara a un posible nacimiento. Dentro de ello, son los corticoides los más extendidos en cuanto a su uso, pues está demostrado que aceleran la madurez pulmonar fetal, sin suponer un gran aumento de riesgo materno o fetal añadido, y siempre que el parto se produzca entre 24 horas y antes de 7 días postratamiento¹²⁶. Los más utilizados son la betametasona (dos dosis de 12 mg intramusculares con 12 horas de diferencia) y la dexametasona (cuatro dosis de 5 mg intramusculares espaciadas cada una 12 horas). Su utilidad en embarazos gemelares y gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas es muy discutible.

Más recientemente se han publicado estudios que intentan reducir la incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos muy pretérmino mediante la administración de fenobarbital o vitamina K a la madre^{127, 128}. Aunque con resultados prometedores, se necesitan otros trabajos que valoren su utilidad.

2.3.5.3. ACTITUD OBSTÉTRICA EN EL PARTO PREMATURO

Incluye dos aspectos: la vigilancia intraparto y la elección de la vía del parto.

2.3.5.3.1. Vigilancia intraparto

Con ella se intenta sobre todo evitar uno de los acontecimientos que más empeoran el pronóstico de los nacidos pretérmino: la asfixia perinatal. El método más fiable en la actualidad es la vigilancia continua de la frecuencia cardíaca fetal mediante sistemas electrónicos. El valor de la microtoma de sangre de cuero cabelludo fetal es más debatido, pues en los fetos pretérmino, debido a su menor capacidad de reserva metabólica, muestran unas mayores y más rápidas alteraciones del registro de la frecuencia cardíaca fetal y por lo tanto es menor la necesidad de confirmar una acidosis fetal antes del parto.

No hay que olvidar otras medidas que contribuyen al bienestar fetal intraparto, como el evitar el decúbito supino, la hidratación materna y la utilización de betamiméticos ante hiperdinamias (siempre que no exista sufrimiento fetal).

2.3.5.3.2. Elección de la vía del parto

Fetos en presentación podálica: es un acontecimiento relativamente frecuente en las gestaciones pretérmino, y se da el hecho de que aproximadamente antes de la 32 semana, la cabeza fetal es más grande que el abdomen con el consiguiente riesgo de un atrapamiento de la cabeza fetal durante el parto. Es por ello que ha habido tendencias de practicar cesárea a todas las gestaciones podálicas pretérmino, si bien no se han encontrado diferencias en morbilidad perinatal con respecto al nacimiento por vía vaginal, entre otras cosas porque la cesárea no evita el trauma de la salida fetal y sobre todo en los fetos más pequeños, por una incisión pequeña o por una contracción rápida del segmento uterino inferior antes de la extracción total del feto. Por todas las razones anteriores, parece haber un consenso en utilizar la vía vaginal solo en aquellos fetos con un peso calculado inferior a 1500 gramos, en los que el riesgo de atrapamiento de la cabeza es más importante (salvo aquellos casos que ingresen en el hospital con una dilatación completa y membranas íntegras), siguiendo los criterios obstétricos habituales de elección de vía del parto para aquellos fetos con un peso mayor al referido antes.

Fetos en presentación cefálica: al igual que hemos visto para la presentación podálica hubo unos años en que se preconizó el uso liberal de la cesárea para atender el parto de estos fetos, sin embargo no se ha podido demostrar un beneficio evidente para esta táctica. Algunos autores¹²⁹ defienden el mantenimiento de las

membranas íntegras durante el parto intentando evitar sobre todo los accidentes de cordón, pero esto ha de sopesarse con el registro más fiable que ofrece la monitorización interna de la frecuencia cardíaca fetal. Por lo tanto la tendencia actual es la de conseguir un parto lo menos traumático posible, intentando evitar la asfixia perinatal y el traumatismo del parto.

En cuanto al uso del fórceps, si es necesario su uso debe ser en presas fáciles y con la técnica más suave posible, pues el cráneo de los prematuros es más frágil y susceptible a lesiones que el de los fetos a término. De otra parte, el criterio que se debe seguir con la episiotomía es que se debe realizar cuando el periné suponga un obstáculo al nacimiento o cuando urja el nacimiento del feto.

CAPITULO 3

OBJETIVOS

3 . OBJETIVOS

La rotura prematura de las membranas amnióticas constituye una complicación que ha sido motivo de estudio dentro de la medicina materno-fetal desde hace años. La asociación de dicho accidente con eventos que repercuten de forma negativa sobre los pronósticos materno y perinatal, ha hecho que se incluya dentro de los factores de riesgo obstétricos.

La investigación de este tema siempre se ha dirigido al análisis global del problema, es decir, estudiando el papel que dicha complicación tiene cuando se produce en una gestación a término, o cuando el embarazo no ha llegado a las 37 semanas de amenorrea. La mayoría de los trabajos publicados se han dirigido fundamentalmente al estudio de la rotura de la bolsa en gestaciones a término, y menos son los que han tratado sobre el papel que la rotura prematura de membranas tiene cuando se produce en una gestante cuyo feto aún no ha adquirido el grado de madurez adecuado para adaptarse a la vida extrauterina.

En nuestra tesis, la investigación va dirigida a la rotura prematura de membranas amnióticas en gestaciones pretérmino, y en ella, nos hemos trazado los siguientes objetivos:

3.1. Analizar la morbimortalidad perinatal en el grupo de nacidos de madres que sufrieron una rotura prematura de membranas antes de término, y relacionarla con la obtenida en los nacidos prematuramente pero sin rotura prematura de

las membranas, y con la de los que lo hicieron a término con rotura prematura de membranas. Se estudiará, además, la repercusión que diferentes factores asociados a la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino, tienen sobre el pronóstico perinatal.

- 3.2. Investigar la repercusión, que sobre el pronóstico materno, tiene la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino y relacionarla con el pronóstico hallado en los grupos con rotura prematura de membranas a término y en los partos pretérmino sin rotura prematura de membranas.
- 3.3. Analizar el coste económico derivado de la presencia de la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino, respecto al encontrado en los otros dos grupos estudiados.
- 3.4. Investigar la utilidad de la antibioticoterapia que con carácter preventivo se realiza en las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas.

CAPITULO 4

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO RETROSPECTIVO

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE GESTACIONES PRETÉRMINO CON ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS AMNIOTICAS (GRUPO DE ESTUDIO).

Está formado por un total de 470 mujeres con gestaciones únicas que dieron a luz en la Maternidad del Hospital "12 de Octubre" de Madrid entre Junio de 1985 y Septiembre de 1993.

La edad materna media fue de 28.1 ± 5.9 años, siendo la mínima 15 y la máxima 45 años. Hubo 11 (2.3 %) menores de 18 años, 443 (94.3 %) entre 18 y 39 años, y 16 (3.4 %) con igual o más de 40 años.

El nivel de estudios fue de: 2.5 % de analfabetas, 88 % con título de Bachiller Elemental o Superior, y un 9.5 % con estudios universitarios.

La paridad media fue de 0.79 ± 1.06 , la máxima con seis partos anteriores. Hubo 241 (51.3 %) nulíparas, 134 (28.4 %) primíparas y 95 (20.3 %) multíparas.

Entre los antecedentes personales destacan 38 (8.1 %) con antecedente de esterilidad, 6 (1.3 %) de diabetes, y ninguna

hipertensa.

Como antecedentes obstétrico-ginecológicos hay 27 (5.7 %) con algún parto prematuro anterior, 80 (17 %) con algún aborto espontáneo anterior, 6 (1.5 %) con insuficiencia ístmico-cervical a los que se les practicó un cerclaje, 2 (0.4 %) con mioma uterino, 1 (0.2 %) con una cirugía uterina anterior, 1 (0.2 %) con alguna malformación uterina, y hasta 56 (11.9 %) con historia de algún legrado anterior.

Hay 56 (11.9 %) fumadoras con una media de 7.7 cigarrillos al día.

El control prenatal fue en un ambulatorio en 355 de las gestaciones (78.4 %), en nuestro hospital en 82 casos (18.1 %), en ambos en 9 casos (2 %), y 7 gestaciones (1.5 %) no tuvieron ningún control prenatal.

Entre la patología de la gestación hubo 36 (7.6 %) con amenaza de aborto, 29 (6.1 %) con amenaza de parto prematuro, 13 (2.7 %) metrorragia del 2º o 3er. trimestre, 53 (11.2 %) con infección de vías urinarias (bacteriuria asintomática: 7, cistitis: 44 y pielonefritis: 2), 5 (1.1 %) con hipertensión (dos preeclampsias y 3 con hipertensión esencial inducida por el embarazo) y 13 (2.7 %) con diabetes (12 con diabetes gestacional y una con diabetes insulínica dependiente).

La edad gestacional en el momento de la rotura prematura de las membranas fue de 237.2 ± 23.4 días ($33+6 \pm 3+2$ semanas) como media. Hubo 35 (7.4 %) por debajo de 28 semanas, 43 (9.1 %) entre la 28 y 30 semanas inclusive, 79 (16.8 %) entre 31 y 33 semanas y 313 (66.6 %) entre la 34 y 36 semanas.

La media del período de latencia fue de 83.1 ± 281.1 horas.

Fue de 508.7 ± 772.9 horas para las gestaciones que rompieron las membranas por debajo de la 28 semana de amenorrea, de 163.4 ± 378.6 horas entre la 28 y 30 semanas, 101.3 ± 176.3 entre la 31 y 33 semanas y 19.9 ± 35.8 horas entre la 34 y 36 semanas

El inicio del parto fue mediante inducción en 64 (13.6 %) casos, inicio espontáneo en 391 (83.2 %) y cesárea electiva en 15 (3.2 %).

La edad gestacional en el momento del parto fue de 240.6 ± 20.3 días ($34+2 \pm 2+6$ semanas) como media. Hubo 24 (5.1 %) partos de menos de 28 semanas, 36 (7.6 %) entre 28 y 30 semanas, 75 (16 %) entre 31 y 33 semanas, y 335 (71.3 %) de igual o más de 34 semanas completas.

En cuanto al tipo de parto, hubo 97 (20.6 %) partos mediante cesárea (15 cesáreas electivas y 82 cesáreas intraparto), y 373 (79.4 %) partos vaginales (323 partos eutócicos, 27 partos instrumentales y 23 partos de nalgas).

La incidencia de corioamnionitis fue de un 8.5 % (40 casos), y hubo necesidad de administrar oxitocina en 174 casos (37 %).

Se administraron antibióticos intraparto por vía endovenosa a 44 gestantes (9.3 %).

El sexo de los recién nacidos fue: 253 (53.8 %) varones y 217 (46.2 %) hembras.

El peso medio al nacer fue de 2300.4 ± 632.8 gramos.

El índice de acidosis en arteria umbilical ($\text{pH} < 7.2$) fue del 8.1 % (38 casos). Hubo un 98 casos (20.8 %) con Test de Apgar al minuto de vida menor de 7, y 30 casos (6.3 %) con Test de Apgar a los cinco minutos menor de 7. Se precisó hacer una reanimación profunda con intubación en 38 nacidos (8.1 %).

Requirieron ingreso en el Servicio de Neonatología 207 (44 %) recién nacidos con una estancia media de 23.7 días.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE GESTACIONES PRETERMINO SIN ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS AMNIOTICAS (GRUPO DE CONTROL PRETERMINO)

Está formado por un total de 428 mujeres con gestaciones únicas que dieron a luz en la Maternidad del Hospital "12 de Octubre de Madrid" entre Junio de 1985 y Septiembre de 1993.

La edad media materna fue de 27.5 ± 6.1 años, con 15 años la menor y 45 la mayor. Hay 17 (4 %) menores de 18 años, 398 (92.9 %) entre 18 y 39 años, y 13 (3.1 %) gestantes con igual o más de 40 años.

El nivel de estudios del grupo fue: 3.6 % de analfabetas, 86.5 % con título de Bachiller Elemental o Superior, y 9.9 % con estudios universitarios.

La paridad media fue de 0.86 ± 1.15 , la máxima con 9 partos anteriores. Hay 204 (47.6 %) nulíparas, 139 (32.5 %) primíparas y 85 (19.9 %) multíparas.

Con antecedentes personales de interés había 2 (0.4 %) con historia de esterilidad, 7 (1.6 %) diabéticas, y 5 (1.1 %) hipertensas.

Entre los antecedentes obstétrico-ginecológicos destacan 35 (8.1 %) con algún parto prematuro anterior, 67 (15.6 %) con algún aborto anterior, 2 (0.4 %) con insuficiencia ístmico-cervical a las que se les practicó un cerclaje, 1 (0.2 %) con mioma uterino,

1 (0.2 %) con cirugía uterina anterior, 6 (1.4 %) con alguna malformación uterina, y 46 (10.7 %) con algún legrado anterior.

Hay 37 (8.6 %) fumadoras con una media de 8.3 cigarrillos al día.

El control prenatal lo realizaron 321 (75 %) gestantes en el ambulatorio, 91 (21.2 %) en el hospital, 7 (1.6 %) en ambos, y 9 (2.1 %) no hicieron ningún control en todo el embarazo.

Como patología de la gestación hubo 24 (5.6 %) con amenaza de aborto, 76 (17.7 %) con amenaza de parto prematuro, 22 (5.1 %) con metrorragia de 2º o 3er. trimestre, 26 (6.1 %) con infección de vías urinarias (6 con bacteriuria asintomática, 17 con cistitis, y 3 con pielonefritis), 40 (9.3 %) con hipertensión (19 con preeclampsia, 3 con eclampsia, 14 con hipertensión esencial asociada al embarazo, y 4 con hipertensión secundaria), y 23 (5.3 %) diabéticas (10 con diabetes gestacional y 13 con diabetes insulino dependiente).

El inicio del parto fue en 38 ocasiones (8.9 %) mediante inducción, 44 (10.2 %) con cesárea electiva y en 346 casos (80.9 %) el inicio fue espontáneo.

La edad gestacional en el momento del parto fue de 238.2 ± 22.6 días ($34 \pm 3+2$ semanas) de media. Hubo 29 (6.8 %) partos de menos de 28 semanas, 42 (9.8 %) entre 28 y 30 semanas, 55 (12.8 %) entre 31 y 33 semanas, y 302 (70.6 %) entre 34 y 36 semanas.

Por lo que respecta al tipo de parto, hubo 287 partos eutócicos (67.1 %), 12 partos instrumentales (2.8 %), 14 partos de nalgas (3.3 %), 114 cesáreas (26.6 %) y una versión con gran extracción (0.2 %).

Apareció corioamnionitis en 15 casos (3.5 %), y hubo que

administrar oxitocina en 134 casos (31.3 %).

Se administraron antibióticos intraparto por vía endovenosa en 7 ocasiones (1.6 %).

En cuanto al sexo de los nacidos, hubo 228 varones (53.3 %) y 200 hembras (46.7 %).

El peso medio al nacer fue de 2268.2 ± 789.4 gramos.

Se observó acidosis en arteria umbilical ($\text{pH} < 7.2$) en 63 casos (14.7 %), Test de Apgar menor de 7 al minuto de vida en 110 ocasiones (25.7 %), Test de Apgar menor de 7 a los cinco minutos de vida en 49 ocasiones (11.4 %). Fue necesaria una reanimación profunda con intubación del recién nacido en 48 casos (11.2 %), y necesitaron ingreso en el Servicio de Neonatología 184 nacidos (43 %) con una estancia media en esa unidad de 28.8 días.

4.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE GESTACIONES A TERMINO CON ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS AMNIOTICAS (GRUPO DE CONTROL A TERMINO).

Lo componen un total de 413 mujeres con gestación única que dieron a luz en la Maternidad del Hospital "12 de Octubre" de Madrid entre Octubre de 1992 y Septiembre de 1993.

La edad media materna es de 26.6 ± 5.1 años, siendo la mínima de 13 y la máxima de 43. Hay 6 gestantes de menos de 18 años (1.5 %), 398 entre 18 y 39 años (96.4 %), y 9 con igual ó mas de 40 años (2-1 %).

Su nivel de estudios es: 1.1 % analfabetas, 87.5 % con título de Bachiller Elemental o Superior, y 11.4 % con estudios universitarios.

La paridad media es de 0.62 ± 0.91 , siendo la máxima de 5 partos anteriores. Hay 249 nulíparas (60.2 %), 98 primíparas (23.8 %), y 66 multíparas (16 %).

Entre los antecedentes personales no hay ningún caso de esterilidad anterior, diabetes o hipertensión.

Como antecedentes obstétrico-ginecológicos hay un caso con un parto prematuro anterior (0.2 %), 27 con algún aborto anterior (6.5 %), y 15 con legrado anterior (3.6 %). No hubo ninguna gestante con antecedentes de insuficiencia ístmico-cervical o miomas o cirugía uterina previa.

Hay 13 fumadoras (3.1 %) con una media de 9.1 cigarrillos al día.

El control prenatal se realizó en 355 en un ambulatorio (86 %), 55 lo hicieron en el hospital (13.3 %), 2 en ambos (0.5 %), y 1 (0.2 %) no hizo ningún control prenatal.

Entre la patología de la gestación hay 6 con amenaza de aborto (1.4 %), una con amenaza de parto prematuro (0.2 %), dos con metrorragia del 2º o tercer trimestre (0.5 %), 9 con infección de vías urinarias (2.1 %), de las cuales una era una bacteriuria asintomática y 8 con cistitis; 5 casos de hipertensión (1.2 %), de los cuales 1 es una preeclampsia y 4 con hipertensión esencial asociada al embarazo. No hay ningún caso de diabetes.

La edad gestacional en el momento de la rotura prematura de las membranas es de 276.8 ± 8 días ($39+3 \pm 7+1$ semanas) de media.

El período de latencia es de 7.7 ± 8.4 horas de media.

El inicio del parto fue en 61 casos mediante inducción (14.7 %), en 343 casos se inició el parto de forma espontánea (83.1 %), y en 9 casos se hizo una cesárea electiva (2.2 %).

La edad gestacional en el momento del parto fue de 277.3 ± 7.9 días ($39+4 \pm 1$ semanas) de media.

Por lo que respecta al tipo de parto, hubo 314 partos eutócicos (76 %), 30 partos instrumentales (7.3 %), dos partos de nalgas (0.5 %), y 67 cesáreas (16.2 %).

Apareció corioamnionitis en 7 ocasiones (1.7 %), y hubo que administrar oxitocina intraparto en 243 ocasiones (58.8 %).

Se administraron antibióticos intraparto por vía endovenosa en una ocasión (0.2 %).

El sexo de los nacidos fue: 203 varones (49.2 %) y 210 hembras (50.8 %).

El peso medio al nacer fue de 3185.5 ± 399.7 gramos.

Hubo acidosis en arteria umbilical ($\text{pH} < 7.2$) en 22 ocasiones (5.3 %). En 21 (5.1 %) casos hubo un Test de Apgar al minuto de vida menor de siete. En un caso (0.2 %) hubo un Test de Apgar a los cinco minutos de vida menor de siete. Se precisó una reanimación profunda con intubación del recién nacido en dos ocasiones (0.5 %). Necesitaron ingreso en el Servicio de Neonatología 11 recién nacidos (2.6 %), con una estancia media de 8.6 días.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO PROSPECTIVO

Un total de 60 mujeres, con rotura prematura de las membranas amnióticas, fueron incluidas en el protocolo. Treinta se asignaron a un grupo al que se le administró eritromicina oral de forma profiláctica tras la rotura prematura de las membranas amnióticas (grupo de estudio) y las treinta restantes recibieron, en cambio, un placebo por vía oral (grupo control). En el cuadro 7 se exponen las características generales de los dos grupos:

Cuadro 7. Características generales de los grupos

	ESTUDIO (N=30)		CONTROL (N=30)	
Edad materna	28.3 ± 5.9	n.s.	27.4 ± 6	
Primíparas	16 (56.3 %)	n.s.	18 (60 %)	
Edad gestacional de la RPM (días)	225.5 ± 23.5	n.s.	231.5 ± 28.5	
Período de latencia (horas)	189.3 ± 158.2	p<0.1	86.8 ± 262.3	
Nº de inducciones	5 (16.6 %)	n.s.	4 (13.3 %)	
Tiempo de bolsa rota (horas)	195.2 ± 159	p<0.1	93.7 ± 262.2	
Nº de cesáreas	5 (16.6 %)	n.s.	6 (20 %)	
Edad gestacional del parto (días)	233.7 ± 20.5	n.s.	235 ± 21.7	
Peso de recién nacido (gramos)	2022 ± 607	n.s.	2170 ± 799.7	

4.3. INSTRUMENTACION

El manejo y tratamiento de los datos se realizó con un ordenador personal compatible tipo PC de 4 Megabites de memoria RAM, 80 Megabites de memoria y tres unidades de disco, usando como software el programa comercial bioestadístico SIGMA, el procesador de textos WORDPERFECT 5.1. y el programa de gráficos HARVARD GRAPHICS 3.0.

Para registrar la frecuencia cardíaca fetal y la dinámica uterina se utilizó un cardiotocógrafo HP mod. 8030 A, dotado para el parto de un sistema de telemetría HP mod. 80210.

La valoración de los gases en arteria umbilical se realizó con un analizador automático de gases AVI 940.

4.4. MÉTODO

4.4.1. DEFINICIONES

- **Mortalidad perinatal:** la que ocurre en el período que abarca desde que el feto alcanza 1.000 gramos de peso, hasta el final del séptimo día completo de vida (168 horas), por cada mil nacidos.
- **Mortalidad perinatal tardía:** la anterior más la que ocurre en el período entre el octavo día de vida, hasta los 28 días completos de vida (672 horas).

- **Mortalidad nacional:** la que ocurre en el período que abarca desde que el feto alcanza los 500 gramos de peso, hasta el final del séptimo día completo de vida.
- **Mortalidad nacional tardía:** es la anterior más la que ocurre en el período entre el octavo día de vida, hasta los 28 días completos de vida.
- **Mortalidad corregida:** la que excluye los fetos con malformaciones incompatibles con la vida.
- **Parto pretérmino:** el que tiene lugar antes de las 37 semanas completas, es decir antes de los 259 días.
- **Parto a término:** el que tiene lugar desde las 37 semanas completas hasta antes de las 42 semanas completas, es decir entre los 259 y 293 días de gestación.
- **Amniorrexis prematura:** la rotura de las membranas amnióticas antes de que se inicie el trabajo de parto.
- **Amniorrexis precoz:** la rotura de las membranas amnióticas en la primera fase del parto (período de dilatación).
- **Amniorrexis tempestiva:** la rotura de las membranas amnióticas en la segunda fase del parto (período expulsivo).
- **Período de latencia:** el tiempo que transcurre entre la rotura prematura de las membranas amnióticas y el inicio del trabajo de parto.
- **Corioamnionitis materna:** el cuadro clínico anteparto o intraparto en el que hay una temperatura materna igual o mayor de 37.8° excluyendo causas extraamnióticas, o cuando hay dos ó más de los siguientes: líquido amniótico maloliente o purulento, leucocitosis creciente y mayor de

- 15.000/mm³, y taquicardia materna y fetal.
- **Endometritis:** la presencia de dos picos febriles de 38° ó más, pasadas las 24 horas posparto.
 - **Madurez pulmonar bioquímica:** la presencia de fosfatidilglicerol en el perfil pulmonar del líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

4.4.2. METODOLOGÍA GENERAL DEL ESTUDIO RETROSPECTIVO

Se incluyen en este estudio un total de 1311 mujeres con gestaciones únicas y pertenecientes a tres grupos diferentes. Un primer grupo de gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas, que se considera como grupo de estudio, y que consta de 470 casos. Un segundo grupo formado por gestaciones pretérmino en los que la rotura de las membranas amnióticas de produjo de forma precoz o tempestiva, considerado como grupo de control pretérmino y que consta de 428 casos. Y un tercer grupo de gestaciones a término con rotura prematura de las membranas amnióticas, que se considera como grupo de control a término, y que consta de 413 casos.

La recogida de datos se hizo mediante consulta del Archivo General de Historias Clínicas de la Maternidad del Hospital "12 de Octubre".

El protocolo de manejo clínico utilizado para las gestaciones referidas anteriormente es el que está en vigor hasta

la fecha en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de ese hospital, y que se expone a continuación.

4.4.2.1. PROTOCOLO DE LAS GESTACIONES PRETÉRMINO CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: ante el ingreso de una gestante con el diagnóstico de sospecha de rotura prematura de membranas se procede en primer lugar a la investigación de certeza de ese diagnóstico mediante la observación del cervix uterino con un espéculo estéril para comprobar la salida de líquido amniótico a través del cervix y en su defecto para la realización del test de Nitrazina y la prueba del hehecho. No se realiza tacto vaginal. Una vez confirmado el diagnóstico, se comprueba la edad gestacional mediante la historia menstrual y biometría fetal por ecografía. A continuación se valora el bienestar fetal y la presencia de dinámica uterina mediante la realización de un registro carditocográfico. Ante la ausencia de sufrimiento fetal, corioamnionitis, trabajo de parto, muerte fetal u otras condiciones que contraindiquen la continuación de la gestación se adopta una conducta expectante, sin administrar antibióticos ni corticoides ni tocolíticos esperando la existencia de madurez pulmonar fetal, inicio del parto, corioamnionitis u otra patología que obligue a la terminación del embarazo, y realizando un estricto control feto-materno mediante registros carditocográficos, ecografía, constantes maternas y analíticas de sangre y orina. La aparición de corioamnionitis se considera indicación de acabar la gestación y administrar antibióticos intravenosos, pero no de hacer cesárea.

4.4.2.2. PROTOCOLO DE LAS GESTACIONES PRETERMINO SIN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: ante el ingreso de una gestante con una sospecha de amenaza de parto prematuro con membranas amnióticas íntegras, se realiza el diagnóstico de la edad gestacional mediante la historia menstrual y biometría fetal por ecografía; y se busca la presencia de dinámica uterina de parto mediante tacto vaginal para valorar el índice de Bishop y mediante registro cardiotocográfico. Una vez confirmado el diagnóstico se instauro tratamiento tocolítico con ritodrine, indometacina o ambos, siempre que no haya contraindicaciones para su uso, hasta inhibir la dinámica o hasta que se comprueba madurez pulmonar fetal o el fracaso de la tocolisis.

4.4.2.3. PROTOCOLO DE LAS GESTACIONES A TÉRMINO CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: después de confirmar la edad gestacional y la existencia de una rotura prematura de membranas, y si no hay dinámica de trabajo de parto u otras condiciones que contraindiquen la continuación de la gestación, se adopta una conducta expectante durante un período de 12 horas a partir del momento en que se produjo la rotura de las membranas, y se provoca el parto a partir de entonces, mediante inducción con oxitocina o cesárea según permitan las condiciones obstétricas.

4.4.2.4. PROTOCOLO DE ATENCIÓN AL PARTO Y AL RECIÉN NACIDO

Como punto precedente hay que decir que en presentaciones de nalgas, se permite el parto vaginal en las gestaciones pretérmino, si el peso calculado anteparto es de más de 1500 gramos (aproximadamente a partir de las 32 semanas de gestación);

y en gestaciones a término cuando el diámetro biparietal por ecografía es menor de 95 mm., y no existe extensión de la cabeza fetal o presencia de circulares de cordón umbilical.

Durante el parto se realiza monitorización fetal interna mediante un electrodo de Hon tipo II aplicado en el cuero cabelludo fetal o en la nalga, y se registra la dinámica uterina mediante un catéter de presión intraamniótico abierto. Si hay que inducir el parto se hace mediante el método de Cardiff. Se administra oxitocina por vía endovenosa y mediante una bomba de perfusión doblando la dosis cada 15 minutos hasta obtener la dinámica uterina adecuada. Si se presenta alguna anomalía en la frecuencia cardíaca fetal o algún otro signo de sospecha de deterioro del bienestar fetal se realiza una microtoma de sangre fetal según el método de Saling, para determinar los valores de la gasometría fetal, del pH y del equilibrio ácido-base.

La atención al parto vaginal pretérmino incluye la realización de una episiotomía precoz y amplia por el obstetra que lo asiste.

De forma sistemática se pinza el cordón umbilical antes de que el recién nacido realice la primera inspiración, para determinar en los vasos umbilicales el pH y el equilibrio ácido-base. La atención al recién nacido la realiza un ATS especialista en neonatología y un neonatólogo que determina la puntuación del test de Apgar, aplica las medidas de reanimación que son necesarias y decide sobre la conveniencia del ingreso del nacido en el Servicio de Neonatología. La valoración de la morbilidad fetal se realiza con los diagnósticos finales en el informe de alta de los recién nacidos ingresados en Neonatología.

La valoración de la mortalidad se realiza con los diagnósticos finales de la causa de muerte que se adoptan tras el estudio individualizado de cada caso por un Comité de Mortalidad Perinatal formado por obstetras, neonatólogos y especialistas en anatomía patológica que redactan el informe del estudio necrópsico.

4.4.3. METODOLOGÍA GENERAL DEL ESTUDIO PROSPECTIVO

El trabajo ha sido realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital "12 de Octubre" de Madrid, en el año 1992. Consta de un total de 60 casos de gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas amnióticas que tras su ingreso eran divididas en dos grupos, a doble ciego y mediante un proceso de randomización a través de un programa informático de creación de números aleatorios. A uno de estos grupos, considerado como de estudio, se le administraba eritromicina por vía oral 500 mg/6 horas de forma profiláctica hasta el parto; y al otro grupo considerado como de control se le daba un placebo. Cada uno de estos dos grupos constó de 30 casos.

Cada gestante que acudía al servicio de admisión con sospecha de RPMP era explorada con un espéculo estéril para observar la salida de líquido amniótico por el cervix y realizar el test de Nitrazina y la prueba del helecho, a la vez que se comprobaba la dilatación del cervix. No se realizaba tacto vaginal. Se consideraba probada la rotura prematura de membranas (RPM) si se observaba la salida de líquido por el cervix o si con

una anamnesis muy evidente los dos test anteriormente mencionados eran positivos. La edad gestacional se determinaba mediante la historia menstrual y una ecografía abdominal. Se realizaba a continuación un registro cardiotrocográfico para comprobar el bienestar fetal y la presencia o no de dinámica uterina. Se extraía una analítica de sangre materna completa incluyendo hemograma, pruebas de coagulación y proteína C reactiva, y orina elemental con sedimento.

Se consideró como causa de exclusión del protocolo la presencia de: gestación igual o mayor de 37 semanas, discrepancia mayor de dos desviaciones estándar entre la edad gestacional calculada por ecografía y la amenorrea, trabajo de parto, metrorragia, sufrimiento fetal, malformación fetal, muerte fetal, corioamnionitis y la administración de algún tratamiento antibiótico en los diez días anteriores a la rotura de membranas.

Posteriormente se realizó la asignación a uno de los dos grupos y se adoptó una conducta expectante sin administrar corticoides ni tocolíticos, realizando un registro cardiotrocográfico y toma de constantes maternas tres veces al día, hemograma y proteína C reactiva cada dos días y una ecografía semanal. Se tomó la decisión de acabar la gestación ante la presencia de: trabajo de parto, sufrimiento fetal, corioamnionitis, madurez pulmonar fetal comprobada mediante la presencia de fosfatidilglicerol en el perfil pulmonar de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, edad gestacional de 36 semanas, o cualquier complicación materna o propia del embarazo que contraindicase la continuación del mismo. El diagnóstico de corioamnionitis no es una indicación de cesárea y ante su

diagnóstico se procedía a tratamiento antibiótico intravenoso con ampicilina 2 g. en embolada seguido de 1 g. cada 6 horas, gentamicina 80 mg. cada 8 horas y clindamicina 600 mg. cada 6 horas, el cual se continuaba en el posparto hasta 48 horas de la desaparición de la fiebre. El método del parto fue el habitual según las condiciones obstétricas, y ya descrito en la metodología del estudio retrospectivo. La atención al recién nacido y la mortalidad y morbilidad fetal y neonatal se evaluaron de la misma manera descrita para el estudio retrospectivo.

4.4.4. MÉTODO INFORMATICO

El tratamiento y análisis estadístico de los datos, tanto en el estudio prospectivo como en el retrospectivo, ha sido hecho mediante la base de datos bioestadística "SIGMA", a partir de la información recogida de las historias clínicas y trasladada a una ficha de definición de variables creada de manera específica para este trabajo. La elaboración de los textos escritos se ha hecho mediante el programa procesador de textos "WORDPERFECT 5.1", y las ilustraciones gráficas se realizaron mediante el programa de tratamiento gráfico "HARVARD GRAPHICS 3.0".

4.4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se investigó si las características cuantitativas y cualitativas de las variables estudiadas eran debidas o no al

azar. Se adoptó como nivel de significación estadística el 5 %. Se realizó la prueba de la "t de Student" para comparación entre variables cuantitativas, y la "chi cuadrado" para la comparación de variables cuantitativas, aplicando la corrección de Yates cuando el número total de casos era menor de 200, y usando la prueba exacta de Fisher cuando alguna de las frecuencias teóricas calculadas en la chi cuadrado era menor de cinco. En algunos casos en los que se encontró asociación estadística de variables cualitativas, y a criterio del investigador, se cálculo la Odds Ratio.

CAPITULO 5

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO. **PRONOSTICO PERINATAL**

5.1.1. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD **PERINATAL**

En primer lugar, se estudian los distintos índices de mortalidad perinatal en el grupo de estudio comparándolos con los del grupo control. En segundo lugar, se analiza la mortalidad en relación al parto, así como la etiología de la misma; y por último, los factores que influyen en dicha mortalidad.

5.1.1.1. INDICES DE MORTALIDAD

La mortalidad perinatal sin corregir en el grupo con rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino (RPMP), el grupo de estudio, fue de 40.3 % nacidos, índice que aumentó significativamente en el grupo de nacidos pretérmino sin rotura prematura de membranas (PREM) al 82.2 %, y desciende al 2.4 % en el grupo de los nacidos con 37 semanas completas de amenorrea o después, con rotura prematura de membranas (RPMAT) (fig. 8).

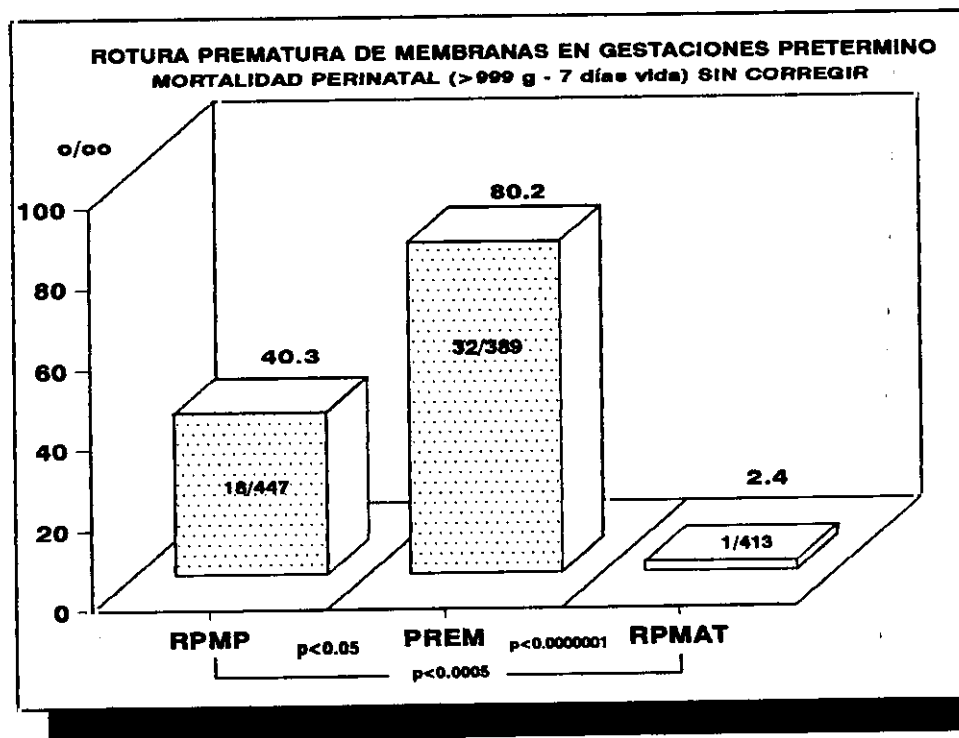


Fig. 8. Mortalidad perinatal sin corregir

Al excluir las muertes por malformación congénita incompatible con la vida, la mortalidad perinatal sigue siendo más alta en el grupo de gestaciones pretérmino sin rotura prematura de membranas (RPM), que en el grupo de estudio y que en el grupo de nacidos a término con RPM (fig. 9).

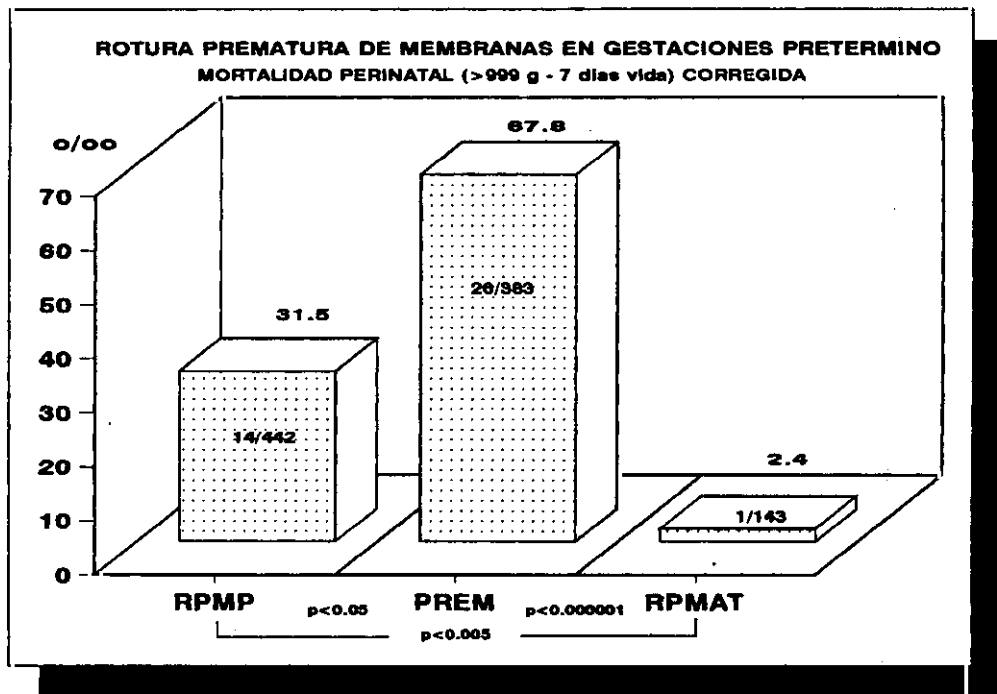


Fig. 9. Mortalidad perinatal corregida

Al ampliar el período neonatal a los 28 primeros días de vida, resultan unos índices de mortalidad perinatal tardía sin corregir de 46.9% nacidos en el grupo de estudio, por 87.4% y 2.4% nacidos, respectivamente en los grupos de control (fig. 10); y una mortalidad perinatal tardía corregida de 36.1% en el grupo de estudio, por 67.8% y 2.4% en los dos grupos control (fig. 11).

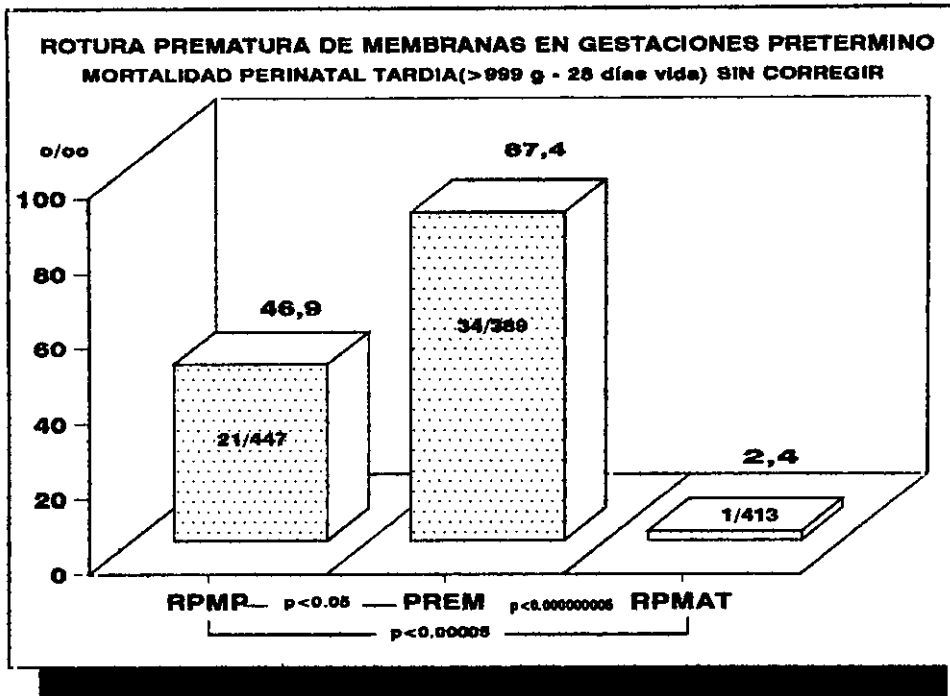


Fig. 10. Mort. perinatal tardía sin corregir

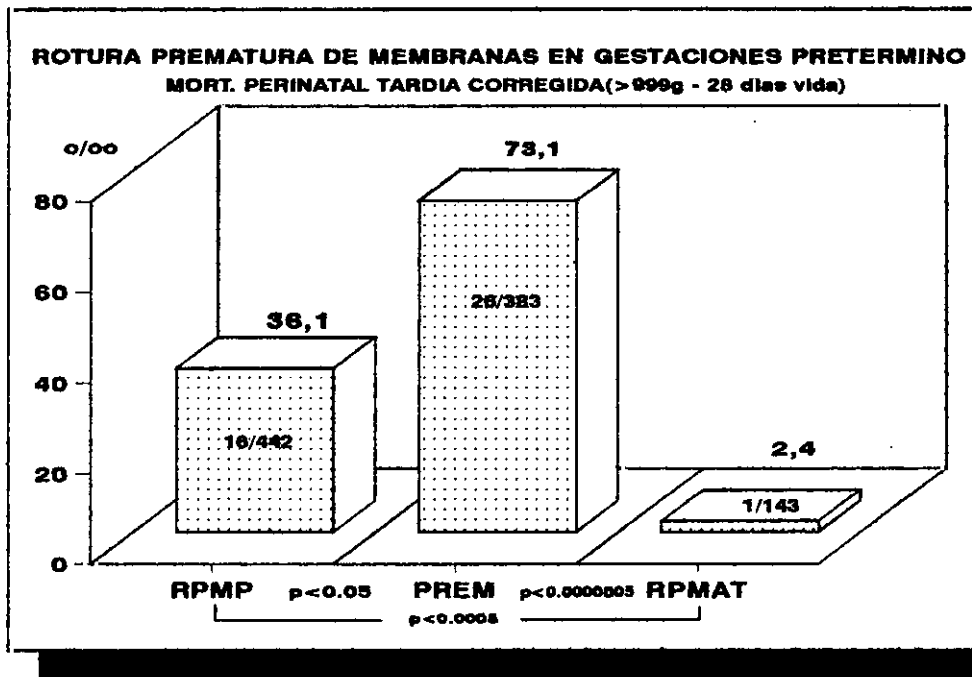


Fig. 11. Mort. perinatal tardía corregida

La inclusión de los recién nacidos con peso por encima de 500 gramos permite calcular los índices de mortalidad nacional que ascienden a un 76.7% nacidos en el grupo de estudio, frente a un 142.5% en el grupo de prematuros sin RPM, y un 2.4% en el grupo de gestaciones con RPM a término (fig. 12).

Cuando se corrigen los anteriores índices eliminando aquellos muertos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida, las tasas disminuyen a un 70.9% nacidos en el grupo de RPMP; a un 126.1% en los pretérmino sin RPM; y se mantienen 2.4% en los a término con RPM (fig. 13).

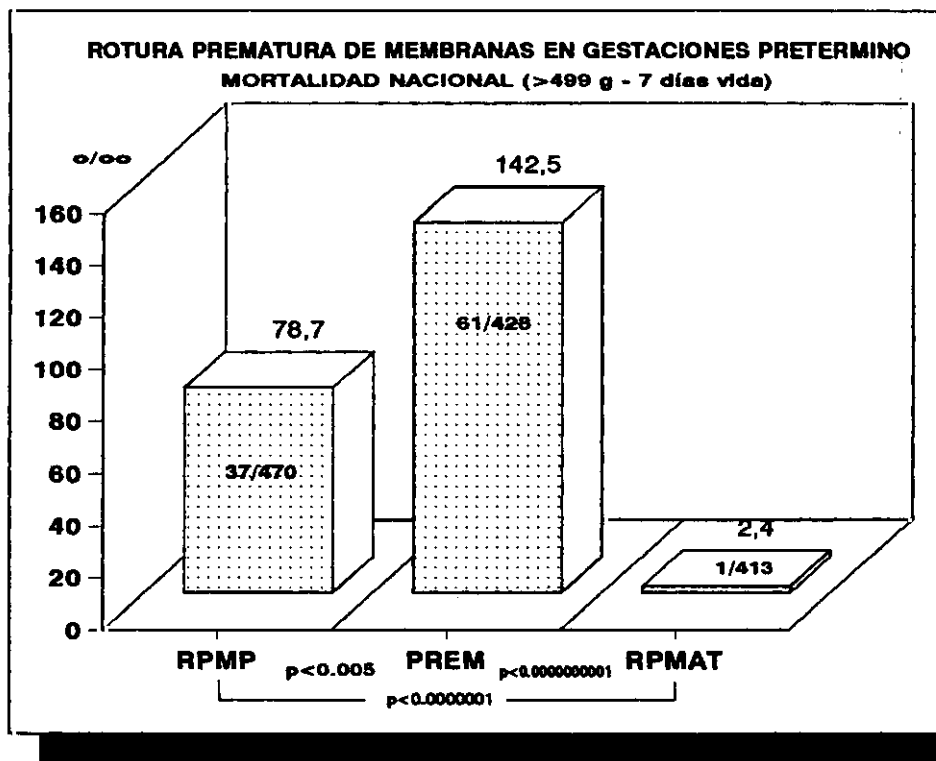


Fig. 12. Mortalidad nacional sin corregir

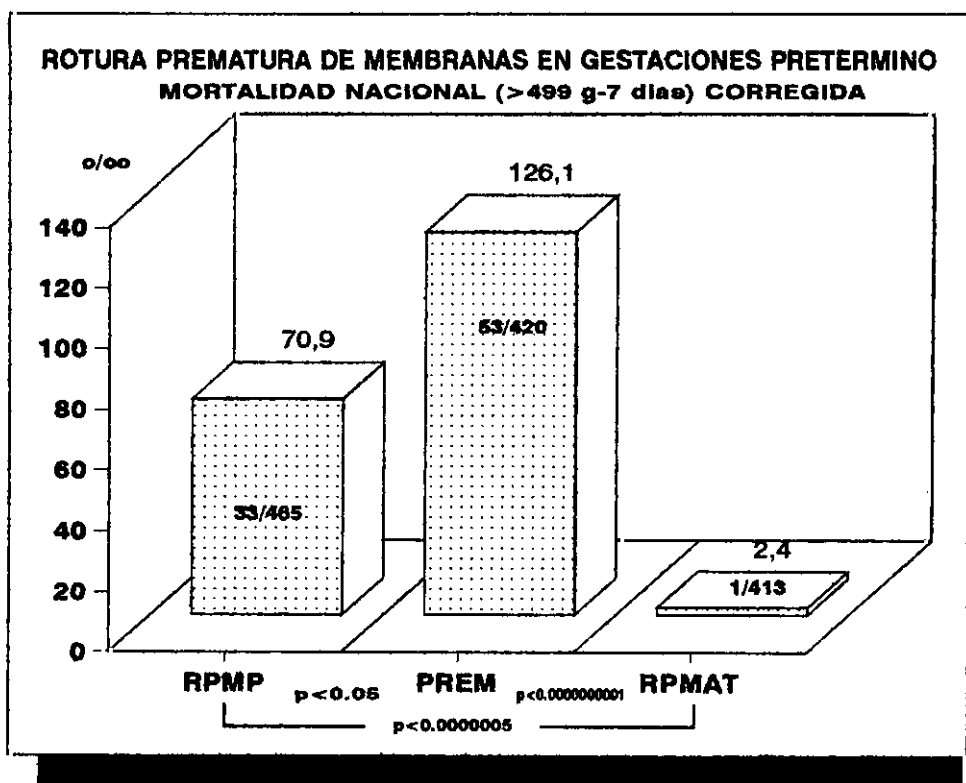


Fig. 13. Mortalidad nacional corregida

La mortalidad nacional tardía (considerando hasta 28 días de vida) da unos índices de 85.1% nacidos vivos en el grupo de estudio, 135.7% en el grupo de pretérminos sin RPM, y de 2.4% en el grupo de RPM a término (fig. 14).

La exclusión de los recién nacidos con malformaciones incompatibles con la vida, nos produce unos índices de 75.2% en el grupo de estudio, por 135.7% en el grupo de prematuros sin rotura prematura de membranas, y 2.4% en los a término con RPM (fig. 15).

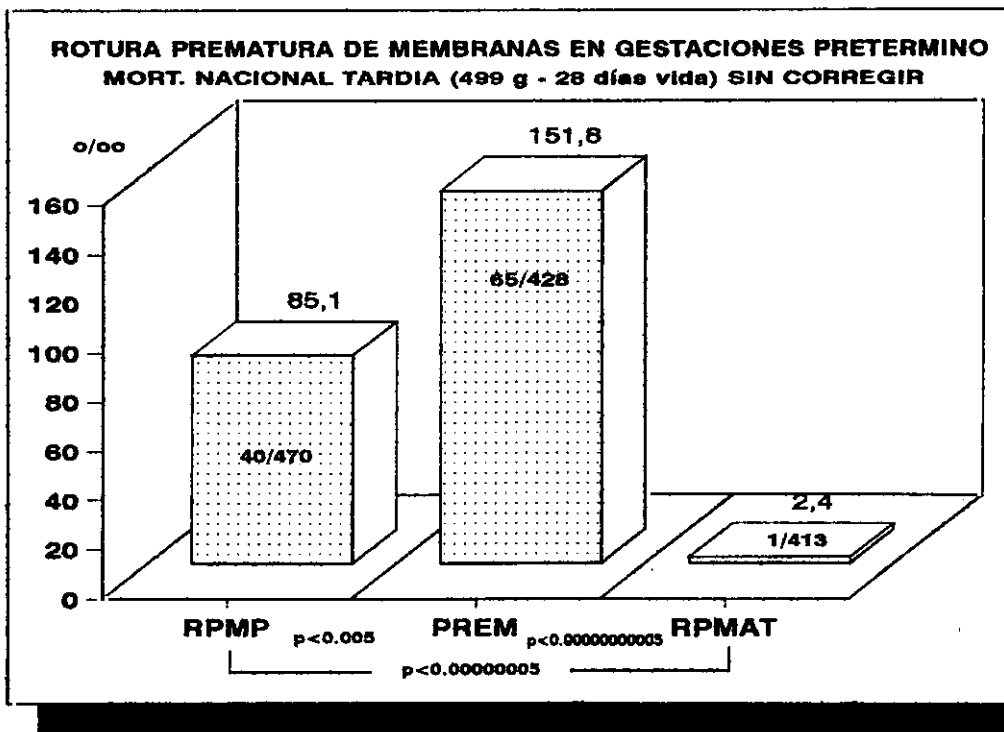


Fig. 14. Mortalidad nacional tardía

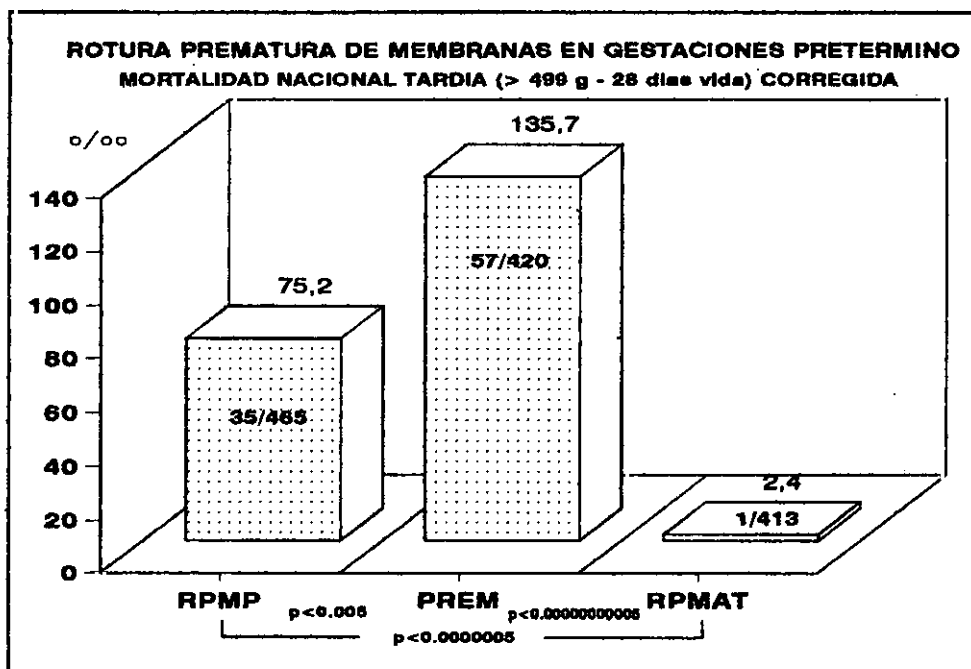


Fig. 15. Mortalidad nacional tardía corregida

5.1.1.2. MORTALIDAD EN RELACIÓN AL MOMENTO DEL PARTO

Nos centraremos en las muertes ocurridas hasta los 28 días de vida, pues dan una visión más precisa de la mortalidad global; y veremos, por un lado, los índices de mortalidad por cada mil nacidos según el momento de la muerte en relación al parto; y por otro, el tanto por ciento de muertos sobre el total de muertos habidos en cada grupo.

Prestaremos especial atención al grupo de estudio comparándolo con el grupo de prematuros en los que no hubo una rotura prematura de las membranas amnióticas.

En cuanto a la mortalidad perinatal tardía sin corregir (fig. 16), los muertos anteparto en el grupo de estudio suponen un 4.5% nacidos, frente al 51.4% del grupo de pretérminos sin RPM, diferencia que es estadísticamente significativa. Al comparar el índice de muertos posparto en el grupo de estudio (42.6%), con el del grupo sin RPM (35.2%), si bien es mayor, la diferencia no es significativa; no habiendo tampoco diferencia en cuanto a los muertos intraparto.

Al estudiar en tanto por ciento el momento de la muerte en relación al parto, observamos un 9.5% de muertos anteparto en el grupo de estudio, frente al 58.8% en el grupo sin RPM, lo cual tiene una significación estadística importante; lo mismo que ocurre con los muertos posparto, siendo de un 90.4% en el grupo de estudio, por un 38.2% en los prematuros sin RPM; no hallándose, en cambio, diferencias con los muertos intraparto.

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN GESTACIONES PRETERMINO MORTALIDAD PERINATAL TARDIA EN RELACION CON EL PARTO (999 g - 28 dias de vida)

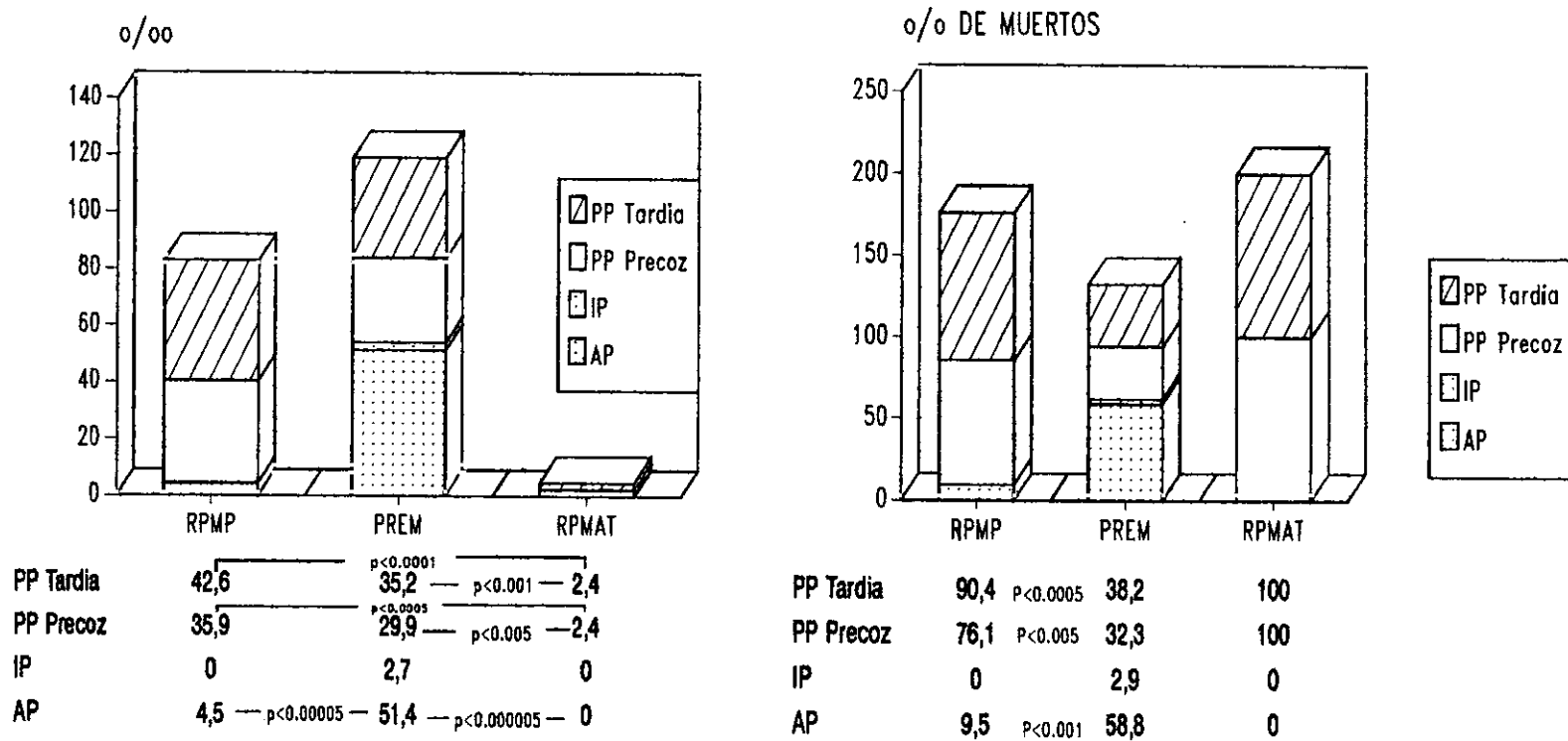


Figura 16

Si excluimos los recién nacidos muertos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida (mortalidad perinatal tardía corregida), obtenemos un índice de 2.2% nacidos de muertos anteparto en el grupo de estudio, frente a un 91.4% en el principal grupo de control, diferencia que es muy significativa; no hallándose diferencias, en cambio, en los índices de mortalidad posparto tardía, siendo de un 34% nacidos en el grupo de estudio, frente a un 27.3% en el grupo pretérmino sin RPM.

En tantos por ciento, los muertos anteparto en el grupo de RPMP fueron de un 6.2, frente a un 60.7 entre los pretérmino sin RPM, diferencia que tiene una alta significación estadística; y los muertos posparto hasta 28 días de vida, del 93.7 en el grupo de estudio frente al 35.7 en el grupo que utilizamos de control, lo cual también supone una diferencia importante. No se encontraron diferencias destacables en cuanto a los muertos intraparto (fig. 17).

El estudio de la mortalidad nacional tardía sin corregir arroja unos índices de 34% nacidos para los muertos anteparto del grupo de estudio, frente al 52.8% del grupo control de prematuros, diferencia que tiene significación estadística ($p < 0.001$); no habiéndose encontrado diferencias destacables entre los muertos posparto (52.8% en el grupo control, por 69.2% en los prematuros sin RPM), ni entre los muertos intraparto (0%, frente a 2.6%, respectivamente).

Si estudiamos esos mismos muertos en tantos por ciento, respecto al momento en que se produjo la muerte en relación al parto, no encontramos diferencias importantes en ninguno de los períodos analizados entre los grupos estudiados (fig. 18).

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN GESTACIONES PRETERMINO MORTALIDAD PERINATAL TARDIA CORREGIDA EN RELACION AL PARTO (999 g - 28 dias de vida)

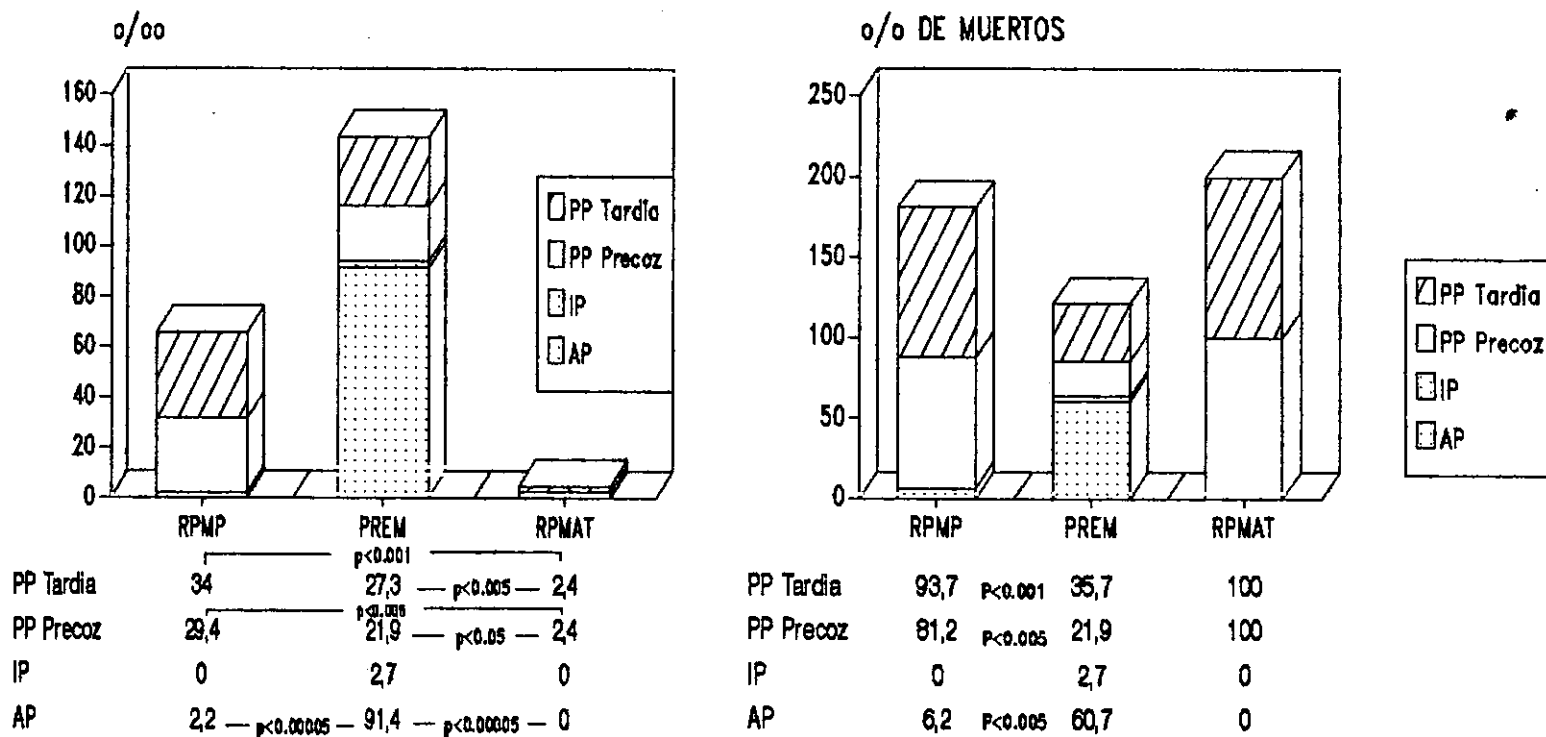


Figura 17

**ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN GESTACIONES PRETERMINO
MORTALIDAD NACIONAL TARDIA SIN CORREGIR EN RELACION AL PARTO
(>499 g - 28 dias de vida)**

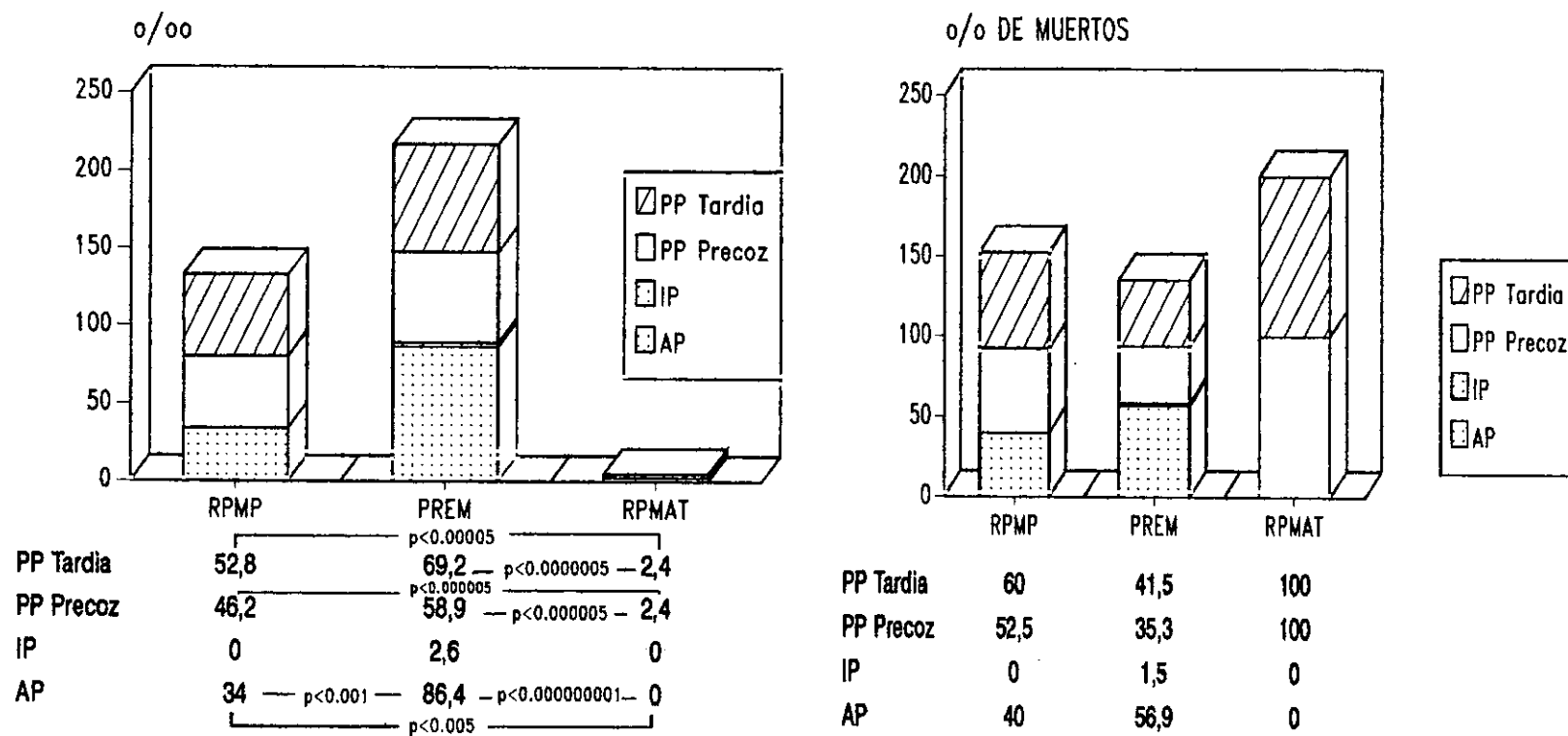


Figura 18

Si excluimos los muertos por malformaciones congénitas incompatibles con la vida (mortalidad nacional tardía corregida), encontramos unos datos similares a los anteriores, hallando solo diferencias estadísticamente significativas entre el índice de muertos anteparto en el grupo de estudio (32.1% nacidos) y el grupo de control de prematuros en cuya gestación no hubo una RPM (80.9%).

Tampoco se ven diferencias importantes contabilizando los muertos, en tanto por ciento, respecto al total de muertos de cada grupo y en relación al momento del parto (fig. 19).

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN GESTACIONES PRETERMINO MORTALIDAD NACIONAL TARDIA CORREGIDA EN RELACION CON EL PARTO (499 g - 28 dias de vida)

- 120 -

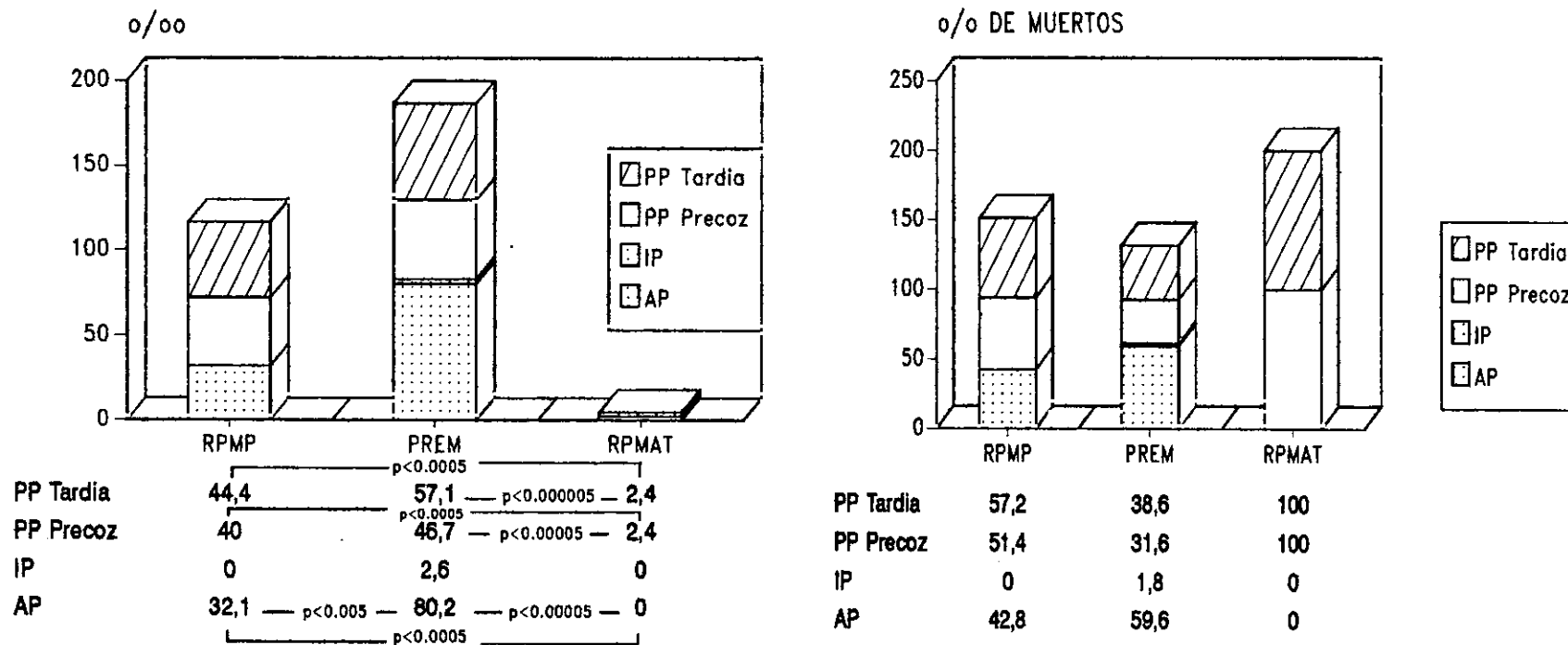


Figura 19

5.1.1.3. CAUSAS DE LA MORTALIDAD

Entre el grupo con rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino se produjeron un total de 41 muertos, de los cuales la infección fue la causa de mortalidad más frecuente con 13 casos (27.6% nacidos), seguido de la inmadurez con 6 muertos (12.7%), la maceración y la malformación congénita, con 5 muertos cada una (10.6% cada una); la enfermedad de membrana hialina (EMH) y la patología de cordón, con 4 muertos cada una (8.4% cada una); el abruptio con 2 casos (4.2%); y la hemorragia intracraneal (HIC) y la isoimmunización Rh con un muerto cada una (2.1% cada una).

Entre los nacidos pretérmino sin rotura prematura de membranas hubo 67 muertos, siendo la etiología más frecuente la maceración con 11 casos (25.7% nacidos), seguida de la EMH con 10 muertos (23.4%), el abruptio con 9 (21%), la malformación congénita incompatible con la vida con 8 (18.7%), la inmadurez con 7 (16.4%), la HIC y la patología de cordón con 5 casos cada una (11.7% cada una), la infección y el crecimiento intrauterino retardado (CIR) con 3 muertos cada una (7%), la hipertensión arterial con 2 casos (2.7%); y la isoimmunización Rh, la anoxia-síndrome de aspiración meconial, el hidrops no inmunológico y la toxemia con un muerto cada una (2.3% cada una).

Solo hubo una muerte entre los nacidos de gestaciones a término con rotura prematura de membranas, por sufrimiento fetal agudo lo que supone 2.4% nacidos (cuadro 8).

Centrándonos en los dos grupos de gestaciones pretérmino, solo se encontraron diferencias estadísticamente destacables en

5 de las etiologías, y por orden de importancia: la infección (mayor en el grupo de estudio) y el abruptio (mayor en el grupo control) con una $p < 0.05$, la EMH y la maceración (las dos mayores en el grupo control) con una p entre 0.1 y 0.05, y la HIC (mayor en el grupo control) con una $p = 0.1$ (figura 20).

Cuadro 8. Etiología de la mortalidad total

	RPMP: 470		PREM: 428		RPMAT: 413	
	N	o/oo	N	o/oo	N	o/oo
INFECCIÓN	13	(27.6)	3	(7)		
E.M.H.	4	(8.5)	10	(23.4)		
H.I.C.	1	(2.1)	5	(11.7)		
S.F.A.					1	(2.4)
PAT.CORDÓN	4	(8.4)	5	(11.7)		
ABRUPTIO	2	(4.2)	9	(21)		
ISOINM. Rh	1	(2.1)	1	(2.3)		
H.T.A.			2	(2.7)		
MACERACIÓN	5	(10.6)	11	(25.7)		
INMADUREZ	6	(12.7)	7	(16.4)		
MALF. CONGE	5	(10.6)	8	(18.7)		
ANOXIA-SAM			1	(2.3)		
C.I.R.			3	(7)		
HIDROPS			1	(2.3)		
TOXEMIA			1	(2.3)		
TOTAL	41	(87.2)	67	(156.5)		

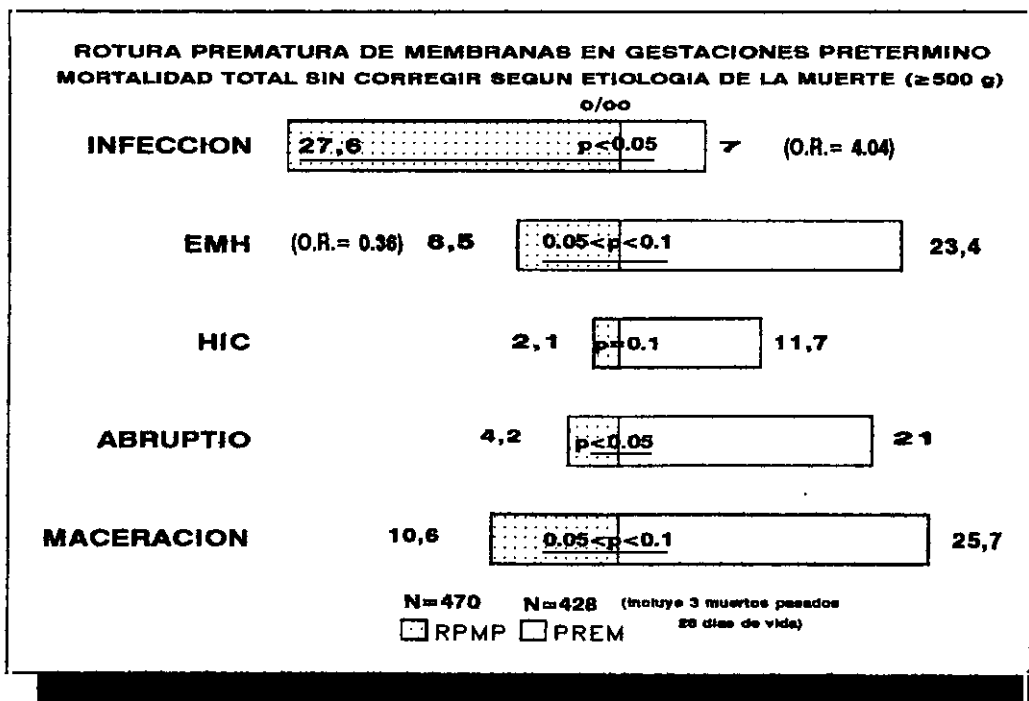


Fig. 20. Etiologías de la mortalidad total con diferencia estadísticamente significativa

Al centrar la atención en los muertos hasta los 28 días de vida hay que excluir del grupo de estudio a un muerto a los 42 días de vida por neumonía; y del grupo de prematuros sin RPM a un muerto por EMH a los 38 días de vida, y a otro muerto por HIC a los 46 días de vida.

Entre los nacidos con igual o más de 1000 gramos de peso (mortalidad perinatal tardía), solo hubo diferencias significativas entre los muertos por maceración (ninguno en el grupo de estudio y 6 [15.4%] en el grupo control, $p < 0.01$), abruptio (ninguno en el grupo de estudio y 5 [15.4%] en el grupo control, $p < 0.01$); e infección (7 [15.6%] en el grupo de estudio y 1 [2.6%] en el grupo control, $0.05 < p < 0.1$) (figura 21).

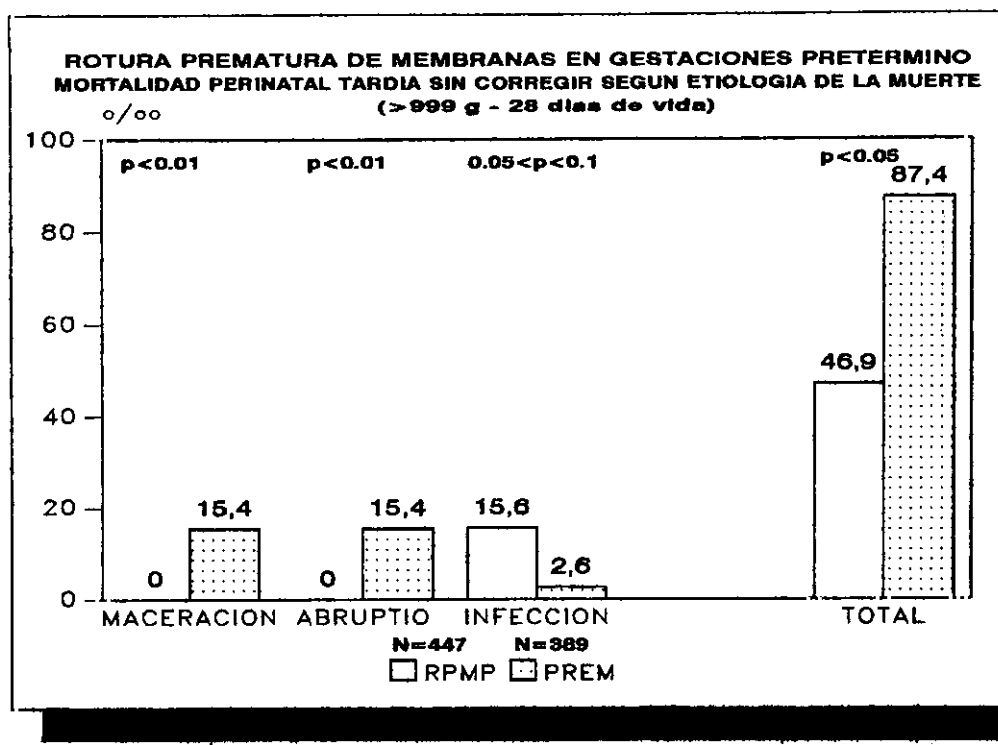


Fig. 21. Etiologías de la mortalidad perinatal sin corregir con diferencias significativas

Si tomamos en cuenta los nacidos con igual o más de 500 gramos de peso, (mortalidad nacional tardía), encontramos diferencias destacables entre los dos grupos en los muertos por maceración (5 [10.6%] en el grupo de RPMP, por 11 [25.7%] en los prematuros sin RPM, p<0.1), abruptio (2 [4.3%] en el grupo de estudio, por 9 [21%] en el grupo de control, p<0.05), infección (12 [25.5%] en el grupo de RPMP, por 3 [7%] en el grupo de control, p<0.005), y enfermedad de membrana hialina (4 [8.5%] en el grupo de estudio, por 9 [21%] en el grupo de control, p=0.1) (figura 22).

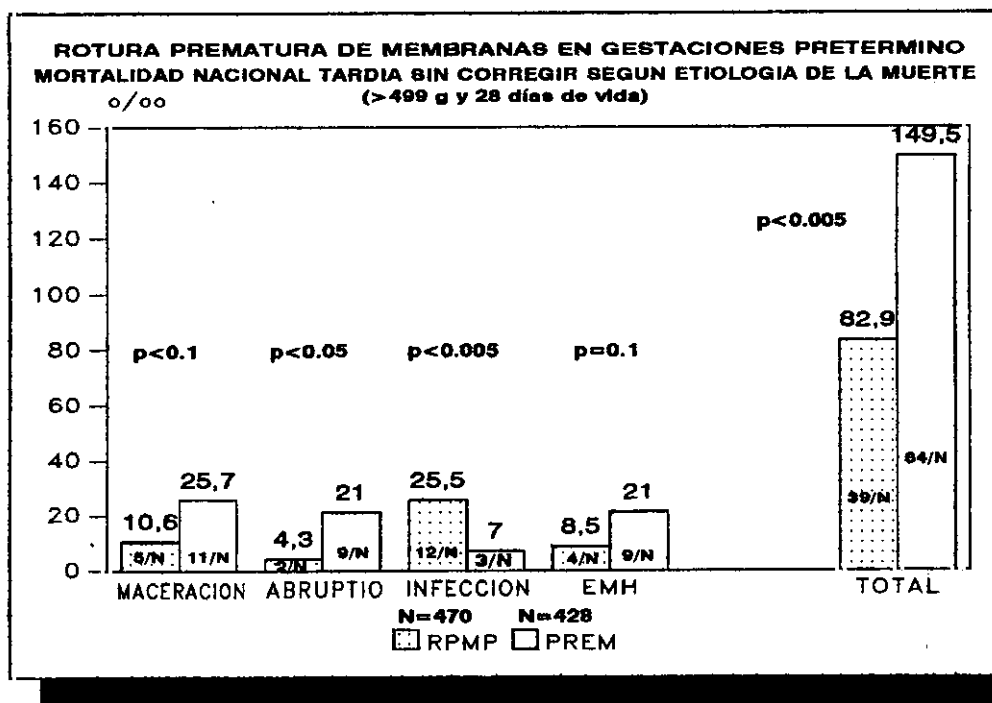


Fig. 22. Etiologías de la mortalidad nacional tardía sin corregir con diferencias significativas

Otro aspecto estudiado es las causas de muerte en relación con el parto, para analizar la participación de la diversas patologías en la mortalidad dependiendo de si hubo o no RPM.

En los cuadros 9 y 10 se exponen todas las causas de muerte, anteparto y posparto, en % sobre el total de nacidos y en % sobre el total de muertos.

De todas las etiologías de muerte, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de maceración y abruptio entre las causas de muerte anteparto, siendo mayores ambas en la gestaciones pretérmino sin RPM; y en la infección (mayor en las gestantes con RPMP), la EMH y la HIC, que son más frecuentes en las gestaciones en que no hubo RPM (figura 23).

Cuadro 9. Causas de muerte en relación al parto.
(en o/oo respecto al total de nacidos)

NACIDOS	RPMP = 470		PREM = 428	
	ANTEPARTO		POSPARTO	
	RPMP	PREM	RPMP	PREM
	N (o/oo)	N (o/oo)	N (o/oo)	N (o/oo)
MUERTOS	16 (34)	37 (86.4)	24 (52.8)	27 (69.2)
MACERACIÓN	5 (10.6)	11 (25.7)		
ANOXIA-SAM		1 (2.3)		
TOXEMIA		1 (2.3)		
CIR		3 (7)		
P.CORDÓN	3 (6.4)	5 (11.7)	1 (2.2)	
MALF. CONGE	1 (2.1)	3 (7)	4 (8.8)	5 (12.9)
ABRUPTIO	2 (4.3)	8 (18.7)		
Isoimm. Rh		1 (2.3)	1 (2.2)	
INFECCIÓN	5 (10.6)	2 (4.7)	7 (15.4)	1 (2.6)
HTA		2 (4.7)		
EMH			4 (8.8)	9 (23)
INMADUREZ			6 (13.2)	7 (17.9)
HIC			1 (2.2)	4 (10.2)
HIDROPS				1 (2.6)

Cuadro 10. Causas de muerte en relación al parto (en % respecto al total de muertos)

NACIDOS	RPMP = 470		PREM = 428	
	ANTEPARTO		POSPARTO	
	RPMP	PREM	RPMP	PREM
	N (o/o)	N (o/o)	N (o/o)	N (o/o)
MUERTOS	16 (40)	37 (56.9)	24 (60)	27 (41.5)
MACERACIÓN	5 (31.2)	11 (29.7)		
ANOXIA-SAM		1 (2.7)		
TOXEMIA		1 (2.7)		
CIR		3 (8.1)		
P.CORDÓN	3 (18.7)	5 (13.5)	1 (4.1)	
MALF. CONGE	1 (6.2)	3 (8.1)	4 (16.6)	5 (18.5)
ABRUPTIO	2 (12.5)	8 (21.6)		
Isoim.Rh		1 (2.7)	1 (4.1)	
INFECCIÓN	5 (31.2)	2 (5.4)	7 (29.1)	1 (3.7)
HTA		2 (5.4)		
EMH			4 (16.6)	9 (33.3)
INMADUREZ			6 (25)	7 (25.9)
HIC			1 (4.1)	4 (14.8)
HIDROPS				1 (3.7)

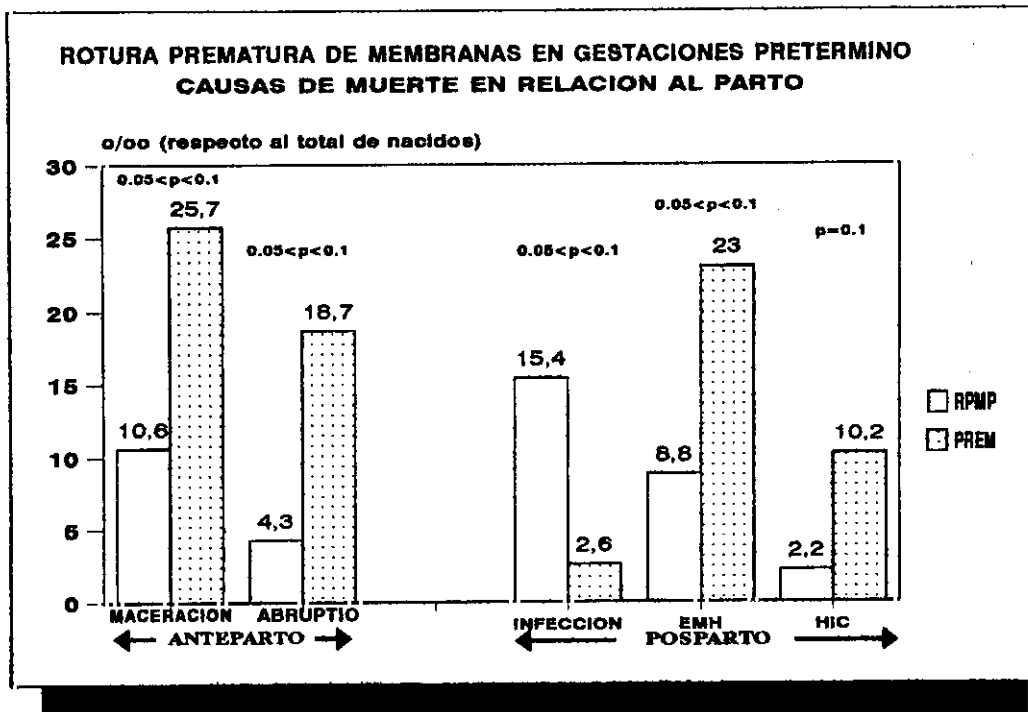


Fig. 23. Causas de muerte en relación al parto con diferencias estadísticamente significativas

5.1.1.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD PERINATAL

En este apartado nos referiremos siempre a la mortalidad nacional, es decir, aquella que ocurre entre fetos nacidos con igual o más de 500 gramos de peso y hasta los 28 días de vida posparto, inclusive; y excluirémos de la descripción al grupo de gestantes a término con rotura prematura de membranas ya que en ella solo hubo un muerto (posparto y por sufrimiento fetal).

5.1.1.4.1. EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO

Se estudia en primer lugar los índices de mortalidad perinatal en las diferentes semanas de gestación, y a continuación se analiza el papel que la infección y la enfermedad de la membrana hialina (EMH) tienen en esta mortalidad.

En el cuadro 11 se pueden ver los índices de mortalidad semana a semana, observándose como solo se encontraron diferencias con significación estadística, entre el grupo de estudio y el grupo de control, en las gestaciones en las que se produjo el parto a las 36 semanas de amenorrea.

Al depurar esos índices excluyendo los muertos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida, los resultados obtenidos son similares (cuadro 12).

Cuadro 11 . Mortalidad sin corregir según la edad gestacional en el momento del parto.

SEMANAS	RPMP = 470			PREM = 428	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	18/24	(750)	n.s.	22/29	(758.6)
28	1/10	(100)	n.s.	8/17	(470.6)
29	4/8	(500)	n.s.	3/8	(375)
30	3/18	(166.7)	n.s.	7/17	(411.8)
31	3/17	(176.5)	n.s.	4/14	(285.7)
32	4/24	(166.7)	n.s.	3/16	(187.5)
33	3/34	(88.2)	n.s.	2/25	(80)
34	1/47	(21.3)	n.s.	4/57	(70.2)
35	1/107	(9.34)	n.s.	4/87	(46)
36	2/181	(11)	p<0.05	8/158	(50.6)

Cuadro 12. Mortalidad corregida según la edad gestacional en el momento del parto.

SEMANAS	RPMP = 465			PREM = 420	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	18/24	(750)	n.s.	19/26	(730.7)
28	1/10	(100)	n.s.	8/17	(470.6)
29	4/8	(500)	n.s.	3/8	(375)
30	3/18	(166.7)	n.s.	7/17	(411.8)
31	1/15	(66.7)	n.s.	4/14	(285.7)
32	3/23	(130.4)	n.s.	2/15	(133.3)
33	3/34	(88.2)	n.s.	1/24	(41.7)
34	0/46	(0)	n.s.	4/57	(70.2)
35	1/107	(9.3)	n.s.	4/87	(46)
36	1/180	(5.6)	p<0.1	5/155	(32.3)

En el cuadro 13 se describen las etiologías de las muertes en los dos grupos, semana a semana y en relación con el parto.

Cuadro 13. Etiología de la mortalidad semana a semana y en relación con el parto.

		RPMP		PREM	
		N	%	N	%
< 28 s.					
AP	12/18		66.7	9/22	40.9
	Maceración:	4	33.3	Infección:	2
	Infección:	4	33.3	P.cordón:	2
	Abruptio:	2	16.7	Abruptio:	2
	P.cordón:	2	16.7	Maceración:	1
				Malf.congénita:	1
				HTA:	1
PP	6/18		33.3	13/22	59.1
	Inmadurez:	5	83.3	Inmadurez:	6
	EMH:	1	16.7	EMH:	3
				HIC:	2
				Malf.congénita:	2
28 s.					
AP	1/1		100	5/8	62.5
	Maceración:	1	100	Maceración:	3
				Isoinmun.Rh:	1
				CIR:	1
PP				3/8	37.5
				EMH:	3
29 s.					
AP	1/4		25	1/3	33.3
	Infección:	1	100	CIR:	1
PP	3/4		75	2/3	66.7
	EMH:	1	33.3	EMH:	1
	Infección:	1	33.3	Inmadurez:	1
	HIC:	1	33.3		
30 s.					
AP				4/7	57.1
				Maceración:	2
				P.cordón:	1
				HTA:	1
PP	3/3		100	3/7	42.9
	Infección:	1	33.3	Infección:	1
	EMH:	1	33.3	HIC:	2
	Isoinm.Rh:	1	33.3		

(sigue)

31 s.

AP	1/3 Malf.congénita:1	33.3 100	3/4 Maceración: Anoxia-SAM: Toxemia:	1 1 1	75 33.3 33.3
PP	2/3 P.cordón: Malf.cong:	66.7 50 50	1/4 EMH:	1	25 100

32 s.

AP	1/4 P.cordón:	25 100	3/3 Maceración: Abruptio: Malf.congénita:1	1 1 1	100 33.3 33.3
PP	3/4 EMH: Inmadurez: Malf.congénita:1	75 33.3 33.3 33.3			

33 s.

AP			1/2 Abruptio:	1	50 100
PP	3/3 Infección:	100 100	1/2 Malf.congénita:1		50 100

34 s.

AP			4/4 Abruptio: Maceración:	3 1	100 75 25
PP	1/1 Malf.congénita:1	100 100			

35 s.

AP			2/4 Maceración: CIR:	1 1	50 50 50
PP	1/1 Infección:	100 100	2/4 EMH: Hidrops:	1 1	50 50 50

36 s.

AP			5/8 P.cordón: Maceración: Abruptio: Malf.congénita:1	2 1 1 1	62.5 40 20 20 20
IP			1/8 Abruptio:	1	12.5 100
PP	2/2 Infección: Malf.congénita:1	100 50 50	2/8 Malf.congénita:2		25 100

La figura 24 representa gráficamente la mortalidad sin corregir entre las gestaciones en las que el parto ocurrió a la 36 semana de amenorrea (la única en la que se encontraron diferencias destacables) con la etiología de las muertes.

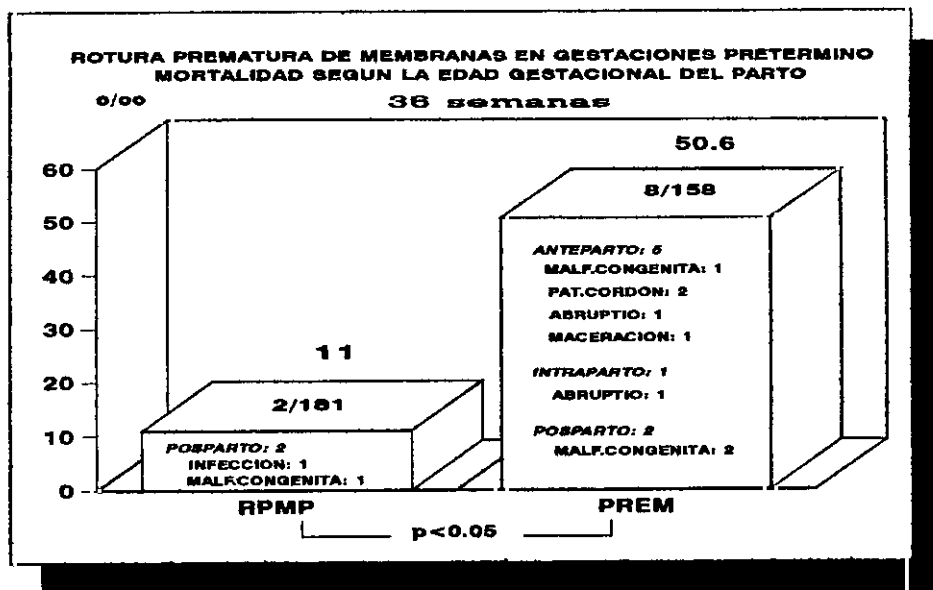


Fig. 24. Mortalidad perinatal sin corregir en las gestaciones con parto a la 36 semana de amenorrea

Como era lógico esperar, los índices de mortalidad van disminuyendo según avanza la edad gestacional a la que se produce el parto. El análisis de esos índices, junto con otras variables, podría permitirnos hacer grupos, de cara a adoptar conductas diferentes en cuanto al manejo clínico de estas gestaciones. Para ayudar a este cometido, en las figuras 25 y 26 se dibujan en forma de gráfico de líneas los índices de mortalidad, sin corregir y corregida, del grupo de estudio (RPMP) y del grupo control (PREM).

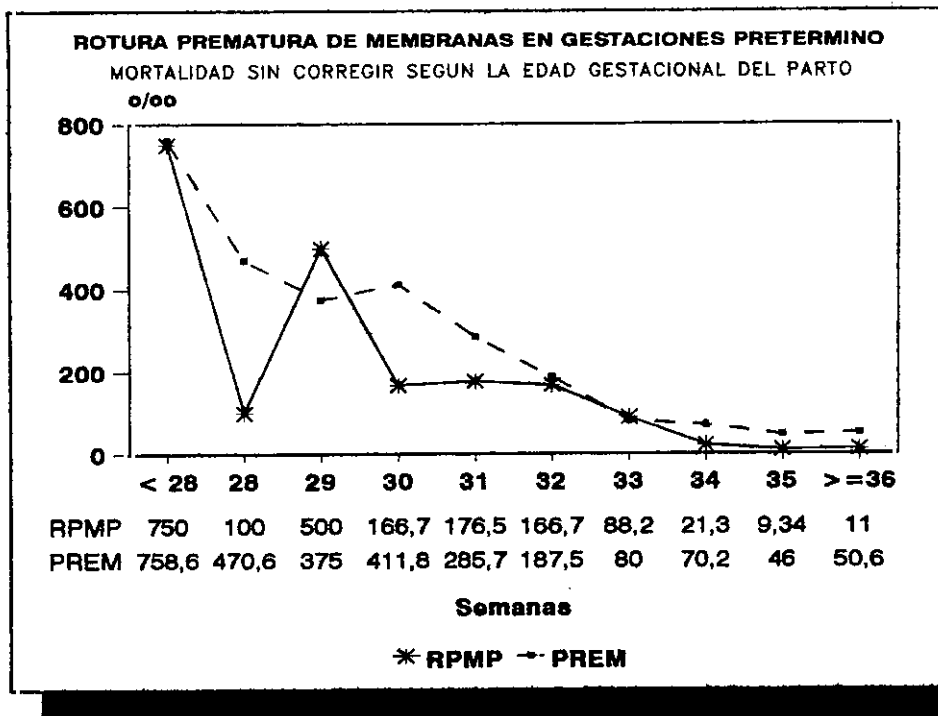


Fig. 25. Mortalidad sin corregir según la edad gestacional del parto

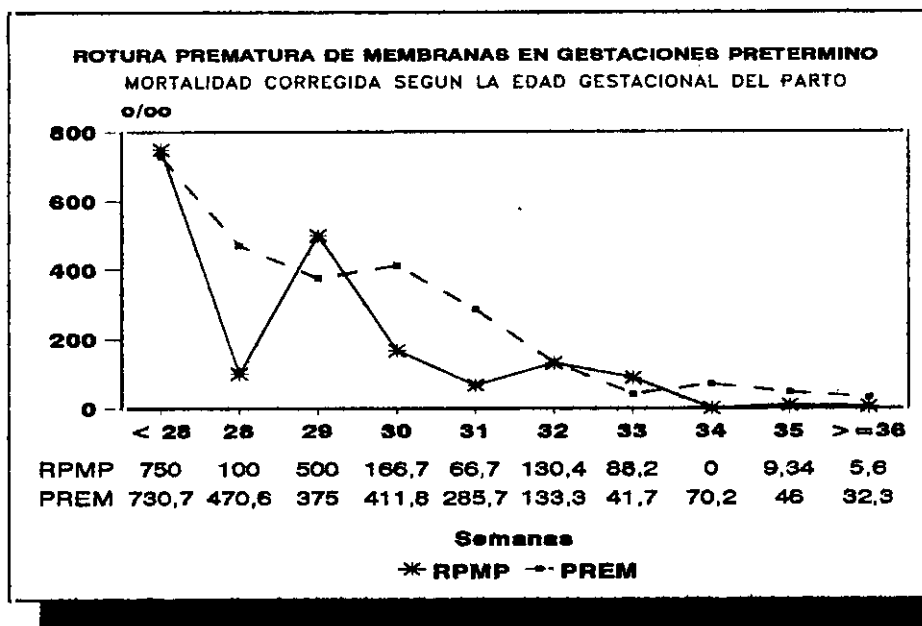


Fig. 26. Mortalidad corregida según la edad gestacional del parto

Una posible forma de agrupar a las gestaciones con RPMP de cara a adoptar una determinada actitud terapéutica en cada grupo es la que se propone en el cuadro 14, en el que se representan los índices de mortalidad del grupo de estudio y del grupo control agrupados en cuatro intervalos de edad gestacional.

Como se podía esperar, los índices de mortalidad disminuyen a medida que avanza la edad gestacional, habiendo diferencias significativas prácticamente entre todos los intervalos dentro de cada grupo. En otro sentido, entre los dos grupos que comparamos, sólo encontramos diferencias destacables en los intervalos 28-30 y 34-36 semanas de amenorrea.

Cuadro 14. Mortalidad según la edad gestacional agrupada en el momento del parto: (I): SIN CORREGIR.

SEMANAS	RPMP = 470			PREM = 428	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	18/24	(750)	n.s.	22/29	(758.6)
28 - 30	8/36	(222.2)	p<0.1	18/42	(428.5)
31 - 33	10/75	(133.3)	n.s.	9/55	(163.6)
34 - 36	4/335	(11.9)	p<0.05	16/302	(52.9)

(II): CORREGIDA.

SEMANAS	RPMP = 465			PREM = 420	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	18/24	(750)	n.s.	19/26	(730.7)
28 - 30	8/36	(222.2)	p<0.1	18/42	(428.5)
31 - 33	7/72	(97.2)	n.s.	7/53	(132.1)
34 - 36	2/333	(6)	p<0.01	13/299	(43.4)

En el cuadro 15 se detallan las etiologías de las muertes en las agrupaciones anteriores.

Cuadro 15. Causas de la mortalidad agrupada en relación al parto.

		RPMP		PREM	
		N	%	N	%
< 28 s.					
AP	12/18		66.7	9/22	40.9
	Maceración:	4	33.3	Infección:	2
	Infección:	4	33.3	P.cordón:	2
	Abruptio:	2	16.7	Abruptio:	2
	P.cordón:	2	16.7	Maceración:	1
				Malf.congénita:	1
				HTA:	1
PP	6/18		33.3	13/22	59.1
	Inmadurez:	5	83.3	Inmadurez:	6
	EMH:	1	16.7	EMH:	3
				HIC:	2
				Malf.congénita:	2
28 - 30 s.					
AP	2/8		25	10/18	55.5
	Maceración:	1	50	Maceración:	5
	Infección:	1	50	CIR:	2
				Isoim.Rh:	1
				P.cordón:	1
				HTA:	1
PP	6/8		75	8/18	44.5
	EMH:	2	33.3	EMH:	4
	Infección:	2	33.3	HIC:	2
	HIC:	1	16.6	Infección:	1
	Isoim.Rh:	1	16.6	Inmadurez:	1
31 - 33 s.					
AP	2/10		20	7/9	77.7
	Malf.congénita:	1	50	Abruptio:	2
	P.cordón:	1	50	Maceración:	2
				Toxemia:	1
				Anoxia-SAM:	1
				Malf.congénita:	1
PP	8/10		80	2/9	22.3
	Infección:	3	37.5	EMH:	1
	Malf.congénita:	2	25	Malf.congénita:	1
	Inmadurez:	1	12.5		
	EMH:	1	12.5		
	Pat.cordón:	1	12.5		
34 - 36 s.					
AP				11/16	68.8
				Abruptio:	4
				Maceración:	3
				P.cordón:	2
				CIR:	1
				Malf.congénita:	1
IP				1/16	6.2
				Abruptio:	1
PP	4/4		100	4/16	25
	Infección:	2	50	Malf.congénita:	2
	Malf.congénita:	2	50	EMH:	1
				Hidrops:	1

Las figuras 27 y 28 representan gráficamente los cuadros anteriores, ofreciendo otra perspectiva de los índices.

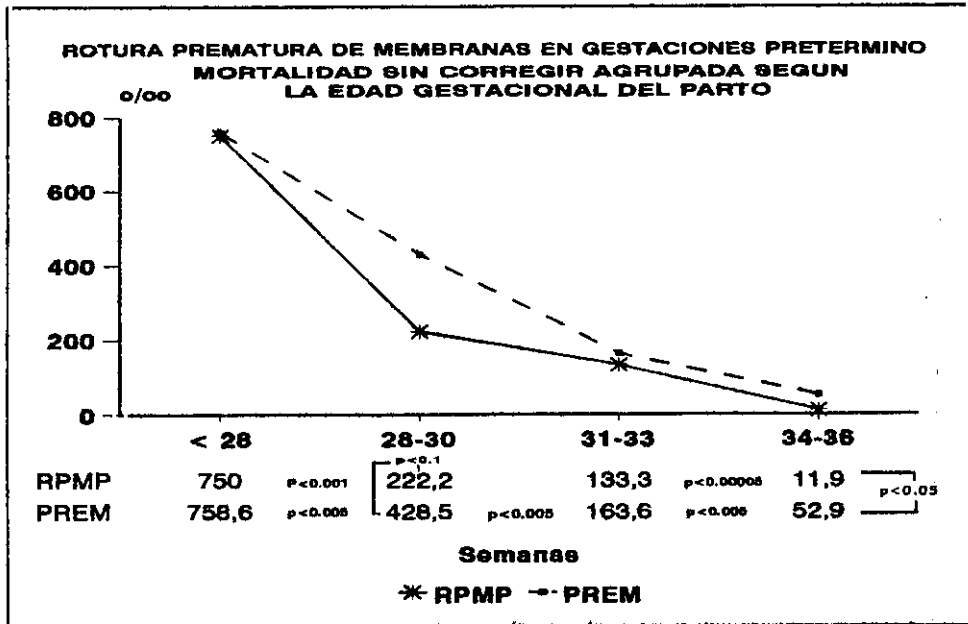


Fig. 27. Mortalidad sin corregir según la edad gestacional agrupada

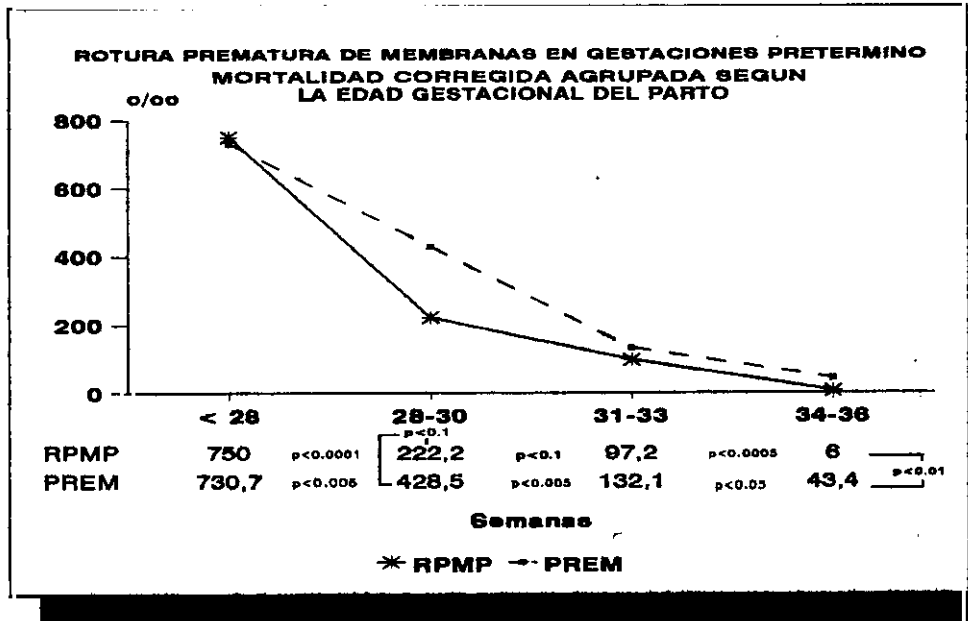


Fig. 28. Mortalidad corregida según la edad gestacional agrupada

Otro de los aspectos importantes a estudiar es la mortalidad neonatal, es decir, aquella que ocurre después del parto y hasta los 28 días de vida inclusive.

En los cuadros 16 y 17 se detalla la mortalidad neonatal sin corregir y corregida semana a semana, no habiéndose encontrado diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control, y en las figuras 29 y 30 se representan gráficamente.

Cuadro 16. Mortalidad neonatal sin corregir según la edad gestacional en el momento del parto.

SEMANAS	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	6/12	(500)	n.s.	13/20	(650)
28	0/9	(0)	n.s.	3/12	(250)
29	3/7	(428.6)	n.s.	2/7	(285.8)
30	3/18	(166.7)	n.s.	3/13	(230.8)
31	2/16	(125)	n.s.	1/11	(90.9)
32	3/23	(130.4)	n.s.	0/13	(0)
33	3/34	(88.2)	n.s.	1/24	(41.7)
34	1/47	(21.3)	n.s.	0/53	(0)
35	1/107	(9.34)	n.s.	2/85	(23.5)
36	2/181	(11)	n.s.	2/152	(13.1)

Cuadro 17. Mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional en el momento del parto.

SEMANAS	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	6/12	(500)	n.s.	11/18	(611.1)
28	0/9	(0)	n.s.	3/12	(250)
29	3/7	(428.6)	n.s.	2/7	(285.8)
30	3/18	(166.7)	n.s.	3/13	(230.8)
31	1/15	(125)	n.s.	1/11	(90.9)
32	2/22	(90.9)	n.s.	0/13	(0)
33	3/34	(88.2)	n.s.	0/23	(0)
34	0/46	(0)	n.s.	0/53	(0)
35	1/107	(9.34)	n.s.	2/85	(23.5)
36	1/180	(5.6)	n.s.	0/150	(0)

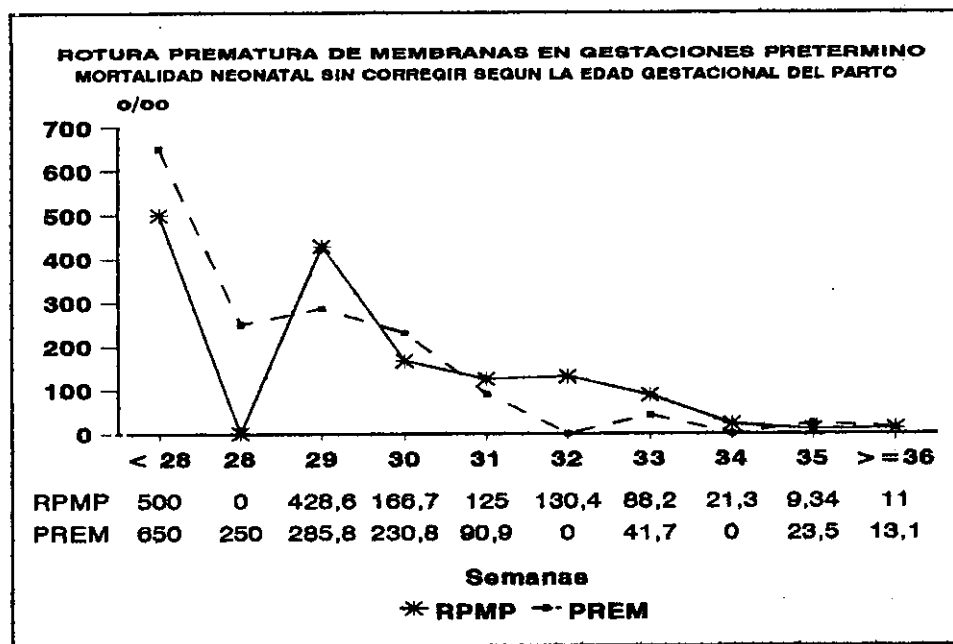


Fig. 29. Mortalidad neonatal sin corregir según la edad gestacional del parto

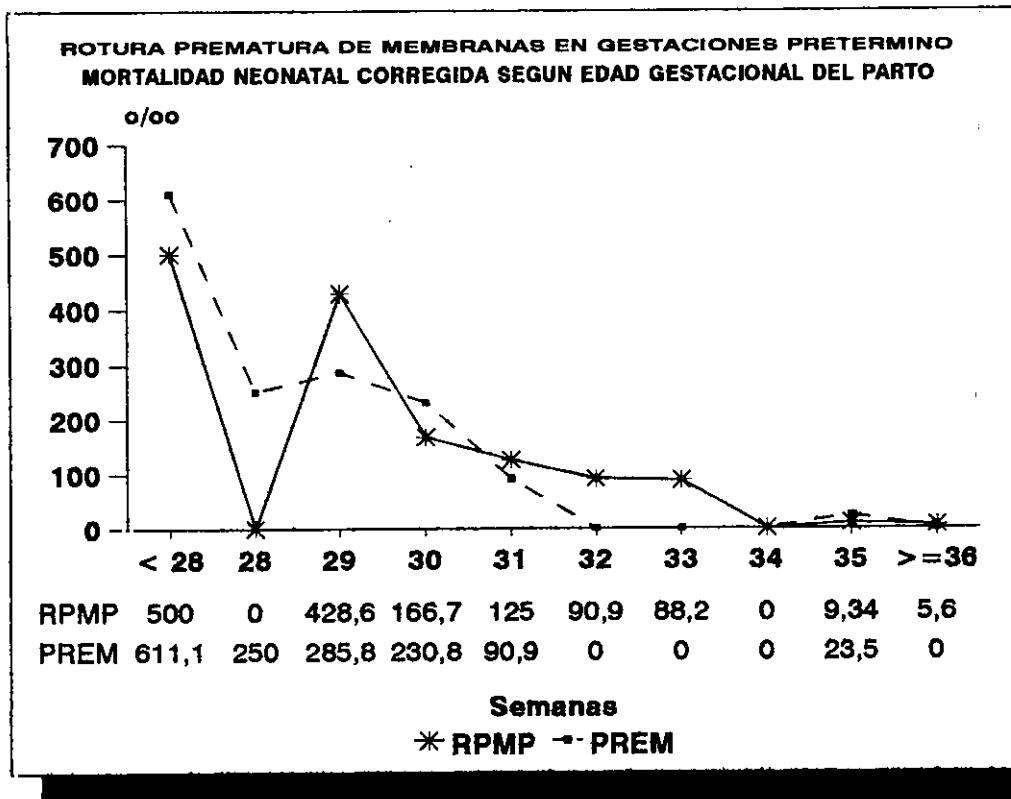


Fig. 30. Mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional del parto

Al igual que hicimos con la mortalidad total, hemos agrupado los intervalos anteriores en otros intervalos que incluyen varias semanas cada uno, y hemos obtenidos unos índices que mostramos en los cuadros 18 y 19, y en las figuras 31 y 32.

Al igual que con los índices obtenidos semana a semana, no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo pretérmino con RPM y el grupo pretérmino sin RPM.

Cuadro 18. Mortalidad neonatal sin corregir según la edad gestacional agrupada en el momento del parto

SEMANAS	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	6/12	(500)	n.s.	13/20	(650)
28 - 30	6/34	(176.4)	n.s.	8/32	(250)
31 - 33	8/73	(109.5)	n.s.	2/48	(41.6)
34 - 36	4/335	(11.9)	n.s.	4/290	(13.7)

Cuadro 19. Mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional agrupada en el momento del parto

SEMANAS	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 28	6/12	(500)	n.s.	11/18	(611.1)
28 - 30	6/34	(176.4)	n.s.	8/32	(250)
31 - 33	6/71	(84.5)	n.s.	1/47	(21.2)
34 - 36	2/333	(6)	n.s.	2/288	(6.9)

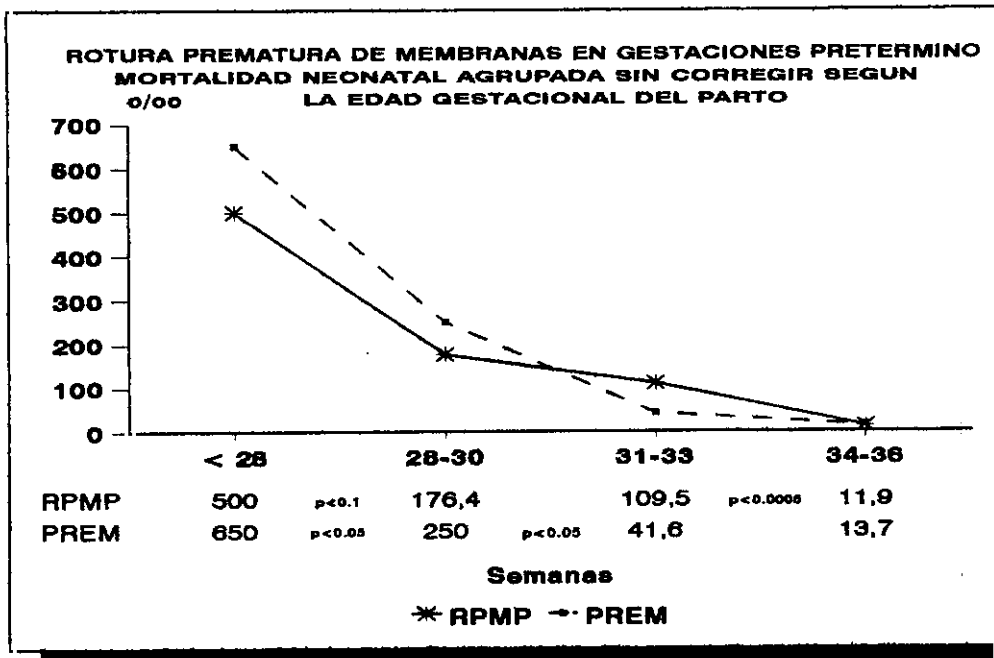


Fig. 31. Mortalidad neonatal agrupada sin corregir según la edad gestacional en el parto

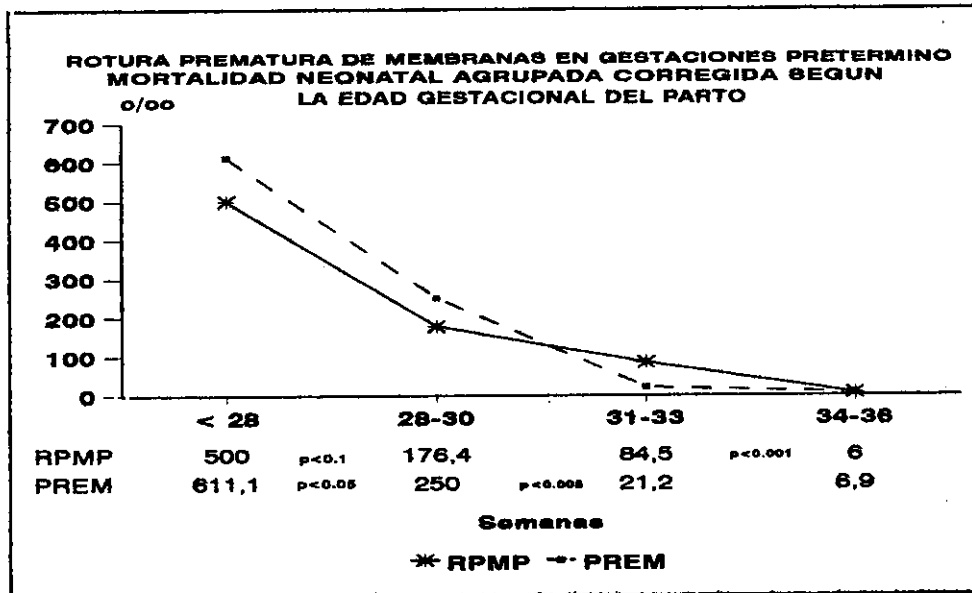


Fig. 32. Mortalidad neonatal agrupada corregida según la edad gestacional en el parto

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad nacional tardía total corregida

En el cuadro 20 se expone la proporción de muertos por infección y EMH sobre el total de muertos; y en el cuadro 21 la mortalidad causada por cada patología sobre el total de fetos.

Por lo que respecta a la infección, vemos como tiene una mayor participación en la mortalidad en el grupo de estudio que en el control, participación que es más importante a medida que avanza la edad gestacional del parto, al contrario que ocurre con el grupo sin RPM (fig. 33).

De otra parte, como vemos en el cuadro 21, la incidencia de la patología infecciosa en ambos grupos, es menor a medida que aumenta la edad gestacional del parto, manteniéndose siempre mayor en nuestro grupo de estudio (fig. 34)

En cuanto a la enfermedad de membrana hialina, su participación en la mortalidad total en ambos grupos es similar (cuadro 20), aunque si bien, parece tener una incidencia algo mayor en el grupo control, a pesar de no haber hallado diferencias significativas (cuadro 21).

Cuadro 20. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos, según la edad gestacional del parto

SEMANAS	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
< 28	4/18	(22.2)	2/19 (10.5)	1/18	(5.5)	3/19 (15.7)
28-30	3/8	(37.5)	¶ 1/18 (5.5)	2/8	(25)	4/18 (22.2)
31-33	3/7	(42.8)	0/7 (0)	1/7	(14.2)	1/7 (14.2)
34-36	2/2	(100)	* 0/13 (0)	0/2	(0)	1/13 (7.7)

¶: p<0.1
*: p<0.01

Cuadro 21. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de fetos según la edad gestacional del parto

SEMs.	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(o/oo)	PREM	RPMP	(o/oo)	PREM
< 28	4/24	(166.6)	2/26 (76.9)	1/24	(41.6)	3/26 (115.3)
28-30	3/36	(83.3)	1/42 (23.8)	2/36	(55.5)	4/42 (95.2)
31-33	3/72	(41.6)	0/53 (0)	1/72	(13.8)	1/53 (18.8)
34-36	2/333	(6)	0/299 (0)	0/333	(0)	1/299 (3.3)

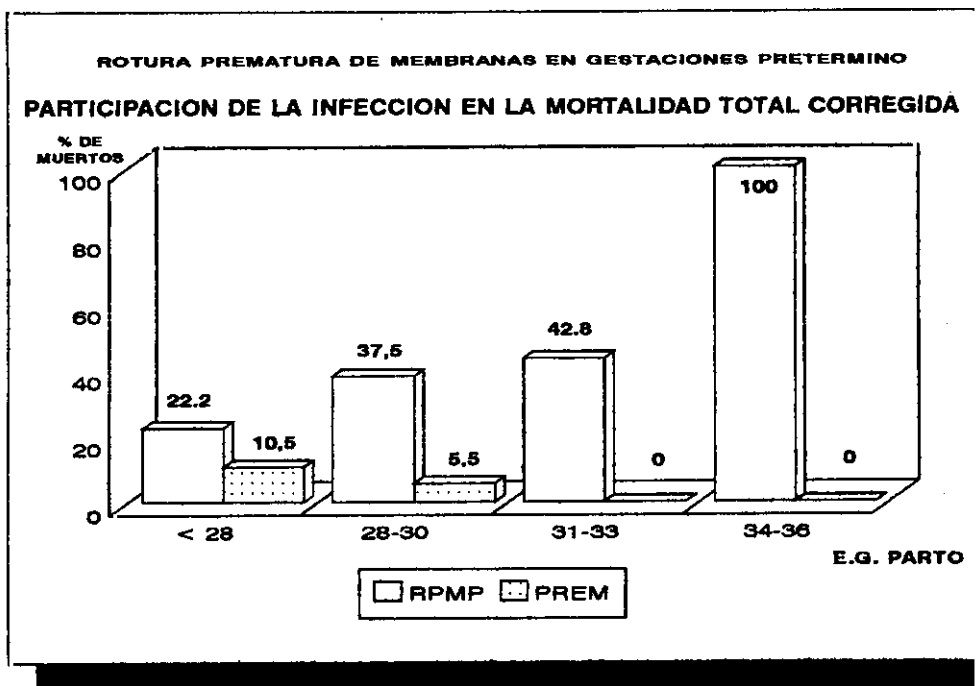


Figura 33. Participación de la infección en la mortalidad total corregida según la edad gestacional del parto.

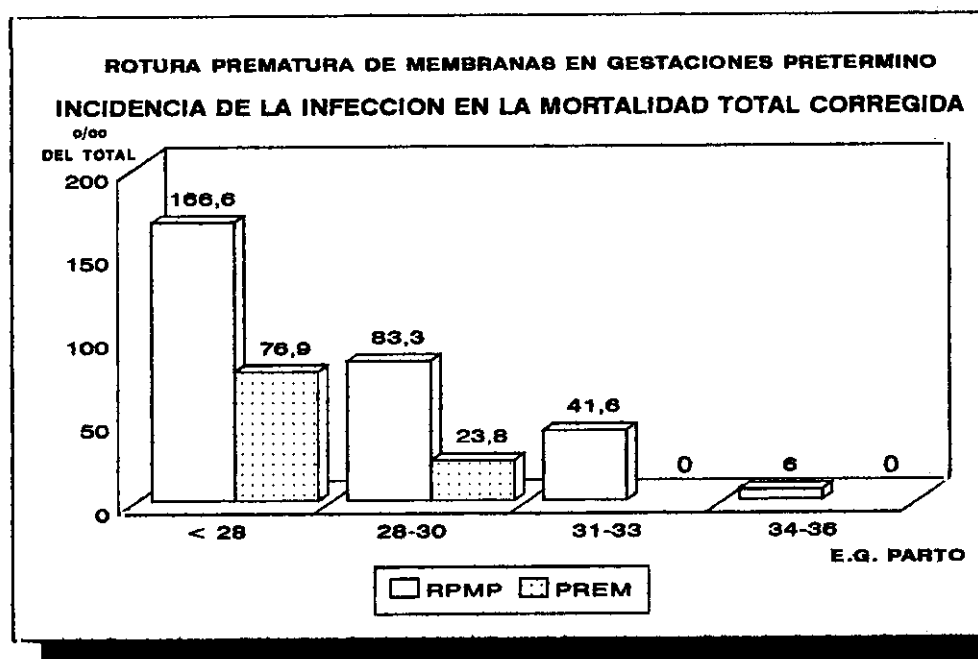


Figura 34. Incidencia de la infección en la mortalidad total corregida según la edad gestacional del parto

B. En la mortalidad neonatal corregida

Se sigue viendo que la participación de la infección en el total de muertos es mayor en el grupo de estudio, y más a edades gestacionales más tardías (cuadro 22); y como la incidencia de los muertos por patología infecciosa sobre el total de nacidos vivos es también mayor en el grupo de estudio (cuadro 23).

Cuadro 22. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos posparto, según la edad gestacional del parto

SEMANAS	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
< 28	0/6	(0)	0/11	(0)	1/6	(16.6)	3/11	(27.2)
28-30	2/6	(33.3)	1/8	(12.5)	2/6	(33.3)	4/8	(50)
31-33	3/6	(50)	0/1	(0)	1/6	(16.6)	1/1	(100)
34-36	2/2	(100)	0/2	(0)	0/2	(0)	1/2	(50)

Cuadro 23. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de nacidos vivos según la edad gestacional del parto

SEMs.	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(o/oo)	PREM		RPMP	(o/oo)	PREM	
< 28	0/12	(0)	0/18	(0)	1/12	(83.3)	3/18	(166.6)
28-30	2/34	(58.8)	1/32	(31.2)	2/34	(58.8)	4/32	(125)
31-33	3/71	(42.2)	0/47	(0)	1/71	(14.1)	1/47	(21.2)
34-36	2/333	(6)	0/288	(0)	0/333	(0)	1/288	(3.4)

En el caso de la enfermedad de membrana hialina hay una mayor participación en el grupo sin RPM que en el grupo de estudio, y sobre todo, por encima de la 31 semana (2 de las 3 muertes son por EMH, 66.6% ; frente a 1/8, 12.5% , del grupo de estudio) (cuadro 22 y fig. 35). La incidencia de muerte por EMH sobre el total de nacidos vivos es también mayor en el grupo control y en todos los intervalos de edad gestacional, aunque las diferencias encontradas no son significativas (cuadro 23 y fig. 36).

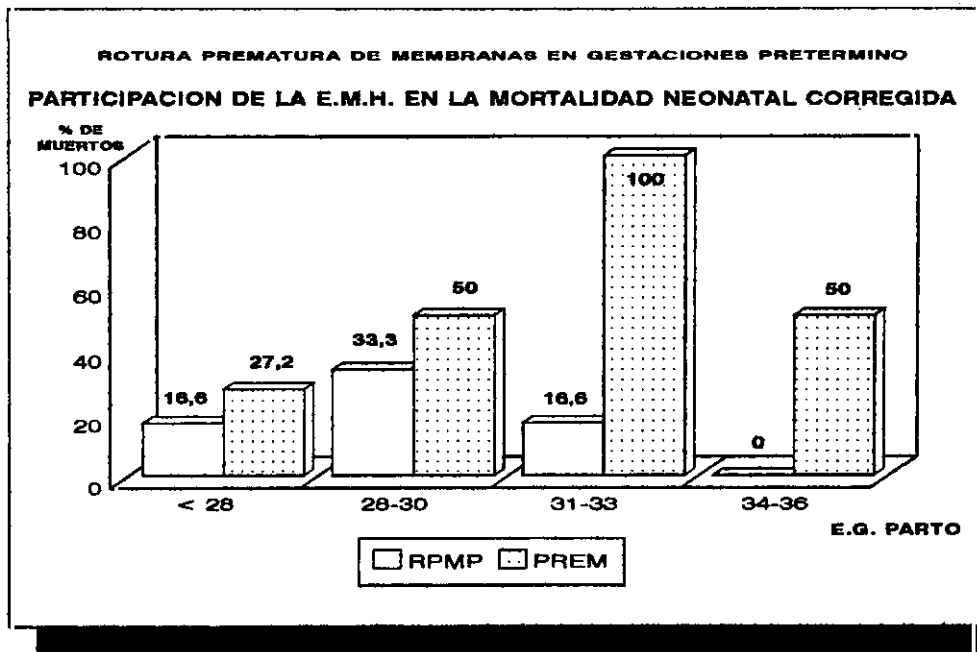


Figura 35. Participación de la EMH en la mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional del parto

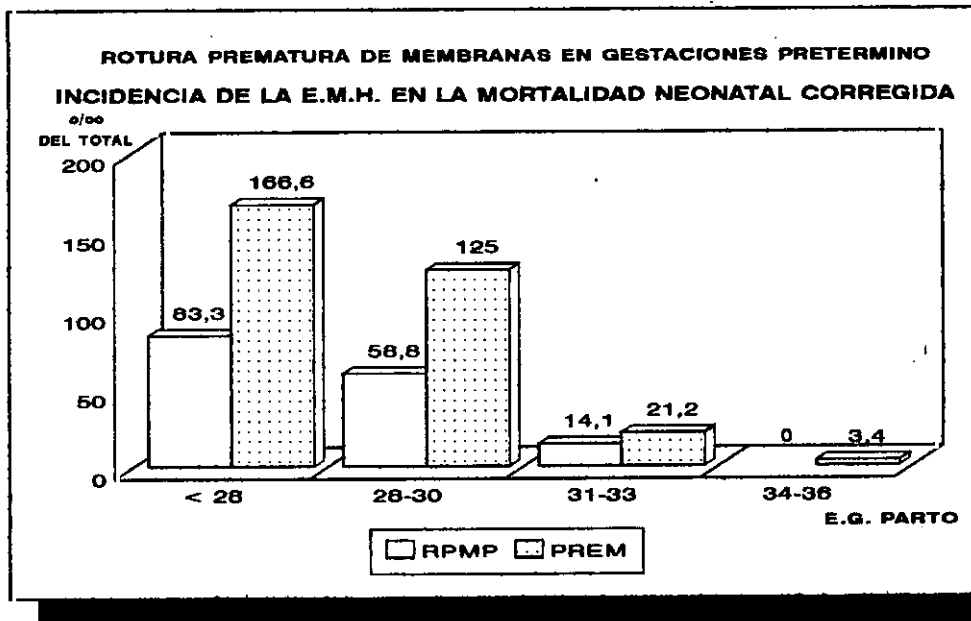


Figura 36. Incidencia de la EMH en la mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional del parto

C. En las gestaciones pretérmino con R.P.M.

Usaremos en este caso los índices de la mortalidad total corregida para la patología infecciosa y los de la mortalidad neonatal corregida para la muerte por E.M.H., excluyendo así los muertos anteparto para esta última patología, ya que solo puede ocurrir en nacidos vivos.

Como se puede ver en la figura 37, la participación de la patología infecciosa y de la EMH en la mortalidad es similar, aunque algo mayor para la primera, en gestaciones de hasta 30 semanas de amenorrea. Sin embargo, a partir de esa fecha la infección es la mayor causa de mortalidad con diferencia, suponiendo hasta un 42.8% en la 31-33 semana, y el 100% en la 34-36. La participación de la EMH disminuye de manera importante hasta el punto de no haber ningún muerto por esa causa cuando el parto ocurre entre la 34 y 36 semanas de gestación.

Por otro lado, en la figura 38, vemos como la incidencia de ambas patologías sobre el total de nacidos decrece conforme aumenta la edad gestacional del parto, permaneciendo siempre mayor la patología infecciosa, aunque sin diferencias significativas.

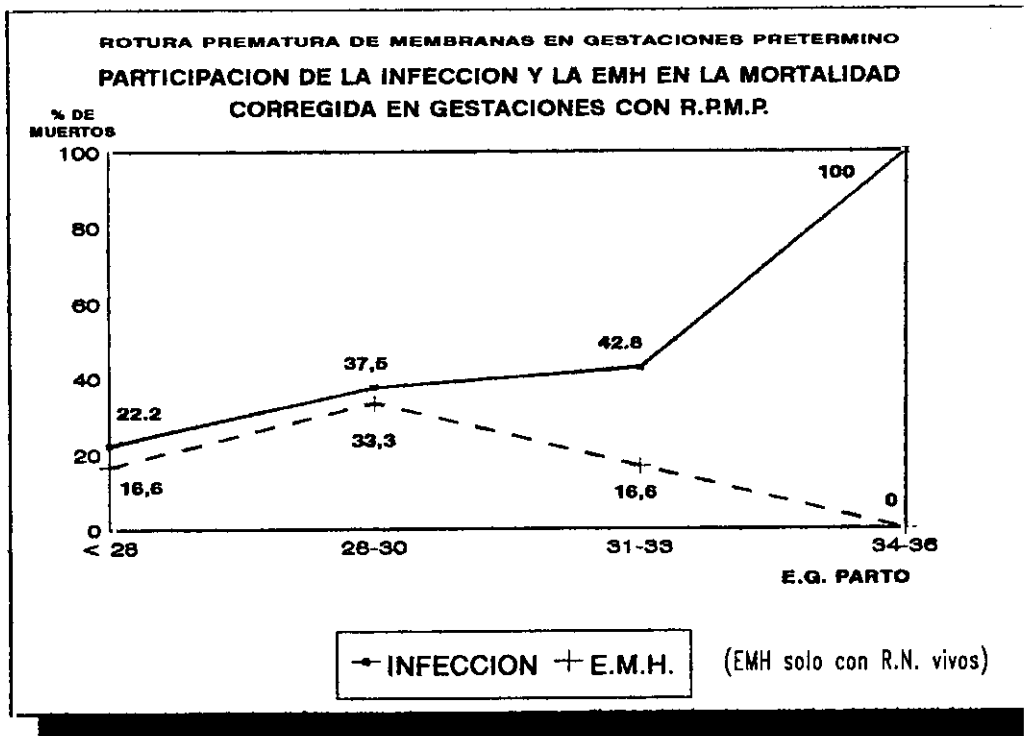


Figura 37. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad en gestaciones con R.P.M.P.

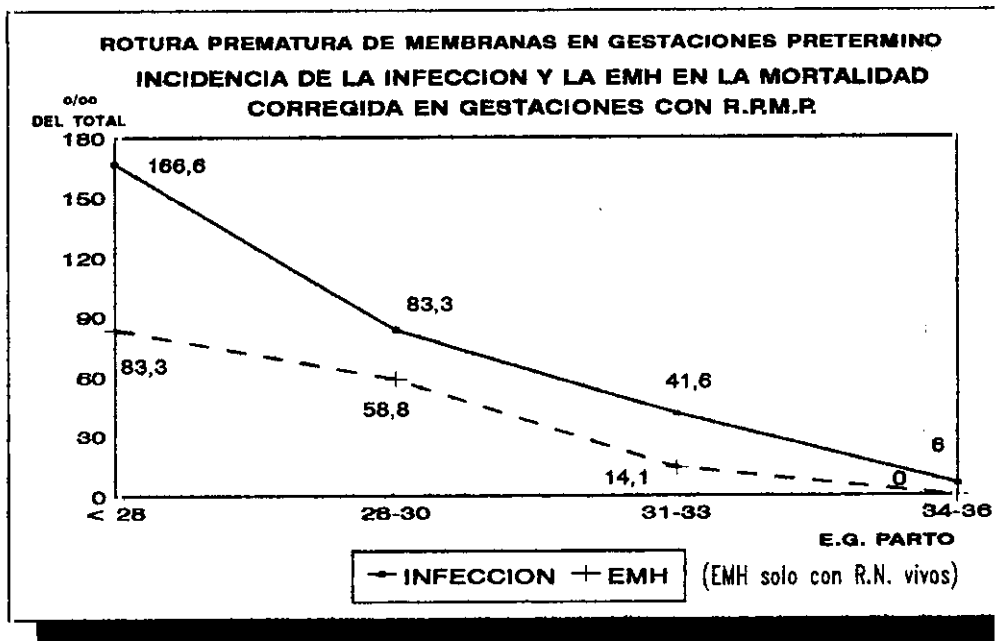


Figura 38. Incidencia de infección y EMH en la mortalidad en gestaciones con R.P.M.P.

5.1.1.4.2. PESO DEL RECIÉN NACIDO

En el cuadro 24 se reflejan las tasas de mortalidad sin corregir, del grupo de estudio y del grupo control agrupados en intervalos de 500 gramos de peso. Solo hubo diferencias significativas en el intervalo 2000-2499 gramos (36.5% nacidos en el grupo de estudio, frente al 114.3% en el grupo control [$p < 0.005$]) (figura 39).

Cuadro 24. Mortalidad sin corregir según el peso al nacer.

PESO	RPMP = 470			PREM = 428	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
500-999 g	19/23	(826.1)	n.s.	31/37	(837.8)
1000-1499 g	9/33	(272.7)	n.s.	9/41	(219.5)
1500-1999 g	6/66	(90.9)	n.s.	9/50	(180)
2000-2499 g	5/137	(36.5)	$p < 0.05$	12/105	(114.3)
≥ 2500 g	0/211	(0)	n.s.	4/193	(20.7)

Excluyendo los nacidos con malformaciones incompatibles con la vida obtenemos la mortalidad corregida, que se detalla en el cuadro 25. Igual que en la mortalidad total, solo hubo diferencias en el intervalo 2000-2499 gramos (29.4% en el grupo de estudio, y 97.1% en el grupo control [$p < 0.05$]) (figura 27).

En las figuras 40 y 41 se ofrece una representación gráfica de los índices anteriores.

Cuadro 25. Mortalidad corregida según el peso al nacer.

PESO	RPMP = 465			PREM = 420	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
500-999 g	19/23	(826.1)	n.s.	29/35	(828.5)
1000-1499 g	8/32	(250)	n.s.	7/39	(179.5)
1500-1999 g	4/64	(62.5)	n.s.	8/49	(163.3)
2000-2499 g	4/136	(29.4)	p<0.05	10/103	(97.1)
≥ 2500 g	0/211	(0)	n.s.	3/192	(15.5)

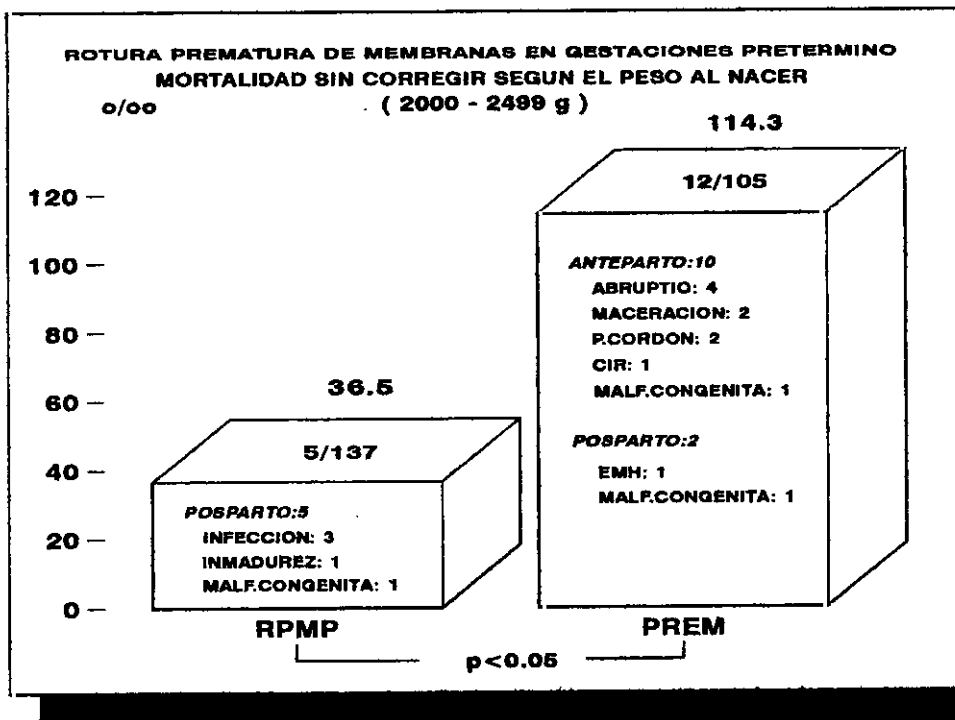


Fig. 39. Mortalidad perinatal total entre los nacidos con peso entre 2000-2499 gramos

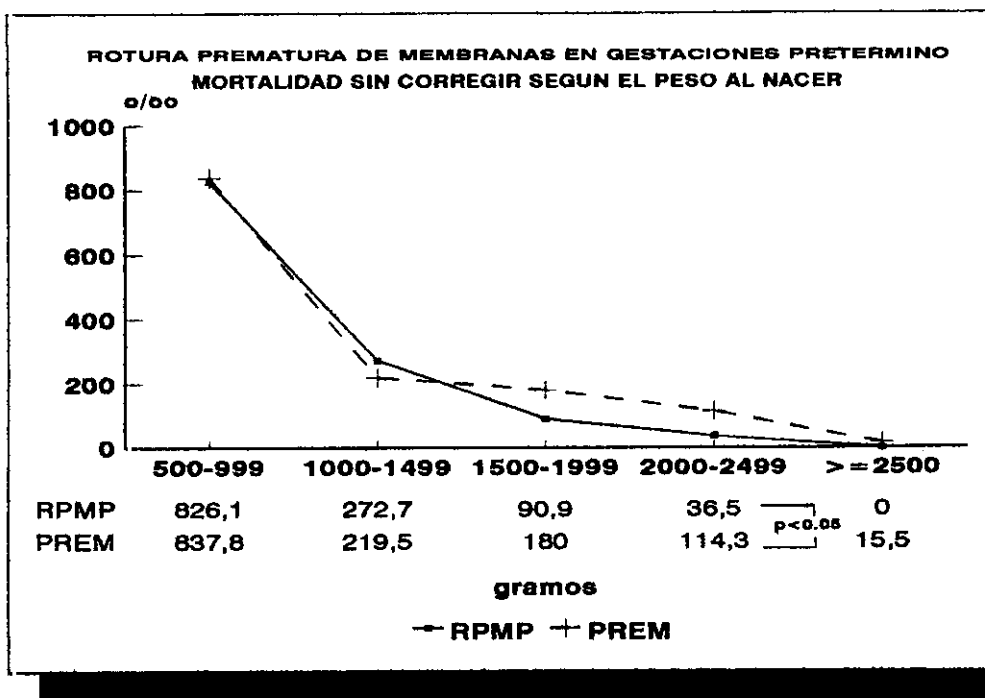


Fig. 40. Mortalidad perinatal sin corregir según el peso al nacer

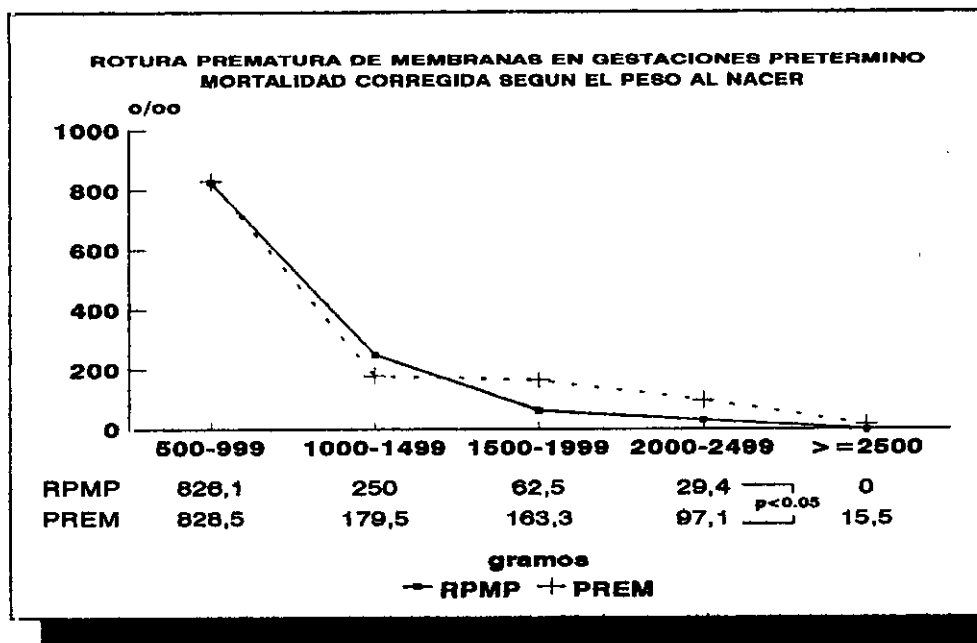


Fig. 41. Mortalidad perinatal corregida según el peso al nacer

Las causas de las muertes en relación al parto en los grupos e intervalos estudiados se exponen en el cuadro 26.

Cuadro 26. Etiología de la mortalidad según el peso al nacer y en relación con el parto.

		RPMP		PREM	
		N	%	N	%
500-999 g.					
AP	14/19		73.7	17/31	54.8
	Maceración:	5	35.7	Maceración:	5 29.4
	Infección:	5	35.7	Abruptio:	3 17.6
	P.cordón:	2	14.3	P.cordón:	2 11.8
	Abruptio:	2	14.3	Infección:	2 11.8
				HTA:	2 11.8
				CIR:	2 11.8
				Malf.congénita:	1 5.8
PP	5/19		26.3	14/31	45.2
	Inmadurez:	5	100	Inmadurez:	7 50
				EMH:	4 28.6
				HIC:	2 14.3
				Malf.congénita:	1 7.1
1000-1499 g.					
AP				4/9	44.4
				Maceración:	1 25
				Anoxia-SAM:	1 25
				Toxemia:	1 25
				Malf.congénita:	1 25
PP	9/9		100	5/9	55.6
	EMH:	3	33.3	EMH:	4 80
	Infección:	3	33.3	Malf.congénita:	1 20
	P.cordón:	1	11.1		
	Isoim.Rh:	1	11.1		
	Malf.congénita:	1	11.1		

(sigue)

1500-1999 g.

AP	2/6	33.3	4/9	44.4
	P.cordón: 1	50	Maceración: 2	50
	Malf.congénita:1	50	P.cordón: 1	25
			Isoinm.Rh: 1	25
IP			1/9	11.2
			Abruptio: 1	100
PP	4/6	66.7	4/9	44.4
	EMH: 1	25	HIC: 2	50
	Infección: 1	25	Infección: 1	25
	HIC: 1	25	Malf.congénita:1	25
	Malf.congénita:1	25		

2000-2499 g.

AP			10/12	83.3
			Abruptio: 4	40
			Maceración: 2	20
			P.cordón: 2	20
			CIR: 1	10
			Malf.congénita:1	10
PP	5/5	100	2/12	16.7
	Infección: 3	60	EMH: 1	50
	Inmadurez: 1	20	Malf.congénita:1	50
	Malf.congénita:1	20		

≥ 2500 g.

AP			2/4	50
			Abruptio: 1	50
			Maceración: 1	50
PP			2/4	50
			Hidrops: 1	50
			Malf.congénita:1	50

El estudio de la mortalidad neonatal según el peso del recién nacido nos indica que no hay diferencias entre los dos grupos que comparamos en ninguno de los intervalos analizados (cuadros 27 y 28). Se representa gráficamente en las figuras 42 y 43.

Cuadro 27. Mortalidad neonatal sin corregir según el peso al nacer.

PESO	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
500-999 g	5/9	(555.5)	n.s.	14/20	(700)
1000-1499 g	9/33	(272.7)	n.s.	5/37	(135.1)
1500-1999 g	4/64	(90.9)	n.s.	5/46	(108.7)
2000-2499 g	5/137	(36.5)	n.s.	2/95	(21.1)
≥ 2500 g	0/211	(0)	n.s.	2/191	(10.4)

Cuadro 28. Mortalidad neonatal corregida según el peso al nacer.

PESO	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
500-999 g	5/9	(555.5)	n.s.	13/19	(584.2)
1000-1499 g	8/32	(250)	n.s.	4/36	(111.1)
1500-1999 g	3/63	(47.6)	n.s.	4/45	(88.9)
2000-2499 g	4/136	(29.4)	n.s.	1/94	(10.6)
≥ 2500 g	0/211	(0)	n.s.	1/190	(5.2)

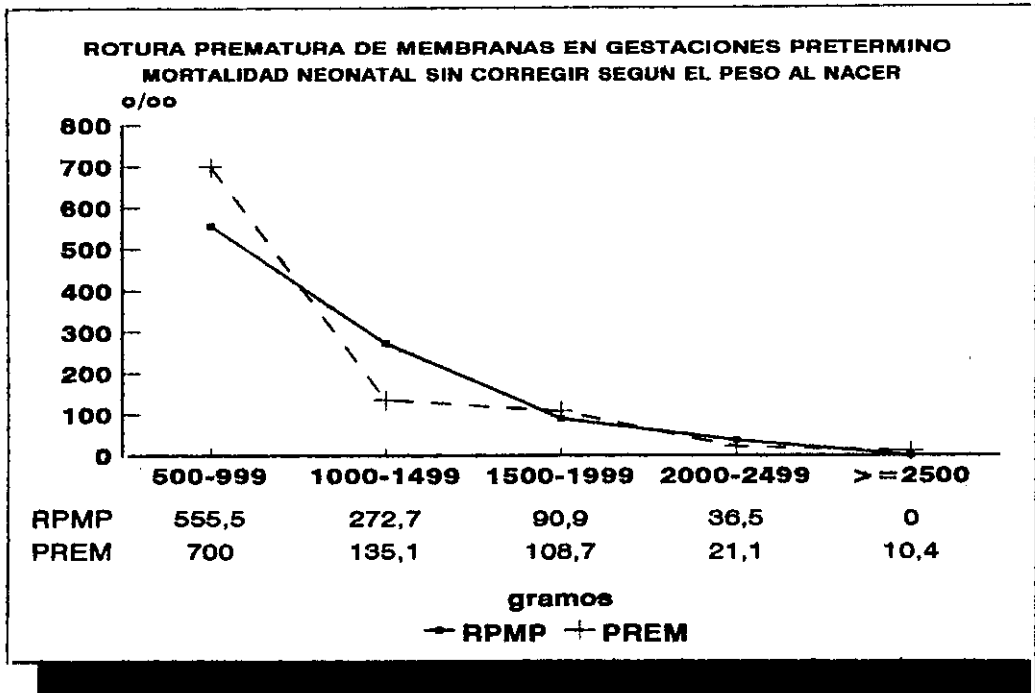


Fig. 42. Mortalidad neonatal sin corregir según el peso del recién nacido

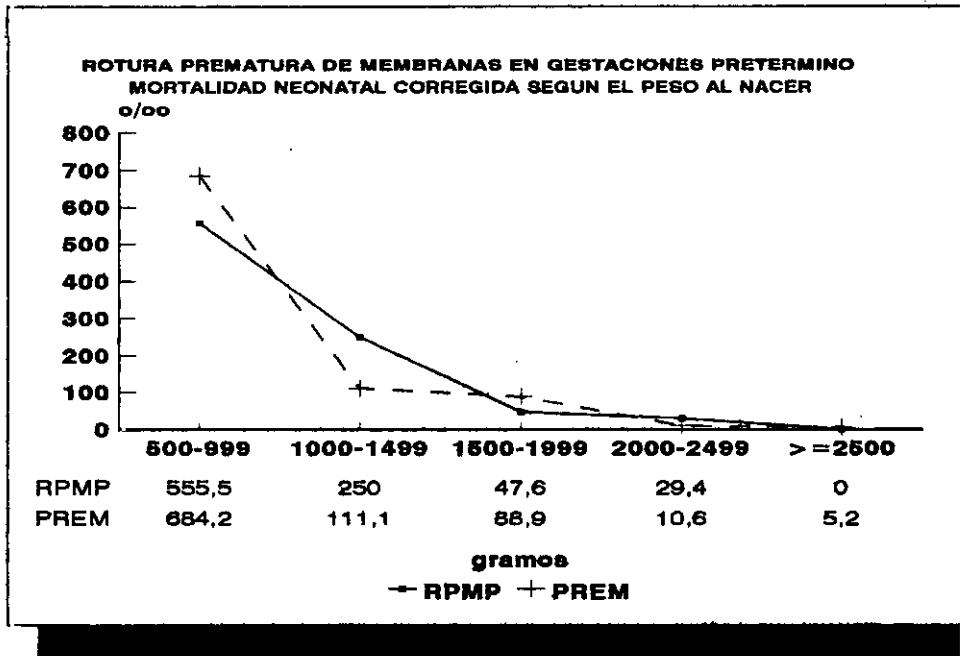


Fig. 43. Mortalidad neonatal corregida según el peso del recién nacido

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. EN LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad nacional tardía total corregida

En el cuadro 29 se expone la participación de la patología infecciosa y de la E.M.H. en el total de muertos de cada grupo; y en el cuadro 30 la mortalidad causada por esas patologías en el total de fetos.

Observamos que la patología infecciosa es más frecuente entre los muertos del grupo con RPM pretérmino (cuadro 29), y sobre todo entre los nacidos con 2000 gramos o más (de los cuatro muertos, tres son por infección). No obstante, sobre el total de fetos, la muerte por infección es más frecuente cuanto menor es el peso al nacer (cuadro 30).

En cuanto a la E.M.H., la participación entre el total de muertos no es muy diferente en los dos grupos (cuadro 29); y la incidencia sobre el total de fetos se agrupa en aquellos con menor peso al nacer (un solo muerto en cada grupo entre los que pesaron 1500 gramos ó más al nacer).

Cuadro 29. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos, según el peso al nacer

PESO R.N.	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
500-999	5/19 (26.3) *		2/29 (6.8)	0/19 (0)		4/29 (13.7)
1000-1499	3/8 (37.5)		0/7 (0)	3/8 (37.5)		4/7 (57.1)
1500-1999	1/4 (25)		1/8 (12.5)	1/4 (25)		0/8 (0)
2000-2499	3/4 (75) ¶		0/10 (0)	0/4 (0)		1/4 (25)
≥ 2500	0/0		0/3 (0)	0/0		0/3 (0)

*: $p < 0.1$

¶: $p < 0.05$

Cuadro 30. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de fetos, según el peso al nacer

PESO R.N.	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
500-999	5/23 (217.3)		2/35 (57.1)	0/23 (0)		4/35 (114.2)
1000-1499	3/32 (93.7)		0/39 (0)	3/32 (93.7)		4/39 (81.6)
1500-1999	1/64 (15.6)		1/49 (20.4)	1/64 (15.6)		0/49 (0)
2000-2499	3/136 (22)		0/103 (0)	0/136 (0)		1/103 (9.7)
≥ 2500	0/211 (0)		0/192 (0)	0/211 (0)		0/192 (0)

B. En la mortalidad neonatal corregida

La infección es más frecuente entre los muertos posparto del grupo con RPM pretérmino (solo hay uno en el grupo sin RPM) (cuadro 31); y en los que nacen con menor peso (cuadro 32), si bien no hay ninguno entre los que pesaron menos de 1000 gramos, pues los cinco que hubo murieron anteparto.

La muerte por E.M.H. es más frecuente entre los muertos posparto del grupo pretérmino con bolsa íntegra (cuadro 31) (aunque sin diferencias significativas); y entre los de menor peso al nacer de los dos grupos (cuadro 32), observándose una significativa baja incidencia en ambos cuando el peso al nacer fue mayor o igual de 1500 gramos (fig. 44).

Cuadro 31. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos posparto, según el peso al nacer

PESO R.N.	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
500-999	0/5	(0)	0/13 (0)	0/5	(0)	4/13 (30.7)
1000-1499	3/8	(37.5)	0/4 (0)	3/8 (37.5) *		4/4 (100)
1500-1999	1/3	(33.3)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)		0/3 (0)
2000-2499	3/4	(75)	0/1 (0)	0/4 (0)		1/1 (100)
≥ 2500	0/0		0/1 (0)	0/0		0/1 (0)

*: p<0.1

Cuadro 32. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de nacidos vivos, según el peso al nacer

PESO R.N.	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
500-999	0/9 (0)	0/19 (0)		0/9 (0)	4/19 (210.5)	
1000-1499	3/32 (93.7)	0/36 (0)		3/32 (93.7)	4/36 (111.1)	
1500-1999	1/63 (15.8)	1/45 (22.2)		1/63 (15.8)	0/45 (0)	
2000-2499	3/136 (22)	0/94 (0)		0/136 (0)	1/94 (10.6)	
≥ 2500	0/211 (0)	0/190 (0)		0/211 (0)	0/190 (0)	

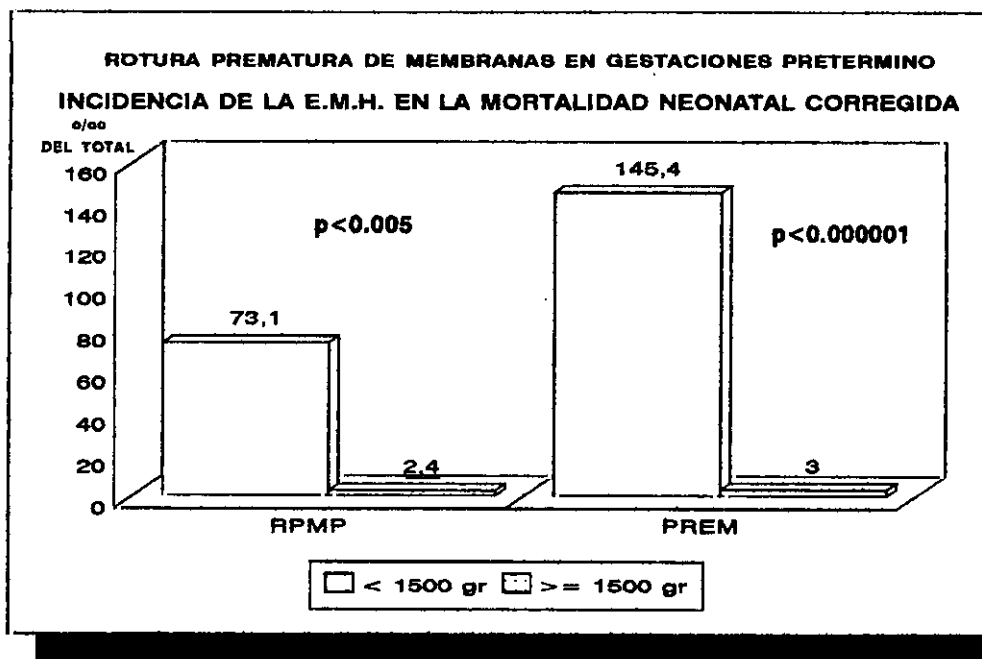


Figura 44. Mortalidad por EMH entre los nacidos vivos según el peso al nacer

C. En las gestaciones pretérmino con RPM

Como se puede ver en el cuadro 30, la mortalidad causada por la infección, es mayor a menor peso al nacer, no habiendo ninguno cuando el peso es mayor o igual a 2500 gramos. La mortalidad por E.M.H. se concentra también en los recién nacidos con bajo peso, no habiendo ninguno por encima de 2000 gramos.

Parece observarse una brusca reducción de la mortalidad por estas dos patologías cuando el peso es mayor o igual a 1500 gramos (cuadro 33):

Cuadro 33. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de fetos, según el peso al nacer

	< 1500 gr.		≥ 1500 gr.
INFECCIÓN	8/55 (145.4%)	p<0.00001	4/411 (9.7%)
E.M.H.	3/55 (54.5%)	p<0.01	1/411 (2.4%)

Con respecto al total de muertos, la muerte por infección es más frecuente a medida que aumenta el peso del recién nacido, al contrario que ocurre con la muerte por E.M.H. (fig. 45), si bien no hay ningún muerto por estas patologías cuando el peso es igual o mayor de 2500 gramos.

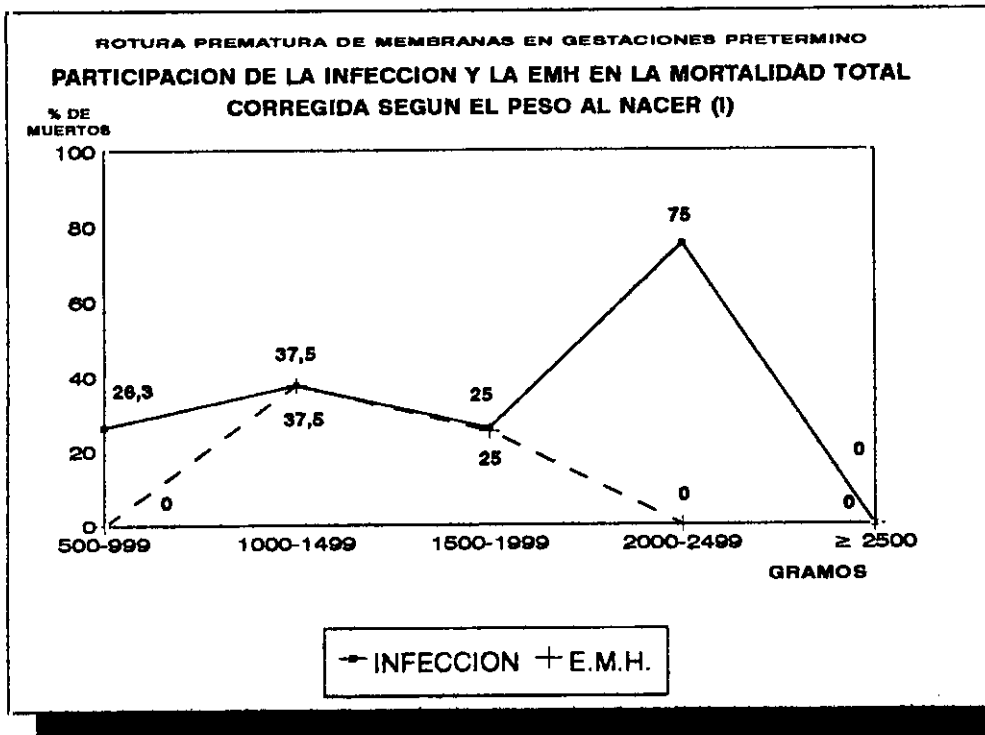


Figura 45. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad según el peso al nacer

En la figura 46, vemos la importancia de estas dos patologías acumuladas dentro del total de la mortalidad. Se observa como en los nacidos con más de 1000 gramos, más de la mitad de las muertes son debidas a ellas y como no existen muertos por EMH cuando el peso al nacer es mayor de 2000 gramos.

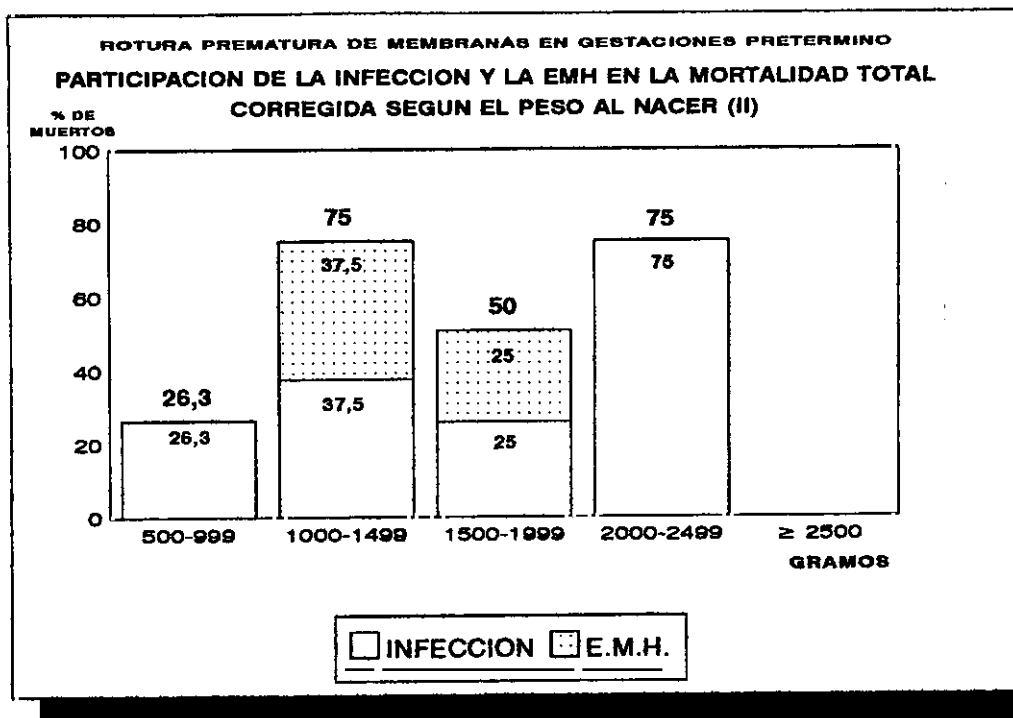


Figura 46. Contribución de la infección y la EMH a la mortalidad según el peso al nacer

5.1.1.4.3. EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DE LA ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS

Nos parece importante estudiar las tasas de mortalidad según el momento en que se produce la R.P.M, de cara a intentar adoptar posturas activas antes de que se inicie espontáneamente el parto o de que aparezca alguna complicación (corioamnionitis, sufrimiento fetal, etc). En el cuadro 34, y en las figuras 47 a 50 se muestran los índices de los distintos tipos de mortalidad, semana a semana, en la que ocurrió la RPM.

Cuadro 34. Mortalidad según la edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino

	MORT. NECIONAL TARDÍA		MORT. NEC. TARDÍA CORREGIDA		MORT. NEONATAL		MORT. NEONATAL CORREGIDA	
	n	o/oo	n	o/oo	n	o/oo	n	o/oo
< 28 semanas	19/35	(524.8)	19/35	(542.8)	7/23	(304.3)	7/23	(304.3)
28 semanas	4/15	(266.6)	4/15	(266.6)	2/13	(153.8)	2/13	(153.8)
29 semanas	2/8	(250)	1/7	(142.8)	1/7	(142.8)	1/7	(142.8)
30 semanas	3/20	(150)	3/20	(150)	3/20	(150)	3/20	(150)
31 semanas	1/15	(66.6)	0/14	(0)	1/15	(66.6)	0/14	(0)
32 semanas	4/24	(166.6)	3/23	(130.4)	3/23	(130.4)	2/22	(90.9)
33 semanas	3/40	(75)	3/40	(75)	3/40	(75)	3/40	(75)
34 semanas	1/50	(20)	0/49	(0)	1/50	(20)	0/49	(0)
35 semanas	1/107	(9.3)	1/107	(9.3)	1/107	(9.3)	1/107	(9.3)
36 semanas	2/156	(12.8)	1/155	(6.4)	2/156	(12.8)	1/155	(6.4)

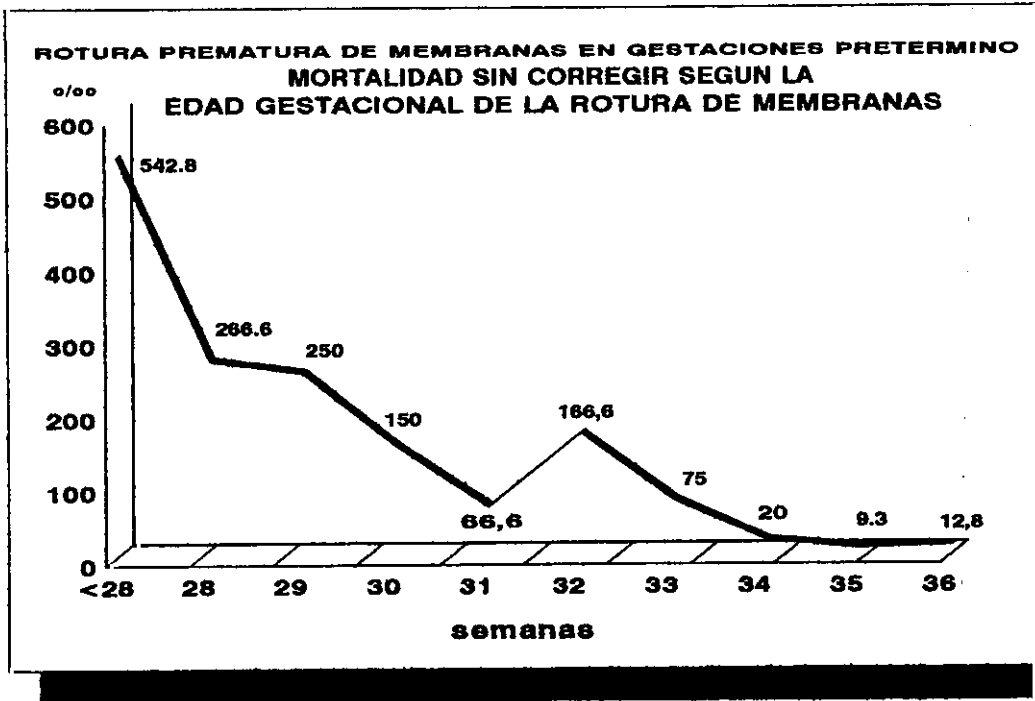


Fig. 47. Mortalidad sin corregir según la edad gestacional de la R.P.M.

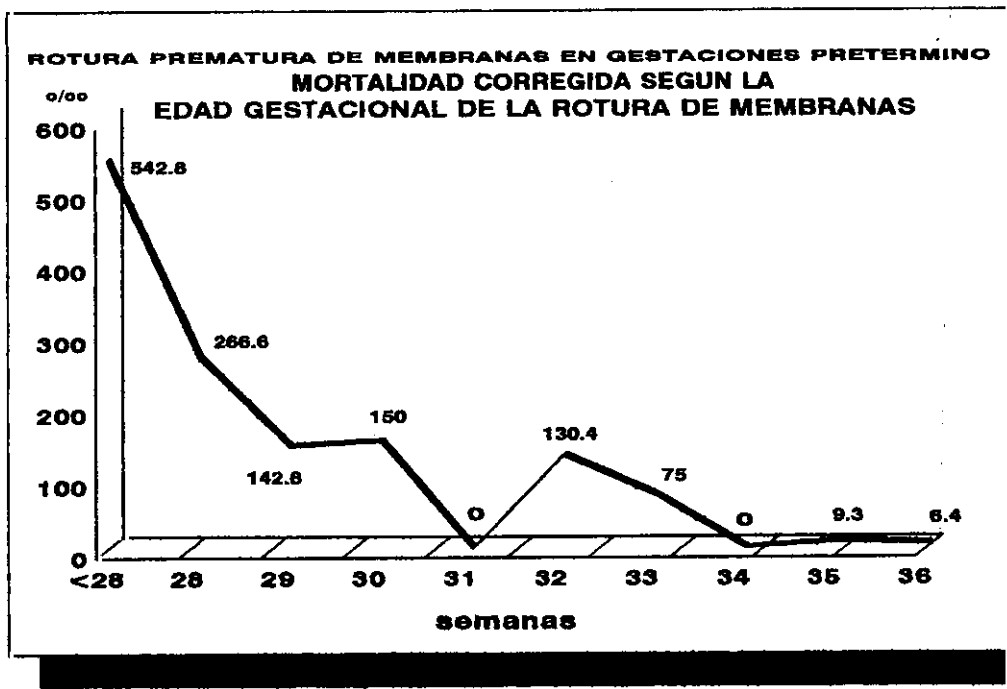


Fig. 48. Mortalidad corregida según la edad gestacional de la R.P.M.

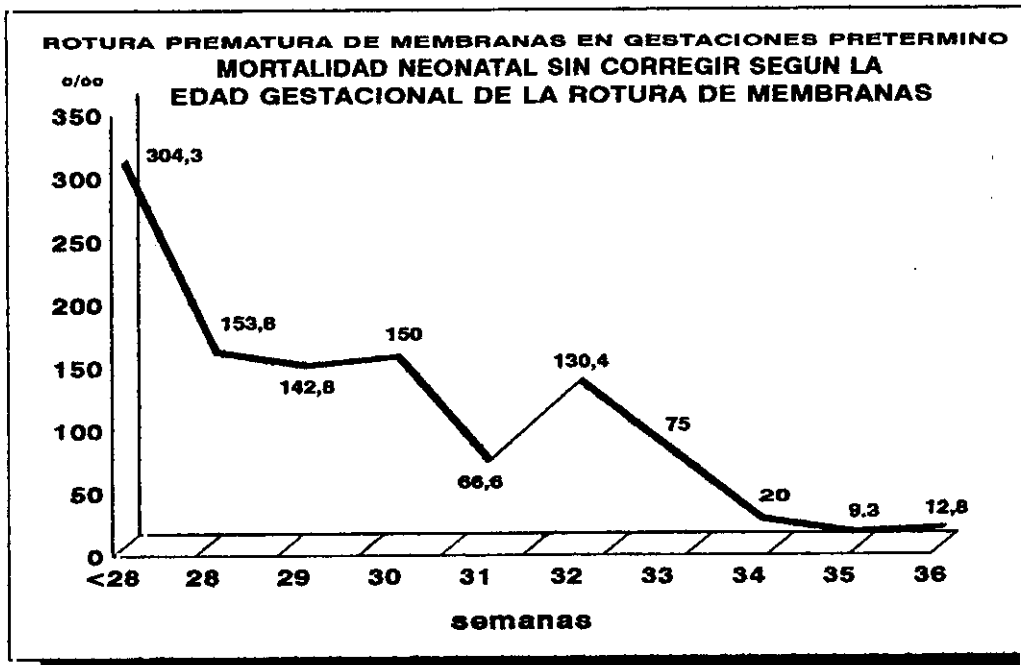


Fig. 49. Mortalidad neonatal sin corregir según la edad gestacional de la R.P.M.

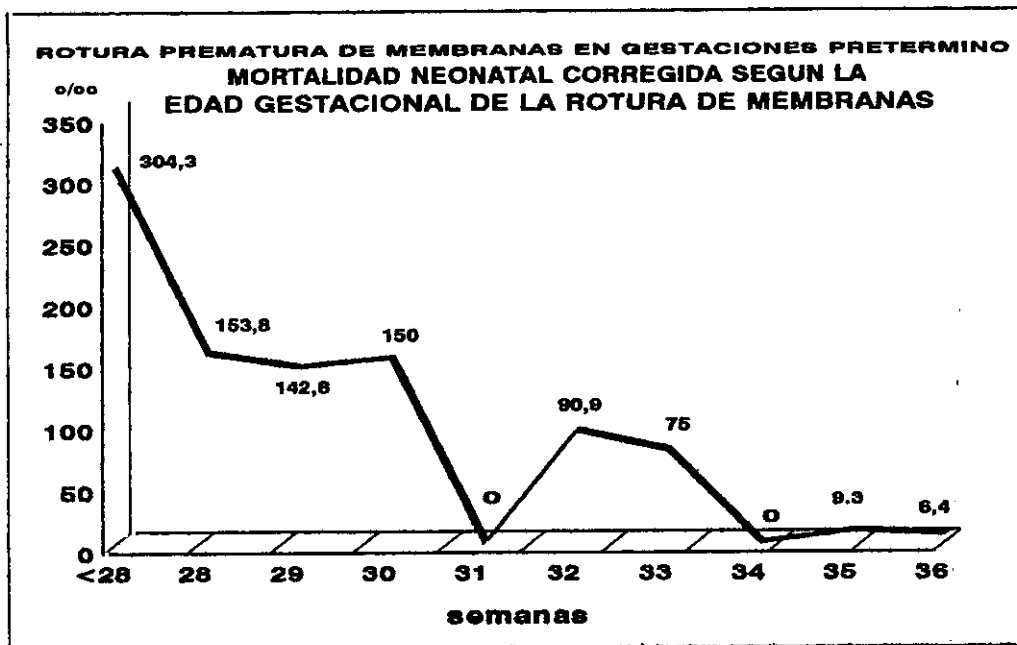


Fig 50. Mortalidad neonatal corregida según la edad gestacional de la R.P.M.

Se puede observar en todos los gráficos como existen unos índices similares en algunas semanas, lo cual permitiría agruparlas a la hora de tomar una decisión clínica. Es el caso del grupo entre la 34 y 36 semanas incluidas, del grupo 31 a 33 semanas, y del grupo 28 a 30 semanas (véase para estos dos últimos grupos sobre todo la mortalidad neonatal corregida, figura 50).

En el cuadro 35 se detallan las causas de muerte en cada una de las semanas. Es de destacar como las únicas muertes que hay en el grupo de estudio a partir de la 33 semana de rotura de membranas, excluyendo las dos que ocurren por malformación congénita incompatible con la vida, son posparto y por patología infecciosa.

Cuadro 35. Etiología de la mortalidad según la edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino

	TOTAL	ANTEPARTO	POSPARTO
< 28 semanas	19/35	12/19	7/19
		Infección: 4	Inmadurez: 5
		Maceración: 4	EMH: 1
		P.cordón: 2	P.cordón: 1
		Abruptio: 2	
28 semanas	4/15	2/4	2/4
		Maceración: 1	HIC: 1
		Infección: 1	EMH: 1
29 semanas	2/8	1/2	1/2
		Malf.congénita:1	Infección: 1

(sigue)

	TOTAL	ANTEPARTO	POSPARTO
30 semanas	3/20		3/3 Infección: 1 EMH: 1 Isoinm.Rh: 1
31 semanas	1/15		1/1 Malf.congénita:1
32 semanas	4/24	1/4 P.cordón: 1	3/4 Inmadurez: 1 EMH: 1 Cromosomopatía:1
33 semanas	3/40		3/3 Infección: 3
34 semanas	1/50		1/1 Malf.congénita:1
35 semanas	1/107		1/1 Infección: 1
36 semanas	2/156		2/2 Infección: 1 Malf.congénita:1

Como ya hemos comentado más arriba, nos podría interesar agrupar determinadas semanas según su similar comportamiento en las tasas de mortalidad. Haremos esto formando cuatro grupos: < 28 semanas, entre la 28 y la 30 inclusives, entre la 31 y la 33, y entre la 34 y la 36.

En el cuadro 36 están los índices de las distintas mortalidades de los grupos anteriores.

Cuadro 36.

Mortalidad agrupada según la edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino

	MORT. NACIONAL TARDÍA		MORT. NACIONAL TARDÍA CORREGIDA		MORTALIDAD NEONATAL		MORT. NEONATAL CORREGIDA	
	N	o/oo	N	o/oo	N	o/oo	N	o/oo
<28 semanas	19/35	(524.8)	19/35	(524.8)	7/23	(304.3)	7/23	(304.3)
28 - 30 semanas	9/43	(209.3)	8/42	(190.4)	6/40	(150)	6/40	(150)
31 - 33 semanas	8/79	(101.2)	6/77	(77.9)	7/78	(89.7)	5/76	(65.7)
34 - 36 semanas	4/31	(12.7)	2/311	(6.4)	4/33	(12.7)	2/313	(6.4)

En las figuras 51, 52, 53 y 54 se representan estos índices con las diferencias estadísticas que hay entre cada grupo. Es de destacar que las mayores diferencias se obtienen entre el grupo 31-33 con el grupo 34-36 semanas.

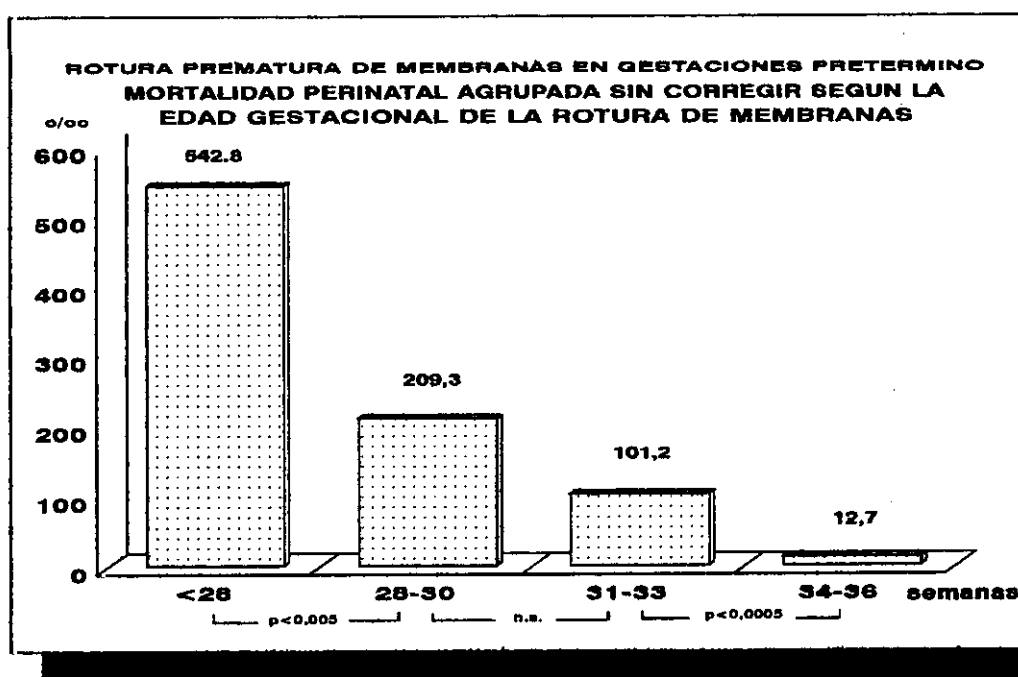


Fig. 51. Mortalidad sin corregir agrupada según la edad gestacional de la RPM.

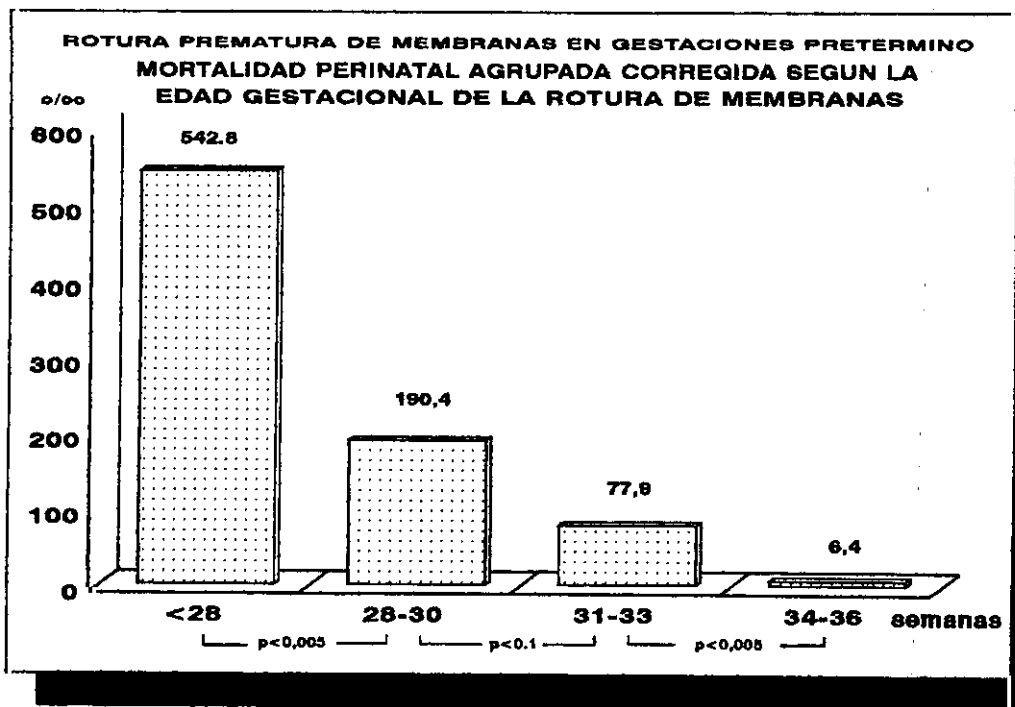


Fig. 52. Mortalidad corregida agrupada según la edad gestacional de la RPM

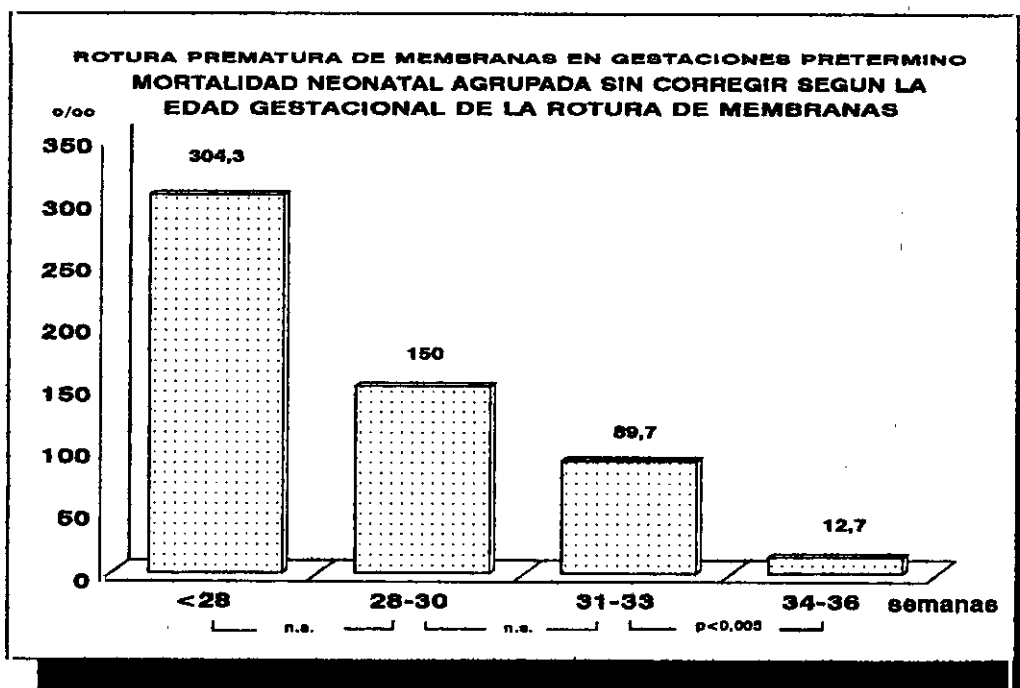


Fig. 53. Mortalidad neonatal sin corregir agrupada según la edad gestacional de la RPM

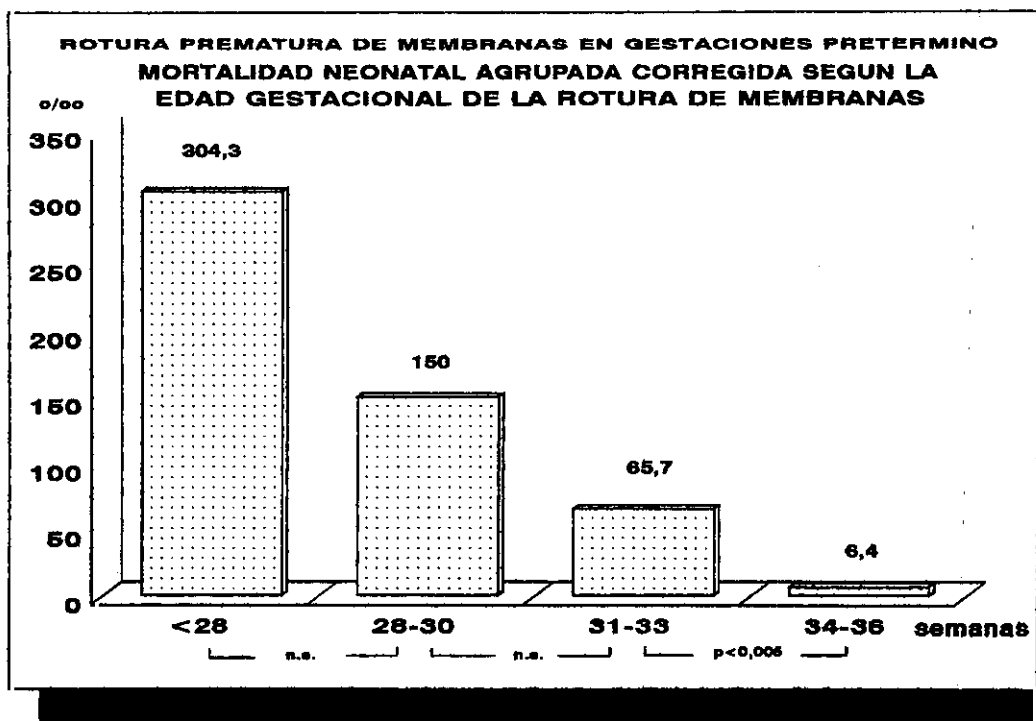


Fig. 54. Mortalidad neonatal corregida agrupada según la edad gestacional de la RPM

Si los índices de mortalidad y sus diferencias son importantes, también lo es la causa de esa mortalidad. En el cuadro 37 se ofrece esa información. Se puede ver la importancia que juega la infección en la mortalidad de estas gestaciones: cinco de las ocho muertes (62.5 %) que hay por encima de la 31 semana (excluyendo los tres malformados y la cromosomopatía) son debidas a patología infecciosa; las otras tres muertes son: una por enfermedad de membrana hialina (12.5 %), otra por inmadurez, y otra anteparto por patología del cordón umbilical.

Cuadro 37. Etiología de la mortalidad según la edad gestacional agrupada en el momento de la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino

	TOTAL	ANTEPARTO	POSPARTO
< 28 semanas	19/35	12/19	7/19
		Infección: 4 Maceración: 4 P.cordón: 2 Abruptio: 2	Inmadurez: 5 EMH: 1 P.cordón: 1
28-30 semanas	9/43	3/9	6/9
		Maceración: 1 Infección: 1 Malf.congénita:1	Infección: 2 EMH: 2 HIC: 1 Isoinm.Rh: 1
31-33 semanas	8/79	1/8	7/8
		P.cordón: 1	Infección: 3 EMH: 1 Inmadurez: 1 Cromosopatía:1 Malf.congénita:1
34-36 semanas	4/313		4/4
			Infección: 2 Malf.congénita:2

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA EMH A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad nacional total corregida

La mortalidad causada por la infección y la EMH en el total de los fetos es mayor a menor edad gestacional de la RPM, siendo de interés remarcar que no existe ningún caso de muerte por EMH cuando la edad gestacional de la RPM fue ≥ 34 semanas, teniendo que lamentar, por contra, dos muertos por infección en ese mismo período (cuadro 38).

Por lo que se refiere a la importancia de las muertes por estas patologías entre el total de muertos, hay que señalar la mayor participación de la muerte por infección a medida que avanza la edad gestacional de la RPM, al contrario que ocurre con las muertes por EMH (cuadro 38 y figura 55).

Cuadro 38. Participación de la mortalidad por infección y EMH según la edad gestacional de la RPM

SEMs	EN EL TOTAL DE MUERTOS		EN EL TOTAL DE FETOS	
	INFECCIÓN (%)	E.M.H.	INFECCIÓN (%)	E.M.H.
< 28	4/19 (21)	1/19 (5.2)	4/35 (114.2)	1/35 (15.7)
28-30	3/8 (37.5)	2/8 (25)	3/42 (71.4)	2/42 (47.6)
31-33	3/6 (50)	1/6 (16.6)	3/77 (38.9)	1/77 (12.9)
34-36	2/2 (100)	0/2 (0)	2/311 (6.4)	0/311 (0)

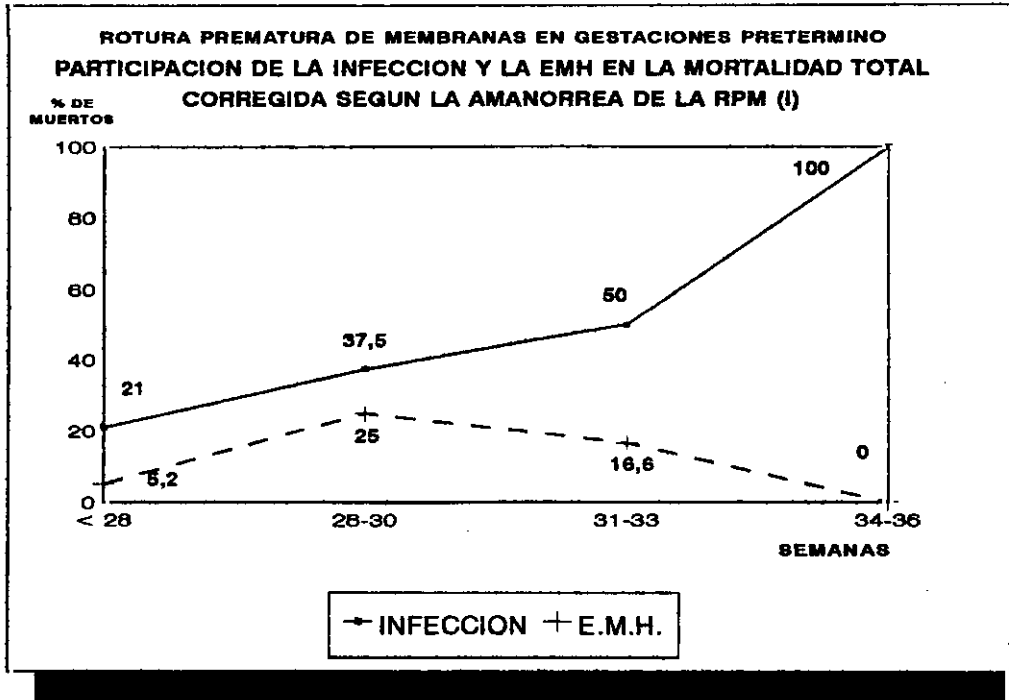


Figura 55. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad según la amenorrea de la RPM (I)

El papel que tienen en conjunto las muertes por infección y EMH sobre el total de los muertos se expresa gráficamente en la figura 56, donde se puede observar como, salvo en aquellos casos en que la RPM ocurre muy precózmemente (antes de la 28 semana de amenorrea), la mortalidad por estas dos patologías es mayoritaria sobre otras, llegando a ser la infección la única causa de muerte perinatal cuando la RPM ocurrió a las 34 semanas o más de edad gestacional.

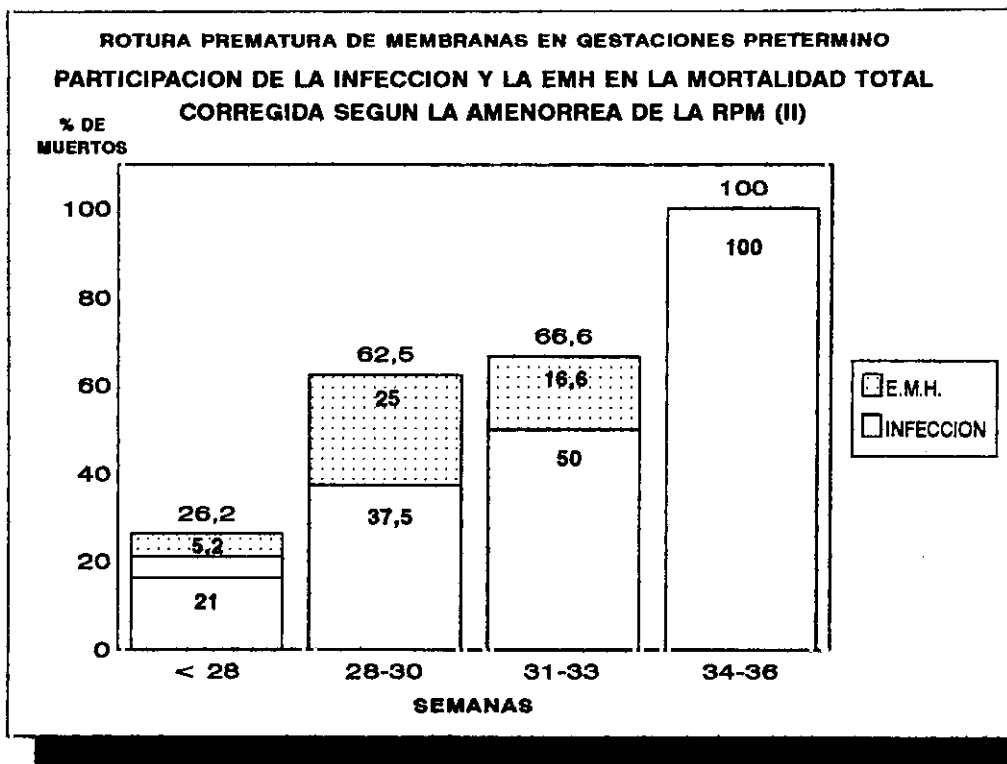


Figura 56. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad según la amenorrea de la RPM (II)

B. En la mortalidad neonatal corregida

El cuadro 39 ofrece los índices referidos, en este caso, solo a los recién nacidos vivos del grupo de estudio.

No se aprecian diferencias de interés con lo expuesto para la mortalidad total, con lo cual hacemos válido para este apartado lo relatado en el anterior.

Cuadro 39. Participación de la mortalidad por infección y EMH según la edad gestacional de la RPM

SEMs	EN EL TOTAL DE MUERTOS		EN EL TOTAL DE FETOS	
	INFECCIÓN (%)	E.M.H.	INFECCIÓN (%)	E.M.H.
< 28	0/7 (0)	1/7 (14.2)	0/23 (0)	1/23 (43.3)
28-30	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	2/40 (50)	2/40 (50)
31-33	3/5 (60)	1/5 (20)	3/76 (39.4)	1/76 (13.1)
34-36	2/2 (100)	0/2 (0)	2/311 (6.4)	0/311 (0)

5.1.1.4.1. INICIO DEL PARTO

Se pretende investigar si la manera como se inicia el parto tiene alguna repercusión en la mortalidad, y consideramos tres posibilidades: inducción, parto espontáneo y cesárea electiva (antes de iniciarse el trabajo de parto).

En el cuadro 40 se exponen las causas de la muerte del grupo de estudio (gestaciones pretérmino con RPM) y del grupo control (gestaciones pretérmino sin RPM), excluidas las inducciones que se indicaron por muerte fetal anteparto (una en el grupo de estudio y diecinueve en el grupo control).

Cuadro 40. Mortalidad según el inicio del parto

	RPMP	PREM
1. INDUCCIÓN		
TOTAL	9/63	4/19
AP	6/9	3/4
	Maceración: 2	Maceración: 1
	Malf.congénita:1	P.cordón: 1
	Abortio: 1	Malf.congénita:1
	Infección: 2	
PP	3/9	1/4
	Infección: 1	EMH: 1
	EMH: 1	
	Inmadurez: 1	

(sigue)

	RPMP		PREM
2. PARTO ESPONTANEO			
TOTAL	28/391		37/346
AP	9/28		12/37
	Maceración: 3		Maceración: 4
	Infección: 3		Abruptio: 3
	P.cordón: 2		P.cordón: 2
	Abruptio: 1		Malf.congénita:2
			Infección: 1
IP			1/37
			Abruptio: 1
PP	19/28		24/37
	Infección: 6		EMH: 8
	Inmadurez: 5		Inmadurez: 7
	EMH: 3		HIC: 4
	Malf.congénita:2		Malf.congénita:3
	P.cordón: 1		Infección: 1
	HIC: 1		Hidrops: 1
	Isoinm.Rh: 1		
3. CESÁREA ELECTIVA			
TOTAL	2/15		5/44
AP			3/5
			Abruptio: 2
			Toxemia: 1
PP	2/2		2/5
	Malf.congénita:1		Malf.congénita:2
	Cromosomopatía:1		

No se encontraron diferencias importantes en las tasas de mortalidad entre los dos grupos en los tres tipos de inicio de parto, tal como se representa en los cuadros 41, 42, 43 y 44.

Cuadro 41. Mortalidad sin corregir según el inicio del parto

	RPMP = 469			PREM = 408	
	N	o/oo		N	o/oo
INDUCCIÓN*	9/63	(142.8)	n.s.	4/19	(210.5)
P.ESPONTANEO	28/391	(71.6)	p<0.1	37/346	(106.9)
CES.ELECTIVA	2/15	(133.3)	n.s.	5/44	(113.6)

*: excluidas las inducciones por feto muerto anteparto

Cuadro 42. Mortalidad corregida según el inicio del parto

	RPMP = 464			PREM = 400	
	N	o/oo		N	o/oo
INDUCCIÓN*	8/62	(129)	n.s.	3/18	(166.6)
P.ESPONTANEO	26/389	(66.8)	n.s.	32/341	(93.8)
CES.ELECTIVA	0/13	(0)	n.s.	3/42	(71.4)

*: excluidas las inducciones por feto muerto anteparto

Cuadro 43. Mortalidad neonatal sin corregir según el inicio del parto

	RPMP = 454			PREM = 389	
	N	o/oo		N	o/oo
INDUCCIÓN	3/57	(52.6)	n.s.	1/16	(62.5)
P.ESPONTANEO	19/382	(49.7)	n.s.	24/333	(72.1)
CES.ELECTIVA	2/15	(133.3)	n.s.	2/41	(48.7)

Cuadro 44. Mortalidad neonatal corregida según el inicio del parto

	RPMP = 450			PREM = 385	
	N	o/oo		N	o/oo
INDUCCIÓN	3/57	(52.6)		1/16	(62.5)
P.ESPONTANEO	17/380	(44.7)		21/330	(63.6)
CES.ELECTIVA	0/13	(0)		0/39	(0)

Por lo que se refiere a las gestaciones con RPM y analizando las distintas mortalidades, no se han encontrado diferencias significativas entre los tres tipos de inicio del parto, aunque al excluir los malformados incompatibles con la vida, las mayores tasas de mortalidad se dan en la inducción (cuadro 45). Aunque sin diferencias significativas, hay una menor edad gestacional del parto y peso al nacer en las inducciones, seguido por el parto espontaneo y la cesárea electiva

Cuadro 45. Mortalidad según el inicio del parto en las gestaciones pretérmino con RPM (excluidas las inducciones por feto muerto)

	MORT.NACIONAL TARDÍA		MORT.NAC.TARDÍA CORREGIDA		MORT. NEONATAL		MORT. NEONATAL CORREGIDA	
	N	o/oo	N	o/oo	N	o/oo	N	o/oo
INDUCCIÓN	9/63	(142.8)	8/62	(129)	3/57	(52.6)	3/57	(52.6)
PARTO ESPONTANEO	28/391	(71.6)	26/389	(59.1)	19/382	(49.7)	17/380	(44.7)
CESÁREA ELECTIVA	2/15	(133.3)	0/13	(0)	2/15	(133.3)	0/13	(0)

Al estudiar las causas de las inducciones podemos ver como la corioamnionitis materna juega un papel importante en aquellas gestaciones con parto inducido que concluyeron con muerte fetal (6 de las 9 [66.6%]) dentro del grupo de estudio, aunque si bien ocupa el tercer lugar entre las causas de todas las inducciones en este grupo. En el grupo control, las únicas tres inducciones que concluyeron con muerte fetal fueron por corioamnionitis, malformación fetal y patología materna (cuadro 46).

Cuadro 46. Causas de la inducción del parto excluidas las que se iniciaron con feto muerto

	#	o/o		#	o/o
1. TOTAL INDUCCIONES					
	RPMP: 63			PREM: 18	
Bolsa rota > 12 horas:	40	(63.4)	Patología materna:	13	(72.2)
Feto a término por ECO:	19	(30.1)	Madurez pulmonar:	5	(27.7)
Corioamnionitis:	10	(15.8)	RCT patológico:	2	(11.1)
RCT patológico:	6	(9.5)	Feto a término:	1	(5.5)
Patología materna:	3	(4.7)	Malformación fetal:	1	(5.5)
Meconio:	2	(3.1)	CIR:	1	(5.5)
Madurez pulmonar por AMN:	2	(3.1)	Corioamnionitis:	1	(5.5)
Malformación fetal:	2	(3.1)			
CIR:	1	(1.5)			
2. FETOS MUERTOS DESPUÉS DE INICIADA LA INDUCCIÓN					
	RPMP: 9			PREM: 3	
Corioamnionitis:	6	(66.6)	Corioamnionitis:	1	(33.3)
Patología materna:	1	(11.1)	Malformación fetal:	1	(33.3)
Malformación fetal:	1	(11.1)	Patología materna:	1	(33.3)
Meconio:	1	(11.1)			
RCT patológico:	1	(11.1)			

En el cuadro 47 se resumen los casos de muerte fetal tras inducción del parto del grupo de estudio y del grupo control, pudiéndose observar como en el grupo de estudio la causa de muerte más frecuente fue la infección y como la mortalidad se concentra en gestaciones muy prematuras (la más avanzada de 29 semanas y 1 días, excluyendo una de 31 semanas por malformación fetal).

Cuadro 47. Mortalidad en las inducciones del parto excluidas las que se iniciaron con feto muerto.

Causa Inducción	Causa muerte	En relación parto	SEMs.	PESO R.N.	AB IP*
RPMP = 9					
Meconio + CA**	Abruptio	Anteparto	23+3	500	SI
CA	EMH	Posparto	30+5	1000	SI
RCT patológico	Infección	Posparto	29+6	1200	NO
Malformación fetal	Malformación	Anteparto	31	1580	NO
CA	Maceración	Anteparto	27+3	750	SI
CA	Maceración	Anteparto	23+6	550	SI
Patología materna	Inmadurez	Posparto	27+1	900	NO
CA	Infección	Anteparto	29+1	800	SI
CA	Infección	Anteparto	25+6	800	NO
PREM = 3					
CA	P.cordón	Anteparto	24+6	585	SI
Malformación fetal	Malformación	Anteparto	23+1	500	NO
Patología materna	EMH	Posparto	28+2	900	NO

*: Antibióticos intraparto

** : Corioamnionitis

Entre las indicaciones de las cesáreas electivas, destacan el sufrimiento fetal en el grupo de estudio, la presentación de nalgas y la cesárea iterativa en los dos, y la preeclampsia y el abruptio en el grupo control (cuadro 48). Las muertes se produjeron en fetos malformados (si bien las cesáreas se hicieron por nalgas o sufrimiento fetal, desconociendo la malformación fetal) excluyendo los 3 muertos anteparto (cuyas cesáreas se indicaron, dos por abruptio y otra por cesárea anterior con preeclampsia grave) (cuadro 49).

Cuadro 48. Indicaciones de las cesáreas electivas.

RPMP		PREM	
TOTAL: 15		TOTAL: 44	
SF Anteparto:	4 (26.6)	Nalgas:	10 (22.7)
Nalgas:	4 (26.6)	Cesárea iterativa:	7 (15.8)
Cesárea iterativa:	3 (20)	Preeclampsia:	7 (15.8)
Metrorragia:	1 (6.6)	Abruptio:	6 (13.6)
Prolapso de miembro:	1 (6.6)	SF Anteparto:	5 (11.3)
Corioamnionitis:	1 (6.6)	Eclampsia:	3 (6.8)
Otra patología materna:	1 (6.6)	Placenta previa:	2 (4.5)
		Otra patología materna:	2 (4.5)
		HTA materna:	1 (2.2)
		Situación transversa:	1 (2.2)
		Otras:	1 (2.2)

Cuadro 49. Mortalidad en las cesáreas electivas.

INDICACIÓN	CAUSA DE MUERTE	
	RPMP	
Nalgas	Cromosomopatía	PP
SF Anteparto	Malformación congénita	PP
	PREM	
Abruptio	Abruptio	AP
Abruptio	Abruptio	AP
Ces.iterativa+		
Preeclampsia	Toxemia	AP
Nalgas	Malformación congénita	PP
SF Anteparto	Malformación congénita	PP

CONTRIBUCIÓN DE LA INECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad nacional total corregida

Se comprueba como la muerte por infección es mucho más frecuente entre los muertos del grupo de estudio que del grupo control (cuadro 50), donde solo hay dos muertos por infección y en partos que se iniciaron espontáneamente (2/32 [6.2%] frente a 9/26 [34.6%], $p < 0.01$).

Asimismo, su incidencia sobre el total de partos espontáneos fue del 23.1 % en el grupo con RPM y del 5.8 % en el grupo sin RPM ($p < 0.1$) (cuadro 51).

Con la muerte por enfermedad de membrana hialina pasa lo contrario, pues representa un mayor porcentaje dentro del total de muertos en el grupo control (cuadro 50), y a la vez su incidencia sobre el total de fetos es también mayor en ese grupo, ya sean partos inducidos o iniciados espontáneamente (cuadro 51), aunque sin diferencias significativas estadísticamente.

Cuadro 50. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos según el inicio del parto

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
INDUCCIÓN	3/8	(37.5)	0/4	(0)	1/8	(12.5)	1/4	(25)
PART.ESP	9/26	(34.6)	¶ 2/32	(6.2)	3/26	(11.5)	8/32	(25)
CES.ELEC	0/0	-	0/3	(0)	0/0	-	0/3	(0)

¶: p<0.01

Cuadro 51. Mortalidad por infección y EMH sobre el total de fetos según el inicio del parto

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
INDUCC.	3/62	(48.3)	0/18	(0)	1/62	(16.1)	1/18	(55.5)
PARTO E.	9/389	(23.1)	2/341	(6.2)	3/389	(7.7)	8/341	(23.4)
CES.ELEC	0/13	(0)	0/42	(0)	0/13	(0)	0/42	(0)

B. En la mortalidad neonatal corregida

Los resultados en cuanto a la participación sobre el total de muertos (cuadro 52), y la incidencia sobre el total de nacidos

vivos (cuadro 53) son similares a los expuestos con la mortalidad total corregida, y no aportan ningún matiz innovador.

Cuadro 52. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos posparto según el inicio del parto

	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
INDUCCIÓN	1/3	(33.3)	0/1 (0)	0/3	(0)	1/1 (100)
PART.ESP	6/17	(35.2)	¶ 1/21 (4.7)	3/17	(17.6)	8/21 (38.1)
CES.ELEC	0/0	-	0/0 -	0/0	-	0/0 -

¶: p<0.05

Cuadro 53. Mortalidad por infección y EMH sobre el total de fetos según el inicio del parto

	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
INDUCC.	1/57	(17.5)	0/16 (0)	0/57	(0)	1/16 (62.5)
PARTO E.	6/380	(15.7)	1/330 (3)	3/380	(7.8)	8/330(24.2)
CES.ELEC	0/13	(0)	0/39 (0)	0/13	(0)	0/39 (0)

C. En las gestaciones pretérmino con RPM

Si bien la incidencia de la muerte por infección y por enfermedad de membrana hialina son más frecuentes cuando el parto es inducido las diferencias no son significativas (fig. 57).

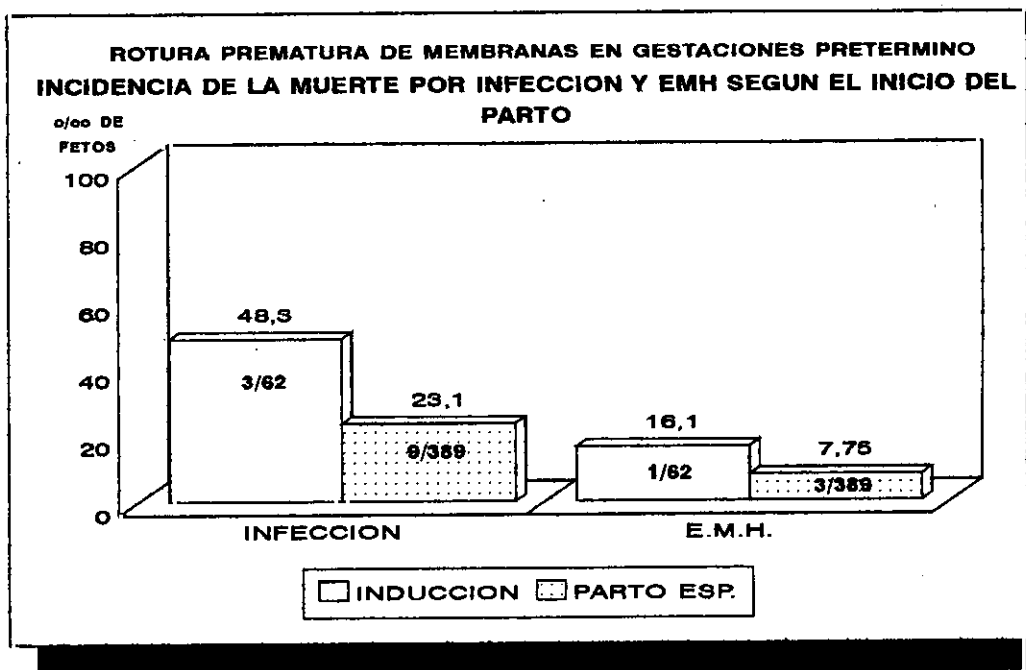


Figura 57. Incidencia de la muerte por infección y EMH sobre el total de fetos en la RPMP

En cuanto a la participación de la muerte por estas patologías sobre el total de muertos vemos como es similar es los dos tipos de inicio de parto (fig. 58).

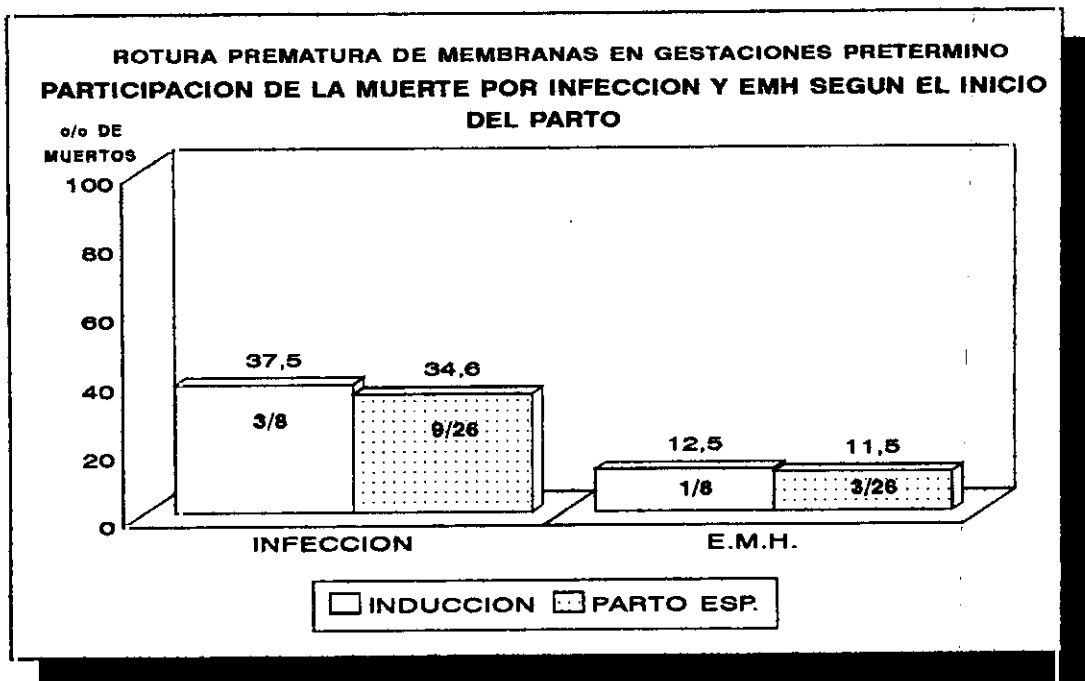


Figura 58. Participación de la muerte por infección y EMH sobre el total de muertos, según el tipo de parto

No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional del parto o peso al nacer entre los distintos tipos de inicio del parto, o entre sus muertos; aunque se observa una ligera tendencia a una menor edad gestacional y peso al nacer entre los muertos por inducción.

	INDUCCIÓN		PARTO ESP.
E.G. PARTO (días)	193.2	n.s.	203.8
PESO (gramos)	897.7	n.s.	1268.2

5.1.1.4.5. TIPO DE PARTO

Excluiremos en el estudio de este apartado los casos de fetos muertos antes del parto pues no influyen en la mortalidad según el tipo del parto.

Los índices para los dos grupos tratados se muestran en el cuadro 54 y 55. Como se ve, no hubo diferencias entre los dos grupos, estando la mayor tasa de mortalidad para los dos entre los fetos de nalgas que nacen por vía vaginal.

Cuadro 54. Mortalidad sin corregir según el tipo de parto (excluidos los muertos anteparto)

	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CES. INTRAPARTO	4/82	(48.8)	n.s	7/70	(100)
CES. ELECTIVA	2/15	(133.3)	n.s.	2/41	(48.7)
TOTAL CESÁREAS	6/97	(61.8)	n.s.	9/111	(81.1)
NALGAS VAGINAL	3/12	(250)	n.s.	4/9	(444.4)
PARTO EUTOCICO	15/318	(47.1)	n.s.	15/262	(57.2)
PARTO INSTRUM.	0/27	(0)	n.s.	0/10	(0)
VERS-GRAN EXT.	0/0		n.s.	0/1	(0)

Cuadro 55. Mortalidad corregida según el tipo de parto (excluidos los muertos anteparto)

	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CES. INTRAPARTO	4/82	(48.8)	n.s.	7/70	(100)
CES. ELECTIVA	0/13	(0)	n.s.	0/39	(0)
TOTAL CESÁREAS	4/95	(42.1)	n.s.	7/109	(64.2)
NALGAS VAGINAL	3/12	(250)	n.s.	3/8	(375)
PARTO EUTOCICO	13/316	(41.1)	n.s.	13/260	(50)
PARTO INSTRUM.	0/27	(0)	n.s.	0/10	(0)
VERS-GRAN EXT.	0/0		n.s.	0/1	(0)

Entre las causas de muerte, es de resaltar, como era de esperar, la mayor incidencia de la infección en el grupo de gestantes pretérmino con rotura prematura de membranas; la ocurrencia de causas de muerte típicas de fetos muy prematuros (gran inmadurez, EMH y hemorragia intracraneal) entre los nacidos en presentación de nalgas por vía vaginal, en los dos grupos; y el hecho de que los únicos muertos entre las cesáreas electivas se produjeron por malformaciones congénitas incompatibles con la vida (cuadro 56).

Cuadro 56. Mortalidad según el tipo de parto (excluidos los muertos anteparto)

	RPMP		PREM
1. CESÁREA INTRAPARTO			
TOTAL	4/82		7/70
	Infección: 3		EMH: 5
	P.cordón: 1		HIC: 1
			Abruptio: 1
2. CESÁREA ELECTIVA			
TOTAL	2/15		2/41
	Malf.congénita:1		Malf.congénita:2
	Cromosomopatía:1		
3. TOTAL CESÁREAS			
TOTAL	6/97		8/11
4. NALGAS VAGINAL			
TOTAL	3/12		4/9
	Inmadurez: 3		Inmadurez: 1
			HIC: 1
			EMH: 1
			Malf.congénita:1
5. PARTO EUTOCICO			
TOTAL	15/318		15/262
	Infección: 4		Inmadurez: 6
	EMH: 4		EMH: 3
	Inmadurez: 3		Malf.congénita:2
	Malf.congénita:2		HIC: 2
	Isoinm.Rh: 1		Hidrops: 1
	HIC: 1		Infección: 1
6. PARTO INSTRUMENTAL			
TOTAL	0/27		0/10
7. VERSIÓN - GRAN EXTRACCIÓN			
TOTAL	0/0		0/1

En el cuadro 57 se exponen las indicaciones de las cesáreas intraparto en los dos grupos, en donde merece la pena destacar la mayor frecuencia de indicaciones de corioamnionitis materna y patología de cordón en el grupo de estudio; y de abrupcio y enfermedad materna (sobre todo patología hipertensiva) en el grupo control.

Cuadro 57. Indicaciones de las cesáreas intraparto.

■ †		■ †	
RPMP		PREM	
TOTAL: 82		TOTAL: 70	
Nalgas:	29 (35.3)	Nalgas:	19 (26.3)
Sufrimiento fetal:	19 (23.1)	Sufrimiento fetal:	18 (25)
Corioamnionitis:	9 (10.9)	Parto estacionado:	10 (13.8)
Fracaso de inducción:	9 (10.9)	Cesárea anterior:	7 (9.7)
Parto estacionado:	7 (8.5)	Situación transversa:	6 (8.3)
Prolapso de cordón:	7 (8.5)	Abruptio:	6 (8.3)
Prolapso de miembro:	5 (6.1)	Fracaso de inducción:	5 (6.9)
Cesárea anterior:	3 (3.6)	Enfermedad materna:	4 (5.5)
Situación transversa:	2 (2.4)	Prolapso de cordón:	3 (4.1)
Abruptio:	2 (2.4)	Placenta previa:	2 (2.7)
Placenta previa:	1 (1.2)	Corioamnionitis:	1 (1.3)
Desproporción p-c:	1 (1.2)	Desproporción p-c:	1 (1.3)

En el cuadro 58 se exponen las indicaciones y las causas de la muerte entre las cesáreas intraparto de los dos grupos. Se puede ver como si bien no hay similitudes entre los dos grupos en cuanto a las indicaciones de las cesáreas, si destaca el papel de la infección entre los muertos del grupo de estudio, y de enfermedad de membrana hialina en el grupo control.

Cuadro 58. Mortalidad en las cesáreas intraparto.

INDICACIÓN	CAUSA DE MUERTE	SEMs	
RPMP			
Cesárea anterior+ Nalgas	Infección	35+2	PP
Cesárea anterior+ SF	Infección	33+4	PP
Corioamnionitis + SF	Infección	33+5	PP
Prolapso cordón	Patología cordón	31	PP
PREM			
Abruptio	Abruptio	36+2	IP
Parto estacionado+ SF	HIC	30	PP
Nalgas	EMH	31	PP
Sit. Transversa	EMH	29+1	PP
Prolapso cordón	EMH	28+5	PP
Sufrimiento fetal	EMH	35+4	PP
Fracaso inducción	EMH	28+2	PP

Otra cuestión importante es si el tipo de parto dentro de cada grupo influye en la mortalidad.

En las figuras 59, 60 y 61 se representan los índices en los dos grupos, donde se puede observar como la mayor tasa de mortalidad se da entre los fetos en presentación de nalgas que nacen por vía vaginal, no existiendo diferencias significativas entre el resto de tipos de parto.

Intentando buscar una explicación a estos datos se pretende ver si una diferencia importante en cuanto a la edad gestacional o el peso al nacer pueden falsear los índices finales. En el cuadro 59 se exponen esos datos, en los que se puede ver como los fetos nacidos de nalgas por vía vaginal, en los dos grupos, tienen un peso y una edad gestacional al nacer sensiblemente inferiores a los fetos nacidos de otra manera.

Para confirmar este hecho se han comparado la mortalidad, el peso al nacer y la edad gestacional en el momento del parto de los nacidos de nalgas por vías vaginal con los que nacieron de nalgas mediante cesárea (cuadro 60). Se puede ver como se mantiene una mayor mortalidad y una edad gestacional y un peso al nacer menores entre los nalgas que nacieron por vía vaginal.

MORTALIDAD CORREGIDA SEGUN EL TIPO DE PARTO (I)

(excluidos los muertos anteparto)

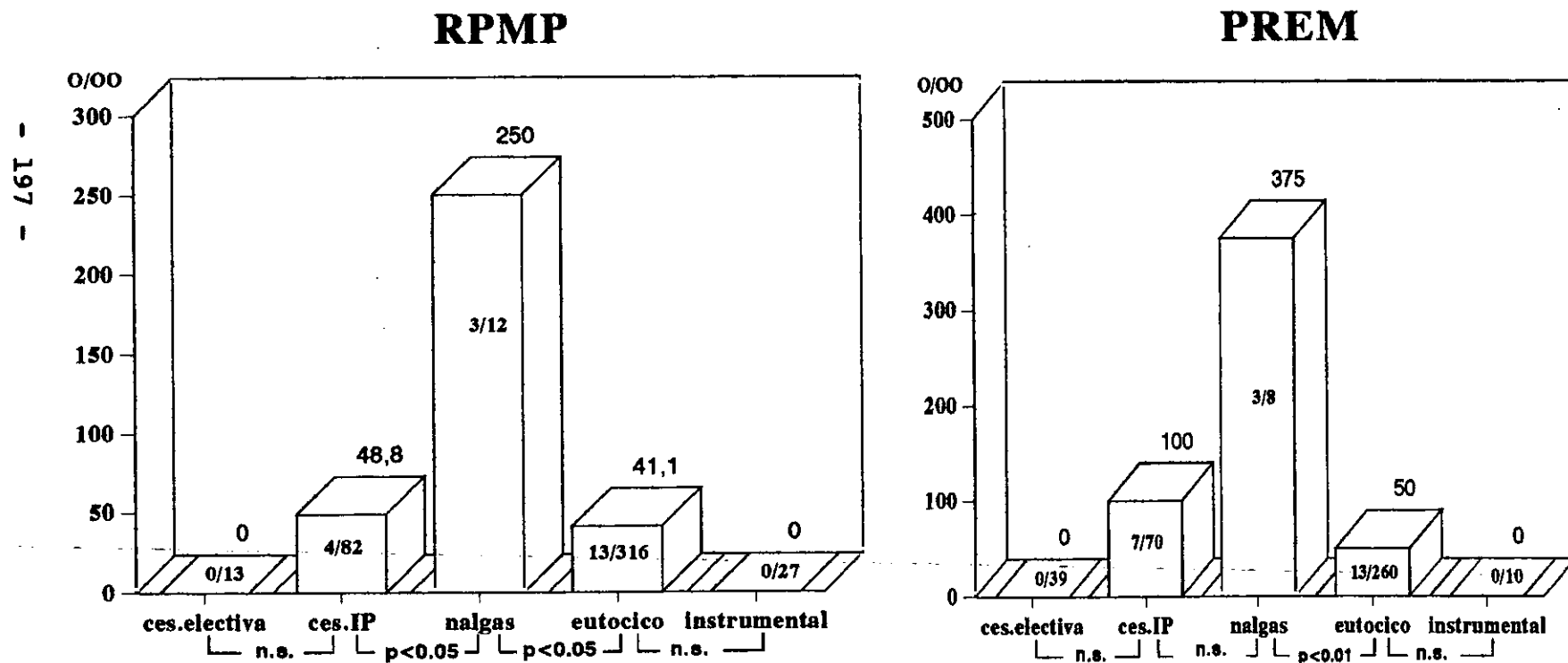


Figura 59

MORTALIDAD CORREGIDA SEGUN EL TIPO DE PARTO (II)

(excluidos los muertos anteparto)

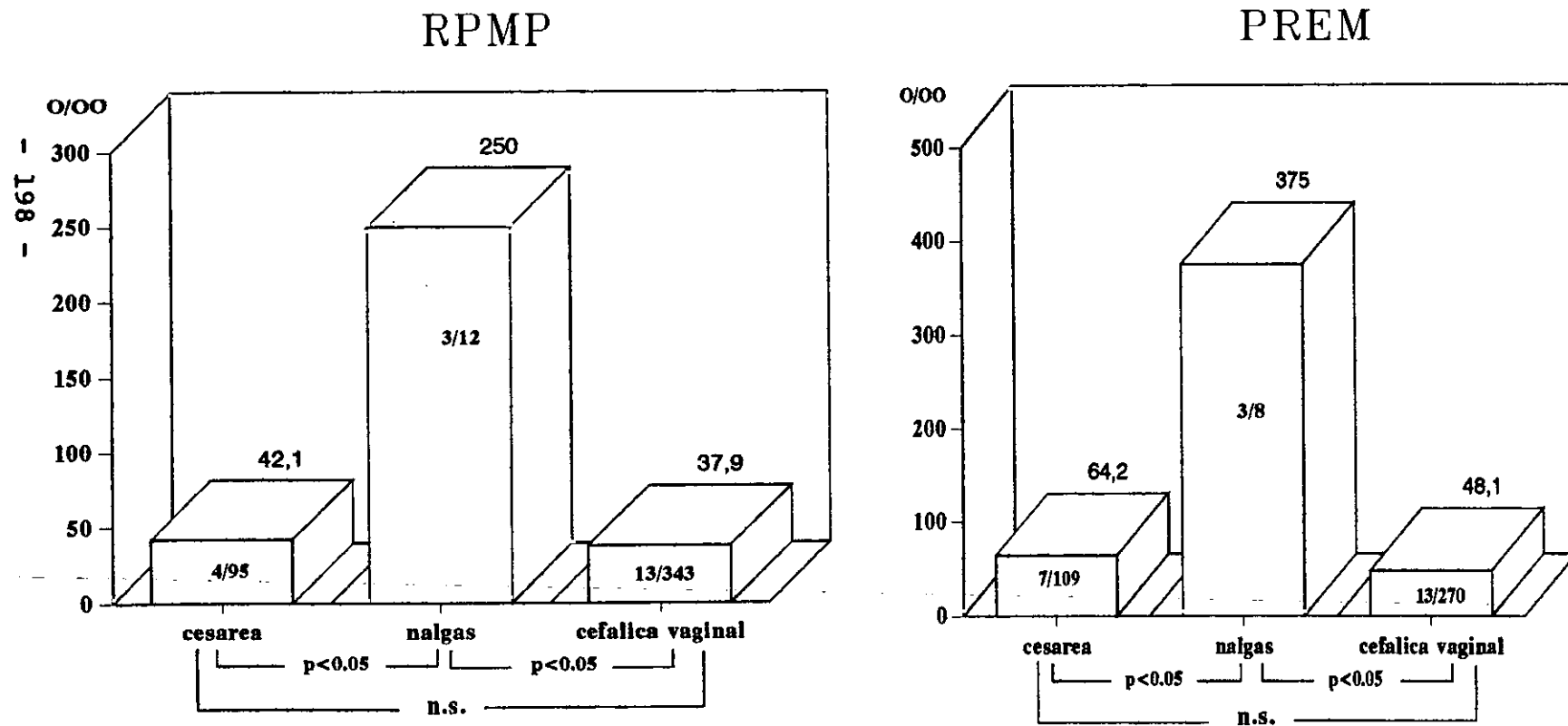


Figura 60

MORTALIDAD CORREGIDA SEGUN EL TIPO DE PARTO (III)

(excluidos los muertos anteparto)

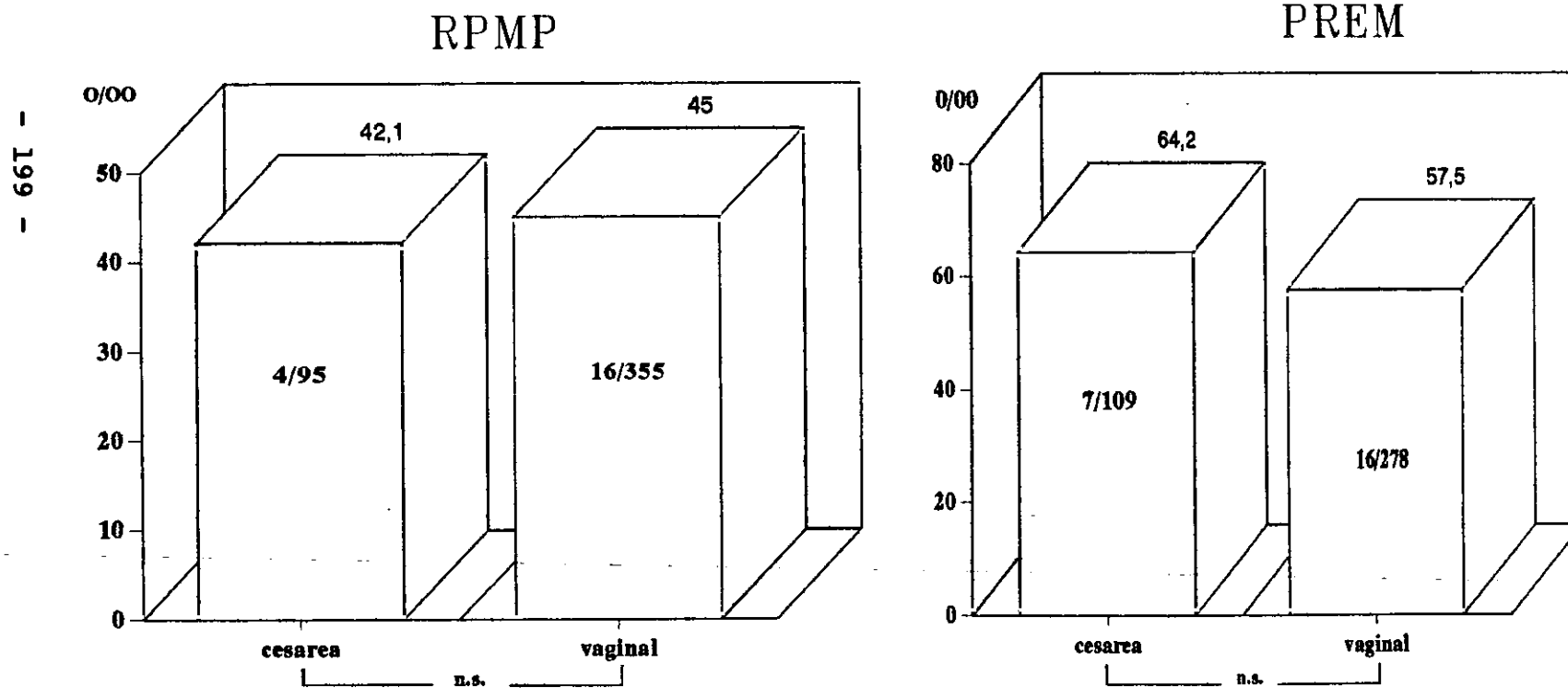


Figura 61

Cuadro. 59. Edad gestacional y peso al nacer según el tipo de parto

**ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN GESTACIONES PRETERMINO
EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER SEGUN EL TIPO DE PARTO**

		EDAD GESTACIONAL DEL PARTO (días)						
RPMP	240	242	p<0.0001	210	p<0.0001	243	246	
PREM	237	241	p<0.0001	199	p<0.0001	241	245	
	CES.ELECTIVA	CES.INTRAPARTO	NALGAS VAG.	PARTO EUTOCICO	PARTO INSTR.			
RPMP	2.248	2.285	p<0.0001	1.510	p<0.0001	2.394	2.512	
PREM	1.974	p<0.05	2.316	p<0.0001	1.263	p<0.0001	2.455	2.178
		PESO AL NACER (g)						

Cuadro 60. Mortalidad corregida y edad gestacional y peso al nacer según el tipo de parto de los fetos en presentación de nalgas

	NALGAS VAG.		NALGAS CES.
		RPMP	
Mortalidad corregida	3/12 (250%)	p<0.1	2/37 (54%)
Amenorrea del parto(días)	210 ± 24,9	p<0.001	238.3 ± 14,7
Peso al nacer(g)	1510 ± 725,2	p<0.001	2122,3 ± 564,4
		PREM	
Mortalidad corregida	3/8 (375%)	p<0.05	1/31 (32,2%)
Amenorrea del parto(días)	199,2 ± 33,3	p<0.001	240,5 ± 17
Peso al nacer(g)	1263,3 ± 711,3	p<0.001	2213 ± 761,3

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA EMH A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad neonatal corregida

Se observa (cuadro 61) una mayor participación de la muerte por infección en el grupo de estudio que en el grupo control (donde el único muerto por infección que hay es entre los partos eutócicos). En cambio, la E.M.H. como causa de muerte, es más frecuente entre los muertos del grupo control y sobre todo entre los que nacieron mediante una cesárea intraparto (71.4%) y en los nalgas nacidos por vía vaginal (33.3%). En el grupo con RPMP los cuatro muertos por EMH son nacidos mediante parto eutócico.

Cuadro 61. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos, según el tipo de parto

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
CESÁREA IP	3/4	(75)	0/7	(0)	0/4	(0)	5/7	(71.4)
CES.ELECT.	0/0	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-
TOTAL CES.	3/4	(75)	0/7	(0)	0/4	-	5/7	(71.4)
NALGAS VAG	0/3	(0)	0/3	(0)	0/3	-	1/3	(33.3)
PARTO EUT.	4/13	(30.7)	1/13	(7.7)	4/13	(30.7)	3/13	(23.1)
PARTO INST	0/0	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-

La incidencia de la infección sobre el total de nacidos vivos es también mayor en el grupo de estudio y sobre todo en los que nacieron por cesárea intraparto (36.5%). La mayor incidencia de EMH se observa en el grupo control y sobre todo en los nalgas nacidos por vía vaginal (125%), seguido de las cesáreas intraparto y los partos eutócicos (cuadro 62).

Cuadro 62. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de nacidos vivos, según el tipo de parto de parto

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
CESÁREA IP	3/82	(36.5)	0/70	(0)	0/82	(0)	5/70	(71.4)
CES.ELECT.	0/13	(0)	0/39	(0)	0/13	(0)	0/39	(0)
TOTAL CES.	3/95	(31.5)	0/109	(0)	0/95	(0)	5/109	(45.8)
NALGAS VAG	0/12	(0)	0/8	(0)	0/12	(0)	1/8	(125)
PARTO EUT.	4/316	(12.6)	1/260	(3.8)	4/316	(12.6)	3/260	(15.3)
PARTO INST	0/27	(0)	0/10	(0)	0/27	(0)	0/10	(0)

B. En las gestaciones pretérmino con RPM

La infección es causa de muerte sobre todo entre los que nacieron mediante cesárea intraparto, pues supone un 75% de sus muertos y se da en el 31.5% del total de los recién nacidos.

Por otro lado, la E.M.H. como causa de muerte solo se ve entre los nacidos mediante un parto eutócico, suponiendo el 30.7% de sus muertos y el 12.6% del total de nacidos vivos (cuadros 61 y 62).

5.1.1.4.6. ESTÁTICA FETAL

La mortalidad total sin corregir se detalla en el cuadro 63 donde se puede ver como el índice es significativamente mayor en las presentaciones en cefálica del grupo control que en el grupo de estudio (132.7% frente al 57.1%, $p < 0.0005$).

Cuadro 63. Mortalidad total sin corregir según la estática fetal.

	RPMP = 470			PREM = 428	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CEFÁLICA	23/403	(57.1)	$p < 0.0005$	49/369	(132.7)
PODALICA	18/63	(285.7)	n.s.	13/49	(265.3)
TRANSVERSA	0/2	(0)	n.s.	3/7	(428.7)
OBLICUA	0/2	(0)	n.s.	0/3	(0)

Al excluir los fetos con malformaciones incompatibles con la vida, vemos como sigue habiendo diferencias aunque si bien son algo menores que con la mortalidad sin corregir (120.8% en el grupo control y 50% en el grupo de estudio, $p < 0.001$) (cuadro 64).

Cuadro 64 . Mortalidad total corregida según la estática fetal.

	RPMP = 465			PREM = 421	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CEFÁLICA	20/400	(50)	p<0.001	44/364	(120.8)
PODALICA	16/61	(262.2)	n.s.	10/46	(217.3)
TRANSVERSA	0/2	(0)	n.s.	3/7	(428.7)
OBLICUA	0/2	(0)	n.s.	0/3	(0)

No se encontraron diferencias que pudieran falsear los resultados en la edad gestacional del parto o el peso del recién nacido, entre los dos grupos estudiados y en las presentaciones que tratamos.

Las causas de las muertes en los dos grupos se exponen en el cuadro 65.

Cuando se estudió el papel que juega cada etiología sobre el total de las muertes, no se encontraron diferencias entre los dos grupos estudiados, salvo para la infección en las presentaciones cefálicas, que es más frecuente en el grupo de estudio, con diferencias estadísticamente significativas (figura 62).

Cuadro 65. Etiología de la mortalidad según la estática fetal

RPMP		PREM	
1. CEFÁLICA			
TOTAL	23/403	49/369	
AP	4/23	29/49	
	Maceración: 3 P.cordón: 1	Maceración: 10 Abruptio: 7 CIR: 3 P.cordón: 3 Malf.congénita:2 Anoxia-SAM: 1 HTA: 1 Toxemia: 1 Isoinm.Rh: 1	
IP		1/49	
		Abruptio: 1	
PP	19/23	19/49	
	Infección: 7 EMH: 4 Inmadurez: 3 Malf.congénita:2 Cromosomopatía:1 HIC: 1 Isoinm.Rh: 1	EMH: 6 Inmadurez: 5 HIC: 3 Malf.congénita:3 Infección: 1 Hidrops: 1	
2. PODALICA			
TOTAL	18/63	13/49	
AP	12/18	7/13	
	Infección: 4 Abruptio: 3 Maceración: 2 P.cordón: 2 Malf.congénita:1	Infección: 2 P.cordón: 2 Maceración: 1 Malf.congénita:1 HTA: 1	
PP	6/18	6/13	
	Inmadurez: 3 Infección: 1 P.cordón: 1 Malf.congénita:1	EMH: 2 Malf.congénita:2 HIC: 1 Inmadurez: 1	

(sigue)

	RPMP	PREM
3. TRANSVERSA		
TOTAL	0/2	3/7
AP		1/3
		Abruptio: 1
PP		2/3
		EMH: 1
		Inmadurez: 1
4. OBLICUA		
TOTAL	0/2	0/3

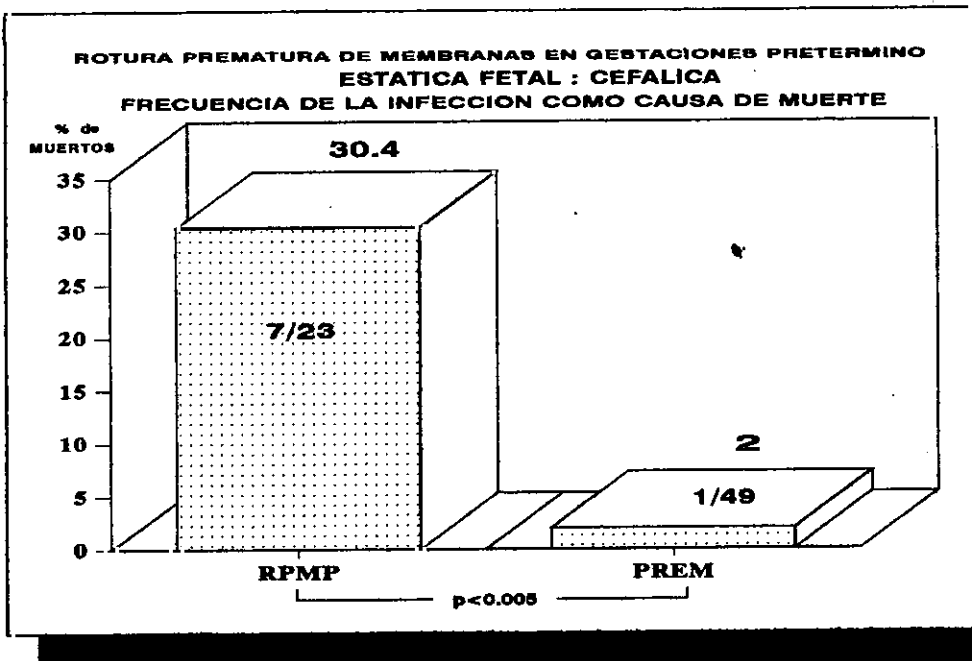


Fig. 62. Muertes por infección entre las presentaciones cefálicas

Al valorar la mortalidad que produce cada etiología (sobre el número total de fetos) no se encontraron diferencias entre los dos grupos, salvo para el abruptio que fue más frecuente en el grupo control (7/369 [18.9%] frente a 0/403 [0%], $p < 0.01$).

En los cuadros 66 y 67 se exponen los índices de la mortalidad neonatal sin corregir y corregida de los dos grupos, entre los que no se encontraron diferencias destacables (tampoco las había entre la edad gestacional o el peso al nacer en las distintas presentaciones).

Cuadro 66. Mortalidad neonatal sin corregir según la estática fetal.

	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CEFÁLICA	19/399 (47.6)		n.s.	19/339 (56)	
PODALICA	6/51 (117.6)		n.s.	6/42 (142.8)	
TRANSVERSA	0/2	(0)	n.s.	2/6	(333.3)
OBLICUA	0/2	(0)	n.s.	0/3	(0)

Cuadro 67. Mortalidad neonatal corregida según la estática fetal.

	RPMP = 450			PREM = 386	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
CEFÁLICA	16/396	(40.4)	n.s.	16/336	(47.6)
PODALICA	5/50	(100)	n.s.	4/40	(100)
TRANSVERSA	0/2	(0)	n.s.	2/6	(333.3)
OBLICUA	0/2	(0)	n.s.	0/3	(0)

Por lo que se refiere al papel de cada etiología entre las causas de muerte neonatal, hay que destacar a la infección en las presentaciones cefálicas que fue más frecuente significativamente en las gestantes con RPM que en el grupo control (figura 63).

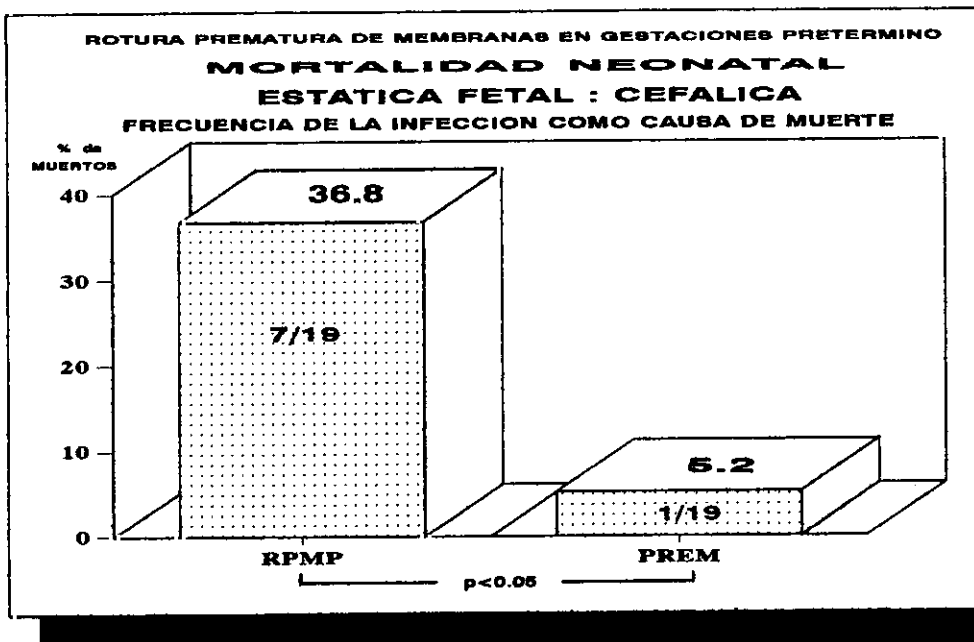


Fig. 63. Muertes neonatales por infección entre las presentaciones cefálicas

Al analizar la mortalidad que produjo cada causa de muerte sobre el total de fetos no se encontraron diferencias destacables salvo para la infección entre la presentaciones cefálicas, que fue más frecuente en el grupo de estudio (7/399 [17.5% nacidos vivos] frente a 1/349 [2.8%], $p < 0.1$).

Si centramos la atención en el grupo de estudio, vemos como existe una mayor mortalidad en las presentaciones podálicas que en las cefálicas (cuadro 68), si bien esto puede deberse a la gran diferencia en cuanto a edad gestacional y peso al nacer entre los dos tipos de presentaciones (cuadro 69)

Cuadro 68. Mortalidad total según la estática fetal en las gestaciones pretérmino con RPM

	SIN CORREGIR	CORREGIDA
CEFÁLICA	23/403 (57.1%)	20/400 (50%)
	$p < 0.000000005$	$p < 0.000005$
PODALICA	18/63 (285.7%)	16/61 (262.2%)

Cuadro 69. Edad gestacional y peso al nacer según la estática fetal en gestaciones con RPMP

Media de la:	E.gest. (días)	Peso (g)
CEFÁLICA	243.4 ± 17.2	2386.4 ± 565.7
	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
PODALICA	222.6 ± 28	1747.1 ± 770.7

No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de cada etiología sobre el total de muertos, pero si sobre el total de los fetos, en donde se comprobó una mayor incidencia de infección en las presentaciones podálicas que en las cefálicas (5/63 [79.3%] frente a 7/403 [17.3%], $p < 0.05$).

En la mortalidad neonatal del grupo de estudio (cuadro 70), desaparece la gran diferencia de índices que existía en la mortalidad total, a pesar de que la diferencia de edad gestacional y peso al nacer entre las presentaciones cefálicas y podálicas se sigue manteniendo (cuadro 71). Tampoco se vieron diferencias de causas de muerte entre las dos presentaciones.

Cuadro 70. Mortalidad neonatal según la estática fetal en las gestaciones pretérmino con RPM

	SIN CORREGIR	CORREGIDA
CEFÁLICA	19/399 (47.6%)	16/396 (40.4%)
	$p < 0.1$	$p < 0.1$
PODALICA	6/51 (117.6%)	5/50 (100%)

Cuadro 71. Edad gestacional y peso al nacer según la estática fetal en gestaciones con RPMP (excluidos los fetos muertos anteparto)

Media de la:	E.gest. (días)	Peso (g)
CEFÁLICA	243.9 ± 16.2	2400.9 ± 547.1
	$p < 0.001$	$p < 0.001$
PODALICA	231.4 ± 21	1981.7 ± 649.5

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA EMH A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad total corregida

Se observa una mayor participación de la infección, estadísticamente significativa, tanto sobre el total de muertos (cuadro 72), como sobre el total de fetos (cuadro 73), en las presentaciones cefálicas del grupo de estudio. Si bien también es mayor en las presentaciones en podálica, las diferencias no son significativas.

La participación de la E.M.H. parece ser mayor en el grupo control, aunque sin diferencias significativas, habiendo solo cuatro casos en el grupo de estudio, y las cuatro entre las presentaciones en cefálica (cuadros 72 y 73).

Cuadro 72. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos, según la estática fetal

	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
CEFÁLICA	7/20 (35)	* 1/44 (2.2)		4/20 (20)		6/44 (13.6)
PODALICA	5/16 (31.2)	2/10 (20)		0/16 (0)		2/10 (20)
TRANSVERSA	-	0/3 (0)		-		1/3 (33.3)

* : $p < 0.001$

Cuadro 73. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de fetos, según la estática fetal

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
CEFÁLICA	7/400	(17.5)	* 1/364	(2.7)	4/400	(10)	6/436	(16.4)
PODALICA	5/61	(81.9)	2/46	(43.4)	0/61	(0)	2/46	(43.4)
TRANSVER.	0/2	(0)	0/7	(0)	0/2	(0)	1/7	(142.8)

*: $p < 0.1$

B. En la mortalidad neonatal corregida

Son validos los mismos comentarios que para el apartado anterior, es decir, una mayor participación de la infección en el grupo de estudio y sobre todo entre las presentaciones cefálicas; y una tendencia mayor a la muerte por E.M.H. en el grupo control (cuadros 74 y 75).

Cuadro 74. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de muertos posparto, según la estática fetal

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP	(%)	PREM		RPMP	(%)	PREM	
CEFÁLICA	7/16	(43.7)	* 1/16	(6.2)	4/16	(25)	6/16	(37.5)
PODALICA	1/5	(20)	0/4	(0)	0/5	(0)	2/4	(50)
TRANSVERSA	-		0/2	(0)	-		0/1	(0)

* : $p < 0.05$

Cuadro 75. Mortalidad causada por la infección y la EMH sobre el total de nacidos vivos, según la estática fetal

	INFECCIÓN			E.M.H.		
	RPMP	(%)	PREM	RPMP	(%)	PREM
CEFÁLICA	7/377	(18.5) *	1/336 (2.9)	4/377 (10.6)	6/436	(17.8)
PODALICA	1/50	(20)	0/40 (0)	0/50 (0)	2/40	(50)
TRANSVER	0/2	(0)	0/6 (0)	0/2 (0)	1/6	(166.6)

*: $p < 0.1$

C. En las gestaciones pretérmino con RPM

Si nos referimos a la mortalidad total corregida y por lo que respecta a la infección, la participación de los muertos por esta patología en el total de muertos del grupo es similar para las presentaciones cefálicas y podálicas (35% y 31.2% , respectivamente); pero sobre el total de fetos hay mayor mortalidad en las presentaciones podálicas que en las cefálicas (81.9 % y 17.5 %, $p < 0.05$).

Es importante destacar la mayor prematuridad de las gestaciones en podálica sobre las cefálicas (cuadro 76).

Cuadro 76. Mortalidad total corregida, edad gestacional y peso al nacer según la estática fetal

	CEFÁLICA		PODALICA
	TOTAL DE FETOS		
<u>Mortalidad corregida</u>	20/400 (50%)	p<0.000005	16/61(262.2%)
<u>Amenorrea del parto(días)</u>	243 ± 17,2	p<0.000001	222.2 ± 28
<u>Peso al nacer(g)</u>	2386 ± 565	p<0.000001	1747.1 ± 770
	FETOS MUERTOS POR INFECCIÓN		
<u>Mortalidad corregida</u>	7/400 (17.5%)	p<0.05	5/61(81.9%)
<u>Amenorrea del parto(días)</u>	230.3 ± 17.4	p<0.05	193,6 ± 29.9
<u>Peso al nacer(g)</u>	1830 ± 516	p<0.01	816 ± 276

Con respecto a la enfermedad de membrana hialina, ya hemos dicho anteriormente que solo hay cuatro muertos, los cuatro en presentación cefálica, con una media de edad gestacional al parto de 207 días y peso al nacer de 1320 gramos.

En la mortalidad neonatal corregida, de distinta manera, no existen diferencias destacables, pues la muerte por infección es del 17.7 % (7/396) entre las cefálicas y del 20 % (1/50) en las podálicas, a pesar de la mayor prematuridad de éstas últimas.

Esta diferencia se explica porque los muertos por infección en las cefálicas son sólo posparto, mientras que en las podálicas hay cuatro muertos anteparto y sólo uno posparto.

5.1.1.4.7. DURACIÓN DEL PERÍODO DE DILATACIÓN

En este estudio excluirémos a los fetos muertos anteparto ya que el período de dilatación es posterior en el tiempo al momento de la muerte fetal en esos casos, y su inclusión podría falsear los resultados.

Hemos dividido, para su estudio, el período de dilatación en 2 tiempos: hasta seis horas, y seis o más horas.

En los cuadros 77 y 78 se ofrecen los índices de mortalidad de los dos grupos estudiados. Partiendo del hecho de que no había diferencias entre los dos grupos que pudieran alterar los resultados en cuanto a edad gestacional o peso en el momento del parto, no las encontramos tampoco en las tasas de mortalidad para los tiempos estudiados.

Cuadro 77. Mortalidad neonatal sin corregir según la duración del período de dilatación

	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 6 HORAS	17/266	(63.9)	n.s.	9/167	(53.8)
≥ 6 HORAS	7/187	(37.4)	n.s.	8/144	(55.5)

Cuadro 78. Mortalidad neonatal corregida según la duración del período de dilatación

	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 6 HORAS	12/261	(45.9)	n.s.	9/167	(53.8)
≥ 6 HORAS	7/187	(37.4)	n.s.	7/183	(38.2)

En el cuadro 79 se exponen las causas de muerte en los dos grupos y tiempos estudiados.

Cuadro 79. Causas de la mortalidad según la duración del período de dilatación

	RPMP	PREM
1. < 6 HORAS		
TOTAL	25/274	20/178
AP	8/25	11/20
	Infección: 3	Maceración: 3
	Maceración: 2	Abruptio: 2
	P.cordón: 1	Malf.congénita: 2
	Abruptio: 1	CIR: 1
	Malf.congénita: 1	P.cordón: 1
		HTA: 1
		Infección: 1
PP	17/25	9/20
	Malf.congénita: 4	EMH: 4
	Inmadurez: 4	HIC: 2
	Infección: 3	Inmadurez: 2
	EMH: 2	Hidrops: 1
	Isoim.Rh: 1	
	Cromosomopatía: 1	
	P.cordón: 1	
	HIC: 1	

(sigue)

	RPMP		PREM
2. ≥ 6 HORAS			
TOTAL	15/195		20/156
AP	8/15		12/20
	Maceración: 3		Maceración: 5
	Infección: 2		P.cordón: 4
	P.cordón: 2		Abruptio: 1
	Abruptio: 1		CIR: 1
			Anoxia-SAM: 1
PP	7/15		8/20
	Infección: 4		Inmadurez: 3
	EMH: 2		EMH: 2
	Inmadurez: 1		HIC: 2
			Malf.congénita:1

El estudio de las causas de muerte en los dos grupos solos mostró diferencias en el caso de la infección cuando la dilatación es mayor o igual a 6 horas, que supone el 57.1 % de la mortalidad (4 de 7 muertos) en el grupo de estudio, frente al 0 % en el grupo control (ningún muerto por infección sobre 7 totales) (cuadro 80).

Con la enfermedad de membrana hialina se observa una mayor frecuencia en el grupo de gestantes sin RPM, pero no hubo diferencias significativas.

Cuadro 80. La infección como causa de muerte según la duración del período de dilatación

	RPMP		PREM
SOBRE EL TOTAL DE MUERTOS			
< 6 horas	3/12 (25 %)	n.s.	0/9 (0 %)
≥ 6 horas	4/7 (57.1 %)	p<0.05	0/7 (0 %)
SOBRE EL TOTAL DE NACIDOS VIVOS			
< 6 horas	3/261 (11.5%)	n.s.	0/167 (0%)
≥ 6 horas	4/187 (21.4%)	n.s.	0/143 (0%)

Del estudio en detalle del grupo de estudio se observa que no hay diferencias destacables en las tasas de mortalidad entre las dos fracciones de tiempo analizadas, si bien, el grupo cuyo período de dilatación era mayor o igual a seis horas, tiene una mayor edad gestacional y peso de sus recién nacidos, estadísticamente significativos, en el momento en que se produce el parto (cuadro 81).

Cuadro 81. Edad gestacional y peso al nacer según la duración del período de dilatación en gestaciones con RPMP

Media de la:	E. gest. (días)	Peso (g)
< 6 horas	239 ± 19.3	2259.7 ± 640
	p<0.05	p<0.05
≥ 6 horas	243 ± 20.8	2381 ± 610

En cuanto a las causas de la muerte, si bien parece observarse una mayor frecuencia de la infección cuando el período de dilatación es más prologado, no se han visto diferencias significativas (cuadro 80).

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad neonatal corregida

Con respecto a la muerte por infección, como ya vimos anteriormente, solo hay diferencias significativas entre los dos grupos en dilataciones igual o mayor a 6 horas, donde su participación sobre el total de muertos es de un 57.1% en el grupo de estudio, no habiendo ningún muerto posparto por infección en el grupo control (cuadro 80).

Por lo que respecta a la muerte por enfermedad de membrana hialina, se observa una mayor frecuencia en el grupo de gestantes sin RPM pero no hubo diferencias significativas (cuadro 82)

Cuadro 82. La E.M.H. como causa de muerte según la duración del período de dilatación

	RPMP		PREM
SOBRE EL TOTAL DE MUERTOS			
< 6 horas	2/12 (16.6 %)	n.s.	4/9 (44.4 %)
≥ 6 horas	2/7 (28.5 %)	n.s.	2/7 (28.5 %)
SOBRE EL TOTAL DE NACIDOS VIVOS			
< 6 horas	2/261 (7.6%)	n.s.	4/167 (23.9%)
≥ 6 horas	2/187 (10.6%)	n.s.	2/143 (13.9%)

B. En las gestaciones pretérmino con RPM

Como se puede ver en el cuadro 80, la muerte por infección parece ser mas frecuente entre el total de muertos y entre el total de nacidos vivos, cuando el período de dilatación es igual o mayor a 6 horas, pero no hay diferencias significativas.

No se aprecian diferencias en cuanto a la muerte por enfermedad de membrana hialina que dependan de la dilatación (cuadro 82).

**5.1.1.4.8. DURACIÓN DEL PERÍODO
EXPULSIVO**

Como hicimos en el apartado anterior, excluirémos del estudio a los fetos muertos anteparto.

En los cuadros 83 y 84 se indican las tasas de mortalidad sin corregir y corregida del grupo de estudio y del grupo control. No hubo diferencias entre los dos grupos en los intervalos estudiados, ni en edad gestacional o peso al nacer.

Cuadro 83. Mortalidad neonatal sin corregir según la duración del período expulsivo

	RPMP = 454			PREM = 390	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 15 minutos	12/219	(54.8)	n.s.	12/204	(58.8)
≥ 15 - < 30 m.	1/94	(10.6)	n.s.	1/52	(19.2)
≥ 30 - < 60 m.	2/31	(64.5)	n.s.	2/13	(153.8)
≥ 60 minutos	0/8	(0)	n.s.	0/3	(0)

Cuadro 84. Mortalidad neonatal corregida total según la duración del período expulsivo

	RPMP = 450			PREM = 385	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
< 15 minutos	10/217	(46.1)	n.s.	9/201	(44.7)
≥ 15 - < 30 m.	1/94	(10.6)	n.s.	1/52	(19.2)
≥ 30 - < 60 m.	2/31	(64.5)	n.s.	2/13	(153.8)
≥ 60 minutos	0/8	(0)	n.s.	0/3	(0)

En el cuadro 85 se exponen las causas de muerte en los dos grupos, no habiéndose tampoco encontrado diferencias entre las mismas entre los dos grupos estudiados.

Cuadro 85. Mortalidad según la duración del período expulsivo

RPMP		PREM	
1. < 15 MINUTOS			
TOTAL	21/228	20/212	
AP	9/21	8/20	
	Infección: 3	Maceración: 4	
	Maceración: 2	Malf.congénita:2	
	P.cordón: 2	P.cordón: 1	
	Abruptio: 1	CIR: 1	
	Malf.congénita:1		
PP	12/21	12/20	
	Infección: 3	Inmadurez: 5	
	Inmadurez: 3	EMH: 3	
	Malf.congénita:2	Malf.congénita:3	
	EMH: 2	HIC: 1	
	HIC: 1		
	Isoinm.Rh: 1		

(sigue)

	RPMP		PREM
2. ≥ 15 MINUTOS Y < 30 MINUTOS			
TOTAL	4/97		5/56
AP	3/4		4/5
	Infección: 2		Maceración: 2
	Maceración: 1		Malf.congénita: 1
			Abruptio: 1
PP	1/4		1/5
	Infección: 1		EMH: 1
3. ≥ 30 MINUTOS Y < 60 MINUTOS			
TOTAL	2/31		3/14
AP			1/3
			P.cordón: 1
PP	2/2		2/3
	Inmadurez: 1		HIC: 1
	EMH: 1		Hidrops: 1
4. ≥ 60 MINUTOS			
TOTAL	0/8		0/3

Del estudio en particular del grupo con RPMP no se obtienen diferencias en cuanto a las tasas de mortalidad en los períodos de tiempo tratados, aunque si existen pequeñas diferencias en cuanto a la edad gestacional y el peso al nacer, que reflejan,

como era de esperar, una mayor duración del período expulsivo en las gestaciones de mayor amenorrea y por lo tanto en fetos de mayor peso.

No se observan diferencias destacables en cuanto a la etiología de la muerte en los períodos de tiempo tratados del grupo de estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

No parece existir ninguna relación entre la duración del período expulsivo y la incidencia de muerte por infección o EMH en ninguno de los grupos estudiados.

5.1.1.4.9. TIEMPO TOTAL DE BOLSA ROTA

Como ya se hizo para apartados anteriores, no se incluirán en el estudio los fetos muertos anteparto debido a la dificultad de determinar ciertos sucesos a la hora de aceptar casos en el apartado que vamos a analizar, como puede ser el hecho de si la muerte fetal se produjo antes o después de la rotura de las membranas amnióticas, y el tiempo que pudo transcurrir entre un suceso y otro. Por lo tanto los datos serán únicamente referidos a los fetos que nacieron vivos.

Por otro lado, a la hora de comparar resultados entre el grupo con RPMP y el grupo de pretérminos con rotura precoz de las membranas, nos aparecen nuevas dificultades como son la falta de homogeneidad entre los dos grupos en cuanto a edad gestacional o peso del recién nacido, al estudiar la totalidad de los nacidos vivos de ambos; y de otra parte, la gran diferencia en cuanto a número de casos a la hora de hacer subgrupos por horas de bolsa rota, ya que en el grupo control la inmensa mayoría de los casos quedan incluidos en intervalos con poco tiempo de bolsa rota, y en el grupo de estudio hay una mayor diversificación y son minoría los casos que se incluirían en intervalos con pocas horas de bolsa rota.

Para intentar salvar estas dos dificultades, en primer lugar, se han utilizado para la comparación entre los dos grupos únicamente los nacidos con edad gestacional igual o mayor a 31 semanas de amenorrea, pues en este subgrupo no se han encontrado diferencias significativas en cuando a edad gestacional o peso al nacer (hecho que ya ocurría cuando se incluían los nacidos en la semana 30 o menos). Y en segundo lugar, se ha acotado la población total a aquellos casos con menos de 24 horas de tiempo total de bolsa rota, y para hacer el análisis final se han hecho dos intervalos de tiempo: menos de 6 horas; y más o igual a 6 horas y menos de 24 horas de tiempo total de rotura de bolsa.

En el cuadro 86 se expresan los índices de mortalidad de los dos grupos y en los intervalos de tiempo descritos anteriormente.

Cuadro 86. Mortalidad neonatal según el tiempo de bolsa rota

	RPMP			PREM	
	N	o/oo		N	o/oo
MORTALIDAD NEONATAL SIN CORREGIR					
< 6 horas	4/27	148.1	p<0.005	4/281	14.2
≥ 6 - < 24 h	5/219	22.8	n.s.	1/39	25.6
MORTALIDAD NEONATAL CORREGIDA					
< 6 horas	2/25	80	p=0.05	3/280	10.7
≥ 6 - < 24 h	3/217	13.8	n.s.	0/38	0

Se encontraron diferencias significativas cuando había menos de seis horas de bolsa rota (fig. 64), que si bien se seguían manteniendo al excluir los fetos muertos con malformaciones incompatibles con la vida, eran menos importantes.

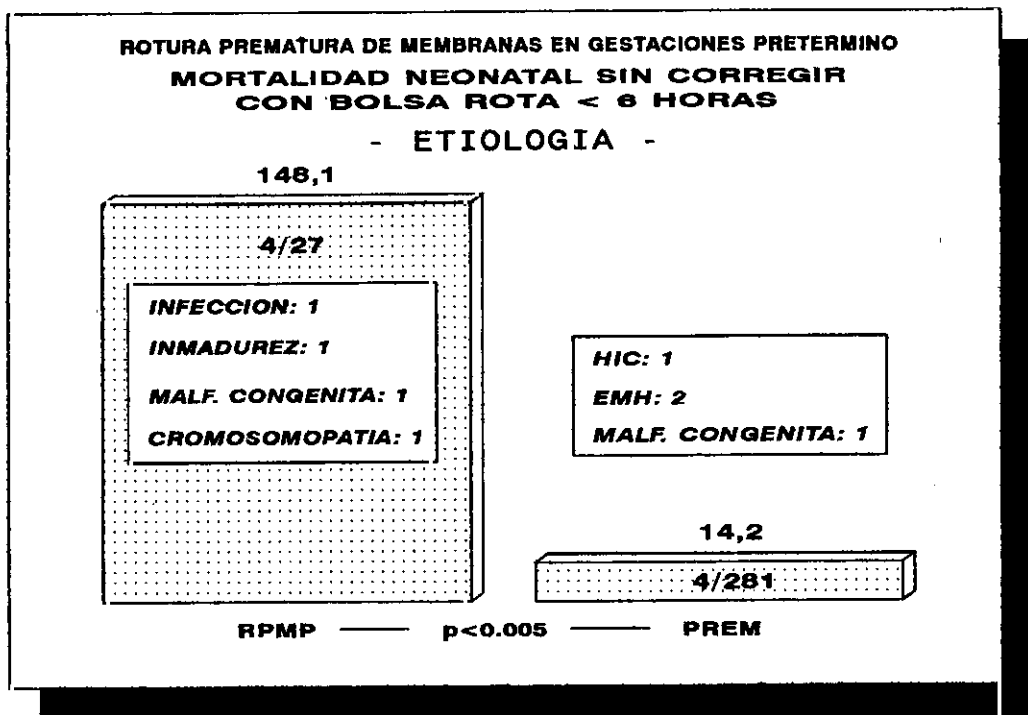


Figura 64. Mortalidad neonatal en gestaciones ≥ 31 semanas con bolsa rota menor de 6 horas

En el cuadro 87 se exponen las causas de las muertes neonatales de los dos grupos.

No se ven diferencias destacables entre los dos grupos en cuanto a la etiología de las muertes.

Cuadro 87. Etiología de la mortalidad neonatal en gestaciones \geq 31 semanas y bolsa rota menor de 24 horas

	RPMP	PREM
1. < 6 HORAS		
	4/27	4/281
Infección:	1	EMH: 2
Inmadurez:	1	HIC: 1
Malf.congénita:	1	Malf.congénita:1
Cromosomopatía:	1	
2. \geq 6 HORAS Y < 24 HORAS		
	5/219	1/39
Infección:	2	Malf.congénita:1
Malf.congénita:	1	
EMH:	1	

A la hora de estudiar el grupo con rotura de membranas en gestaciones pretérmino, como es necesario hacer subdivisiones en cuanto a edades gestacionales, pues sino los resultados podrían estar falseados, el número de muertos en cada subdivisión es pequeño con lo cual no es práctico hacer grupos por horas de bolsa rota dentro de las subdivisiones de edad gestacional. Para salvar esta dificultad hemos las hecho comparaciones con la media aritmética de horas de bolsa rota de cada subgrupo.

En el cuadro 88 se expresan los tiempos medios de bolsa rota, en horas, de los muertos posparto, comparándolos con los

que no murieron. No se han visto diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Cuadro 88. Media del tiempo total de bolsa rota en gestaciones con RPMP (en horas).

	MUERTOS POSPARTO		VIVOS
TOTAL	106 ± 275.3 (N=19)	n.s.	81 ± 268.9 (N=428)
E. gestacional (días):	210.8 ± 24.7	p<0.000001	244.2 ± 15.2
Peso al nacer (g):	1370.0 ± 568	p<0.000001	2405.2 ± 525.3
SEMANAS			
34 - 36	27.7 ± 24.3 (N=2)	n.s.	75.7 ± 287.2 (N=331)
31 - 33	225.5 ± 502.3 (N=6)	n.s.	95.7 ± 203.9 (N=64)
28 - 30	45.9 ± 51.1 (N=6)	n.s.	114.9 ± 196.4 (N=28)
< 28*	80.8 ± 95.1 (N=5)	n.s.	54.5 ± 44.4 (N=6)
E. gestacional (días):	179.3 ± 8.3	p<0.05	191.6 ± 2.5
Peso al nacer (g):	751.6 ± 207.4	p<0.1	983.3 ± 153

*: Solo existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer en este grupo.

En el estudio del papel de las distintas patologías que producen la muerte del recién nacido, nos hemos centrado en la infección y la enfermedad de membrana hialina.

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

En cuanto a la infección (cuadro 89), vemos una clara tendencia a un menor tiempo de bolsa rota entre los muertos posparto por infección comparado con los que no murieron por ella.

Cuadro 89. Media del tiempo total de bolsa rota en gestaciones con RPMP (en horas), en relación a los muertos por INFECCIÓN.

	MUERTOS POR INFECCIÓN		RESTO
TOTAL	25.8 ± 21.8 (N=7)	p<0.001	81.9 ± 270.7 (N=440)
E. gestacional (días):	232.7 ± 17.1	p<0.05	244.2 ± 15.2
Peso al nacer (g):	1765.0 ± 500.8	p<0.01	2367.0 ± 567.5
SEMANAS			
34 - 36*	27.7 ± 24.3 (N=2)	n.s.	75.7 ± 287.2 (N=331)
31 - 33*	28.6 ± 31.9 (N=3)	n.s.	109.2 ± 244.9 (N=67)
28 - 30*	19.7 ± 10.9 (N=2)	n.s.	107.6 ± 180.3 (N=32)
< 28	-	n.s.	66.4 ± 69.2 (N=11)

*: no existen diferencias en edad gestacional o peso al nacer

Esta diferencia es estadísticamente significativa cuando se compara el total de los casos, teniendo además en cuenta que los muertos por infección tienen una edad gestacional y peso al nacer menores, y les correspondería un mayor tiempo de bolsa rota.

Cuando estudiamos lo que ocurre con los muertos por enfermedad de membrana hialina (cuadro 90), vemos como no existen diferencias destacables, si bien es de señalar, como al comparar el total de los casos, existe un menor tiempo de bolsa rota entre los muertos por EMH, a pesar de que tienen una edad gestacional y un peso al nacer sensiblemente inferiores a los que no murieron por EMH, y en teoría les correspondería un tiempo de bolsa rota mayor.

Cuadro 90. Media del tiempo total de bolsa rota (horas) en gestaciones con RPMP, en relación a los muertos por EMH.

	MUERTOS POR EMH		RESTO
TOTAL	67.3 ± 55.2 (N=4)	n.s.	81.1 ± 269.8 (N=443)
E. gestacional (días):	207.2 ± 19.1	p<0.05	242.9 ± 16.9
Peso al nacer (g):	1320.0 ± 426.1	p<0.01	2367.9 ± 563.7
SEMANAS			
34 - 36	-		-
31 - 33*	12 (N=1)	n.s.	105.7 ± 181.2 (N=69)
28 - 30*	101.2 ± 60.4 (N=2)	n.s.	102.8 ± 181.2 (N=32)
< 28*	55 (N=1)	n.s.	67.6 ± 72.9 (N=10)

*: no existen diferencias en edad gestacional o peso al nacer

En la figura 65, se representan las horas de bolsa rota de los muertos posparto por infección y enfermedad de membrana hialina donde se puede observar la corta duración de la rotura de la bolsa en los muertos por infección, siendo la mayor de 64,5 horas.

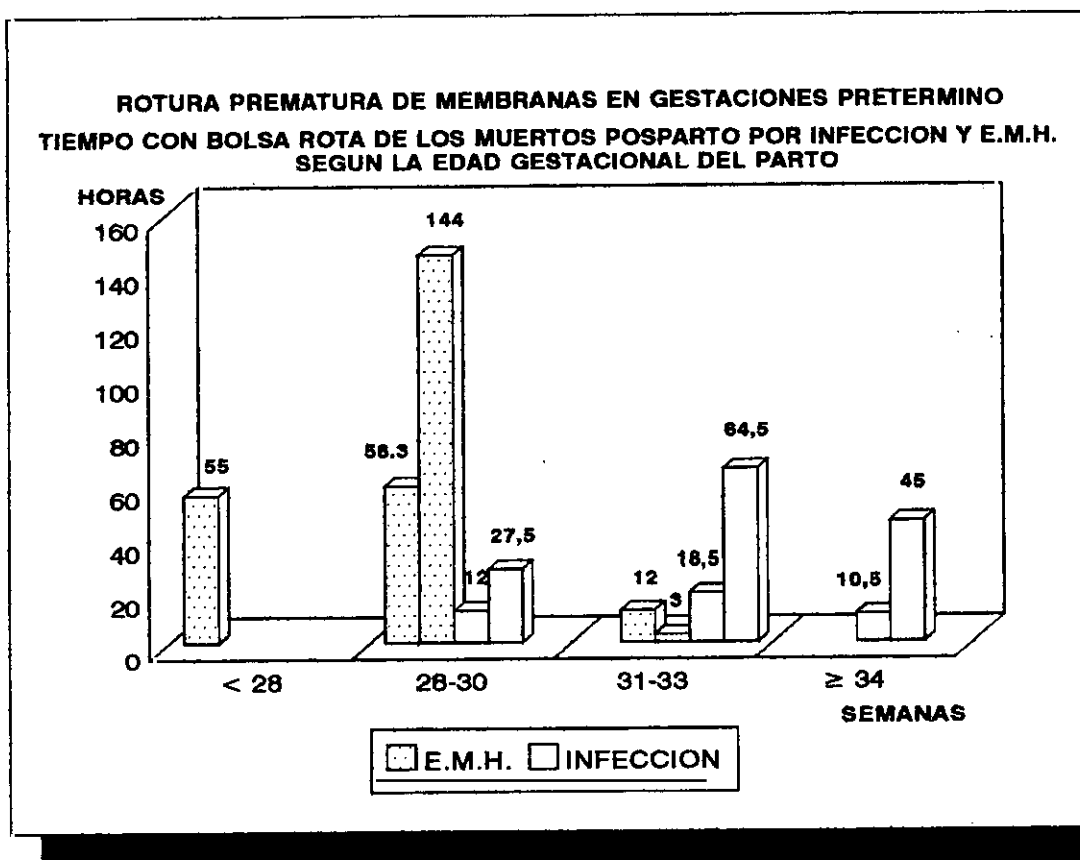


Figura 65. Tiempo de bolsa rota de los muertos posparto por infección y E.M.H.

5.1.1.4.10. PERÍODO DE LATENCIA

Se estudia en este apartado la influencia del período de latencia (definido como el tiempo transcurrido entre la rotura prematura de las membranas amnióticas y el inicio del parto) sobre la mortalidad neonatal en nuestro grupo de estudio, excluyendo voluntariamente del análisis los muertos anteparto pues en algunos casos la muerte ocurre antes del inicio del parto y su inclusión podría adulterar los resultados.

Como ya se ha hecho en apartados anteriores, y debido al número escaso de muertos, hemos agrupado por semanas de gestación; y por otro lado se ha trabajado con las medias aritméticas del período de latencia de cada grupo para poder hacer comparaciones estadísticas entre los mismos.

Para partir de una base se ha analizado el período de latencia para cada grupo de edad gestacional tomando solo aquellos partos que se iniciaron de forma espontánea (figura 66). Como era de esperar, el período de latencia es más prolongado en las gestaciones que rompen las membranas amnióticas más precózmamente.

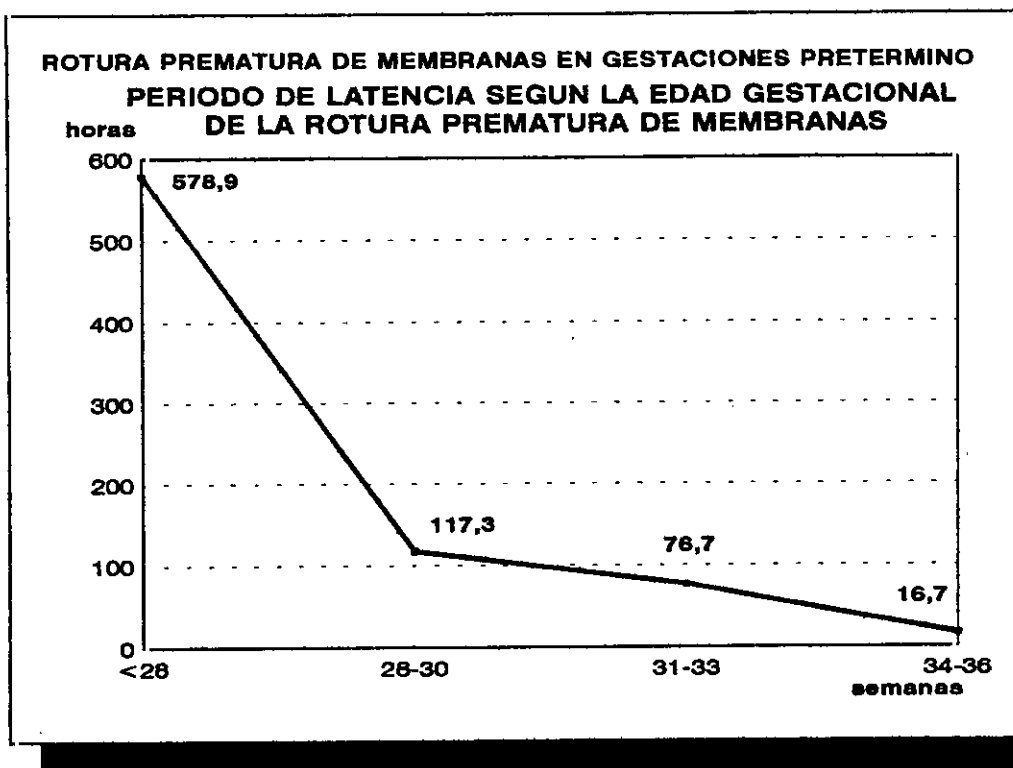


Figura 66. Período de latencia en los partos espontáneos según la amenorrea de la rotura de membranas

Para ver la influencia del período de latencia en la mortalidad la estudiaremos por un lado partiendo de la edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas y por otro lado, de un modo retrospectivo a partir de la edad gestacional en que se produjo el parto.

A. PERÍODO DE LATENCIA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL DE LA R.P.M.

Los siguientes tres cuadros reflejan las medias aritméticas de duración del período de latencia de los muertos posparto en comparación con los que permanecieron vivos (cuadro 91); y de los muertos por infección (cuadro 92) y por EMH (cuadro 93) en comparación con el resto de casos.

Si bien en esta ocasión se incluyen partos cuyo inicio no fue espontáneo (inducciones o cesáreas electivas) y por lo tanto el período de latencia se ve acortado, no hay diferencias en el número de inducciones del parto o cesáreas electivas entre los grupos comparados.

De la observación del cuadro referido a todos los muertos posparto (cuadro 91) se advierte como en total no hay diferencia en el período de latencia con respecto a los vivos, si bien en todos los grupos por separado era menor entre los muertos que entre los vivos (con una amplia diferencia en el grupo 31-33 semanas), a pesar de no haber diferencias importantes en cuanto a la edad gestacional el parto.

Hay también que destacar como los muertos posparto tienen un peso al nacer sensiblemente inferior a los vivos con una significación estadística mayor de la que se observa al comparar la edad gestacional del parto, lo cual indicaría una tendencia al bajo peso al nacer entre los muertos posparto (ver sobre todo el grupo < 28 semanas y el total).

Cuadro 91. Período de latencia según la edad gestacional del momento de la rotura prematura de membranas (I)

SEMANAS	MUERTOS POSPARTO		VIVOS
34 - 36	13 ± 20.4	n.s.	20 ± 35.4
(N=313)	(N=4)		(N=309)
E.G.PARTO (días):	249.2 ± 5.3	n.s.	251.4 ± 5.2
PESO R.N.:	2207.5 ± 581.9	n.s.	2597.4 ± 379.8
31 - 33	12.1 ± 18.8	p<0.00005	112.5 ± 184.3
(N=77)	(N=7)		(N=70)
E.G.PARTO (días):	230 ± 5.5	n.s.	234.3 ± 9.2
PESO R.N.:	1852 ± 439.1	n.s.	2139.3 ± 383.5
28 - 30	38.5 ± 40.1	p<0.1	188.3 ± 422.1
(N=40)	(N=6)		(N=34)
E.G.PARTO (días):	208.5 ± 4.7	p<0.05	214.5 ± 12.4
PESO R.N.:	1321.6 ± 203	p<0.05	1627.3 ± 475.9
< 28	246.1 ± 448.7	n.s.	710.8 ± 981.7
(N=23)	(N=7)		(N=16)
E.G.PARTO (días):	184.7 ± 16.1	p<0.05	210.5 ± 24.6
PESO R.N.:	837.1 ± 294.9	p<0.005	1510 ± 648.9
TOTAL	87.1 ± 252.9	n.s.	74.2 ± 269.2
	(N=24)		(N=454)
E.G.RPM (días):	211.4 ± 28.2	p<0.0001	239.5 ± 19.8
E.G.PARTO (días):	214.7 ± 25.5	p<0.00005	242.6 ± 17.2
PESO R.N.:	1482.9 ± 626.7	p<0.000001	2353.4 ± 572

Por lo que se refiere a los muertos posparto por infección (cuadro 92), podemos observar en todos los grupos una clara tendencia a un período de latencia más corto, que si bien no es estadísticamente significativo, muy probablemente por el pequeño número de casos, si lo es cuando se estudia el total de los casos. Hay además que valorar que en el total de muertos por infección la edad gestacional de la rotura prematura de membranas y del parto eran menores (aunque sin diferencia significativa) y en teoría les correspondería un período de latencia mayor.

También aquí se observa una tendencia al bajo peso entre los muertos por infección, sobre todo en el grupo 34-36 semanas y en el total de casos, en los que se ve una diferencia mayor de la que podría esperarse para la poca que existe entre las edades gestacionales al nacer (597 grs. para 10 días menos de edad gestacional al parto en el total de casos; y 752 grs. para la misma edad gestacional en el grupo 34-36 semanas).

Para excluir la posibilidad de que la diferencia en el período de latencia fuese debida a que al no haber muertos por infección cuando la RPM se produce antes de la 28 semana (y por lo tanto la media del período de latencia pudiera ser menor al comparar con el resto de la población que si incluye a gestaciones menores de 28 semanas), hemos hecho comparación de las medias excluyendo las gestaciones menores de 28 semanas del grupo "resto"; y vemos como sigue habiendo un período de latencia significativamente menor en los muertos por infección.

De la observación de lo ocurrido con los muertos posparto por enfermedad de membrana hialina (cuadro 93), se ve que si bien no parece haber diferencias importantes de período de latencia si se ve una tendencia a que este último es más corto entre los muertos por EMH, y que como se deduce de comparar el total de casos, ocurre en los nacidos mucho más prematuramente que el resto y quizás con más bajo peso.

Al igual que hicimos con los muertos por infección, hemos hecho también la comparación excluyendo del análisis las gestaciones de 34-36 semanas de los que no han muerto por EMH (ya que no hay ningún muerto por EMH entre la 34-36 semana), y entonces si vemos un período de latencia significativamente menor en los muertos por EMH (55.1 h. frente a 220.7 h., $p < 0.005$).

Cuadro 92. Período de latencia según la edad gestacional del momento de la rotura prematura de membranas (II)

SEMANAS	MUERTOS POR INFECCIÓN		RESTO
34 - 36	24 ± 27.5	n.s.	19.9 ± 35.9
	(N=2)		(N=311)
E.G.PARTO (días):	251 ± 5.6	n.s.	251.4 ± 5.2
PESO R.N.:	1845 ± 657.6	p<0.01	2597.2 ± 378.8
31 - 33	22.3 ± 27.7	n.s.	105.6 ± 179.9
	(N=3)		(N=75)
E.G.PARTO (días):	235.6 ± 0.5	n.s.	233.6 ± 9.3
PESO R.N.:	2040 ± 413.2	n.s.	2097.8 ± 411.8
28 - 30	17 ± 15.5	n.s.	173.7 ± 401.1
	(N=2)		(N=38)
E.G.PARTO (días):	210 ± 1.4	n.s.	213.8 ± 12.1
PESO R.N.:	1275 ± 106.6	n.s.	1597.6 ± 463.4
< 28	-		569.4 ± 871.7
			(N=23)
E.G.PARTO (días):			202.6 ± 25.1
PESO R.N.:			1305.2 ± 641.1
TOTAL	21.2 ± 20.8	p<0.001	75.6 ± 269.8
	(N=7)		(N=447)
E.G.RPM (días):	232.1 ± 16.8	n.s.	239.7 ± 19.7
E.G.PARTO (días):	232.7 ± 17.1	n.s.	242.7 ± 17.2
PESO R.N.:	1765.7 ± 500.8	p<0.05	2362.6 ± 568.7
≥ 28	21.2 ± 20.8	p<0.05	48.9 ± 152.5
	(N=7)		(N=424)
E.G.RPM	232.1 ± 16.8	n.s.	242.7 ± 14.9
E.G.PARTO	232.7 ± 17.1	n.s.	244.9 ± 13.7
PESO R.N.	1765.7 ± 500.8	p<0.05	2420 ± 505.6

Cuadro 93. Período de latencia según la edad gestacional del momento de la rotura prematura de membranas (III)

SEMANAS	MUERTOS POR E.M.H.		RESTO
34 - 36	-		19.9 ± 35.8
			(N=313)
E.G.PARTO (días):			251.4 ± 5.2
PESO R.N.:			2592.4 ± 384.1
31 - 33	7		103.7 ± 178
	(N=1)		(N=77)
E.G.PARTO (días):	228		233.9 ± 9.1
PESO R.N.:	1900		2102 ± 412.7
28 - 30	83.7 ± 39.2	n.s.	170.2 ± 402.2
	(N=2)		(N=38)
E.G.PARTO (días):	209 ± 8.4	n.s.	213.8 ± 12.1
PESO R.N.:	1190 ± 268.7	n.s.	1602.1 ± 458
< 28	46		593.2 ± 884.5
	(N=1)		(N=22)
E.G.PARTO (días):	183		203.5 ± 25.3
PESO R.N.:	1000		1319 ± 652.7
TOTAL	55.1 ± 43.1	n.s.	75 ± 268.9
	(N=4)		(N=450)
E.G.RPM (días):	204.7 ± 19.1	p<0.05	239.9 ± 19.4
E.G.PARTO (días):	207.2 ± 19.1	p<0.05	242.9 ± 16.9
PESO R.N.:	1320 ± 426.1	p<0.01	2362.6 ± 565.1
≤ 33	55.1 ± 43.1	p<0.005	200.7 ± 461.5
	(N=4)		(N=137)
E.G.RPM:	204.7 ± 19.1	n.s.	215.7 ± 18.4
E.G.PARTO:	207.2 ± 19.1	n.s.	223.4 ± 8.3
PESO R.N.:	1320 ± 426.1	p<0.1	1837.6 ± 562.6

B. PERÍODO DE LATENCIA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL DEL PARTO

Al igual que en el apartado anterior, los períodos de latencia que se manejan incluyen partos que no se iniciaron de manera espontánea, pero no hay diferencias relativas a los mismos entre los grupos que se comparan.

No parece haber diferencias en el período de latencia entre el total de muertos posparto (cuadro 94) y los que permanecieron vivos, si bien en el grupo 34-36 semanas fue significativamente más corto entre los que murieron.

Entre los muertos por infección (cuadro 95) se confirma la tendencia observada en el apartado anterior, observándose un período de latencia menor entre los nacidos que murieron posparto por patología infecciosa, aunque debido al pequeño número de casos, las diferencias no son significativas.

La tendencia al bajo peso entre los muertos por esta patología se advierte sobre todo en el grupo 34-36 semanas con una diferencia de 743 grs. mientras la media de edad gestacional permanece similar entre los muertos y el resto.

No se aprecian diferencias significativas en el período de latencia entre los muertos por enfermedad de membrana hialina (cuadro 96) y el resto de nacidos vivos, aunque la tendencia a que sea menor se acentúa al excluir del "resto" de nacidos vivos las gestaciones entre 34-36 semanas.

Cuadro 94. Período de latencia según la edad gestacional en el momento del parto (I)

SEMANAS	MUERTOS POSPARTO		VIVOS
34 - 36	13 ± 20.4	p<0.01	68.8 ± 287.5
(N=334)	(N=4)		(N=331)
E.G.RPM (días):	248.7 ± 5.6	n.s	248.6 ± 10
PESO R.N.:	2207.5 ± 581.9	n.s.	2583.4 ± 386.7
31 - 33	166.5 ± 437.3	n.s.	89.3 ± 204.3
(N=72)	(N=8)		(N=64)
E.G.RPM (días):	222 ± 23.1	n.s	224.8 ± 10.7
PESO R.N.:	1790 ± 443.7	n.s.	2020.8 ± 359.8
28 - 30	38.5 ± 40.1	p<0.1	108.6 ± 195.8
(N=34)	(N=6)		(N=28)
E.G.RPM (días):	207.1 ± 4.4	p<0.1	202.1 ± 10.2
PESO R.N.:	1321.6 ± 203	n.s.	1426 ± 281.3
< 28	79.2 ± 86.1	n.s.	49.5 ± 42.6
(N=12)	(N=6)		(N=6)
E.G.RPM (días):	176.6 ± 10.2	p<0.05	189.5 ± 3.8
PESO R.N.:	751.6 ± 207.4	p<0.1	983.3 ± 153
TOTAL	87.1 ± 252.9	n.s.	74.2 ± 269.2
	(N=24)		(N=454)
E.G.RPM (días):	211.4 ± 28.2	p<0.0001	239.5 ± 19.8
E.G.PARTO (días):	214.7 ± 25.5	p<0.00005	242.6 ± 17.2
PESO R.N.:	1482.9 ± 626.7	p<0.000001	2353.4 ± 572

Cuadro 95. Período de latencia según la edad gestacional en el momento del parto (II)

SEMANAS	MUERTOS POR INFECCIÓN		RESTO
34 - 36	24 ± 27.5	n.s.	68.4 ± 286.7
	(N=2)		(N=333)
E.G.RPM (días):	250 ± 7	n.s.	248.5 ± 10
PESO R.N.:	1845 ± 657.6	p<0.01	2588 ± 381.3
31 - 33	22.3 ± 27.7	n.s.	100.2 ± 240.7
	(N=3)		(N=70)
E.G.PARTO (días):	235 ± 1.7	n.s.	224 ± 12.5
PESO R.N.:	2040 ± 413.2	n.s.	1979.5 ± 389.7
28 - 30	17 ± 15.5	n.s.	101.2 ± 184.4
	(N=2)		(N=32)
E.G.RPM (días):	210 ± 1.4	n.s.	202.9 ± 9.7
PESO R.N.:	1275 ± 106.6	n.s.	1415.9 ± 275.2
< 28	-		64.3 ± 66.6
			(N=12)
E.G.RPM (días):			183 ± 9.9
PESO R.N.:			867.5 ± 211.7
TOTAL	21.2 ± 20.8	p<0.001	75.6 ± 269.8
	(N=7)		(N=447)
E.G.RPM (días):	232.1 ± 16.8	n.s.	239.7 ± 19.7
E.G.PARTO (días):	232.7 ± 17.1	n.s.	242.7 ± 17.2
PESO R.N.:	1765.7 ± 500.8	p<0.05	2362.6 ± 568.7
≥ 28	21.2 ± 20.8	p<0.001	76 ± 273.3
	(N=7)		(N=435)
E.G.RPM:	232.1 ± 16.8	n.s.	241.2 ± 17.4
E.G.PARTO:	232.7 ± 17.1	n.s.	244.3 ± 14.5
PESO R.N.:	1765.7 ± 500.8	p<0.05	2403.8 ± 517.5

Cuadro 96. Período de latencia según la edad gestacional en el momento del parto (III)

SEMANAS	MUERTOS POR E.M.H.		RESTO
34 - 36	-		68.2 ± 285.8 (N=335)
			E.G.RPM (días): 248.5 ± 10 PESO R.N.: 2583.6 ± 386.1
31 - 33	7 (N=1)		98.2 ± 237.5 (N=72)
			E.G.RPM (días): 227 PESO R.N.: 1900
28 - 30	83.7 ± 39.2 (N=2)	n.s.	97.1 ± 185.4 (N=32)
			E.G.RPM (días): 205.5 ± 6.3 PESO R.N.: 1190 ± 268.7
		n.s.	n.s.
		n.s.	203.2 ± 9.7 1421.2 ± 267.8
< 28	46 (N=1)		66 ± 69.6 (N=11)
			E.G.RPM (días): 181 PESO R.N.: 1000
			183.2 ± 10.4 855.4 ± 217.7
TOTAL	55.1 ± 43.1 (N=4)	n.s.	75 ± 268.9 (N=450)
			E.G.RPM (días): 204.7 ± 19.1 E.G.PARTO (días): 207.2 ± 19.1 PESO R.N.: 1320 ± 426.1
		p<0.05	239.9 ± 19.4
		p<0.05	242.9 ± 16.9
		p<0.01	2362.6 ± 565.1
≤ 33	55.1 ± 43.1 (N=4)	n.s.	94.8 ± 212.1 (N=115)
			E.G.RPM: 204.7 ± 19.1 E.G.PARTO: 207.2 ± 19.1 PESO R.N.: 1320 ± 426.1
		n.s.	214.5 ± 18
		n.s.	218.7 ± 15.6
		n.s.	1718.9 ± 509.4

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA E.M.H. A LA MORTALIDAD

Ya hemos analizado en los apartados anteriores como influye el período de latencia en la mortalidad por infección y enfermedad de membrana hialina, viendo como en general, un corto período de latencia se relaciona con una mayor mortalidad por estas dos patologías.

Para completar esos datos, en la figura 67 se ofrecen los períodos de latencia de los muertos posparto por infección y EMH a partir de la edad gestacional en que se produce la RPM.

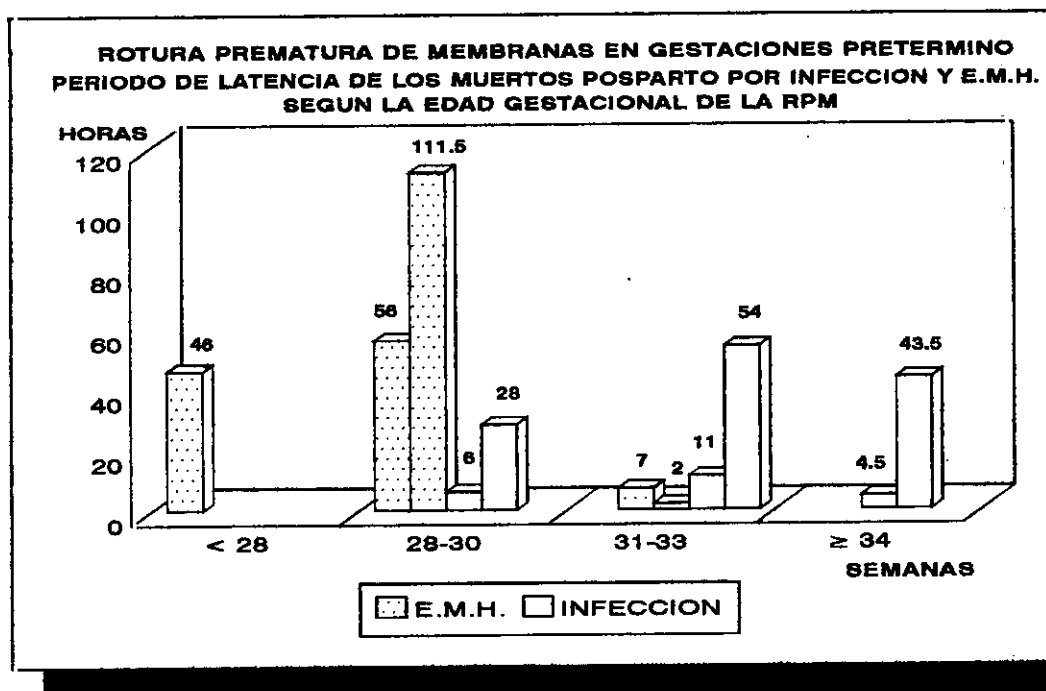


Figura 67. Período de latencia de los muertos posparto por infección y E.M.H. (I)

En la figura 68 se comparan esos períodos de latencia con la media de período de latencia de los recién nacidos que permanecieron vivos en cada grupo de edad gestacional. Como puede observarse, la muerte por infección y E.M.H. tiende a ocurrir en nacidos tras un período de latencia corto comparado con la media de su edad gestacional.

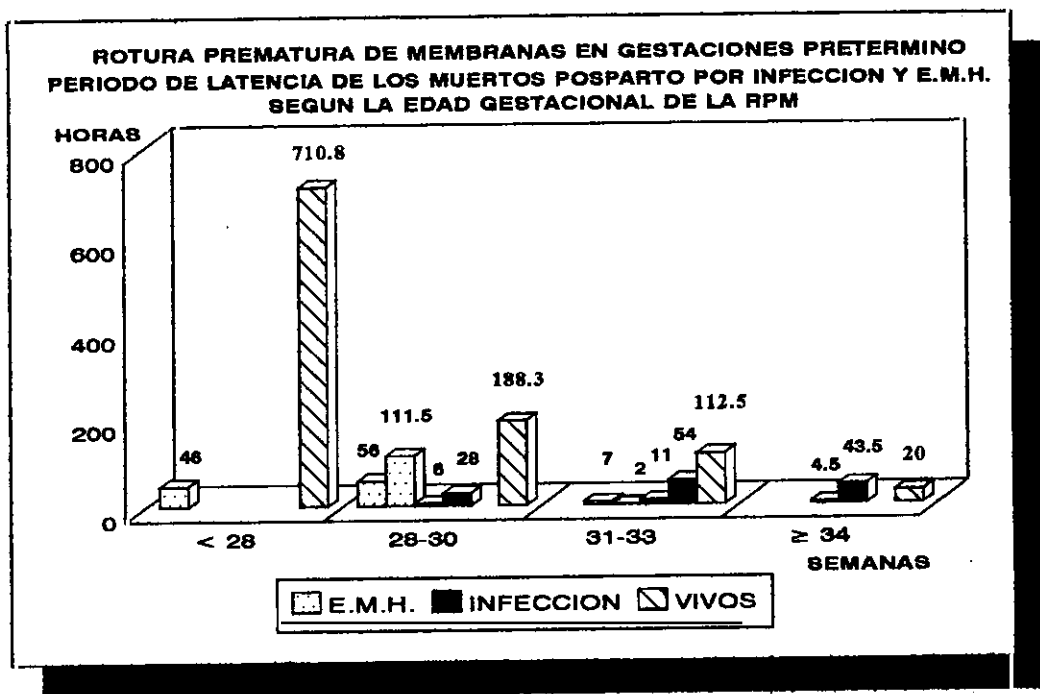


Figura 68. Período de latencia de los muertos posparto por infección y E.M.H. (II)

5.1.1.4.11. PRESENCIA DE CORIOAMNIONITIS

En el cuadro 97 se ofrecen los índices de mortalidad de los grupos de estudio y control. Se observan unos índices más altos en el grupo sin RPM, si bien hay que tener en cuenta, como se ve en el cuadro 98, que este grupo es más prematuro que el del grupo de estudio.

Cuadro 97. Mortalidad según la presencia de corioamnionitis.

	RPMP = 470			PREM = 428	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
SIN CORREGIR	8/40	(200)	p<0.001	11/15	(733.3)
CORREGIDA	8/40	(200)	p<0.001	10/14	(714.2)

Cuadro 98. Características de los grupos de estudio y control con presencia de corioamnionitis materna

	RPMP = 40			PREM = 15	
E.G. PARTO (días)	225.8 ± 26.7		p<0.05	206.1 ± 31	
PESO R.N. (g)	1863.5 ± 778.2		p<0.1	1448 ± 876.4	

Las causas de muerte en relación al parto se exponen en el cuadro 99.

Cuadro 99. Etiología de la mortalidad en presencia corioamnionitis

	RPMP		PREM	
TOTAL	8/40		11/15	
AP	6/8	75 %	9/11	81.8 %
	Maceración:	3	P.cordón:	3
	Infección:	2	Abruptio:	2
	P.cordón:	1	Maceración:	1
			HTA:	1
			Isoinm.Rh:	1
			Malf.congénita:	1
PP	2/8	25 %	2/9	18.2 %
	EMH:	1	EMH:	1
	Inmadurez:	1	HIC:	1

Los índices de la mortalidad neonatal se exponen en el cuadro 100. No se reseña la mortalidad corregida porque no hubo ningún malformado entre los muertos posparto de ambos grupos.

Aunque existió gran diferencia entre los dos, es poco significativa, probablemente debido al pequeño número de casos. Hay que señalar que no hubo ningún muerto posparto por infección en los dos grupos, y que mientras en los dos muertos del grupo de estudio la madre recibió antibióticos intravenosos durante el parto, en el grupo control solo ocurrió en el caso del neonato que murió por HIC, pues la madre ingreso prácticamente en el período expulsivo.

Cuadro 100. Mortalidad neonatal según la presencia de corioamnionitis.

RPMP = 454			PREM = 390	
+/N	o/oo		+/N	o/oo
2/34	(58.8)	p<0.1	2/6	(333.3)

CONTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN Y LA EMH EN LA MORTALIDAD

A. En la mortalidad nacional tardía corregida

EL cuadro 101 ofrece la mortalidad por mil sobre el total de casos y el tanto por cien de muertos sobre el total de muertos de cada grupo. Vemos como no hay mortalidad por infección en el grupo control, siendo la EMH un 10 % del total de su mortalidad. En cambio, en el grupo de estudio, la infección supone un 25 % de la mortalidad y la EMH un 12.5 % .

Cuadro 101. Mortalidad total por infección y EMH cuando hay corioamnionitis materna

	INFECCIÓN		E.M.H.	
	RPMP	PREM	RPMP	PREM
o/oo total	2/40 (50)	0/14 (0)	1/40 (25)	1/14 (71.4)
o/o muertos	2/8 (25)	0/10 (0)	1/8 (12.5)	1/10 (10)

B. En la mortalidad neonatal corregida

Se refleja en el cuadro 102. No hay ningún muerto posparto por infección en los dos grupos. En cambio, la EMH es la causa de la mitad de los muertos posparto de cada grupo.

Cuadro 102. Mortalidad neonatal por infección y EMH cuando hay corioamnionitis materna

	INFECCIÓN				E.M.H.			
	RPMP		PREM		RPMP		PREM	
o/oo total	0/34	(50)	0/6	(0)	1/34	(25)	1/6	(71.4)
o/o muertos	0/2	(0)	0/2	(0)	1/2	(50)	1/2	(50)

C. En las gestaciones pretérmino con RPM

Hay que destacar como más significativo la ausencia de muertos posparto por infección en el grupo de estudio, sabiendo que se administró antibióticos intravenosos a la madre durante el parto.

MORTALIDAD EN EL GRUPO DE ESTUDIO SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE CORIOAMNIONITIS MATERNA

En el cuadro 103 se ofrece la etiología de la mortalidad de los dos subgrupos del grupo de estudio: aquellos cuyas madres padecieron corioamnionitis, y aquellos cuyas madres no la padecieron.

Cuadro 103. Etiología de la mortalidad según la presencia o no de corioamnionitis

RPMP-SI CA		RPMP-NO CA	
TOTAL	8/40		32/430
AP	6/8	75 %	10/32
			31.2 %
	Maceración:	3	Infección: 3
	Infección:	2	Abruptio: 2
	P.cordón:	1	Maceración: 2
			P.cordón: 2
			Malf.congénita:1
PP	2/8	25 %	22/32
			68.8 %
	EMH:	1	Infección: 7
	Inmadurez:	1	Inmadurez: 5
			Malf.congénita:4
			EMH: 3
			HIC: 1
			P.cordón: 1
			Isoinm.Rh: 1

En el cuadro 104 se ofrecen los índices de la mortalidad total y neonatal. Se puede ver como si bien la primera es mayor en favor del grupo con corioamnionitis, en la segunda no hay diferencias entre los dos grupos, lo cual se explica cuando vemos como en el grupo con corioamnionitis el 75 % de toda la mortalidad es anteparto, frente al 33.3 % únicamente de las gestaciones sin corioamnionitis (cuadro 105).

Cuadro 104. Mortalidad corregida según la presencia o no de corioamnionitis.

	SI CA = 40			NO CA = 425	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
MORT. TOTAL	8/40	(200)	p<0.005	27/425	(63.5)
MORT. NEONATAL	2/34	(58.8)	n.s.	18/416	(43.2)

Cuadro 105. Porcentaje de mortalidad en relación al parto

	SI CA	NO CA
Mortalidad AP	6/8 (75 %)	9/27 (33.3 %)
Mortalidad PP	2/8 (25 %)	18/27 (66.7 %)

Por otro lado, también hay que señalar que el grupo con corioamnionitis es más prematuro que el que no la tuvo como podemos ver en el cuadro 106.

Cuadro 106. Edad gestacional y peso al nacer según la presencia o no de corioamnionitis

	SI CA		NO CA
E.G. PARTO (días)	225.8 ± 26.7	p<0.0005	242 ± 19
PESO AL NACER (g)	1863.5 ± 778.2	p<0.0005	2341 ± 602.7

A. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad total corregida

No se han apreciado diferencias reseñables en cuanto a la infección entre los dos grupos. En cambio se observa una mayor mortalidad por EMH entre el grupo con corioamnionitis, probablemente debido a su mayor prematuridad (cuadro 107).

Cuadro 107. Participación de la infección y la EMH según haya o no corioamnionitis materna

	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	o/oo total casos		o/o total muertos	
SI CA	2/40 (50)	1/40 (25)	2/8 (25)	1/8 (12.5)
NO CA	10/425 (23.5)	3/425 (7.1)	10/27 (37)	3/27(11.1)

B. Participación de la infección y la EMH en la mortalidad neonatal corregida

En cuanto a la infección, es de destacar que no existen muertos posparto por infección en el grupo con corioamnionitis, y que representa una parte importante en el grupo en el que no la hubo (38.9 %). Con respecto a la EMH, sigue siendo más frecuente en el grupo cuyas madres padecieron corioamnionitis (29.4 % frente a 7.2 %), y es hasta un 50 % de su total de muertos (cuadro 108).

Cuadro 108. Participación de la infección y la EMH según haya o no corioamnionitis materna

	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	o/o total casos		o/o total muertos	
SI CA	0/34 (0)	1/34 (29.4)	0/2 (0)	1/2 (50)
NO CA	7/416 (16.8)	3/416 (7.2)	7/18 (38.9)	3/18(16.7)

5.1.1.4.12. ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS INTRAPARTO

En este apartado solo trataremos el grupo de estudio pues en el grupo control se administraron antibióticos intraparto en solo 7 ocasiones y cinco de ellas eran inducciones por feto muerto anteparto en las que hubo una temperatura materna igual o mayor a 38 grados, y los dos casos restantes no pueden configurar un buen grupo para la comparación.

Cifrándonos ya al grupo de gestantes con RPMP, excluirémos los casos de fetos muertos anteparto para no distorsionar los resultados finales.

Los índices de mortalidad se ofrecen en el cuadro 109:

Cuadro 109. Mortalidad según la administración de antibióticos intraparto en los embarazos pretérmino con rotura prematura de membranas

	SI			NO	
	+/N	o/oo		+/N	o/oo
MORT. NEONATAL TOTAL	2/36	(55.6)	n.s.	21/418	(50.2)
MORT. NEONATAL CORREGIDA	2/36	(55.6)	n.s.	18/415	(43.4)

Las causas de la muerte se exponen en el cuadro 110:

Cuadro 110. Mortalidad neonatal según la administración de antibióticos intraparto

RPMP			
	SI		NO
TOTAL	2/36		21/418
	EMH: 1		Infección: 7
	Inmadurez: 1		Inmadurez: 5
			EMH: 3
			Malf. congénita: 3
			P. cordón: 1
			Isoim. Rh: 1
			HIC: 1

Un dato a tener en cuenta es que los dos grupos no son homogéneos en cuanto a edad gestacional y peso al nacer:

	SI ANTIBIÓTICOS		NO ANTIBIÓTICOS
EDAD GEST. (días)	232.2 ± 22	p<0.01	243.5 ± 16.4
PESO (gramos)	2081.9 ± 665.3	p<0.05	2376.8 ± 558

En cuanto al papel de la infección como causa de muerte no hay diferencias significativas, si bien, en el grupo a que se

administraron antibióticos intraparto no hubo ningún muerto por patología infecciosa (cuadro 111).

Cuadro 111. Mortalidad por infección según la administración de antibióticos intraparto

SI	n.s.	NO
0/36 (0%)	n.s.	7/418 (16.7%)

Este cuadro anterior tiene más valor si tenemos en cuenta los casos de fiebre importante intraparto ($\geq 37.8^\circ$) que hubo en cada grupo, que forzaron la indicación de la administración de antibióticos (cuadro 112):

Cuadro 112. Frecuencia de fiebre intraparto ($\geq 37.8^\circ$) en relación a la administración de antibióticos intraparto.

ANTIB: SI	p < 5 x 10 ⁻²⁸	ANTIB: NO
27/36 (75 %)	p < 5 x 10 ⁻²⁸	7/418 (1.6 %)

En este momento también interesa destacar que en ninguno de esos 7 casos con temperatura $\geq 37.8^\circ$ en los que no se dieron antibióticos intraparto, hubo niños muertos por infección, si bien, dos de ellos tuvieron un cuadro de sepsis neonatal. Y por

otro lado, de los 7 muertos por infección en el grupo sin administración de antibióticos solo en uno de ellos se registró una temperatura mayor o igual a 37.8°, en dos 37.7° y el resto sin fiebre o por debajo de 37.5°.

En cuanto a la mortalidad por E.M.H., no hay diferencias significativas (cuadro 113), si bien es algo mayor en el grupo al que se administraron antibióticos, probablemente debido a la mayor prematuridad de este grupo:

Cuadro 113. Mortalidad por E.M.H. según la administración de antibióticos intraparto

SI	n.s.	NO
1/36 (27.7%)	n.s.	3/414 (7.2%)

5.1.2. ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD PERINATAL

5.1.2.1. MORBILIDAD PRECOZ

Se valorará en este apartado la incidencia de acidosis en la arteria umbilical, los índices de puntuaciones bajas en el Test de Apgar, la frecuencia de reanimaciones profundas que requirieron intubación y el número de ingresos en el Servicio de Neonatología con la estancia media de cada grupo.

Cuadro 114. Morbilidad inmediata y precoz de los grupos estudiados

	RPMP (N=470)		PREM (N=428)	RPMAT*(N=413)
pH A.U. < 7.2	38 (8.1)	p<0.005	63 (14.7)	22 (5.3)
Apgar 1' < 7	98 (20.8)	p<0.1	110 (25.7)	1 (5.1)
Apgar 5' < 7	30 (6.3)	p<0.01	49 (11.4)	1 (0.2)
Rean. profun.	38 (8.1)		48 (11.2)	2 (0.5)
Ingresos Neo.	207 (44)		184 (43)	11 (2.6)
Estancia media (días) ²	23.7	p<0.1	28.8	8.6

*: Las comparaciones de todas las variables de los demás grupos con este son estadísticamente significativas con $p < 0.00001$ como mínimo

Como se puede ver en el cuadro 114, la mayor morbilidad corresponde al grupo de gestaciones pretérmino con rotura precoz

o tempestiva de las membranas amnióticas, destacando la mayor frecuencia de acidosis en arteria umbilical y de puntuaciones bajas en el Test de Apgar a los cinco minutos de vida. El grupo con menor morbilidad, como era de esperar, es el de las gestaciones a término con rotura prematura de membranas amnióticas.

Ya dentro de nuestro grupo de estudio se valorará esta misma morbilidad según diversos factores.

SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL DEL PARTO

Como se puede ver en el cuadro 115 hay unos mayores índices de morbilidad cuanto menor es la edad gestacional.

Cuadro 115. Morbilidad inmediata y precoz según la edad gestacional del parto

	pH AU<7.2		Apgar 1'<7		Apgar 5'<7		Rean.prof.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 28 s. (N=12)	0	(0)	12	(100)	11	(91.6)	3	(25)
				p<0.005		p<0.00001		
28-30 s. (N=34)	8	(23.5)	19	(55.8)	6	(17.6)	18	(52.9)
		p<0.1		p<0.05				p<0.00005
31-33 s. (N=73)	6	(8.2)	23	(31.5)	7	(9.5)	9	(12.3)
				p<0.0005		p<0.005		p<0.001
≥ 34 s. (N=335)	24	(7.1)	44	(13.1)	6	(1.7)	8	(2.3)

SEGÚN EL PERÍODO DE LATENCIA

Como el período de latencia se relaciona estrechamente con la edad gestacional, hemos hecho las comparaciones separando dos períodos de latencia para cada grupo de edad gestacional, correspondiendo el corte al percentil 50 del período de latencia dentro de cada grupo.

Como se puede ver en el cuadro 116, no se han encontrado diferencias en los índices estudiados que dependan de distintos períodos de latencia.

Cuadro 116. Morbilidad inmediata y precoz según el período de latencia

	pH AU<7.2		Apgar 1'<7		Apgar 5'<7		Rean.prof.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 28 s.								
< 96 h.	0	(0)	4	(50)	4	(50)	2	(25)
≥ 96 h.	0	(0)	1	(100)	1	(100)	1	(100)
28-30 s.								
< 56 h.	6	(37.5)	12	(75)	3	(18.7)	10	(62.5)
≥ 56 h.	2	(12.5)	7	(43.7)	3	(18.7)	8	(50)
31-33 s.								
< 22 h.	3	(7.9)	8	(21)	4	(10.5)	3	(7.9)
≥ 22 h.	3	(8.1)	15	(40.5)	3	(8.1)	6	(16.2)
≥ 34 s.								
< 12 h.	9	(5.6)	16	(10)	4	(2.5)	2	(1.2)
≥ 12 h.	15	(8.5)	28	(16)	2	(1.1)	6	(3.4)

(No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún caso)

SEGÚN LA PRESENCIA DE DISTINTAS PATOLOGÍAS

Según se ve en el cuadro 117, la presencia de patología infecciosa tanto materna (corioamnionitis) como neonatal, fueron factores de empeoramiento de la morbilidad a corto plazo. Entre los neonatos con EMH, solamente la tasa de puntuaciones bajas del test de Apgar al minuto de vida y de reanimaciones profundas es mayor entre los que tuvieron esa patología y los que no la padecieron.

Cuadro 117. Morbilidad inmediata y precoz según la presencia de distintas patologías

	pH AU<7.2		Apgar 1'<7		Apgar 5'<7		Rean.prof.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
INFECCIÓN (N=51)	10	(19.6)	22	(43.1)	7	(13.7)	13	(25.5)
	p<0.001 (OR=3.2)		p<0.00001 (OR=3.8)		p<0.001 (OR=4.4)		p<0.0001 (OR=5.1)	
NO INFECC. (N=403)	28	(6.9)	66	(16.3)	14	(3.4)	25	(6.2)
E.M.H. (N=21)	2	(9.5)	10	(47.6)	1	(4.7)	10	(47.6)
			p<0.005				p<10 ⁻⁶	
NO E.M.H. (N=433)	36	(8.3)	79	(18.2)	20	(4.6)	28	(6.4)
CORIOAMN. (N=34)	8	(23.5)	20	(58.8)	2	(5.8)	10	(29.4)
	p<0.005		p<5x10 ⁻⁹				p<5x10 ⁻⁶	
NO CORIO. (N=420)	30	(7.1)	69	(16.4)	19	(4.5)	28	(6.7)

Al comparar los índices de las dos patologías neonatales más frecuentes (infección y EMH), no vimos diferencias significativas entre ellas, señalando no obstante, el mayor índice de acidosis entre los infectados, y de reanimaciones profundas entre los que padecieron EMH (fig.69)

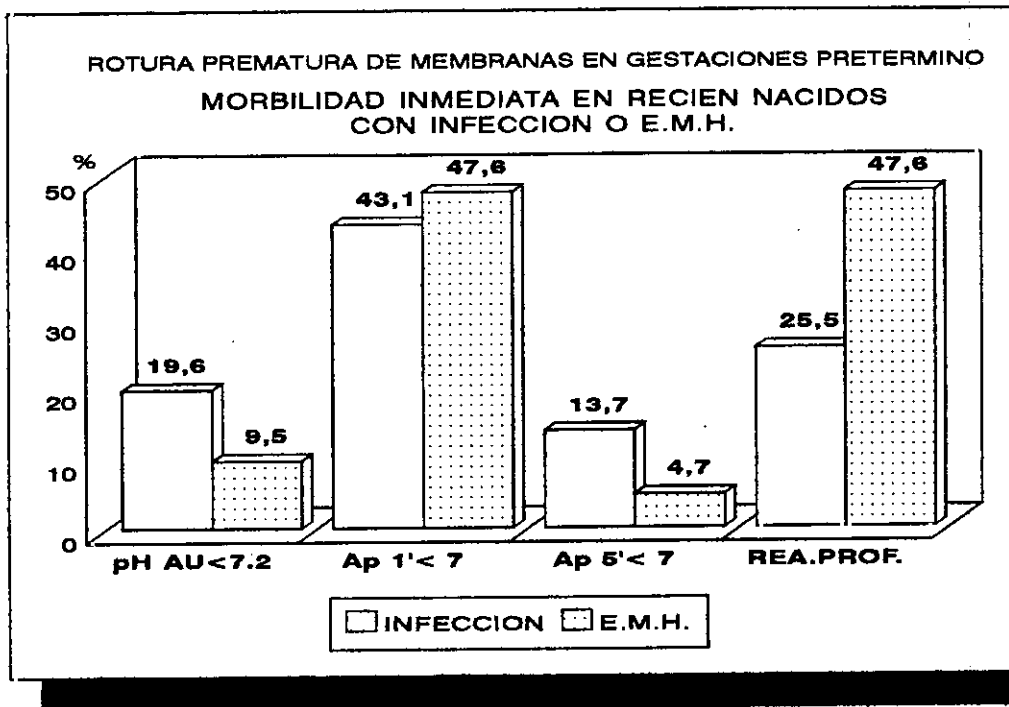


Figura 69. Morbilidad inmediata de los recién nacidos que padecieron infección y E.M.H.

DIAGNÓSTICOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA

En el cuadro 118 se representan las patologías de los nacidos vivos de los tres grupos. Excluyendo al grupo con rotura

prematura de membranas a término, con el cual es lógico esperar que existan diferencias importantes, vemos como en global solo existe alguna diferencia en el síndrome de distress respiratorio (en el total de casos y la forma más severa: la enfermedad de membrana hialina) que es más frecuente en los prematuros sin rotura prematura de membranas; y en las deformidades posturales leves (pie talo, pie varo, displasia de caderas), más frecuentes en el grupo de estudio. Es de señalar que no se han visto diferencias en la patología infecciosa; y que hay mayor incidencia de hemorragia intracraneal en el grupo sin RPM (casi el doble) aunque sin una diferencia significativa.

Cuadro 118. Morbilidad total

	RPMP (N=454)			PREM (N=390)			RPMAT (N=413)	
	N	%		N	%		N	%
INFECCIÓN	51	(11.2)		38	(9.7)	¶	5	(1.2)
E.M.H.	21	(4.6)	p<0.1	29	(7.4)	¶	0	(0)
S.D.R. II	42	(9.2)		43	(11)	¶	0	(0)
TOTAL S.D.R.	62	(13.6)	p<0.1	72	(18.4)	¶	0	(0)
S.F.A.	24	(5.2)		31	(7.9)	¶	5	(1.2)
H.I.C.	11	(2.4)		16	(4.1)	¶	1	(0.2)
E.H.I.	1	(0.2)		2	(0.5)		2	(0.4)
DEF.POSTUR.	26	(5)	p<0.1	10	(2.5)		5	(1.2)
NORMAL	213	(46.9)		165	(42.3)	¶	299	(72.3)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: ¶: $p < 10^{-4}$; Sin especificar: No significativo

5.1.2.2. FACTORES INFLUYENTES EN LA MORBILIDAD PERINATAL

5.1.2.2.1. MORBILIDAD SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL DEL PARTO

Tanto en el estudio de este como de los demás factores, analizaremos solo a los dos grupos de nacidos pretérmino, y a las patologías más importantes.

En el cuadro 119 ofrece la morbilidad agrupando la edad gestacional en los mismos grupos que ya hicimos al ver la mortalidad.

Cuadro 119. Morbilidad según la edad gestacional del parto

SEMANAS	RPMP			PREM	
	N	%		N	%
< 28	(N=12)			(N=20)	
INFECCIÓN	2	(16.7)	n.s.	6	(30)
E.M.H	1	(8.3)	n.s.	4	(20)
SDR Total	4	(33.3)	n.s.	6	(30)
S.F.A	1	(8.3)	n.s.	2	(10)
H.I.C	3	(25)	n.s.	5	(25)
NORMAL	0	(0)	n.s.	0	(0)

SEMANAS	RPMP			PREM	
28-30	(N=34)			(N=32)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	13	(38.2)	n.s.	7	(21.8)
E.M.H	9	(26.4)	n.s.	13	(40.6)
SDR Total	15	(44.1)	n.s.	21	(65.6)
S.F.A	6	(17.6)	n.s.	10	(31.2)
H.I.C	3	(8.8)	n.s.	8	(25)
NORMAL	1	(2.9)	n.s.	0	(0) (sigue)
31-33	(N=73)			(N=48)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	16	(21.9)	n.s.	7	(14.5)
E.M.H	8	(10.9)	n.s.	4	(8.3)
SDR Total	18	(24.6)	p<0.1	20	(41.6)
S.F.A	8	(10.9)	n.s.	4	(8.3)
H.I.C	3	(4.1)	n.s.	2	(4.1)
NORMAL	5	(6.8)	n.s.	7	(14.5)
34-36	(N=335)			(N=290)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	20	(5.9)	n.s.	18	(6.2)
E.M.H	3	(0.9)	p<0.1	8	(2.7)
SDR Total	25	(7.4)	n.s.	25	(8.6)
S.F.A	9	(2.6)	n.s.	11	(3.8)
H.I.C	2	(0.6)	n.s.	1	(0.3)
NORMAL	198	(59.1)	n.s.	158	(54.4)

No se observan diferencias importantes entre los dos grupos, aunque generalmente es mas frecuente la infecci3n y menos la patologfa respiratoria en nuestro grupo de estudio.

En el cuadro 120 se centra la atenci3n en la infecci3n y la EMH solo del grupo con RPMP, intentando buscar adem3s mediante el indice muertos/enfermos si la patologfa produce m3s mortalidad en determinado momento. Como se puede ver, existe una disminuci3n importante en la aparici3n de las dos, en gestaciones mayores o iguales de 34 semanas de amenorrea en el parto. Adem3s, constatamos como la EMH parece ser m3s grave a menor edad gestacional pues produce m3s muertes por enfermos; no asf la patologfa infecciosa que permanece con unos indices similares en todas las edades gestacionales (fig. 70)

Cuadro 120. Morbilidad y Mortalidad (expresada segun el cociente muertos/enfermos) por infecci3n y E.M.H. en R.P.M.P.

Semanas	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCI3N	E.M.H.	INFECCI3N	E.M.H.
	%	%	%	%
< 28	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/2 (0)	1/1 (100)
28-30	13/34 (38.2)	7/34 (20.5)	2/13 (15.3)	2/7 (28.5)
31-33	16/73 (21.9)	8/73 (10.9)	3/16 (18.7)	1/8 (12.5)
≥ 34	20/335 (5.9)	3/335 (0.9)	2/20 (10)	0/3 (0)

SIGNIFICACIONES ESTADfSTICAS: *: p<0.00005; ¶: p<0.0001; Sin especificar: no significativo

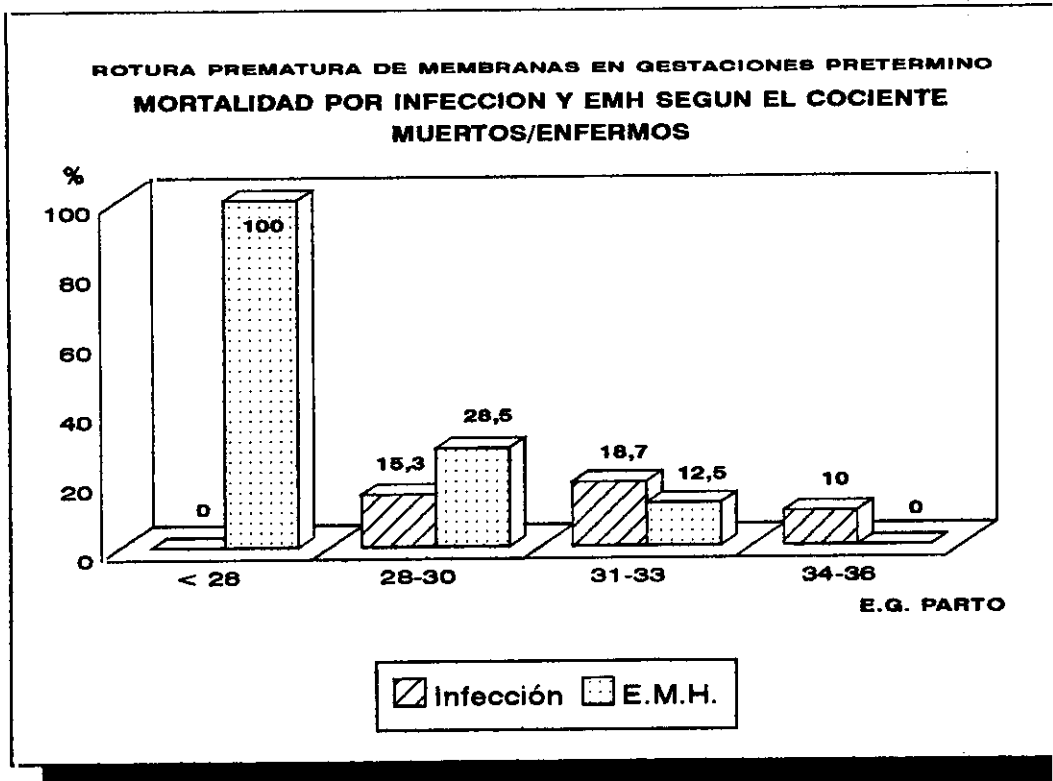


Figura 70. Mortalidad producida por infección y EMH sobre el número de enfermos según la edad gestacional del parto

5.1.2.2.2. MORBILIDAD SEGÚN EL PESO AL NACER

No se han apreciado diferencias importantes de morbilidad al comparar los dos grupos de prematuros según el peso al nacer (cuadro 121).

Cuadro 121. Morbilidad según el peso del recién nacido

PESO (g)	RPMP			PREM	
	(N=9)			(N=20)	
500-999	N	%		N	%
INFECCIÓN	0	(0)	n.s.	3	(15)
E.M.H	1	(11.1)	n.s.	7	(35)
SDR Total	3	(33.3)	n.s.	8	(40)
S.F.A	0	(0)	n.s.	7	(35)
H.I.C	3	(33.3)	n.s.	7	(35)
NORMAL	0	(0)	n.s.	0	(0)
1000-1499	(N=33)			(N=37)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	13	(39.3)	n.s.	13	(35.1)
E.M.H	7	(21.2)	n.s.	11	(29.7)
SDR Total	14	(42.4)	n.s.	19	(51.3)
S.F.A	7	(21.2)	n.s.	9	(24.3)
H.I.C	2	(6.1)	n.s.	5	(13.5)
NORMAL	1	(3)	n.s.	0	(0)

(sigue)

PESO (g)	RPMP			PREM	
	(N=64)			(N=45)	
1500-1999	N	%		N	%
INFECCIÓN	18	(28.1)	p=0.05	5	(11.1)
E.M.H	6	(9.3)	n.s.	2	(4.4)
SDR Total	15	(23.4)	n.s.	12	(26.6)
S.F.A	8	(12.5)	n.s.	5	(11.1)
H.I.C	4	(6.2)	n.s.	3	(6.6)
NORMAL	9	(14.1)	n.s.	4	(8.8)
2000-2499	(N=137)			(N=95)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	15	(10.9)	n.s.	8	(8.4)
E.M.H	5	(3.6)	n.s.	5	(5.2)
SDR Total	20	(14.5)	n.s.	20	(20.9)
S.F.A	6	(4.3)	n.s.	7	(7.3)
H.I.C	2	(1.4)	n.s.	0	(0)
NORMAL	48	(35)	n.s.	36	(37.8)
≥ 2500	(N=211)			(N=191)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	5	(2.3)	n.s.	9	(4.7)
E.M.H	2	(0.9)	n.s.	3	(1.5)
SDR Total	10	(4.7)	n.s.	12	(6.2)
S.F.A	3	(1.4)	n.s.	3	(1.5)
H.I.C	0	(0)	n.s.	1	(0.5)
NORMAL	155	(73.4)	n.s.	125	(65.4)

Ya en el grupo de estudio, se puede ver como la frecuencia de la patología infecciosa disminuye significativamente en nacidos con 2000 ó más gramos, siendo solo del 2.3 % en nacidos con 2500 ó mas (cuadro 121). Con la EMH se observa una reducción de frecuencia (aunque no estadísticamente significativa) en nacidos entre 1500 y 1999 gramos, siendo solo del 0.9 % en los que pesan al nacer 2500 gramos ó más. Por otro lado, observamos como no hay ningún muerto por infección cuando el recién nacido pesa más de 2500 gramos, ni por EMH cuando pesa más de 2000 gramos (fig. 71).

Cuadro 122. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según el peso al nacer.

Peso (g)	MORBILIDAD: Enfermos/N				Muertos / Enfermos			
	INFECCIÓN		E.M.H.		INFECCIÓN		E.M.H.	
		%		%		%		%
500-999	0/9	(0)	1/9	(11.1)	0/0	(0)	0/1	(0)
1000-1499	13/33	(39.3)	7/33	(21.2)	3/13	(23.1)	3/7	(42.8)
1500-1999	18/64	(28.1)	6/64	(9.3)	1/18	(5.5)	1/6	(16.6)
2000-2499	15/137	(10.9)	5/137	(3.6)	3/15	(20)	0/5	(0)
≥ 2500	5/211	(2.3)	2/211	(0.9)	0/5	(0)	0/2	(0)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: *: p<0.005; †: p<0.001; Sin especificar: no significativo

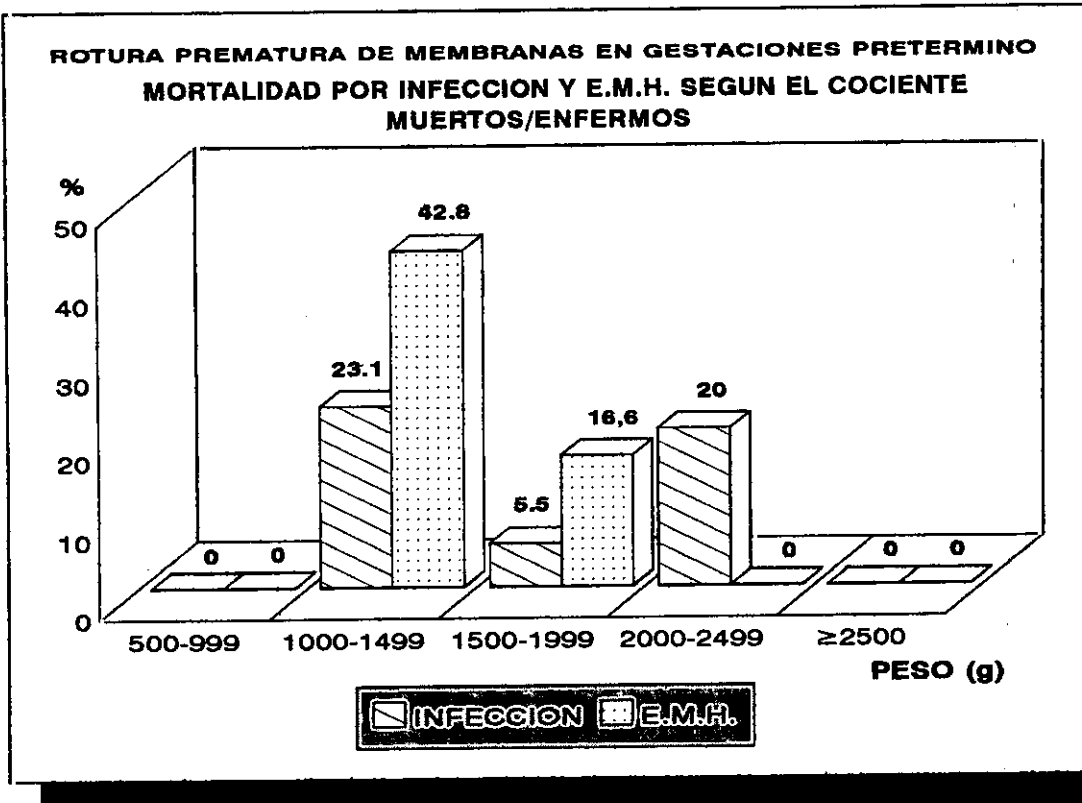


Figura 71. Mortalidad producida por la infección y la EMH sobre el número de enfermos según el peso al nacer.

En la figura 72 se representa la media, con la desviación estándar, del peso al nacer según la edad gestacional del parto, en un intento de relacionar los resultados obtenidos en este apartado y en el anterior. Como se puede ver, los nacidos de 34 ó más semanas de gestación están por encima de 2000 gramos de peso, y en ellos no hay muertos por EMH (ver cuadro 122, y cuadro 120 del apartado anterior) y la frecuencia de patología infecciosa es baja (5.9% [ver cuadro 120 del apartado anterior]).

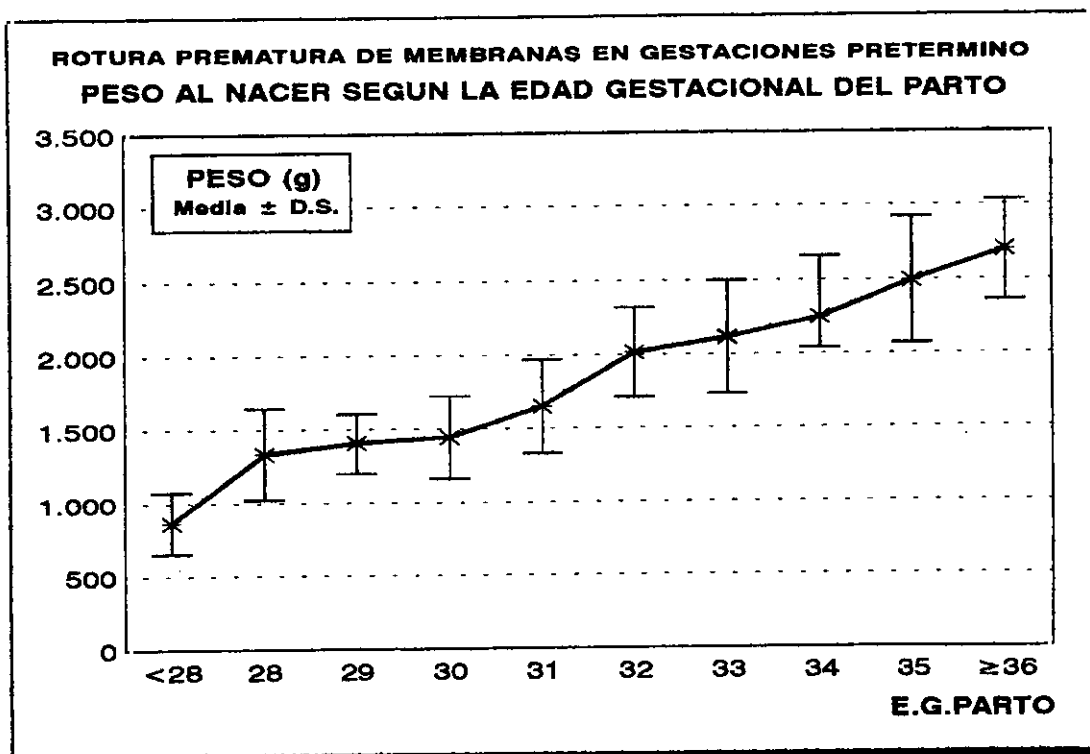


Figura 72. Peso medio al nacer según la edad gestacional del parto

Otro aspecto que se ha estudiado es la asociación de infección neonatal con nacidos de bajo peso, aspecto que ya se constató en la mortalidad. Para ello se ha elaborado un gráfico de percentiles de peso al nacer según la edad gestacional del parto, en recién nacidos sanos (solo se ha elaborado para gestaciones de 33 ó más semanas, pues por debajo de ellos hay pocos casos para elaborarlo), y se han ubicado en él, con un punto negro, los niños con patología infecciosa según su edad gestacional y peso al nacer (fig. 73).

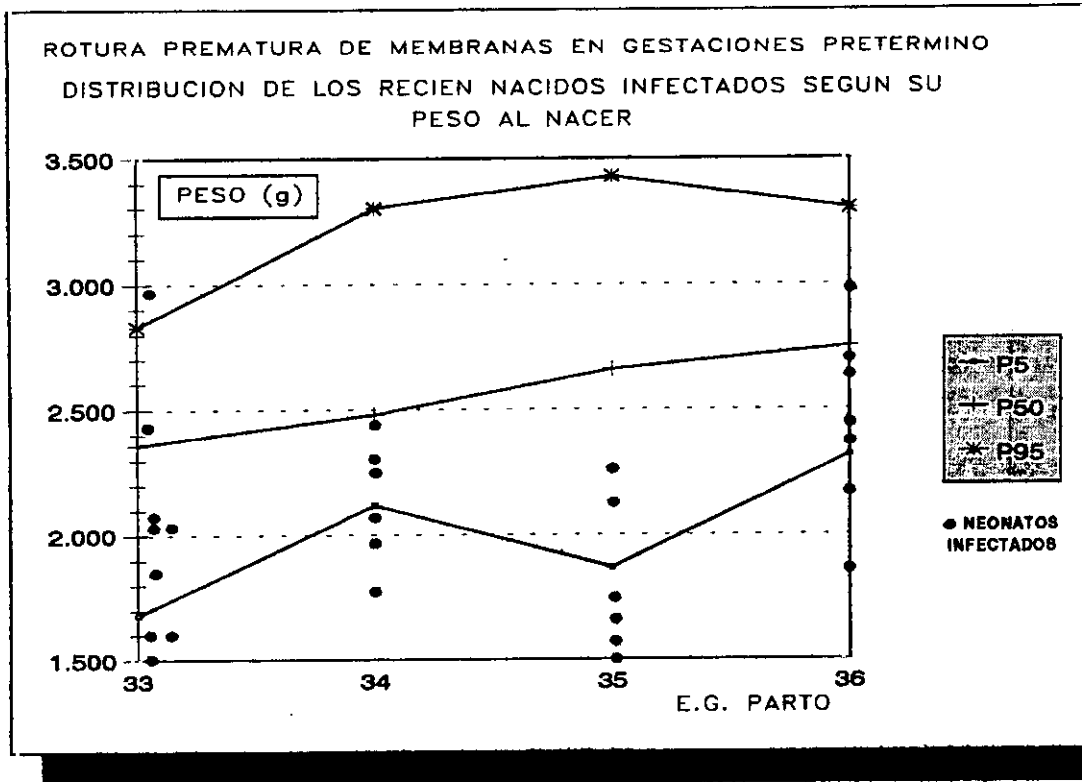


Figura 73. Distribución de los neonatos con patología infecciosa según la edad gestacional y peso al nacer

En el se pueden ver datos como los siguientes:

* TOTAL NEONATOS CON INFECCIÓN: 28

- Por debajo del P50: 25 (89.2 %)

- Por debajo del P5: 12 (42.8 %)

* Por debajo del P50 están:

- El 89.2 % de todos los INFECTADOS: (25/28)

- El 58.8 % de todos los NO INFECTADOS: (200/340)

p<0.005

* Por debajo del P5 están:

- El 42.8 % de todos los INFECTADOS: (12/28)
 - El 10 % de todos los NO INFECTADOS: (34/340)
- | p<0.00005

Luego parece estar claro, que aquellos nacidos con un peso bajo para su edad gestacional tiene un mayor riesgo para desarrollar una infección neonatal que aquellos con un peso adecuado.

5.1.2.1.3. MORBILIDAD SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL DE LA R.P.M.

En el cuadro 123 se expone la frecuencia de las diversas patologías, según grupos de edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas.

Cuadro 123. Morbilidad según la edad gestacional de la rotura prematura de membranas

	< 28 (N=23)		28-30 (N=40)		
	N	%	N	%	
INFECCIÓN	3	(13)	14	(35)	
E.M.H	3	(13)	8	(20)	
SDR Total	8	(34.8)	18	(45)	
S.F.A	3	(13)	7	(17.5)	
H.I.C	4	(17.4)	2	(5)	
NORMAL	2	(8.7)	3	(7.5)	
	31-33 (N=78)		34-36 (N=313)		
	N	%	N	%	
INFECCIÓN	16	(20.5)	18	(5.7)	$p < 0.00005$
E.M.H	7	(8.9)	3	(0.9)	$p < 0.001$
SDR Total	15	(19.2)	21	(6.7)	$p < 0.001$
S.F.A	6	(7.6)	8	(2.5)	$p < 0.05$
H.I.C	4	(5.1)	1	(0.3)	$p < 0.01$
NORMAL	19	(24.3)	188	(60)	$p < 10^{-7}$

Como es de esperar, hay una disminución de la patología a medida que avanza la edad gestacional. Es de señalar, por lo que podría representar para la actitud clínica, la importante reducción de morbilidad en el grupo de 34-36 semanas. En el cuadro 124, se ofrecen estos mismos datos referidos solo a la infección y la enfermedad de membrana hialina, y se demuestra como, además de la significativamente menor morbilidad en las gestaciones que rompieron prematuramente las membranas a la 34-36 semana, la mortalidad por EMH a esa edad es nula, pero si existe para la infección.

Cuadro 124. Morbilidad y Mortalidad (según el cociente muertos / enfermos) por infección y E.M.H. en gestaciones con RPM según la edad gestacional de la RPM

Semanas	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	%	%	%	%
< 28	3/23 (13)	3/23 (13)	0/3 (0)	1/3 (33.3)
28-30	14/40 (35)	8/40 (20)	2/14 (14.2)	2/8 (25)
31-33	16/78 (20.5)	7/78 (8.9)	3/16 (18.7)	1/7 (14.2)
34-36	18/313 (5.7)	3/313 (0.9)	2/18 (11.1)	0/3 (0)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: *: $p < 0.00005$; †: $p < 0.001$; Sin especificar: no significativo

En la figura 74 se pretende representar, además de la reducción de patología según avanza la edad gestacional, como el número de muertos por total de enfermos, se mantiene a un nivel más o menos similar a partir de la 28 semana en la patología infecciosa; y como disminuye en la EMH según avanza la edad gestacional, no existiendo ningún muerto entre los tres enfermos que hay en la 34-36 semana.

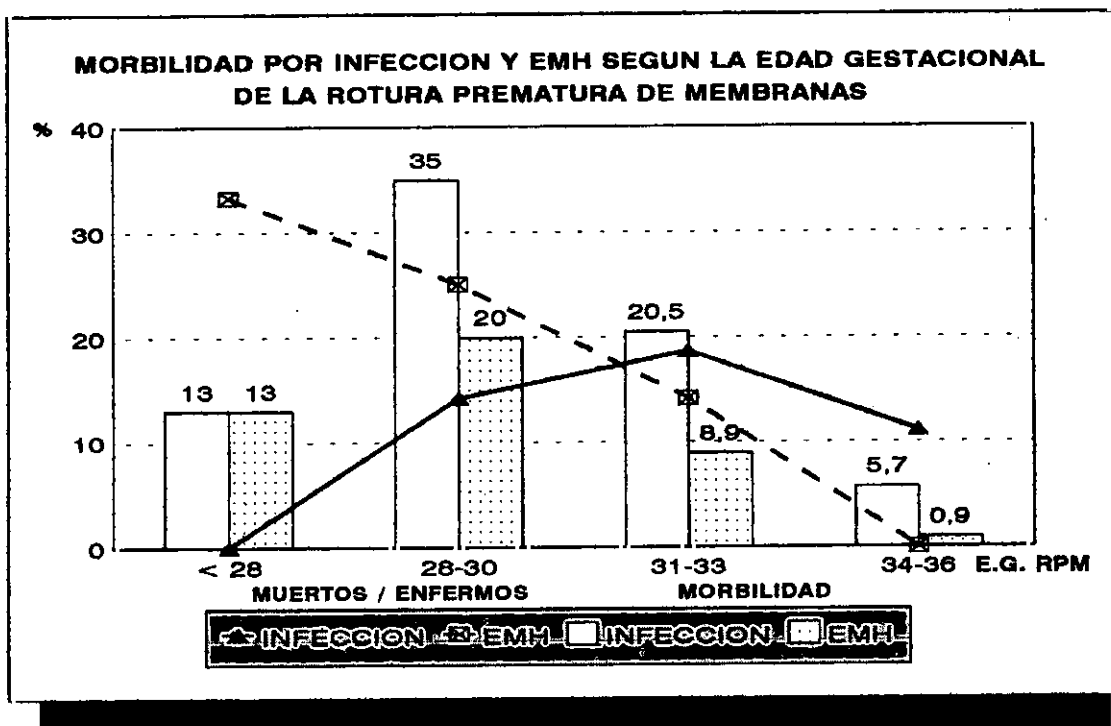


Figura 74. Morbilidad por infección y EMH según la edad gestacional de la rotura prematura de membranas

5.1.2.2.4. MORBILIDAD SEGÚN EL INICIO DEL PARTO

No se ha podido demostrar ninguna diferencia importante de morbilidad que dependa del tipo de inicio el parto. Como se ve en el cuadro 125, solo hubo alguna diferencia en la incidencia de EMH entre los partos espontáneos del grupo de estudio, que es menor que en el grupo control.

Si nos centramos en el grupo de estudio, como se ve en el cuadro 126, tampoco se aprecian diferencias de interés entre los distintos tipos de inicio de parto.

Cuadro 125. Morbilidad según el inicio del parto

INDUCCIÓN	RPMP			PREM	
	(N=57)			(N=16)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	5	(8.7)	n.s.	1	(6.2)
E.M.H	2	(3.5)	n.s.	1	(6.2)
SDR Total	5	(8.7)	n.s.	2	(12.5)
S.F.A	1	(1.7)	n.s.	0	(0)
H.I.C	0	(0)	n.s.	1	(6.2)
NORMAL	0	(29)	n.s.	6	(37.5)

(sigue)

PARTO ESPONTANEO	RPMP			PREM	
	(N=382)			(N=333)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	45	(11.7)	n.s.	30	(9)
E.M.H	18	(4.7)	p=0.05	26	(7.8)
SDR Total	55	(14.4)	n.s.	59	(17.7)
S.F.A	19	(4.9)	n.s.	23	(6.9)
H.I.C	10	(2.6)	n.s.	13	(3.9)
NORMAL	178	(46.5)	n.s.	148	(44.4)

CESÁREA ELECTIVA	(N=15)			(N=41)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	1	(6.6)	n.s.	7	(17.1)
E.M.H	1	(6.6)	n.s.	2	(4.8)
SDR Total	2	(13.3)	n.s.	8	(19.5)
S.F.A	4	(26.6)	n.s.	8	(19.5)
H.I.C	1	(6.6)	n.s.	2	(4.8)
NORMAL	6	(40)	n.s.	11	(26.8)

Por lo que se refiere al numero de muertos entre el total de enfermos, tampoco hay diferencias importantes, aunque resalte que halla un muerto entre los dos recién nacidos con EMH en el grupo de las inducciones, que es un nacido de 1000 gramos en la semana 30+5 de gestación.

Cuadro 126. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según el inicio del parto

	MORBILIDAD: Enfermos/N				Muertos / Enfermos			
	INFECCIÓN		E.M.H.		INFECCIÓN		E.M.H.	
	%	%	%	%	%	%	%	
INDUCCIÓN	5/57	(8.7)	2/57	(3.5)	1/5	(20)	1/2	(50)
P.ESPONT.	45/382	(11.7)	18/382	(4.7)	6/45	(13.3)	3/18	(16.6)
CES.ELEC.	1/15	(6.6)	1/15	(6.6)	0/1	(0)	0/1	(0)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.1.2.2.5. MORBILIDAD SEGÚN EL TIPO DE PARTO

En el cuadro 127 se reflejan las frecuencias de las distintas patologías dependiendo del tipo de parto en los dos grupos que estudiamos. Como hechos destacables, se puede señalar, que el distrés respiratorio es más frecuente en general en los prematuros sin rotura prematura de membranas, sobre todo en los partos que terminan con cesárea y especialmente en las cesáreas intraparto. La patología infecciosa, si bien parece más frecuente en el grupo de estudio, no se aprecian diferencias significativas estadísticamente en ninguno de los tipos de parto.

Como se puede observar en la figura 75, la diferencia en incidencia de enfermedad de membrana hialina entre los dos grupos es a expensas, sobre todo, de las cesáreas intraparto y los partos de nalgas por vía vaginal, aunque solo hay diferencias significativas con las primeras, debido al escaso número de casos de los segundos. Un hecho importante para comprender la alta incidencia de EMH en los nalgas vaginales es la menor edad gestacional media en el momento del parto de estos partos (30 ± 3 semanas), comparándolos con los restantes tipos de parto (como ya vimos al estudiar la mortalidad).

Cuadro 127. Morbilidad según el tipo de parto

	RPMP			PREM	
CESÁREA ELECTIVA	(N=15)			(N=41)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	1	(6.6)	n.s.	7	(17.1)
E.M.H	1	(6.6)	n.s.	2	(4.8)
SDR Total	2	(13.3)	n.s.	8	(19.5)
S.F.A	4	(26.6)	n.s.	8	(19.5)
H.I.C	1	(6.6)	n.s.	2	(4.8)
NORMAL	6	(40)	n.s.	11	(26.8)
CESÁREA INTRAPARTO	(N=82)			(N=69)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	14	(17)	n.s.	6	(8.7)
E.M.H	5	(6.1)	p<0.1	11	(15.9)
SDR Total	11	(13.4)	p<0.1	18	(26)
S.F.A	8	(9.7)	n.s.	12	(17.4)
H.I.C	2	(2.4)	n.s.	3	(4.3)
NORMAL	36	(43.9)	n.s.	23	(33.3)
TOTAL CESÁREAS	(N=97)			(N=110)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	15	(15.4)	n.s.	13	(11.8)
E.M.H	6	(6.1)	n.s.	13	(11.8)
SDR Total	13	(13.4)	p<0.05	28	(25.4)
S.F.A	12	(12.3)	n.s.	20	(18.1)
H.I.C	3	(3.1)	n.s.	5	(4.5)
NORMAL	42	(43.2)	n.s.	34	(30.9)

(sigue)

	RPMP			PREM	
NALGAS VAGINAL	(N=12)			(N=9)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	1	(8.3)	n.s.	1	(11.1)
E.M.H	1	(8.3)	n.s.	2	(22.2)
SDR Total	2	(16.7)	n.s.	3	(33.3)
S.F.A	1	(8.3)	n.s.	2	(22.2)
H.I.C	1	(8.3)	n.s.	2	(22.2)
NORMAL	2	(16.7)	n.s.	0	(0)
PARTO INSTRUMENTAL	(N=27)			(N=10)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	3	(11.1)	n.s.	1	(10)
E.M.H	0	(0)	n.s.	0	(0)
SDR Total	4	(14.8)	n.s.	0	(0)
S.F.A	3	(11.1)	n.s.	0	(0)
H.I.C	0	(0)	n.s.	0	(0)
NORMAL	13	(48.1)	n.s.	4	(40)
EUTOCICO	(N=318)			(N=362)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	32	(10)	n.s.	23	(6.3)
E.M.H	14	(4.4)	n.s.	14	(3.8)
SDR Total	42	(13.2)	n.s.	41	(11.3)
S.F.A	8	(2.5)	n.s.	9	(2.4)
H.I.C	7	(2.2)	n.s.	9	(2.4)
NORMAL	156	(49)	n.s.	127	(35.1)

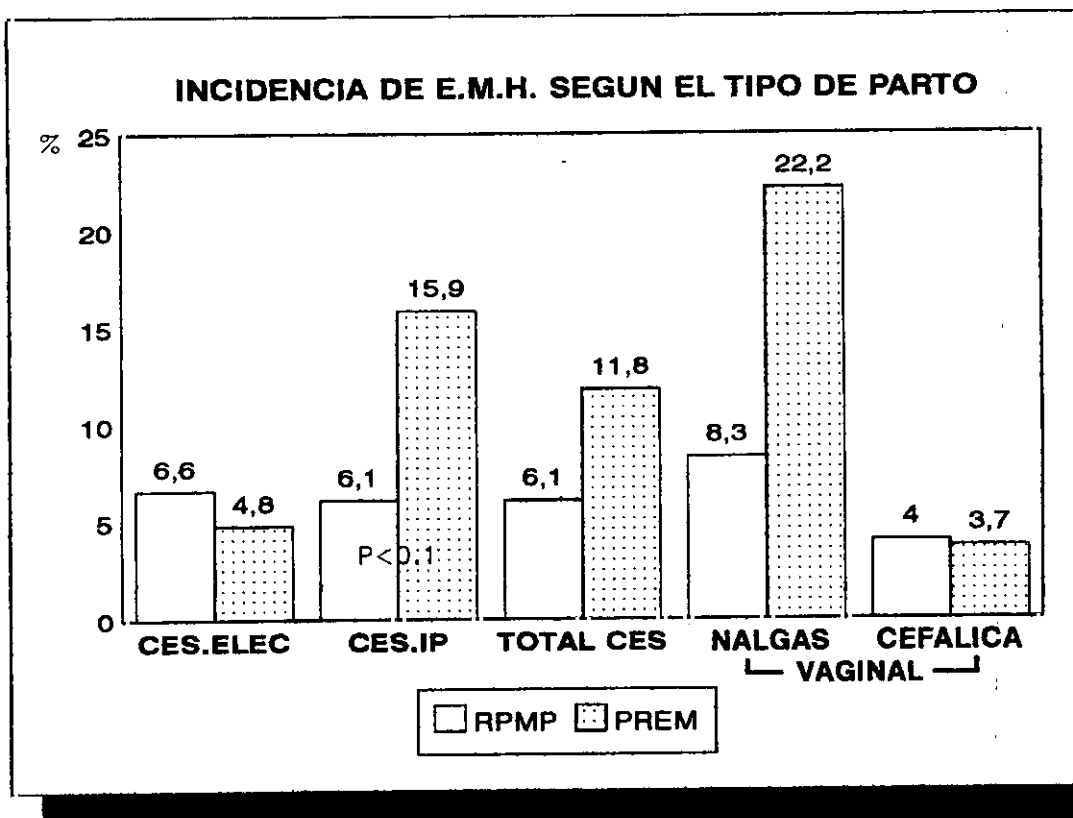


Figura 75. Incidencia de enfermedad de membrana hialina según el tipo de parto

Centrándonos en el grupo de estudio, se puede afirmar que la incidencia de patología infecciosa es similar entre los distintos tipos de parto, y la enfermedad de membrana hialina es algo más frecuente entre los nacidos de nalgas por vía vaginal, aunque sin diferencias significativas (cuadro 128).

Cuadro 128. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según el tipo de parto

	MORBILIDAD: Enfermos/N				Muertos / Enfermos			
	INFECCIÓN		E.M.H.		INFECCIÓN		E.M.H.	
		%		%		%		%
CES.ELEC.	1/15	(6.6)	1/15	(6.6)	0/1	(0)	0/1	(0)
CES.IP.	14/82	(17)	5/82	(6.1)	3/14	(21.4)	0/5	(0)
TOTAL CES	15/97	(15.4)	6/97	(6.1)	3/15	(20)	0/6	(0)
NALGAS V.	1/12	(8.3)	1/12	(8.3)	0/1	(0)	0/1	(0)
P.INSTRU.	3/27	(11.1)	0/27	(0)	0/3	(0)	0/0	
P.EUTOCI.	32/318	(10)	14/318	(4.4)	4/32	(12.5)	4/14	(28.5)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.1.2.2.6. MORBILIDAD SEGÚN LA ESTÁTICA FETAL

Cuando se comparan en el cuadro 129, las distintas patologías halladas en los dos grupos analizados, solo hemos podido encontrar diferencias reseñables entre las presentaciones podálicas, y se centran en la patología respiratoria y la hemorragia intracraneal (figura 76).

Hemos comprobado que no hay diferencias en cuanto edad gestacional al parto o peso al nacer entre los dos grupos de presentaciones podálicas. Como podemos ver, la incidencia de enfermedad de membrana hialina y del total de síndrome de distress respiratorio es mayor en el grupo de prematuros sin rotura prematura de membranas; y lo mismo ocurre con la hemorragia intracraneal, aunque las diferencias fueron más importantes en esta última y la EMH. Parece como si nuestro grupo de estudio poseyese un mayor grado de maduración globalmente.

No vimos diferencias en frecuencia de patología infecciosa entre los dos grupos en ninguna de las presentaciones fetales.

Cuadro 129. Morbilidad según la estática fetal

	RPMP			PREM	
CEFÁLICA	(N=395)			(N=340)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	44	(11.1)	n.s.	30	(8.8)
E.M.H	19	(4.8)	n.s.	20	(5.9)
SDR Total	54	(13.6)	n.s.	57	(16.8)
S.F.A	20	(5.1)	n.s.	23	(6.7)
H.I.C	10	(2.5)	n.s.	11	(3.2)
NORMAL	195	(49.3)	n.s.	149	(43.8)
PODALICA	(N=51)			(N=42)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	7	(13.7)	n.s.	8	(19)
E.M.H	1	(1.9)	p<0.1	5	(11.9)
SDR Total	7	(13.7)	n.s.	10	(23.8)
S.F.A	4	(7.8)	n.s.	8	(19)
H.I.C	1	(1.9)	p<0.1	5	(11.9)
NORMAL	15	(29.4)	n.s.	12	(28.5)
TRANSVERSA	(N=2)			(N=6)	
	N	%		N	%
E.M.H	1	(50)	n.s.	3	(50)
NORMAL	1	(50)	n.s.	2	(33.3)

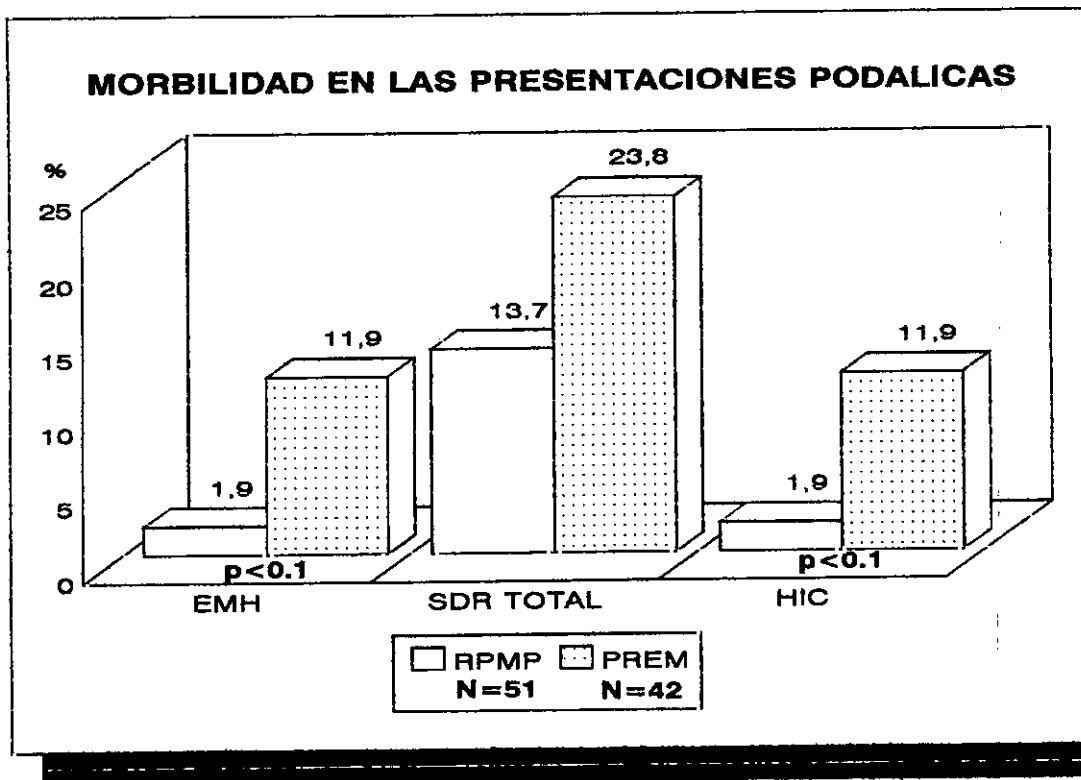


Figura 76. Patología respiratoria y hemorragia intracraneal en las presentaciones podálicas

Si analizamos solo el grupo de estudio (cuadro 130), no observamos diferencias importantes de morbilidad entre las distintas presentaciones, a pesar de la mayor edad gestacional (34+6 frente a 33 semanas) y peso al nacer (2400 frente a 1981 gramos) de media que existe en las presentaciones cefálicas con respecto a las podálicas.

Cuadro 130. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la estática fetal

E.M.H.	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	
	<u> %</u>	<u> %</u>	<u> %</u>	<u> %</u>
CEFÁLICA	44/395 (11.1)	19/395 (4.8)	6/44 (13.6)	4/19 (21)
PODALICA	7/51 (13.7)	1/51 (1.9)	1/7 (14.2)	0/1 (0)
TRANSVERSA	0/2 (0)	1/2 (50)	0/0	0/1 (0)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.1.2.2.7. MORBILIDAD SEGÚN LA DURACIÓN DEL PERÍODO DE DILATACIÓN

En el cuadro 131 se reflejan las frecuencias de las distintas patologías.

Cuadro 131. Morbilidad según la duración del período de dilatación

	RPMP			PREM	
	(N=266)			(N=167)	
< 6 HORAS	N	%		N	%
INFECCIÓN	33	(12.4)	n.s.	15	(8.9)
E.M.H	13	(4.8)	n.s.	12	(7.1)
SDR Total	38	(14.2)	n.s.	28	(16.7)
S.F.A	19	(7.1)	n.s.	6	(3.6)
H.I.C	9	(3.3)	n.s.	6	(3.6)
NORMAL	115	(43.2)	n.s.	76	(45.5)
≥ 6 HORAS	(N=187)			(N=144)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	17	(9.1)	n.s.	11	(7.6)
E.M.H	7	(3.7)	p<0.1	12	(8.3)
SDR Total	16	(8.5)	n.s.	14	(9.7)
S.F.A	4	(2.1)	n.s.	6	(4.1)
H.I.C	2	(1.1)	p<0.05	7	(4.8)
NORMAL	95	(50.8)	n.s.	67	(46.5)

Solo se han hallado diferencias destacables entre los dos grupos analizados, en la enfermedad de membrana hialina y la hemorragia intracraneal en los casos de dilatación mayor de seis horas de duración, que son menos frecuentes en el grupo con rotura prematura de membranas. Se ha comprobado que no existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer entre los dos grupos.

En relación al grupo de estudio, en el cuadro 132 se puede ver como no hay diferencias importantes en la incidencia de patología respiratoria o infecciosa que dependan de la duración de la dilatación, sin embargo es de señalar como la mortalidad por total de enfermos en ambas entidades es mayor (aunque sin diferencias significativas) cuando el período de dilatación dura más de seis horas.

Cuadro 132. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la duración del período de dilatación

	<u>MORBILIDAD: Enfermos/N</u>		<u>Muertos / Enfermos</u>	
	<u>INFECCIÓN</u>	<u>E.M.H.</u>	<u>INFECCIÓN</u>	<u>E.M.H.</u>
	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
< 6 HORAS	33/266 (12.4)	13/266 (4.8)	3/33 (9.1)	2/13 (15.3)
≥ 6 HORAS	17/187 (9.1)	7/187 (3.7)	4/17 (23.5)	2/7 (28.5)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.1.2.2.8. MORBILIDAD SEGÚN LA DURACIÓN DEL PERÍODO EXPULSIVO

No se han encontrado diferencias de morbilidad que dependan de la duración del período expulsivo entre los dos grupos que analizamos (cuadro 133).

Cuadro 133. Morbilidad según la duración del período expulsivo

	RPMP			PREM	
	(N=313)			(N=256)	
< 30 MINUTOS	N	%		N	%
INFECCIÓN	35	(11.1)	n.s.	24	(9.3)
E.M.H	13	(4.1)	n.s.	14	(5.4)
SDR Total	43	(13.7)	n.s.	41	(16)
S.F.A	9	(2.8)	n.s.	9	(3.5)
H.I.C	6	(1.9)	n.s.	7	(2.7)
NORMAL	149	(47.6)	n.s.	122	(47.6)
≥ 30 MINUTOS	(N=39)			(N=16)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	3	(7.7)	n.s.	1	(6.2)
E.M.H	1	(2.5)	n.s.	1	(6.2)
SDR Total	3	(7.7)	n.s.	2	(12.5)
S.F.A	3	(7.7)	n.s.	1	(6.2)
H.I.C	2	(5.1)	n.s.	3	(18.7)
NORMAL	21	(53.8)	n.s.	7	(43.7)

Tampoco se han visto diferencias en el grupo de estudio en las patologías analizadas (cuadro 134).

Cuadro 134. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la duración del período expulsivo

	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	%	%	%	%
< 30 MIN.	35/313 (11.1)	13/313 (4.1)	4/35 (11.4)	2/13 (15.3)
≥ 30 MIN.	3/39 (7.7)	1/39 (2.5)	0/3 (0)	1/1 (100)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.1.2.2.9. MORBILIDAD SEGÚN EL TIEMPO TOTAL DE BOLSA ROTA

Al igual que hicimos en el estudio de la mortalidad para este factor, hemos delimitado el análisis a las gestaciones de 31 ó más semanas de amenorrea en el momento del parto, de los grupos de estudio y de control, pues en ese intervalo no existen diferencias de edad gestacional o peso al nacer entre los dos grupos, y así los índices obtenidos no estarán falseados por esas variables.

En el cuadro 135 se exponen esos datos, ofreciendo primero la morbilidad total de los dos grupos y luego fraccionando en dos intervalos por horas de bolsa rota, que aunque son muy desiguales en cuanto a número de casos por cada grupo, no es posible hacerlo de otra manera debido a la gran diferencia de horas de bolsa rota entre los dos grupos analizados.

No se encontraron diferencias mencionables en ninguna de las patologías, aunque se mantiene la tendencia de observar una mayor patología infecciosa y una menor incidencia de distrés respiratorio en el grupo de estudio.

Cuadro 135. Morbilidad según el tiempo total de bolsa rota en gestaciones igual o mayores de 31 semanas

MORBILIDAD TOTAL	RPMP			PREM	
	(N=246)			(N=320)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	20	(8.1)	n.s.	24	(7.5)
E.M.H	7	(2.8)	n.s.	11	(3.4)
SDR Total	20	(8.1)	n.s.	40	(12.5)
S.F.A	7	(2.8)	n.s.	16	(5)
H.I.C	1	(0.4)	n.s.	3	(0.9)
NORMAL	146	(59.3)	n.s.	159	(49.6)
< 6 HORAS	(N=27)			(N=281)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	3	(11.1)	n.s.	22	(7.8)
E.M.H	0	(0)	n.s.	11	(3.9)
SDR Total	1	(3.7)	n.s.	35	(12.4)
S.F.A	1	(3.7)	n.s.	15	(5.3)
H.I.C	1	(3.7)	n.s.	3	(1.1)
NORMAL	14	(51.8)	n.s.	141	(50.1)
≥ 6 - < 24 H.	(N=219)			(N=39)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	17	(7.7)	n.s.	2	(5.1)
E.M.H	7	(3.2)	n.s.	0	(0)
SDR Total	19	(8.6)	n.s.	5	(12.8)
S.F.A	6	(2.7)	n.s.	1	(2.5)
H.I.C	0	(0)	n.s.	0	(0)
NORMAL	132	(60.2)	n.s.	18	(46.1)

Para el estudio de la patología de los nacidos del grupo de estudio, hemos hecho como con la mortalidad: estudiar las medias aritméticas de tiempo de bolsa rota de los nacidos con clínica y compararlos con los que no tienen esa patología, subdividiendo por edades gestacionales, pues las diferencias de esta variable desvirtuaría mucho los resultados. A la hora de hacer las subdivisiones por edad gestacional se ha partido de dos momentos: de la edad gestacional del parto y de la edad gestacional del momento en que se produjo la rotura prematura de membranas.

Con respecto a la patología infecciosa vemos, como ya se observaba con la mortalidad, como el total de los que la padecieron tuvieron un tiempo total de bolsa rota significativamente menor que los que no la tuvieron (cuadro 136), a pesar de que la media de edad gestacional del parto es menor y en teoría les correspondería una duración de bolsa rota más prolongada. Es también importante destacar como las diferencias del peso al nacer entre los dos grupos es mayor que la diferencia de las edades gestacionales, y lo es a expensas de que la media del peso de los infectados es menor de lo esperado para su edad gestacional, confirmándose el hecho de una mayor predisposición a la infección entre los nacidos con bajo peso para su edad gestacional. Al dividir por edades gestacionales se observa siempre la tendencia a un menor tiempo de bolsa rota entre los infectados, pudiéndose ver en las gestaciones de 34-36 semanas como a pesar de no existir diferencias entre los dos grupos, la media de peso al nacer entre los infectados es muy inferior al de los que no se infectaron.

Cuadro 136. Media del tiempo total de bolsa rota (en horas) en neonatos de gestaciones con RPMP con y sin PATOLOGÍA INFECCIOSA, según la EDAD GESTACIONAL DEL PARTO

	RN CON INFECCIÓN		RN SIN INFECCIÓN
TOTAL	43.6 ± 66.8 (N=51)	p<0.05	86.2 ± 268 (N=403)
E. gestacional (días):	229.2 ± 19.4	p<0.0001	244.2 ± 16.2
Peso al nacer (g):	1872.3 ± 491.7	p<0.000001	2414.3 ± 552.8
SEMANAS			
34 - 36*	27.2 ± 25.5 (N=20)	n.s.	78.1 ± 294.2 (N=315)
E. gestacional (días):	247.9 ± 6.2	n.s.	251.4 ± 5.5
Peso al nacer (g):	2178 ± 407	p<0.00001	2609 ± 370
31 - 33	58.8 ± 106.5 (N=16)	n.s.	115.4 ± 260.1 (N=57)
28 - 30	51.8 ± 49.7 (N=13)	n.s.	134.2 ± 223.4 (N=21)
< 28	33.5 ± 30.4 (N=2)	n.s.	73.7 ± 74.5 (N=9)

*: Solo existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer en este grupo.

En el cuadro 137, se ofrecen los datos partiendo de la edad gestacional del momento de la rotura de membranas, cuyos resultados son similares a los del cuadro 19, por lo que nos remitimos a los comentarios de más arriba para su análisis.

Cuadro 137. Media del tiempo total de bolsa rota (en horas) en neonatos de gestaciones con RPMP con y sin PATOLOGÍA INFECCIOSA, según la EDAD GESTACIONAL DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

SEMANAS	RN CON INFECCIÓN		RN SIN INFECCIÓN
34 - 36*	22.1 ± 13.5 (N=18)	n.s.	27.4 ± 38.9 (N=295)
E. gestacional (días):	248.8 ± 5.8	n.s.	251.5 ± 5.1
Peso al nacer (g):	2176 ± 429	p<0.00001	2617 ± 367
31 - 33	57.8 ± 106.5 (N=16)	n.s.	120.4 ± 191.4 (N=62)
28 - 30	58.3 ± 50.8 (N=14)	n.s.	235.5 ± 475.4 (N=26)
< 28	28.8 ± 22.9 (N=3)	n.s.	683.9 ± 923.2 (N=20)

*: Solo existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer en este grupo.

Con respecto a la enfermedad de membrana hialina, no se han podido demostrar diferencias en duración de la bolsa rota, ni en el total de casos, ni dividiendo por edad gestacional del parto (cuadro 138), ni por edad gestacional del momento de la rotura de las membranas (cuadro 129). Lo único digno de señalar es como en la comparación del total de afectados y no afectados, la edad gestacional de los enfermos es sensiblemente inferior,

demonstrando como esta patología depende en gran parte de la edad gestacional, siendo más probable su aparición cuanto menor es la edad gestacional.

Cuadro 138. Media del tiempo total de bolsa rota (en horas) en neonatos de gestaciones con RPMP con y sin ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA, según la EDAD GESTACIONAL DEL PARTO

	RN CON E.M.H.		RN SIN E.M.H.
TOTAL	123.8 ± 242.5 (N=20)	n.s.	79.5 ± 269.1 (N=434)
E. gestacional (días):	220.8 ± 16.9	p<0.000001	243.6 ± 16.6
Peso al nacer (g):	1757 ± 509	p<0.000001	2380 ± 560
SEMANAS			
34 - 36	22.5 ± 22.3 (N=3)	n.s.	75.5 ± 286.8 (N=332)
31 - 33	82 ± 162.8 (N=8)	n.s.	105.6 ± 243.9 (N=65)
28 - 30	194.7 ± 324.2 (N=9)	n.s.	69.6 ± 74.7 (N=25)
< 28			66.4 ± 69.2 (N=11)

(No existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer en ningún grupo)

Cuadro 139. Media del tiempo total de bolsa rota (en horas) en neonatos de gestaciones con RPMP con y sin ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA, según la EDAD GESTACIONAL DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

SEMANAS	RN CON E.M.H.		RN SIN E.M.H.
34 - 36	22.5 ± 22.3 (N=3)	n.s.	27.1 ± 38.1 (N=310)
31 - 33	25 ± 24.9 (N=7)	n.s.	115.7 ± 185.1 (N=71)
28 - 30	129.9 ± 155 (N=8)	n.s.	184.3 ± 431.9 (N=32)
< 28	597 ± 630.7 (N=2)	n.s.	594.3 ± 919.3 (N=20)

(No existen diferencias en cuanto a edad gestacional o peso al nacer en ningún grupo)

5.1.2.2.10. MORBILIDAD SEGÚN EL PERÍODO DE LATENCIA

Debido a que el período de latencia depende muy estrechamente de la edad gestacional en que se produce la RPM, el estudio de la morbilidad dependiente de este factor no puede hacerse sin acotar aquella, pues deformaríamos la realidad al comprobar como períodos de latencia más prolongados, propios de edades gestacionales más tempranas, se asocian a mayor morbilidad. Por ello hemos igualado por grupos de edad gestacional en el momento de la rotura de membranas y del parto, y a partir de ahí hemos hecho dos tipos de estudio: primero, hallando la media aritmética de los nacidos con patología y comparándola con la de los nacidos sin esa patología, fijándonos en las dos patologías más estudiadas: la infección y la EMH; y segundo, estudiando las distintas patologías en intervalos de período de latencia dentro de un mismo grupo de edad gestacional.

En primer lugar, partiendo de la edad gestacional en el momento de la rotura prematura de membranas, en el cuadro 140 se analiza lo referente a la patología infecciosa, y se ve como los nacidos que la desarrollan tiene un menor período de latencia que los que no la padecen, si bien esta diferencia solo se hace significativa con el total de casos (probablemente debido al bajo número de casos). Esto es particularmente significativo pues los infectados tiene una edad gestacional menor y en teoría les

correspondería un período de latencia más prolongado. Además hay que reseñar la tendencia al bajo peso entre los infectados que se hace particularmente significativa en las gestaciones con rotura de membranas entre la 34 y 36 semanas de amenorrea.

Cuadro 139. Período de latencia según la edad gestacional del momento de la rotura prematura de membranas (I)

SEMANAS	INFECTADOS		NO INFECTADOS
34 - 36	16.3 ± 14.8 (N=18)	n.s.	20.2 ± 36.7 (N=295)
E.G.PARTO (días):	248 ± 5.8	n.s.	251.5 ± 5.1
PESO R.N.:	2176 ± 429	p<0.0001	2617 ± 367
31 - 33*	53.7 ± 105.5 (N=16)	n.s.	115.1 ± 190 (N=62)
28 - 30	52.4 ± 51.5 (N=14)	n.s.	227 ± 477.1 (N=26)
E.G.PARTO (días):	209.4 ± 6.1	p<0.1	215.9 ± 13.5
PESO R.N.:	1418 ± 236	p<0.1	1669 ± 523
< 28*	24.8 ± 18.6 (N=3)		651.1 ± 908.8 (N=20)
TOTAL	38.4 ± 66.6 (N=51)	p<0.05	75.6 ± 269.8 (N=447)
E.G.RPM (días):	227.5 ± 19.9	p<0.0000005	241.9 ± 19.9
E.G.PARTO (días):	229.2 ± 19.4	p<0.0000005	244.2 ± 16.2
PESO R.N.:	1872.3 ± 491.7	p<0.0000001	2414.3 ± 552.8

*: No existen diferencias de edad gestacional o peso al nacer

En el cuadro 141 se hace el análisis con los afectados de enfermedad de membrana hialina, no observándose diferencias llamativas en período de latencia, significando solo, como se ve en el total de casos, como esta patología se ve principalmente en nacidos con una edad gestacional más temprana.

Cuadro 141. Período de latencia según la edad gestacional del momento de la rotura prematura de membranas (II)

SEMANAS	CON E.M.H.		SIN E.M.H.
34 - 36*	24 ± 17.4 (N=3)	n.s.	19.9 ± 35.9 (N=310)
31 - 33*	18.2 ± 157.7 (N=7)	n.s.	110.7 ± 183.5 (N=71)
28 - 30*	121.4 ± 157.7 (N=8)	n.s.	177 ± 432.8 (N=32)
< 28*	589 ± 626.4 (N=2)	n.s.	567.5 ± 903.4 (N=21)
TOTAL	117.4 ± 241.9 (N=20)	n.s.	72.8 ± 269 (N=434)
E.G.RPM (días):	216.2 ± 21.3	p<0.0000005	240.6 ± 18.9
E.G.PARTO (días):	220.8 ± 16.9	p<0.0000005	243.6 ± 16.6
PESO R.N.:	1757 ± 509.5	p<0.0000005	2380.9 ± 560.1

*: No existen diferencias de edad gestacional o peso al nacer

El estudio partiendo de la edad gestacional en el momento del parto no nos ofrece datos novedosos. Se confirma la tendencia a un menor período de latencia y a un menor peso al nacer entre los infectados (cuadro 142); y la inexistencia de diferencias de período de latencia entre los que tiene y no tiene una enfermedad de membrana hialina (cuadro 143).

Cuadro 142. Período de latencia según la edad gestacional del parto (I)

SEMANAS	INFECTADOS		NO INFECTADOS
≥ 34	23.9 ± 28.2 (N=20)	n.s.	71 ± 294.5 (N=315)
E.G.PARTO (días):	246.8 ± 6.8	n.s.	248.7 ± 10.1
PESO R.N.:	2178 ± 407	p<0.0001	2609 ± 370
31 - 33*	51.8 ± 105.9 (N=16)	n.s.	109.6 ± 260.6 (N=57)
28 - 30*	45.8 ± 49.7 (N=13)	n.s.	127.5 ± 221.9 (N=21)
< 28*	28.5 ± 24.7 (N=2)	n.s.	71.5 ± 70.8 (N=10)

*: No existen diferencias de edad gestacional o peso al nacer

Cuadro 143. Período de latencia según la edad gestacional del parto (II)

SEMANAS	CON E.M.H.		SIN E.M.H.
≥ 34*	24 ± 17.4 (N=3)	n.s.	68.6 ± 287.1 (N=332)
31 - 33*	76 ± 165.6 (N=8)	n.s.	99.5 ± 244.3 (N=65)
28 - 30*	185.3 ± 323.6 (N=9)	n.s.	64.2 ± 74.4 (N=25)
< 28*	-		64.3 ± 66.6 (N=12)

*: No existen diferencias de edad gestacional o peso al nacer

A continuación se analizan las diferentes patologías según distintos períodos de latencia, a partir de la edad gestacional de la rotura prematura de membranas. El corte del período de latencia dentro de cada grupo de edad gestacional se ha hecho cogiendo el percentil 50 de cada grupo (cuadro 144). Se puede ver como en general no hay grandes diferencias de frecuencias de las distintas patologías. Con respecto a la infección se ve una clara tendencia a una mayor frecuencia de neonatos infectados cuando el período de latencia era más corto (ver todas las edades gestacionales salvo la 34-36 semana). Con la EMH no se adivina una tendencia clara salvo la menor afectación con un período de

Cuadro 144. Morbilidad según el período de latencia y la edad gestacional de la rotura prematura de membranas

< 28 semanas	P.LATENCIA (h)				
	< 113 (N=11)			≥ 113 (N=12)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	3	(27.2)	p<0.1	0	(0)
E.M.H	0	(0)		2	(16.6)
SDR Total	4	(36.3)		4	(33.3)
S.F.A	1	(9.1)		2	(16.6)
H.I.C	2	(18.1)		2	(16.6)
NORMAL	0	(0)		2	(16.6)
28 - 30 s.	< 56 (N=19)			≥ 56 (N=21)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	10	(52.6)	p<0.1	4	(19)
E.M.H	3	(15.7)		5	(23.8)
SDR Total	5	(26.2)	p<0.1	13	(61.9)
S.F.A	4	(21)		3	(14.2)
H.I.C	2	(10.5)		0	(0)
NORMAL	1	(5.2)		2	(9.5)
31 - 33 s.	< 22 (N=37)			≥ 22 (N=41)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	10	(27)		6	(14.6)
E.M.H	6	(16.2)	p<0.05	1	(2.4)
SDR Total	9	(24.3)		6	(14.6)
S.F.A	1	(2.7)		5	(12.2)
H.I.C	1	(2.7)		3	(7.3)
NORMAL	9	(24.3)		11	(26.8)

(sigue)

P.LATENCIA (h)

34 - 36 s.	< 12 (N=160)		≥ 12 (N=153)	
	N	%	N	%
INFECCIÓN	9	(5.6)	9	(5.8)
E.M.H	0	(0)	3	(1.9)
SDR Total	10	(6.2)	11	(7.1)
S.F.A	3	(1.8)	5	(3.2)
H.I.C	0	(0)	1	(0.6)
NORMAL	103	(64.4)	85	(55.6)

latencia mayor a 22 horas, en las gestaciones con rotura de las membranas a las 31-33 semanas.

En el cuadro 145 hemos reflejado las frecuencias de infección neonatal y enfermedad de membrana hialina a distintos intervalos de período de latencia, y en distintas edades gestacionales de la RPM, intentando descubrir alguna tendencia en la aparición de esas patologías con el transcurrir del período de latencia. En el período < 28 semanas, lo más llamativo es que los únicos tres casos de infección ocurren con un período de latencia menor de 3 días (fig. 77). Entre las 28-30 semanas también parece haber una mayor frecuencia de patología infecciosa en períodos de latencia más cortos, no habiendo diferencias en la aparición de EMH (fig. 78). En las gestaciones con RPM entre la 31 y 33 semanas, hay que resaltar la mayor frecuencia de EMH

Cuadro 145. Frecuencia de infección neonatal y EMH según intervalos de período de latencia y edad gestacional de la RPM

P.LATENCIA	E.M.H.		INFECCIÓN	
	N	%	N	%
< 28 SEMANAS (N=23)				
< 3 días	0/9	(0)	3/9	(33.3)
3 - < 6 días	0/4	(0)	0/4	(0)
6 - < 9 días	1/2	(50)	0/2	(0)
9 - < 12 días	0/1	(50)	0/1	(0)
≥ 12 días	1/7	(14.2)	0/7	(0)
28 - 30 S. (N=40)	N	%	N	%
< 24 horas	2/10	(20)	5/10	(50)
24 - < 48 h.	1/6	(16.6)	3/6	(50)
48 - < 72 h.	1/7	(14.2)	3/7	(42.8)
72 - < 96 h.	0/3	(0)	0/3	(0)
≥ 96 h.	4/14	(28.5)	3/14	(21.2)
31 - 33 S. (N=78)	N	%	N	%
< 12 horas	2/10	(20)	5/10	(50)
12 - < 24 h.	1/6	(16.6)	3/6	(50)
24 - < 36 h.	1/7	(14.2)	3/7	(42.8)
≥ 36 h.	1/34	(2.9)	5/34	(14.7)

(sigue)

P. LATENCIA	E.M.H.		INFECCIÓN	
	N	%	N	%
<u>34 - 36 S.</u> (N=313)				
< 6 horas	0/104	(0)	5/104	(4.8)
6 - < 12 h.	0/56	(0)	4/56	(7.1)
12 - < 18 h.	2/56	(3.5)	3/56	(5.3)
18 - < 24 h.	0/26	(0)	0/26	(0)
≥ 24 h.	1/71	(1.4)	6/71	(8.4)

con períodos de latencia más reducidos; y la infección neonatal, sigue siendo algo más frecuente con períodos de latencia más cortos (fig 79). Cuando la RPM se produce entre la 34-36 semana, la frecuencia de ambas patologías es baja y no hay diferencias reseñables que dependan de la duración del período de latencia (fig 80).

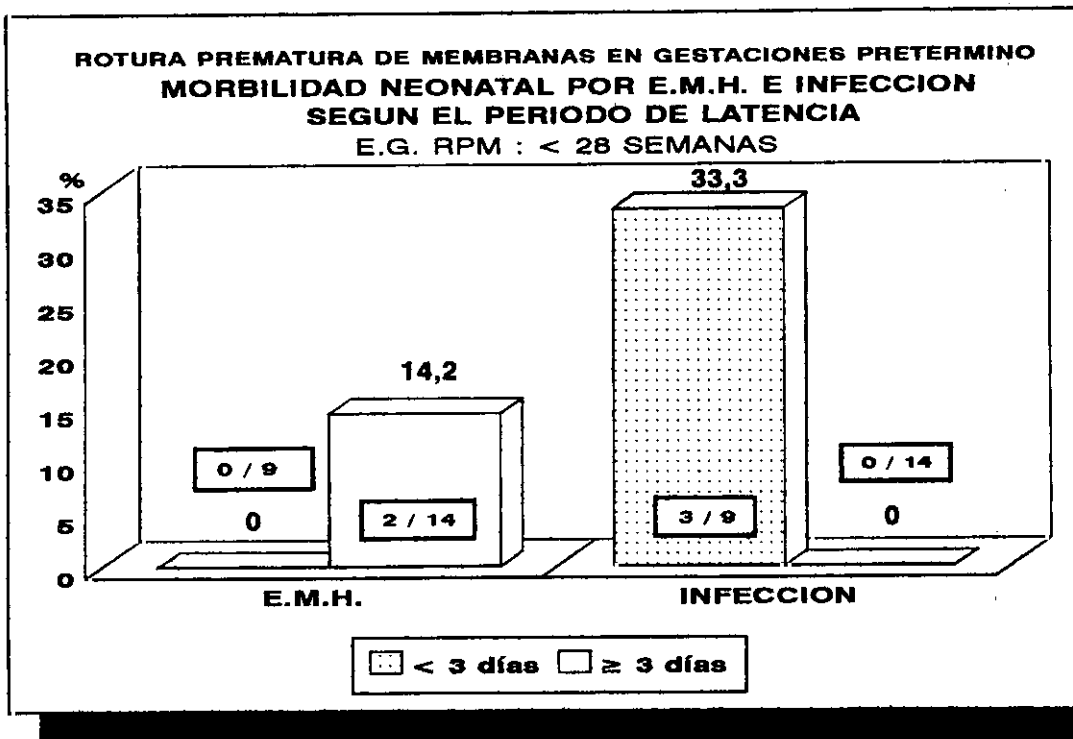


Figura 77. Morbilidad neonatal por infección y EMH según el período de latencia (I)

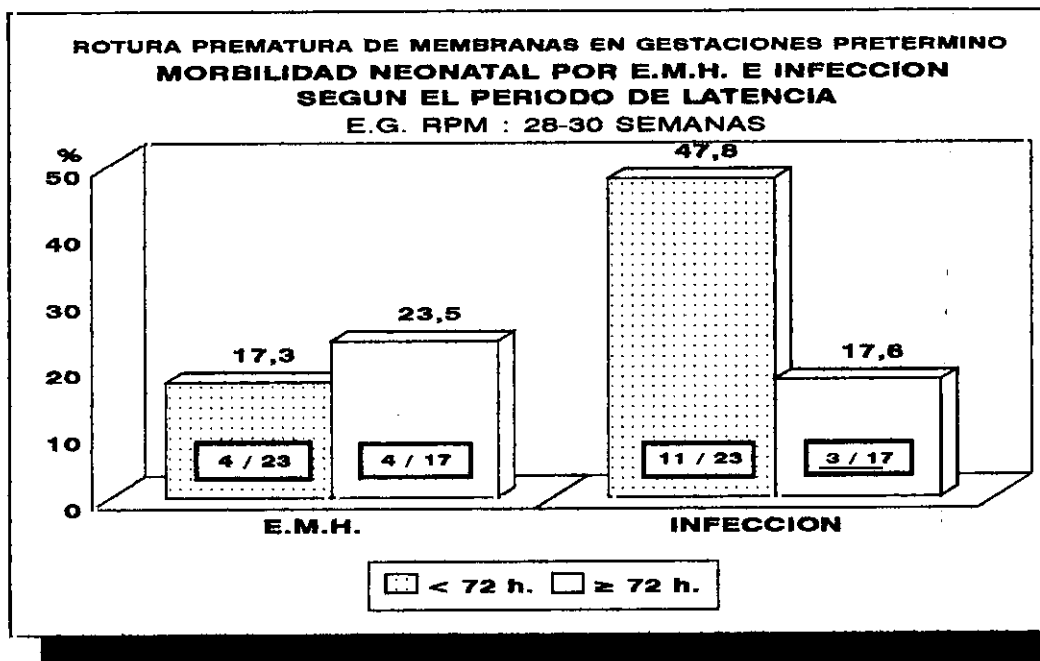


Figura 78. Morbilidad neonatal por infección y EMH según el período de latencia (II)

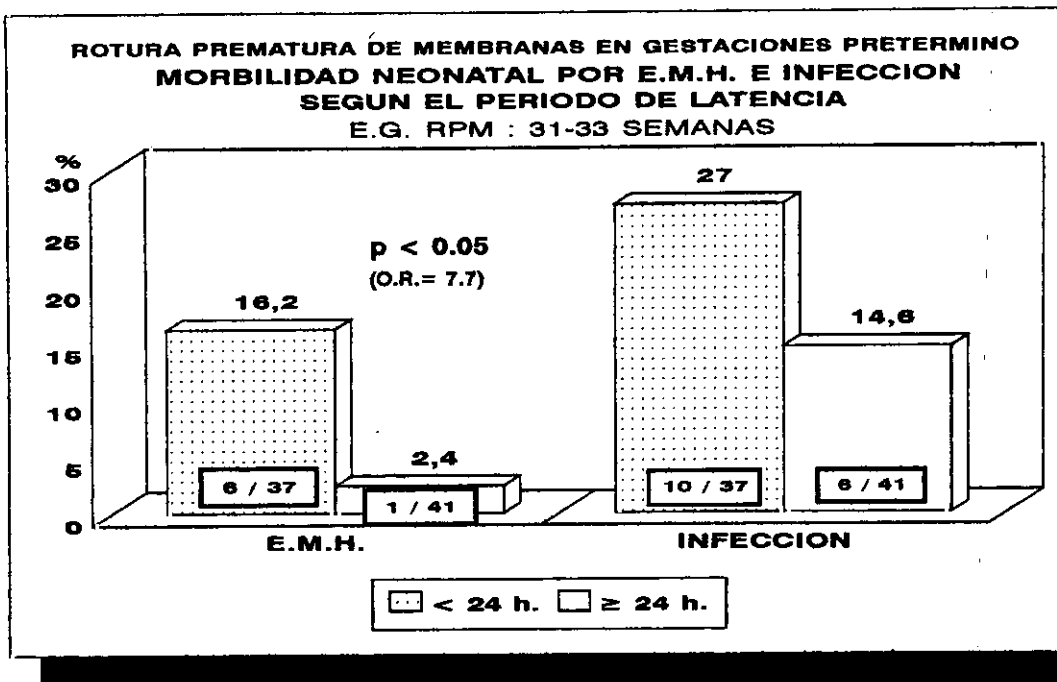


Figura 79. Morbilidad neonatal por infección y EMH según el período de latencia (III)

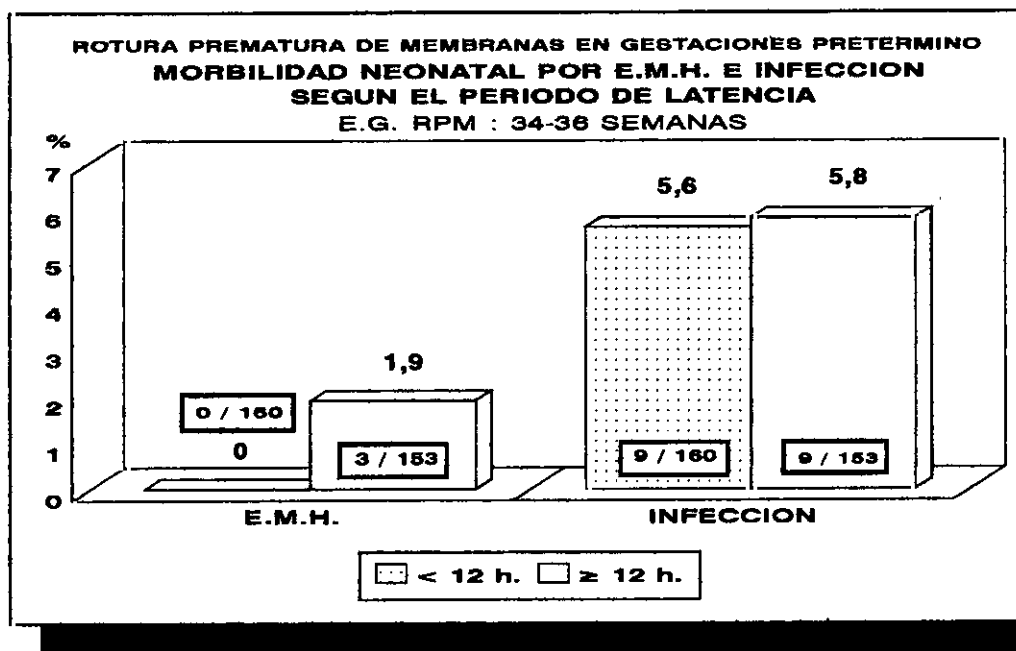


Figura 80. Morbilidad neonatal por infección y EMH según el período de latencia (IV)

5.1.2.2.11. MORBILIDAD SEGÚN LA PRESENCIA DE CORIOAMNIONITIS

Compararemos en primer lugar los casos con corioamnionitis de los dos grupos pretérmino, y a continuación, dentro del grupo de estudio, las gestaciones que cursaron con corioamnionitis materna con las que no la padecieron.

En el cuadro 146 se exponen las tasas de afectación de las distintas patologías.

Cuadro 146. Morbilidad según la presencia de corioamnionitis

	RPMP			PREM	
	(N=34)			(N=15)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	5	(14.7)	n.s.	1	(6.7)
E.M.H	5	(14.7)	n.s.	3	(20)
SDR Total	12	(35.2)	n.s.	3	(20)
S.F.A	7	(20.5)	n.s.	1	(6.7)
H.I.C	1	(2.9)	p<0.1	3	(20)
NORMAL	10	(29.4)	p<0.05	0	(0)
Antibióticos IP	27	(79.4)	p<0.05	6	(40)
E.G. Parto (días)	225.8	± 26.7	p<0.05	206.1	± 31
Peso al nacer (g)	1863.5	± 778.2	p<0.1	1448	± 876.4

Para valorar adecuadamente todos estos datos hay que tener en cuenta que el grupo control con corioamnionitis materna es más prematuro que el homónimo del grupo de estudio. Se observa una mayor frecuencia de HIC entre los nacidos con corioamnionitis del grupo control. Además, no existe ningún nacido "normal" (es decir sin ninguna patología) en ese grupo. En cuanto a la infección neonatal, es más frecuente en el grupo con RPM (14.7 % frente al 6.7 %), pero la diferencia no es significativa. En este momento hay que mencionar el hecho de que en el grupo de estudio hubo una mayor frecuencia de antibioterapia intravenosa intraparto que en el grupo control (79.4 % frente a 40 % , $p < 0.05$); y que de los cinco neonatos infectados del grupo de estudio, en dos de ellos su madre no recibió antibióticos, y que en el único infectado del grupo control, su madre tampoco los recibió.

Centrándonos ya en las dos patologías mas estudiadas, y como se ve en el cuadro 147, no existen diferencias reseñables entre los dos grupos, destacando únicamente la ausencia de mortalidad neonatal por infección en los dos grupos.

Cuadro 147. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la presencia de CORIOAMNIONITIS

	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	%	%	%	%
RPMP	5/34 (14.7)	5/34 (14.7)	0/5 (0)	1/5 (20)
PREM	1/15 (6.7)	3/15 (20)	0/1 (0)	1/3 (33.3)

Ya dentro del grupo de estudio compararemos los nacidos tras gestaciones con corioamnionitis materna con las que no la tuvieron. En el cuadro 148 se exponen las frecuencias de las distintas patologías estudiadas.

Lo primero a destacar es que el grupo con corioamnionitis es mucho más prematuro que el grupo sin ella, lo cual condiciona en gran parte la frecuencia de patología. Se ve como todas las patologías son más frecuentes en el grupo con corioamnionitis salvo la HIC y la infección. Respecto a la patología infecciosa, hay que señalar el uso mucho más frecuente de la antibioterapia intravenosa intraparto en el grupo con corioamnionitis respecto al grupo sin ella (79.4 % frente a 0.2 % , $p < 10^{-35}$), lo cual pudiera contribuir a la ausencia de una diferencia importante en la frecuencia de infección neonatal entre los dos grupos.

Cuadro 148. Morbilidad según la presencia de corioamnionitis en las gestaciones pretérmino con RPM

	SI CA			NO CA	
	(N=34)			(N=420)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	5	(14.7)	n.s.	46	(10.9)
E.M.H	5	(14.7)	p<0.05	15	(3.6)
SDR Total	12	(35.2)	p<0.001	51	(12.2)
S.F.A	7	(20.5)	p<0.001	17	(4)
H.I.C	1	(2.9)	n.s.	10	(2.3)
NORMAL	10	(29.4)	p<0.05	203	(48.3)
Antibióticos IP	27	(79.4)	p<10 ⁻³⁵	1	(0.2)
E.G. Parto (días)	225.8	± 26.7	p<0.0005	243.4	± 16.5
Peso al nacer (g)	1863.5	± 778.2	p<0.0005	2377.3	± 557.3

Si nos centramos en la infección y la EMH (cuadro 149), hay que destacar la ausencia de mortalidad por infección entre los nacidos tras corioamnionitis materna, frente a un 15.2 % de muertos por esa patología entre todos los neonatos infectados del grupo sin corioamnionitis, hecho que muy probablemente tenga relación con el mayor uso de antibióticos intraparto en el grupo con corioamnionitis. Si bien existe una menor incidencia de EMH en el grupo sin corioamnionitis, esto puede ser debido a la diferencia de edad gestacional entre los dos grupos.

Cuadro 149. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la presencia de CORIOAMNIONITIS en gestaciones pretérmino con RPM

	MORBILIDAD: Enfermos/N		Muertos / Enfermos	
	INFECCIÓN	E.M.H.	INFECCIÓN	E.M.H.
	<u> %</u>	<u> %</u>	<u> %</u>	<u> %</u>
SI CA	5/34 (14.7)	5/34 (14.7)	0/5 (0)	1/5 (20)
NO CA	46/420 (10.9)	15/420 (3.6) *	7/46 (15.2)	3/15 (20)

*: p<0.05

5.1.2.2.12. MORBILIDAD SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS INTRAPARTO

En el cuadro 150 ofrece la frecuencia de las diversas patologías según se administraron antibióticos por vía intravenosa intraparto, o no, solo en las gestaciones del grupo de estudio.

Cuadro 150. Morbilidad según la administración de antibióticos intraparto en gestaciones pretérmino con RPM

	SI			NO	
	(N=36)			(N=417)	
	N	%		N	%
INFECCIÓN	5	(13.8)	n.s.	46	(11)
E.M.H	4	(11.1)	n.s.	17	(4.1)
SDR Total	10	(27.7)	p<0.05	52	(12.4)
S.F.A	6	(16.6)	p<0.01	18	(4.3)
H.I.C	1	(2.7)	n.s.	10	(2.3)
NORMAL	10	(27.7)	p<0.05	203	(48.6)
EDAD GEST. (días)	232.2 ± 22		p<0.01	243.5 ± 16.4	
PESO (gramos)	2081.9 ± 665.3		p<0.05	2376.8 ± 558	

Como se puede ver, parece, que el grupo al que se le administró antibióticos acumula más patología, pero sin embargo hay que tener en cuenta que es un grupo de nacidos más prematuros, y ese aumento de morbilidad puede ser debido a la prematuridad.

Si observamos el cuadro 151 vemos como, centrándonos en las dos patologías que más analizamos, no hay diferencias significativas, aunque quizás merezca la pena señalar que no existió ningún muerto por infección entre aquellos cuyas madres recibieron antibióticos intraparto.

Cuadro 151. Morbilidad y Mortalidad (expresada según el cociente muertos/enfermos) por infección y E.M.H. en R.P.M.P., según la administración de antibióticos intraparto

	<u>MORBILIDAD: Enfermos/N</u>		<u>Muertos / Enfermos</u>	
	<u>INFECCIÓN</u>	<u>E.M.H.</u>	<u>INFECCIÓN</u>	<u>E.M.H.</u>
	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
SI	5/36 (13.8)	4/36 (11.1)	0/5 (0)	1/4 (25)
NO	46/417 (11)	17/417 (4.1)	7/46 (15.2)	3/17 (17.6)

SIGNIFICACIONES ESTADÍSTICAS: Sin especificar: no significativo

5.2. PRONOSTICO MATERNO

No ha habido ningún caso de muerte entre las madres de los grupos de estudio y control. En cuanto a la morbilidad centraremos la atención en el período inmediato anteparto, intraparto y posparto, y con especial referencia a la patología infecciosa.

En el cuadro 152 se ofrecen esos datos:

Cuadro 152. Morbilidad materna

	RPMP		PREM		RPMAT	
	(N=470)		(N=428)		(N=413)	
	N	%	N	%	N	%
CORIOAMNIONITIS	40	(8.5)	15	(3.5)	7	(1.7)
ANTIBIÓTICOS IP.	44	(9.3)	7	(1.6)	1	(0.2)
PUERPERIO COMPL:	64	(13.6)	57	(13.3)	42	(10.1)
Endometritis	22	(4.7)	18	(4.2)	16	(3.8)
Antibióticos PP	90	(19.1)	46	(10.7)	37	(8.9)
Anemia grave	5	(1.1)	7	(1.6)	1	(0.2)
Transfusión sang.	7	(1.5)	5	(1.1)	2	(0.4)
Otras	37	(7.8)	32	(7.4)	25	(6.1)

Como se puede observar, es en las complicaciones infecciosas y en la necesidad de administrar antibióticos donde se observan diferencias entre los grupos tratados. Si nos centramos en los grupos de gestaciones pretérmino (fig. 81), existe una mayor frecuencia de corioamnionitis en las gestaciones con rotura prematura de membranas amnióticas, lo cual condiciona un mayor uso de antibióticos durante el parto y en el posparto, lo cual probablemente condiciona la igualdad de frecuencia de casos de endometritis puerperal. No se han visto diferencias importantes en otro tipo de complicaciones.

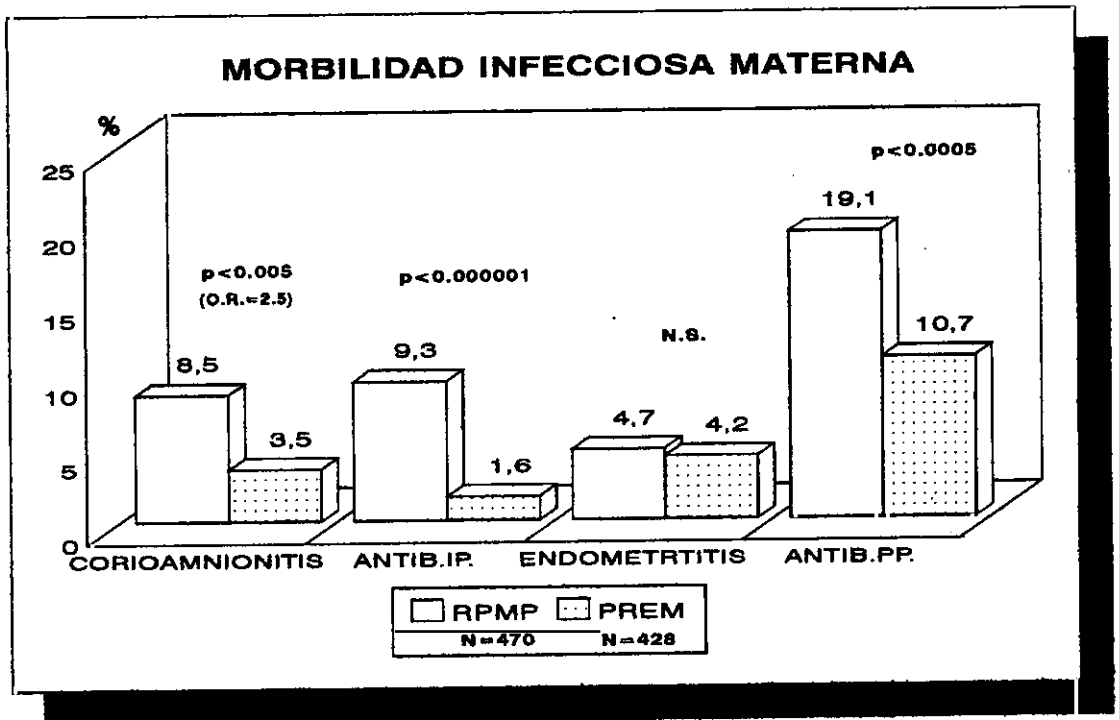


Figura 81. Morbilidad infecciosa materna en las gestaciones pretérmino

5.3. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se ha evaluado el coste total de cada parto de los grupos de estudio y control basándonos en el coste de estancia por día en cada departamento, correspondiendo a 38.760 pesetas la estancia media por día de una madre con su recién nacido normal; y 187.340 pesetas la estancia por día de un niño ingresado en Neonatología.

El calculo del gasto medio por parto se ha realizado hallando:

$$\frac{\text{Gasto total materno} + \text{Gasto total ingresados Neonatología}}{\text{n}^{\circ} \text{ total de madres}}$$

En primer lugar hemos comparado el coste medio de cada parto según el tipo de embarazo (gestaciones pretérmino con RPM [RPMP], sin RPM [PREM], y gestaciones a término con RPM [RPMAT]) (cuadro 153):

Cuadro 153. Coste medio por parto según el tipo de gestación

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
RPMP	470	8.1	207	23.7	2.269.427
PREM	428	8.9	184	28.8	2.664.478
RPMAT	413	5.6	11	8.6	259.967

Tal como se podía esperar y como hemos ido viendo en los apartados anteriores, el grupo con rotura prematura de membranas pretérmino tiene, globalmente, una menor frecuencia de patología que el grupo en el que la rotura de la bolsa es precoz o tempestiva; y sobre todo, las medias de estancia, tanto materna (8.1 frente a 8.9) como fetal (23.8 frente a 28.8), también son menores, con lo cual el coste medio es ligeramente menor.

Ya dentro de nuestro grupo de estudio (RPMP), hemos evaluado el coste según diversos factores:

- Según la edad gestacional del parto (cuadro 154):

A menor edad gestacional, mayor es el gasto medio por embarazo, exceptuando las gestaciones menores de 28 semanas en las que la mortalidad anteparto es alta y por lo tanto hay menos recién nacidos que requieran asistencia neonatológica, lo cual abarata el coste medio del parto. Si contabilizamos solo los nacidos vivos e ingresados en Neonatología el coste es mayor.

Cuadro 154. Coste medio por parto según la edad gestacional del parto

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
< 28	24	10.2	9	69.8	5.300.915
(RN vivo)	9	6.4	9	69.8	13.324.400
28-30	36	8.4	32	44.4	7.719.270
31-33	75	10.3	55	23.6	3.641.459
≥ 34	335	7.5	111	14	1.159.734

- Según el peso del recién nacido (cuadro 155):

Para explicar el menor coste de los partos de nacidos menores de 1000 gramos vale el mismo argumento dado para las gestaciones menores de 28 semanas de amenorrea en el parto, y a partir de ahí a mayor peso, menor gasto por parto.

Cuadro 155. Coste medio por parto según el peso al nacer

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
500-999	23	10.5	6	54.6	3.075.353
(RN vivos)	6	6.6	6	54.6	10.484.580
1000-1499	33	10	30	51	9.073.363
1500-1999	66	9.1	58	28.1	4.978.879
2000-2499	137	9.2	79	14.3	1.901.395
≥ 2500	211	6.5	34	8.2	499.477

- Según el período de latencia (cuadro 156):

Para hacer subdivisiones de período de latencia se ha elegido arbitrariamente el tiempo que correspondía al percentil 50 de cada edad gestacional en el momento del parto.

Se puede observar como, salvo en las gestaciones menores de 28 semanas (donde de los 10 embarazos con período de latencia mayor o igual a 4 días hay siete muertos anteparto y dos nacidos de muy bajo peso, muertos a los pocos minutos de vida y a los que

no se les prestó asistencia neonatológica), el coste es siempre mayor cuando el período de latencia es más prolongado, debido esto en gran parte a la mayor estancia media en el Servicio de Neonatología de los nacidos cuyas madres tuvieron un período de latencia más prolongado. Esta diferencia de estancia neonatal es estadísticamente significativa en las gestaciones de 31-33 semanas y en las de igual o más de 34 semanas de amenorrea.

Cuadro 156. Coste medio por parto según el período de latencia

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
< 28 s.:					
< 4 días	14	6.3	8	69	7.630.737
(RN vivo)	8	5.6	8	69	13.143.520
≥ 4 días	10	15.7	1	76	2.032.316
(RN vivo)	1	8.6	1	76	14.571.180
28-30 s.:					
< 56 h.	19	6.3	16	42.3	6.917.436
≥ 56 h.	17	10.7	16	46.5	8.613.612
31-33 s.:					
< 22 h.	38	6.9	25	20.3	2.769.419
≥ 22 h.	37	13.7	30	26.4	4.451.101
≥ 34 s.:					
< 12 h.	160	5.7	46	11.7	851.097
≥ 12 h.	175	9.1	65	15.6	1.438.217

- Según la presencia de infección neonatal o enfermedad de membrana hialina (cuadro 157):

Como era de esperar, los gastos son mucho mayores cuando hay una patología neonatal grave como estas, en las que el tiempo de estancia neonatal se prolonga.

Cuadro 157. Coste medio por parto según la existencia o no de infección neonatal y E.M.H.

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
INFECCIÓN	51	7.6	50	29.5	5.712.743
NO INFEC.	403	8.1	157	21.8	1.904.998
E.M.H.	20	10.2	20	35.7	7.094.695
NO E.M.H.	450	8.1	187	22.4	2.056.637

- Según la presencia de otras patologías neonatales (cuadro 158):

Vemos como la patología neonatal que más encarece el coste es la persistencia del ductus arterioso, siendo también de un coste elevado la enfermedad hipóxico-isquémica y la hemorragia intracraneal.

Cuadro 158. Coste medio por parto según la existencia o no de varias patologías neonatales

	MADRES	ESTANCIA MEDIA (días)	INGRESOS NEONATOS	ESTANCIA MEDIA (días)	COSTE POR PARTO (ptas.)
S.F.A.	24	12.8	24	29.4	5.976.017
E.H.I.	1	12	1	43	8.520.740
H.I.C.	11	9.8	11	43.9	8.604.074
D.A.P.	28	8.5	28	51	9.883.800

SPA: Sufrimiento fetal agudo; EHI: Enfermedad hipóxico isquémica; HIC: Hemorragia intracraneal;
DAP: Ductus arterioso persistente

5.4. ESTUDIO PROSPECTIVO

5.4.1. MORTALIDAD PERINATAL

Hubo en total siete muertos en los dos grupos (cuadro 159):

Cuadro 159. Mortalidad perinatal en el estudio prospectivo

	MORTALIDAD	EDAD G.	CAUSA DE MUERTE
GRUPO DE ESTUDIO			
2/30 = 66.6 %	Posparto	22 s.	Gran prematuro
	Posparto	27+3 s.	Sepsis clínica
GRUPO CONTROL			
5/30= 166.6 %	Anteparto	25+6 s.	Infección
	Anteparto	23+1 s.	Maceración
	Posparto	25+6 s.	Gran prematuro
	Posparto	30+5 s.	E.M.H.
	Posparto	29+6 s.	Sepsis clínica

La diferencia en el índice de mortalidad entre los dos grupos no es estadísticamente significativa. Se puede ver como la mortalidad se asocia a edades gestacionales muy prematuras, reflejándose, en las causas de muerte, las más frecuentes ya vistas en el estudio retrospectivo: la gran prematuridad, la infección y la enfermedad de membrana hialina. Sigue mostrándose el papel destacado de la infección como causa de mortalidad (3/7 [42.8 %] del total de muertos de los dos grupos).

5.4.2. MORBILIDAD NEONATAL

La reflejamos en el cuadro 160, en el que se exponen, por un lado, la incidencia de puntuaciones bajas en el test de Apgar, reanimaciones profundas y acidosis en la arteria umbilical, lo que representaría la morbilidad precoz; y por otro lado, la patología neonatal aparecida tras el ingreso en el Servicio de Neonatología.

Cuadro 160. Morbilidad neonatal

	ESTUDIO (N=30)			CONTROL (N=28)	
	N	%		N	%
Apgar 1' < 7	2	(6.6)	p<0.05	8	(28.8)
Apgar 5' < 7	0	(0)	p<0.05	4	(14.2)
Rean. profunda	4	(13.3)	n.s.	5	(17.8)
Ph A.U. < 7.2	2	(6.6)	n.s.	3	(10.7)
E.M.H.	0	(0)	n.s.	3	(10.7)
SDR II	7	(23.3)	n.s.	3	(10.7)
TOTAL SDR	7	(23.3)	n.s.	6	(21.4)
INFECCIÓN	4	(13.3)	n.s.	5	(17.8)
S.F.A.	0	(0)	n.s.	2	(7.1)
H.I.C.	2	(6.6)	n.s.	1	(3.5)
E.H.I.	0	(0)	n.s.	0	(0)
NORMAL	6	(20)	n.s.	12	(42.8)

EMH: Enfermedad de membrana hialina. SDR: Síndr. distrés respiratorio. SPA: Sufrimiento fetal agudo. HIC: Hemorragia intracraneal. EHI: Encefalopatía hipóxico isquémica

No se encuentran diferencias importantes entre los dos grupos, salvo la menor incidencia de puntuaciones bajas en el test de Apgar entre los nacidos del grupo de estudio.

Si bien no hay ningún caso de enfermedad de membrana hialina en el grupo de estudio, la diferencia no es significativa con respecto al grupo control. Por lo que se refiere a la patología infecciosa vemos que es muy similar en los dos grupos.

5.4.3. MORBILIDAD MATERNA

Se ofrece en el cuadro 161. Hemos centrado la atención en este apartado en la incidencia de patología infecciosa materna tanto

Cuadro 4. Morbilidad materna en el estudio prospectivo

	ESTUDIO (N=30)		CONTROL (N=30)
Corioamnionitis	3 (10)	n.s.	1 (3.3)
Antibioterapia intraparto	3 (10)	n.s.	4 (13.3)
Puerperio complicado	7 (23.3)	n.s.	7 (23.3)
- Endometritis	3 (10)	n.s.	2 (6.6)
- Anemia grave (Hb < 10)	2 (6.6)	n.s.	3 (10)
- Otras	2 (6.6)	n.s.	2 (6.6)
Antibioterapia posparto	8 (26.6)	n.s.	7 (23.3)
Transfusión sangre	2 (6.6)	n.s.	1 (3.3)

anteparto como posparto y en la necesidad de administrar antibióticos por vía intravenosa para tratar esa patología.

Como se puede ver, no existen diferencias importantes entre los dos grupos ni en incidencia de patología infecciosa tanto anteparto como posparto, ni en la utilización de antibioterapia intravenosa. La frecuencia de complicaciones puerperales es similar en los dos grupos.

CAPITULO 6

COMENTARIOS

6 . COMENTARIOS

Al analizar la mortalidad perinatal entre los niños nacidos con un peso igual o mayor a 1000 gramos, se comprueba que en nuestro grupo de estudio, los índices de dicha mortalidad, tanto corregida como sin corregir, son significativamente mayores a los observados en los que nacen a término con rotura prematura de membranas (RPM), pero significativamente inferiores a los del grupo de nacidos pretérmino con rotura precoz o tempestiva de la bolsa de las aguas (figs. 8 y 9). Resultados similares encontramos al analizar la mortalidad perinatal tardía (figs. 10 y 11) y las mortalidades nacionales (figs. 12,13,14 y 15).

Por consiguiente, de este primer análisis, se puede destacar que la RPM antes de que la gestación llegue a término, en términos generales, y desde el punto de vista cuantitativo, mejora los índices de mortalidad perinatal al relacionarlo con el grupo de niños que nacen pretérmino sin que previamente hayan sufrido una RPM. Varner y Galask¹³⁰, publicaron un trabajo en 1981 en el que señalan cifras de mortalidad perinatal más bajas en los nacidos pretérmino con RPM respecto a las halladas entre los partos prematuros en conjunto.

Se debe señalar, que uno de los hechos que contribuye a disminuir la mortalidad perinatal en nuestro grupo de estudio, respecto al grupo de nacidos pretérmino sin RPM, fue el porcentaje significativamente menor de muertos anteparto hallado

en aquel grupo con respecto a éste, ya que como se puede ver en la figura 16, del total de muertes observadas en el grupo de estudio, el 9.5 % ocurrieron antes de iniciarse el trabajo de parto, mientras que en el grupo control de prematuros, ese porcentaje se elevó significativamente al 58.8 %, proporciones que se mantienen cuando se analizan sólo los muertos entre niños sin malformaciones incompatibles con la vida (fig. 17). Por el contrario, como era de esperar, el porcentaje de muertes ocurridas en los primeros 28 días de vida en el grupo de estudio, fue significativamente mayor al del grupo control (90.4 % versus 38.2 %) (fig. 16).

Sin embargo, cuando se incluyen los muertos que al nacer pesaron entre 500 y 999 gramos, comprobamos que los porcentajes se aproximan, de forma que en el grupo de estudio se encontró un 40 % de muertos anteparto, y en el grupo control un 56.9 % (fig.18). En el Hospital Universitario de Maryland, durante 1983 a 1985, según publican Blackmon et al¹³¹, la proporción de muertos intraútero en el grupo de nacidos prematuramente con RPM, fue igualmente menor al hallado en el grupo de nacidos pretérmino pero sin RPM. Por el contrario, al igual que nosotros, encontraron un porcentaje de muertes posnatales significativamente mayor en aquel grupo respecto a este.

En el grupo de 413 nacidos a término con RPM, solamente se observó una muerte, que representó un índice de mortalidad perinatal del 2.4 % nacidos (fig. 8). Dicha muerte ocurrió durante el período neonatal precoz, y se debió a un cuadro de

sufrimiento fetal agudo. Este resultado, de alguna forma, nos confirma la eficacia de nuestro protocolo en los casos de RPM en gestaciones a término, ya que el índice de mortalidad perinatal es francamente bueno, máxime si tenemos en cuenta que se trata de un problema de alto riesgo, como unánimemente es reconocido por todos los autores.

Nos pareció absolutamente necesario el estudio de las causas de la mortalidad perinatal, dentro de los grupos de nacidos pretérmino con o sin RPM. De entrada, llama la atención el alto porcentaje de muertes ocurridas por infección en el grupo de estudio en relación a las halladas en el grupo control. En aquél grupo, esta causa de muerte aparece con una frecuencia cuatro veces mayor (Odds Ratio: 4.04) a la del grupo control (fig. 20). Por el contrario, en nuestro grupo de estudio, la enfermedad de membrana hialina (EMH) se diagnosticó con menor frecuencia que en el grupo control. La Odds Ratio obtenida fue de 0.36, por lo tanto, en el grupo de nacidos pretérmino con RPM, disminuyó dicha enfermedad, como causa de muerte, en un 64 % en relación a lo observado en el grupo control. De igual forma, se comprueba una disminución en la frecuencia de muertos por hemorragia intracraneal en el grupo de niños con RPM, respecto a los niños del grupo control. También observamos una disminución significativa de las muertes producidas por abruptio y maceración en el grupo de estudio versus el grupo control (fig. 20). Este hallazgo con respecto al abruptio, disiente de lo publicado por otros autores, que encuentran que en gestaciones pretérmino con RPM y conducta expectante¹³² o con más de 24 horas de bolsa

rota¹³³, el riesgo de abruptio es entre 3 y 5 veces mayor que en los prematuros sin RPM.

Las causas de muerte en relación al momento del parto, se detallan en los cuadros 9 y 10. En este último, se puede observar, que la maceración fue la «etiología» que más se repitió en ambos grupos (31.2 % y 29.7 %, respectivamente) como causa de muerte anteparto. Sin embargo, en el grupo de estudio, la infección se diagnosticó con una frecuencia similar a la maceración, porcentaje que disminuye significativamente en el grupo control. Respecto a las muertes neonatales, la infección sigue siendo la causa más frecuente en el grupo de nacidos con RPM (29.1 %), mientras que en los que nacieron prematuramente, pero sin RPM, fue la EMH la que con mayor frecuencia causó muerte neonatal (33.3 %). Por consiguiente, la infección es la complicación que con mayor frecuencia produce mortalidad posparto en el grupo de nacidos pretérmino con RPM (fig. 23), siguiendo en frecuencia la inmadurez y la EMH. En cambio, en el grupo control, la primera causa de mortalidad posparto es la EMH, seguida de la inmadurez, la hemorragia intracraneal, y a mucha distancia, como se puede ver en el cuadro 9, la infección. Todo ello quiere decir, que en el grupo de gestantes que sufrieron una RPM, nuestros esfuerzos deben ir encaminados fundamentalmente a prevenir la infección, en primer lugar, y a evitar los problemas respiratorios derivados de la inmadurez bioquímica de los pulmones del feto, en segundo lugar.

Blackmon et al¹³¹, en 1986, ponen de manifiesto, que en el grupo de nacidos prematuramente con RPM, la causa mas frecuente

de mortalidad neonatal fue la inmadurez extrema (36.7 %), seguida del síndrome de distrés respiratorio (SDR) (22 %), la asfixia perinatal (17.1 %), anomalías congénitas incompatibles con la vida (14.6 %), y en quinto lugar la infección fetal-neonatal con un 14.6 % . Sin embargo, en su análisis, sitúan a la infección como la primera causa, junto con la asfixia perinatal, de muerte fetal intraútero, con un 30 % cada una.

Según nuestros resultados, parece que la RPM, en la gestación pretérmino, acelera de alguna forma la madurez bioquímica del pulmón fetal, haciendo que en estos niños, al nacer, exista una menor incidencia de SDR, o al menos, que éste sea menos grave que en los niños que nacen también prematuramente pero sin RPM, máxime si tenemos en cuenta que la edad gestacional media en que se produce el nacimiento de los niños en ambos grupos descritos no es diferente, desde el punto de vista estadístico (240.6 ± 20.3 días frente a 238.2 ± 22.6 días, grupos de estudio y control, respectivamente).

Cuando se analiza la mortalidad perinatal en relación con la edad gestacional en que se produce el parto, se observa, como era de esperar, que en ambos grupos de nacidos pretérmino, con y sin RPM, los índices van descendiendo progresivamente a medida que la edad del embarazo aumenta (figs. 25 y 26). Al agrupar los casos de uno y otro grupo en diferentes edades gestacionales, se comprueba, que la mortalidad perinatal corregida, obtenida en el grupo de RPM es menor a la observada en el grupo control, hasta el punto que al considerar sólo los nacidos entre 34 y 36

semanas, se observa un descenso de más del 80 % (O.R. = 0.13) en el índice de mortalidad del grupo de estudio con respecto al grupo control (cuadro 14 y fig. 28). Dicho descenso se produce a expensas de las muertes intraútero, ya que como se puede ver en el cuadro 15, en el grupo de estudio, las cuatro muertes habidas en esa edad gestacional ocurrieron en el período neonatal, mientras que en el grupo control, además de las muertes neonatales, hubo que lamentar muertes fetales, mortalidad esta última, que representó el 75 % del total de muertes observadas en el grupo de nacidos pretérmino sin RPM. Se debe insistir sobre la importancia de la infección como causa de muerte entre los nacidos con RPM, ya que como se puede ver en dicho cuadro, la mitad de las mismas fueron debidas a una complicación infecciosa, mientras que en el grupo control, en estas edades gestacionales, no se observó ninguna muerte por esta causa.

Porcentualmente, la infección, como causa de muerte perinatal corregida, en el grupo de estudio, aumenta progresivamente con la edad gestacional, de forma que como se puede ver en la figura 33, entre las 34 y 36 semanas de amenorrea, el 100 % de las muertes se debieron a dicha etiología. En cambio, en el grupo control, este hecho se invierte, aunque con una importancia relativa, ya que los porcentajes siempre fueron bajos e incluso, a partir de la 31 semana de gestación, no se diagnosticó ningún caso de muerte por esta causa.

La EMH, como causa de muerte neonatal corregida, por el contrario, aumenta progresivamente en el grupo de nacidos pretérmino sin RPM, llegando al máximo entre la 31-33 semanas,

para luego disminuir al 50 % entre la 34-36 semana de amenorrea (fig. 35). En el grupo de estudio, se observa la misma progresión aunque siempre con porcentajes inferiores a los del grupo control, obteniéndose el máximo valor entre la 28 y 30 semanas de amenorrea, momento a partir del cual disminuye al 16.6 % entre la 31-33 semanas, y al 0 % entre la 34-36. En un análisis global de la infección y de la EMH, como causas de mortalidad corregida en las gestaciones pretérmino con RPM, se comprueba una evolución paralela hasta la 28-30 semanas de gestación, a partir de las cuales, los porcentajes de EMH descienden, y aumentan los de la infección, de forma que en el último período gestacional estudiado (34-36 semanas), la infección se erige como la única causa de muerte en estos recién nacidos (fig. 37).

Miranda y cols¹³⁴, publican una mortalidad por SDR, en nacidos con RPM, progresivamente menor a medida que progresa la edad gestacional en que se produce el nacimiento del niño. En la 32 semana de amenorrea, el 50 % de las muertes es por SDR, porcentaje que desciende al 25 % en los nacidos en la 32-33 semana. En la 34-36 semana no diagnostican ninguna muerte relacionada con esta etiología. Estos autores solamente encuentran dos casos de muerte por sepsis de un total de 13 (15.3 %), muertes que se produjeron en dos niños que nacieron en la 32-33 semana de embarazo. Morales y Talley¹³⁵, publican en 1993, un trabajo en el que analizan la supervivencia perinatal en un grupo de 94 gestantes que rompieron las membranas antes de la 25 semanas de amenorrea, obteniendo una supervivencia del 40 % . Los autores comprueban que a medida que aumenta la edad gestacional de la RPM, también es mayor el porcentaje de supervivencia, de

forma que en los 52 niños que nacieron tras RPM en la 23-24 semana, la supervivencia fue del 60 %, para disminuir al 23 % en el grupo con RPM entre la 20-22 semana, y el 6 % cuando dicho accidente se produjo antes de la 20 semana de amenorrea.

Al estudiar la incidencia de EMH como causa de mortalidad neonatal corregida, en función del peso al nacer, se comprueba, que en el grupo de estudio, dicha incidencia disminuye significativamente respecto al grupo control, cuando se consideran solamente los neonatos con peso inferior a 1500 gramos. En la figura 44, se puede observar, que los índices son del 73.1 y del 145.4 % en los grupos de estudio y control respectivamente. Por otra parte, se comprueba una importante disminución de la mortalidad por infección y EMH en los niños que pesan al nacer más de 1499 gramos, respecto a los que su peso al nacer es inferior a 1500 gramos, todos ellos nacidos de gestantes pretérmino con RPM (cuadro 33).

En relación a la influencia que sobre la mortalidad perinatal tiene la edad gestacional en que se produce la rotura prematura de las membranas amnióticas, se debe señalar, que a medida que dicha edad es mayor, menores son los índices de mortalidad encontrados (figs. 47 a 50). Sin embargo, como era de esperar, el pronóstico mejora significativamente cuando la rotura ocurre a partir de la 34 semana de amenorrea, de forma que, como se ve en la figura 54, la mortalidad neonatal corregida, obtenida en el período comprendido entre la 34-36 semana de amenorrea, fue del 6.4 % nacidos, mientras que en el período inmediatamente

anterior se elevó al 66.7 ‰ (O.R. = 10.9), es decir, que en aquel período desciende diez veces respecto a éste. No obstante, en el grupo en el que la rotura de las membranas ocurrió en edades gestacionales más avanzadas, todos los casos de muertes neonatales, sin malformación incompatible con la vida, se debieron a procesos infecciosos, circunstancia que va disminuyendo progresivamente a medida que dicha edad gestacional desciende, grupos en los que, en cambio, aumenta la mortalidad debido a la EMH, sobre todo entre la 28-30 semanas de amenorrea (fig. 56).

Por tanto, el aspecto que más nos debe preocupar en la RPM a partir de la 34 semana de amenorrea es la infección, ya que, como hemos descrito anteriormente, representa la única causa de muerte evitable. Por el contrario, cuando dicha rotura ocurre antes, y sin olvidar la infección, se debe tener presente también el riesgo de EMH. Morales¹³⁶, en 1987, al analizar los índices de mortalidad neonatal, según la edad gestacional de la RPM, comprueba, al igual que nosotros, que dichos índices disminuyen a medida que aumenta la amenorrea. De igual forma, observa que la sepsis, como causa de muerte, aumenta porcentualmente con la edad gestacional, mientras que el SDR disminuye.

Al analizar la mortalidad según la forma de interrupción del embarazo, se comprueba que la mortalidad nacional tardía, fue mayor en el grupo con inducción, aunque como se ve en el cuadro 45, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, hay que añadir, que la corioamnionitis fue una indicación frecuente para inducir el parto, sobre todo en

aquellos casos que concluyeron con una muerte fetal, lo que representó más del 60 % de los casos (cuadro 46). Cuando se analizan las causas de muerte de los niños que nacieron tras una inducción del parto, como se representa en el cuadro 47, la infección fue la causa más frecuente, coincidiendo además con el nacimiento de niños muy prematuros y con pesos bajos.

En las cesáreas, no se diagnosticó ningún caso de mortalidad nacional tardía corregida (cuadro 45). El sufrimiento fetal, junto con la presentación de nalgas representaron las causas más frecuentes de cesárea electiva en el grupo de estudio. En cambio, la corioamnionitis fue indicación de cesárea en sólo un caso. Sin embargo, debemos señalar que ante cualquier cuadro de corioamnionitis sin ninguna otra indicación de cesárea, se debe practicar una inducción del parto asociado a las medidas de control y tratamiento adecuados, tanto desde el punto de vista del proceso infeccioso como del estado del feto intraútero y de la progresión del parto.

Como era de esperar, el parto pretérmino en la presentación de nalgas con RPM originó un índice de mortalidad corregida significativamente mayor respecto a los índices observados en los otros grupos (fig. 59). Hecho que se constata también en el grupo de nacidos pretérmino sin RPM. Es importante señalar que, cuando se analiza la etiología de las muertes neonatales ocurridas en los niños del grupo de estudio que nacieron mediante cesárea intraparto, la infección estuvo presente en tres de las cuatro muertes habidas (cuadro 58), mientras que en el grupo control, no hubo ninguna muerte por sepsis y sí, en cambio, por EMH, ya

que este cuadro se diagnosticó en cinco de las seis muertes observadas. Se pueden deducir de todo ello dos aseveraciones: una, que la RPM representa un factor importante de riesgo de infección, y por tanto, de muerte por esta etiología; y dos, que la RPM acelera de alguna forma la madurez bioquímica de los pulmones de los fetos, con la consiguiente disminución, en ellos, de complicaciones respiratorias tras el nacimiento.

El parto en presentación de nalgas, representa un problema suficientemente demostrado en la literatura universal. Nosotros, como ya hemos mencionado, observamos los índices de mortalidad más altos entre los niños que nacieron por vía vaginal en dicha presentación, hecho que se vió tanto en el grupo de estudio como en el grupo control. Una posible explicación a esta circunstancia puede ser que la edad gestacional y peso medios al nacer en estos grupos de niños fueron significativamente inferiores a los observados en los niños que nacieron mediante cesárea electiva, cesárea intraparto o parto vaginal cefálico eutócico o instrumental (cuadro 59).

La mortalidad corregida hallada en los niños que nacieron por vía vaginal y en presentación de nalgas fue unas cinco veces mayor a la observada en el grupo de niños nacidos de nalgas, pero mediante operación cesárea (cuadro 60). No obstante, hay que señalar, que tanto la amenorrea como el peso de los niños que nacieron por vía vaginal, fueron significativamente inferiores a los de los que nacieron en la misma presentación mediante cesárea (cuadro 60). Hay que aclarar que aunque en nuestro protocolo consta que ante todo parto prematuro en presentación de nalgas se debe practicar una operación cesárea, en muchas

ocasiones, las condiciones en que llega la gestante al hospital hacen imposible la práctica de dicha intervención quirúrgica, ya que con frecuencia acuden en período expulsivo.

Analizando solamente el grupo de estudio, se comprueba que la mortalidad corregida es significativamente menor entre los nacidos en presentación cefálica, en relación a los que lo hacen en presentaciones de nalgas (cuadro 76). La explicación a esto puede estar en la significativamente menor edad gestacional, tres semanas menor, y peso de los niños que nacen en esta presentación respecto a los que nacen en presentación cefálica.

Llama la atención que cuando se analiza la influencia que la infección tiene sobre la mortalidad corregida, ésta sea mayor entre los nacidos en presentación podálica, respecto a los que lo hacen en cefálica. Como se puede ver en el cuadro 76, en estos niños, dicho tipo de mortalidad es cinco veces menor (O.R = 5.01) a la del grupo de nacidos en podálica, en el cual, la edad gestacional media es 37 días menor a las de los que nacieron en presentación cefálica y murieron por infección, y, si se tiene en cuenta el peso medio al nacer en aquel grupo, fue de 816 gramos, y en este de 1830 gramos. Hay que destacar que el número mayor de muertes por infección en la presentación de nalgas se observó entre los muertos anteparto. Por ello, cuando se analiza la influencia de la infección sobre la mortalidad neonatal corregida en uno y otro grupo de nacidos, no se obtienen diferencias significativas, ya que en las presentaciones cefálicas, dicho tipo de mortalidad fue del 17.5 % y en la presentación podálica del 20 %.

El estudio del papel del período de latencia sobre el pronóstico perinatal ha sido, desde hace mucho tiempo, una de las grandes inquietudes asociadas al análisis de la RPM. El obstetra, ante una accidente de este tipo, desde hace tiempo, se plantea la conducta a seguir para mejorar el pronóstico perinatal, y la primera pregunta que se hace es si el tiempo que transcurre desde que se rompen la membranas amnióticas hasta que se inicia el trabajo de parto, influye en la mortalidad perinatal, y más aún cuando la rotura de las membranas se produce antes que el embarazo haya llegado a término, ya que al riesgo de infección, se suma el asociado al nacimiento prematuro del niño.

En nuestro estudio, al considerar solamente los nacidos tras desencadenamiento espontáneo del parto, se observó que la duración media del período de latencia es mayor a medida que la edad gestacional en que se produce la RPM es menor (fig. 66).

El análisis de la influencia de período de latencia sobre la mortalidad perinatal es difícil, debido al escaso número de muertes observadas. Sin embargo, hay que señalar que cuando se estudia la media del período de latencia del grupo de madres cuyos niños murieron posparto, siempre es menor para cada grupo de edad gestacional, a la de las gestantes con recién nacidos vivos (cuadro 91). La duración media del período de latencia del total de casos de muertes posparto no es diferente desde el punto de vista estadístico a del grupo de nacidos vivos, y ello a pesar de que la edad gestacional media en que se produjo la RPM fue significativamente menor en aquel grupo respecto a este (cuadro 91 y figs. 67 y 68). En este sentido, llama la atención que la duración media del período de latencia del grupo de muertos por

infección sea significativamente menor a la del resto, a pesar de que las edades gestacionales de la RPM y del parto no sean diferentes en uno y otro grupos (cuadro 92 y figs. 67 y 68). Pensamos que la infección que se asocia a la RPM y que provoca la muerte de recién nacido, puede ser un factor desencadenante del parto, de aquí que en estos casos, el período de latencia se acorte, hecho que nos debe poner en alerta porque nos podemos encontrar ante un cuadro más grave que en aquellos otros casos cuyo período de latencia es más prolongado, porque probablemente esté ausente este factor desencadenante del parto.

De igual forma, la media de período de latencia del grupo de niños que murieron por EMH y sufrieron una RPM antes de la 34 semana de amenorrea, fue significativamente menor al del resto de los niños que nacieron en la misma edad gestacional y que no murieron por esa causa, hecho que puede reforzar la idea, ya expresada a lo largo de la tesis del papel acelerador que la RPM tiene sobre la producción de surfactante pulmonar por los neumocitos tipo II (cuadro 93 y figs. 67 y 68).

La corioamnionitis (CA) es una de las complicaciones más temida entre las que se asocian a la RPM. En este sentido, al analizar la mortalidad perinatal, en nuestro grupo de estudio, en relación a la presencia o no de esta complicación, observamos un aumento de casi 4 veces (O.R. = 3.68) en el grupo en el que se diagnóstico dicho proceso infeccioso respecto a la del grupo de los que no tuvieron esa complicación (cuadro 104). Al mismo tiempo, se comprueba, que tanto la edad gestacional como el peso de los niños al nacer, en el grupo en el que hubo RPM con

corioamnionitis, fueron significativamente inferiores a los del grupo con RPM y sin corioamnionitis, circunstancia, esta última, que está asociada la mayoría de las ocasiones, con la conducta obstétrica agresiva que adoptamos ante la presencia de esta patología, ya que pensamos que la interrupción del embarazo, junto al tratamiento antibiótico y a las medidas generales, es la práctica más beneficiosa tanto para la madre como para el recién nacido, en estos casos.

En los últimos años, a medida que los índices de mortalidad perinatal, en términos generales y desde el punto de vista obstétrico, fueron descendiendo, se fue dando más importancia al análisis de la morbilidad neonatal, aunque no hay que olvidar, que la mortalidad perinatal es el grado de máxima gravedad de la morbilidad. Por ello, nosotros, en nuestra tesis, hemos creído necesario analizar, no solamente, la repercusión que la RPM tiene sobre la mortalidad, sino también sobre la morbilidad neonatal.

En este sentido, llama la atención, que la morbilidad inmediata, estimada según los valores de Ph de arteria umbilical, el test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida, y la necesidad de medidas de reanimación profunda, es menor en el grupo de estudio respecto al grupo control (cuadro 114). Por otra parte, la estancia media en el Servicio de Neonatología de los niños de aquel grupo, fue significativamente inferior a la de los de este último grupo.

De los 454 nacidos vivos del grupo de estudio, el 53.1 % fue

ingresado en el Servicio de Neonatología, porcentaje que aumentó al 57.7 % en el grupo de nacidos pretérmino sin RPM. Las diferencias, no obstante, no son estadísticamente significativas.

Del análisis de los diagnósticos hechos en el Servicio de Neonatología en uno y otro grupos, destaca que en los niños nacidos pretérmino de gestantes con RPM, la infección apareció con mayor frecuencia que en el grupo de nacidos prematuramente sin RPM, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, en este último grupo, se diagnosticó con mayor frecuencia, patología relacionada con la inmadurez pulmonar, hasta el punto, que la EMH fue casi dos veces más frecuente en este grupo respecto al otro (cuadro 118).

No se encontraron diferencias significativas en los otros diagnósticos realizados, como sufrimiento fetal agudo, hemorragia intracraneal, y enfermedad hipóxica-isquémica, aunque se debe señalar que en los nacidos del grupo de estudio, dichas patologías, todas ellas graves, se diagnosticaron con menor frecuencia, hasta el punto que la hemorragia intracraneal, en este grupo, apareció en el 2.4 % de los niños, mientras que en los nacidos pretérmino sin RPM, se diagnosticó en el 4.1 % . Sin embargo, los defectos posturales, como era lógico esperar, se encontraron más frecuentemente entre los niños cuyas madres sufrieron una rotura prematura de las membranas amnióticas, rotura que en la mayoría de los casos ocurrió en edades tempranas de la gestación (cuadro 118).

Se debe señalar, que entre los que nacieron vivos del grupo

de estudio, y se diagnosticó una infección, se comprobó una incidencia de acidosis significativamente mayor a la encontrada entre los niños del mismo grupo de estudio que no desarrollaron una infección. Del mismo modo, se encontró una mayor frecuencia de tests de Apgar bajos al minuto y cinco minutos de vida, y de reanimaciones profundas entre los primeros respecto a los segundos. Estos resultados no se repitieron cuando se tuvo en cuenta la presencia o no de EMH, salvo en la mayor incidencia de test de Apgar bajo al minuto de vida y en la necesidad de aplicar medidas de reanimación profunda (cuadro 117).

Spinatto et al¹³⁷, en 1987, publican un trabajo, en el que analizan prospectivamente el pronóstico de un grupo de niños nacidos antes de la 36 semana de amenorrea, con RPM. Encuentran un 4.3 % de neonatos con test de Apgar menor de 7 a los cinco minutos de vida, cuando mantuvieron una conducta expectante, grupo en el que no observan ningún caso de EMH; y un 26.3 % de insuficiencia pulmonar transitoria. En cambio diagnostican un 16 % de infección neonatal grave (sepsis y enterocolitis necrotizante). Otros autores, al contrario que nosotros, encontraron una mayor frecuencia de patología respiratoria que infecciosa en gestantes pretérmino con RPM. Tal es el caso de Burke et al¹³⁸, que en 1986, observaron entre un grupo de 72 gestantes con RPM pretérmino y conducta expectante, un 54 de síndrome de distrés respiratorio (SDR) y un 24 % de patología infecciosa. De igual manera, Morales Lugo et al¹³⁹, entre 99 gestantes con RPM pretérmino encontró un 16 % de SDR y un 4 % de infección.

Al analizar la morbilidad perinatal, en función de la edad gestacional en que se produce el parto, se comprueba, respecto a la infección, que a partir de la 34 semana de amenorrea, se produce un descenso importante en los índices de la misma respecto a lo que se observa en edades gestacionales más precoces (cuadro 120). Por tanto, se puede decir, que a partir de esta edad gestacional hay una disminución notable en el riesgo de infección.

Como era lógico esperar, a medida que la edad gestacional en que se produce el parto es mayor, menor es el porcentaje de niños con EMH, hecho que se observa, sobre todo, a partir de la 34 semana de amenorrea (cuadro 120).

Al investigar la gravedad de la morbilidad, infección y EMH, en relación a la edad gestacional en que se produce el parto, en nuestro grupo de estudio, se comprueba, que a medida que la edad gestacional es menor, más grave es la EMH, de forma que en el grupo de nacidos antes de la 28 semana de amenorrea, la EMH fue mortal en el 100 % de los casos, porcentaje que bajó al 28.5 % entre la 28 y 30 semanas, al 12.5 % entre la 31 y 33 semanas, y al 0 % en los que nacieron a partir de la 34 semana de gestación (fig. 70). En cambio, respecto a la infección, no se identifican edades gestacionales en las que dicha complicación sea más grave, ya que en los distintos períodos de amenorrea estudiados, los porcentajes de infecciones que causaron la muerte del niño son muy parecidas y se distribuyeron entre el 10 y 15.3 % (fig. 70).

Los comentarios realizados anteriormente respecto a la influencia que la edad gestacional del parto tiene sobre la

presencia o no de infección y de EMH, se pueden hacer al mismo análisis pero teniendo en cuenta la edad gestacional en que se produce la RPM. Así, como se ve en el cuadro 124, las 34 semanas de amenorrea, definen el escalón, a partir del cual, se produce una disminución significativa en las incidencias de infección y de EMH (fig. 74). Como se puede ver en la figura 74, la gravedad de la EMH, entendiendo esta como causa de muerte neonatal, disminuye a medida que la edad gestacional en que se produce la RPM, aumenta. Por el contrario, la gravedad de la infección tiende a ser mayor a medida que aumenta dicha edad gestacional, aunque entre las semanas 34 y 36, se observó un descenso en el índice de muertos que produce la infección.

Coincidiendo con estos resultados, Burke et al¹³⁸, señalan que en pacientes con RPM pretérmino, entre las 24 y 36 semanas de amenorrea, la incidencia de SDR disminuye a medida que aumenta la edad gestacional, con un 100 % entre la 24 y 27 semanas, y que a partir de la 34 semana hay un descenso brusco hasta un 10 % de frecuencia. Con respecto a la infección señala que su frecuencia disminuye lentamente según avanza la edad de amenorrea, no encontrando, al contrario que nosotros, ningún caso en gestaciones mayores de 34 semanas de amenorrea.

De nuestros resultados, por tanto, se puede deducir, que en las gestantes que sufren una RPM a edades gestacionales muy precoces, es importante, por una parte, evitar el nacimiento de sus hijos, ya que la EMH, no solamente es más frecuente sino también más grave; y por otra, debido a la frecuencia con la que en estos casos se produce una infección neonatal, pensamos que

es necesario la administración de antibióticos a la embarazada, como medida profiláctica contra la infección y que además según publican algunos autores^{140, 141, 142, 143}, puede prolongar el período de latencia, haciendo que el nacimiento del niño se produzca en edades gestacionales más avanzadas. Esta prolongación del período de latencia conducirá a una disminución del riesgo de padecer complicaciones respiratorias derivadas de la inmadurez pulmonar, tal como afirman muchos autores^{130, 144-156}.

A partir de la 34 semana de amenorrea, el accidente de la RPM nos debe preocupar menos desde el punto de vista del riesgo de la EMH, ya que como hemos mencionado, no solamente es menos frecuente en estos niños, sino también menos grave. Respecto a la infección, hemos visto, que en estos casos, se produce un descenso importante y significativo de esta complicación en estos niños, hecho por el que pensamos que no es necesaria la administración de antibióticos con fines profilácticos. Por otra parte, en este grupo, como ya hemos mencionado, el riesgo de EMH es menor y menos grave, y por tanto, en los casos de RPM que ocurren a partir de esta edad gestacional, creemos que la conducta obstétrica a seguir en ellos debe ser similar a la que se adopta en los casos de RPM que tiene lugar a partir de la 37 semana de amenorrea.

Tradicionalmente, se ha descrito, que la duración del período de latencia se relaciona directamente con el riesgo de infección, tanto materna como neonatal, hecho que aunque clínicamente está confirmado, algunos trabajos no han podido

demostrar una diferencia importante en la sepsis comprobada por cultivos cuando el período de latencia se prolonga^{130, 156}. Por otra parte, la prolongación de dicho período de latencia, favorece, según muchos autores^{130, 144-156}, la maduración del pulmón fetal. Sin embargo, del análisis de nuestros resultados, se puede deducir que la infección neonatal era más frecuente, en cada uno de los grupos de edad gestacional estudiados, en los niños de aquellas gestantes cuyo período de latencia tenía una duración menor (figs. 77, 78 y 79). De esta forma, como se puede comprobar en la última figura citada, en los embarazos con RPM entre la 31 y 33 semanas de gestación, ambos inclusive, que tuvieron un período de latencia inferior a 24 horas, se diagnosticó una infección neonatal en el 27 % de los casos, mientras que cuando dicho período superaba la duración descrita, el porcentaje disminuyó al 14.6 % .

De distinta manera, cuando se analiza la frecuencia de infección neonatal en gestaciones con RPM entre la 34 y 36 semanas de amenorrea, en relación a si la duración del período de latencia era mayor o menor de 12 horas, no se vieron diferencias.

Respecto a la EMH, los resultados obtenidos por nosotros, en las gestantes entre 31 y 33 semanas de amenorrea, coinciden con lo que tradicionalmente se ha publicado, ya que a mayor período de latencia, encontramos una significativa menor incidencia de dicha complicación respiratoria, sobre todo cuando fijamos el límite de la duración del citado período en 24 horas. Pasadas las mismas, se observa una disminución en la incidencia

de EMH de casi 8 veces, con respecto a la observada en las gestaciones cuyo período de latencia fue menor de 24 horas (fig. 79). Por el contrario, este hecho no lo hemos comprobado cuando analizamos grupos de edades gestacionales inferiores. Esto está en línea con lo que piensan algunos autores^{131, 157, 158} referente a que en la aparición de SDR es más importante la edad gestacional al nacer, que la existencia de una RPM o de un período de latencia más o menos prolongado, insinuando algunos¹³¹, la existencia de un posible umbral en la 32 ó 33 semana de amenorrea. Por todo ello, el parámetro realmente importante para la aparición o no de un SDR sería la edad gestacional del parto, e inmediatamente después, quizás, la duración del período de latencia, pero siempre se necesitaría que los pulmones hayan adquirido un grado de desarrollo tal, que puedan responder al posible estímulo acelerador del estrés que la RPM supone para el feto.

La duración media del período de latencia en las gestantes cuyos hijos desarrollaron una EMH, fue 45 horas mayor a la observada en el grupo sin dicha complicación respiratoria (cuadro 141), y en cambio, en aquel grupo, la edad gestacional fue significativamente menor a la de éste.

La duración media del período de latencia en el grupo de niños que sufrieron un proceso infeccioso durante el período neonatal, fue menor, significativamente, a la del grupo de no infectados, hasta el punto que, la duración en aquel grupo fue de 38.4 horas, y en este, casi del doble (75.6 horas) (cuadro 140). Por otra parte, en dicho cuadro se puede ver, que la edad

gestacional media en el grupo de infectados fue significativamente menor a la de los no infectados. Estos dos hechos, el menor período de latencia y la menor edad gestacional de los neonatos infectados, parece ir en contra de lo ya descrito en esta tesis, que a una menor edad gestacional se asocia un período de latencia más prolongado. En este sentido, Gilstrap et al¹⁵⁹, publican que en los niños que presentaban cultivos positivos para Estreptococo B, tras una corioamnionitis materna durante el parto, el período de latencia era más corto. En 1988, Newton et al¹⁶⁰, encuentran que las pacientes portadoras de Estreptococo B tienen una menor edad gestacional y una duración menor del período de latencia que las que no estaban colonizadas. Romero et al¹⁶¹ publican que tres de cada cuatro gestantes con RPM pretérmino, que inician espontáneamente el parto, tienen un cultivo positivo de líquido amniótico. También Romero et al¹⁶², en 1993 comprueban que, en las gestaciones únicas con RPM pretérmino, existe un acortamiento del período de latencia en aquellas en las que el cultivo del líquido amniótico era positivo, respecto a las que lo tenían negativo. Por consiguiente, como apunta el autor, la detección precoz de la colonización del líquido amniótico puede tener gran interés, ya que de la presencia de gérmenes en dicho líquido se pueden derivar complicaciones que pueden repercutir desfavorablemente sobre el feto, además del posible papel, que dichos gérmenes, han podido tener en el accidente de la rotura prematura de las membranas amnióticas.

Además todos esos datos apuntan a la idea de que una antibioticoterapia, realizada precozmente, y a unas dosis

adecuadas que consigan un nivel terapéutico en el feto, en el líquido amniótico y en las membranas, podrá originar efectos beneficiosos en esos fetos que están potencialmente infectados. En este sentido, es muy interesante el trabajo publicado por Heddleston et al¹⁶³, en 1993, en un modelo de conejas embarazadas, a las que provoca una infección intrauterina por vía ascendente, mediante la inoculación en el cervix de cepas de E. coli. A unas conejas se les puso tratamiento con ampicilina-sulbactam, mejorando significativamente el pronóstico perinatal, respecto de aquellas a las que se les administró, como placebo, una solución salina. Comprobó, además, que cuanto más precoz era el inicio del tratamiento antibiótico, con respecto a la inoculación de los E. coli, la supervivencia fetal era mayor, no encontrando ninguna mejoría cuando el tratamiento antibiótico se retrasaba más de 16 horas post-inoculación.

Al igual que cuando se analizó la morbilidad perinatal respecto a la edad gestacional, comprobamos que, tanto la infección como la EMH, disminuye a medida que aumenta el peso del niño al nacer, estableciéndose un límite en los 2000 gramos, de forma que, por encima del mismo, la incidencia, tanto de EMH como de infección disminuyen significativamente, y lo que es más importante aún, la mortalidad por dichos cuadros desciende de forma significativa (cuadro 122). Por otra parte, es interesante señalar, que la mayoría de los niños, el 89.2 % ,que sufrieron una infección, tenían un peso al nacer que estaba por debajo del 50 percentil para su edad gestacional, e incluso, casi la mitad de los mismos, el 42.8 % , estaban por debajo del quinto

percentil.

Con respecto a esto, ya Newton et al¹⁶⁰, publicaron que los niños de madres con RPM pretérmino colonizadas con Estreptococo B, tenían menor peso al nacer y una mayor número de complicaciones infecciosas. También Romero et al¹⁶⁴, en 1990, refieren entre recién nacidos de gestaciones gemelares pretérmino, que aquellos a cuyas madres se les detectó un cultivo positivo en líquido amniótico, tuvieron un menor peso al nacer que aquellos en cuyas madres el cultivo fue negativo.

Ante estos resultados, pensamos, que sería interesante conocer con la mayor precisión posible el peso de estos niños intraútero, ya que dependiendo del percentil en que se encuentre, puede ser un dato útil para ayudar a identificar aquellos casos en los que el tratamiento con antibióticos podría, mediante una aplicación más selectiva, prevenir o disminuir la gravedad de la infección que con frecuencia se les diagnostica. En este sentido, Kho et al¹⁶⁵, en un comparativo sobre diversas formulas empleadas para estimar el peso fetal intraútero en gestaciones pretérmino con RPM, concluye que hay dos formulas publicadas por Hadlock et al¹⁶⁶, que utilizando el fémur, la circunferencia abdominal y el diámetro biparietal, dan una estimación precisa y con poco error del peso fetal.

La presencia de corioamnionitis (CA) en la madre, puede condicionar con mayor frecuencia una infección neonatal. En los cuadros 146 y 147, se puede comprobar que, en el grupo de estudio, la incidencia de infección neonatal fue del 14.7 %, mientras que en el grupo de nacidos pretérmino sin RPM y con CA,

dicho porcentaje disminuyó al 6.7 % . Por tanto, se debe señalar, que la repercusión que la corioamnionitis tiene sobre el recién nacido es más desfavorable, cuando se asocia a una rotura prematura de las membranas amnióticas, y ello, a pesar, de que en nuestro grupo de estudio, la edad gestacional media al nacimiento fue significativamente mayor a la del grupo control (cuadro 146).

En cambio, cuando se analizan las relaciones existente entre CA y EMH, en el recién nacido, se observan unos resultados inversos, es decir, la mayor incidencia de esta patología, la encontramos entre los nacidos prematuramente sin RPM, aunque no hay que olvidar, como ya dijimos, que la edad gestacional media de este grupo es significativamente menor a la de los nacidos de grupo de estudio (cuadros 146 y 147).

Dentro de nuestro grupo de gestantes pretérmino con RPM, como era de esperar, la presencia de CA representa un factor de riesgo importante para la aparición de una infección en el recién nacido (cuadro 149), aunque pensamos que las diferencias no son más grandes, porque en la mayoría de los casos en que se ha diagnosticado la CA, la madre ha sido tratada con antibióticos por vía endovenosa.

La incidencia de EMH es significativamente mayor en el grupo de nacidos de madres con CA y RPM, respecto a la encontrada en los niños, cuyas madres sufrieron también una RPM pero no una CA (cuadro 149). En el cuadro 148, se comprueba que la edad gestacional media al nacer del grupo de madres con CA, es significativamente inferior al de las madres sin CA, circunstancia que puede explicar los resultados expuestos

anteriormente.

Por otra parte, cuando se analiza la participación que la CA tiene sobre la mortalidad perinatal hallada en el grupo de estudio, se comprueba que en los casos positivos, el índice es significativamente mayor al hallado en el grupo cuyas madres no padecieron esa infección (cuadro 104), circunstancia que ocurre, a expensas, fundamentalmente de la mortalidad anteparto, ya que el 75 % de las muertes ocurrieron antes de iniciarse el trabajo de parto (cuadro 105).

Muchos trabajos se han publicado señalando el peor pronóstico de los nacidos tras CA, aunque son menos los que se ceñían a casos de gestaciones con RPM pretérmino. Uno de estos últimos es el publicado por Morales et al¹³⁶, en el que comparan casos con y sin CA entre los que no había diferencias de edad gestacional, y en el que constata que la aparición de una CA aumenta la mortalidad perinatal en unas cuatro veces (del 6 % en el grupo sin CA al 25 % en el grupo con CA). De la misma forma, el riesgo de una sepsis neonatal es casi el triple si había CA materna (28 % frente al 11 %), y el del SDR es casi el doble (62 % frente a un 35 %). Aunque, por otra parte, fue incapaz de encontrar un peor pronóstico al año de vida entre los niños nacidos tras una CA materna. En nuestro país, Miranda et al¹³⁴ también encuentran un peor pronóstico perinatal entre los nacidos tras una CA, aunque matiza que el pronóstico es mejor si la CA se produce con 34 ó más semanas de gestación.

Se debe destacar, que la corioamnionitis es significativamente más frecuente en los casos de RPM pretérmino,

respecto al grupo de nacidos prematuramente sin dicha rotura, como se puede ver en la figura 81. La Odds Ratio encontrada es de 2.5, por lo que la magnitud de la asociación es de 2.5 veces mayor en el grupo de estudio que en el grupo control. Este hecho explica la mayor frecuencia en la administración de antibióticos en aquel grupo respecto a éste, como tratamiento que, por otra parte, hace que el pronóstico tanto perinatal como materno, mejore en cierta medida cuando la RPM se complica con la corioamnionitis. El beneficio de la administración de antibióticos intraparto, en presencia de una corioamnionitis materna, ha sido puesto de manifiesto últimamente en tres trabajos ^{159, 167, 168}, en los que se demuestra una clara disminución de las tasas de infección neonatal tras su uso, y en los que se pone de manifiesto que el beneficio de este tratamiento supera el posible inconveniente de su interferencia con los resultados de los cultivos de los recién nacidos.

La infección neonatal es una complicación importante que, como ya hemos citado, tiene una mayor riesgo de aparición en los hijos de las madres de nuestro grupo de estudio. Estos niños, cuando nacen infectados, tienen una morbilidad inmediata mayor a la hallada en los no infectados. Así, en el cuadro 117, se puede ver, que la incidencia de pH acidótico en arteria umbilical es tres veces mayor (O.R = 3.26) en aquel grupo de niños respecto a este, frecuencias, que de igual forma son más elevadas en cuanto a puntuaciones bajas en el Test de Apgar y en la necesidad de aplicación de medidas de reanimación profunda. Esta diferencias, como se ve en el mismo cuadro 117, se encuentran

también cuando se tiene en cuenta únicamente la presencia o no de corioamnionitis.

En los últimos años, en la bibliografía, existe una gran polémica, sobre un hecho que nos parece trascendental: si la administración de antibióticos a las gestantes con RPM pretérmino, mejora o no, los pronósticos materno y perinatal. Además, no hay un consenso sobre que antibióticos serían los más adecuados, la vía de administración, y durante cuanto tiempo debería mantenerse este tratamiento. A esta confusión se añade el hecho de que los trabajos publicados hasta la fecha^{140-143, 169-175}, tienen poca uniformidad en sus pautas y en el uso de otros posibles agentes terapéuticos como los corticoides, para intentar una aceleración en la madurez pulmonar, y los tocolíticos, para intentar retrasar el parto. No obstante todo lo anterior, si parece haber alguna coincidencia en la literatura existente, en cuanto a que los antibióticos administrados de forma profiláctica en gestantes con RPM pretérmino pueden disminuir la frecuencia de morbilidad infecciosa materna (sobre todo endometritis), y prolongar el período de latencia. En cuanto al pronóstico perinatal, son pocos los trabajos que encuentran una disminución de la patología infecciosa neonatal^{141, 142, 173}, no encontrando la mayoría ningún efecto beneficioso.

En nuestro estudio prospectivo, utilizando eritromicina por vía oral, como se describe en el capítulo de material y métodos, conseguimos mejorar la morbilidad neonatal inmediata en el grupo de gestantes con RPM pretérmino al que se le administró el

antibiótico (grupo de estudio), respecto al grupo en el que no se administró (grupo control) (cuadro 160). En él, se puede comprobar, que no se encontraron diferencias significativas respecto a la morbilidad materna. Sin embargo, hay un hecho que creemos importante resaltar, y es que en el grupo de estudio, se observa un alargamiento significativo en la duración del período de latencia, aumento que no se asocia, como ya hemos mencionado, a una elevación significativa en los porcentajes de infección neonatal y corioamnionitis, a pesar de que el tiempo total de bolsa rota fue significativamente mayor en este grupo.

Por todo lo expuesto anteriormente, se podría deducir que la antibioterapia profiláctica en gestaciones pretérmino con RPM, si bien podría mejorar el pronóstico materno, no parece que sea de utilidad de cara al pronóstico perinatal. No obstante, son necesarios más trabajos, con un mayor número de casos, con una más adecuada selección de antibióticos, y con una vía de administración adecuada para conseguir niveles terapéuticos efectivos en el feto, en el líquido amniótico y en las membranas. No hay que olvidar que durante el embarazo existe un aumento del volumen plasmático materno, con un aumento del metabolismo de muchos fármacos, la mayoría de los antibióticos entre ellos, y que la farmacocinética de esos antibióticos indica que son necesarias dosis más altas y con un menor intervalo de administración entre ellas, para que después del paso placentario alcance unos niveles adecuados en el territorio fetal. Para todo ello, muy probablemente sea necesario la utilización sistemática de la vía intravenosa, la cual ha sido muy poco usada, para estos

fines, en los estudios publicados. En este sentido son muy interesantes los trabajos de Romero et al^{176,177}, en los que se consigue erradicar la colonización bacteriana del líquido amniótico con tratamiento antibiótico intravenoso.

Tampoco ha de olvidarse el papel, al que cada vez se da más importancia, del diagnóstico precoz de la infección de la cavidad amniótica, pues si bien el más seguro es la confirmación mediante el cultivo del líquido amniótico, la mayoría de las veces, su resultado llega después de que se haya producido la finalización del embarazo. Para solucionar este problema se han intentado utilizar de tests rápidos^{162,178,179}, tanto en sangre materna como en líquido amniótico, así como la ecografía, de entre los cuales los más fiables parecen ser la Proteína C reactiva materna, y el estudio de los movimientos fetales¹⁷⁸. Muy recientemente se ha publicado, que la detección de interleukina-6 en líquido amniótico parece ser un marcador más rápido y seguro de la presencia de gérmenes en el mismo¹⁶².

El coste medio de un parto en nuestro grupo de estudio, fue menor al del parto prematuro sin RPM, pero mucho más elevado al del grupo de RPM en gestaciones a término. Es indudable, que el nacimiento prematuro del niño, condiciona en uno y otro grupos, las diferencias halladas (cuadros 153 y 154). Por otra parte, la presencia o no de infección o enfermedad de membrana hialina, dispara extraordinariamente el gasto (cuadro 157), circunstancia por la que también, las medidas preventivas de dichas complicaciones, podrán contribuir a rebajar el coste de este tipo de partos.

Para finalizar estas conclusiones nos ha parecido imprescindible, a la vista de los datos encontrados y de la bibliografía reciente sobre el tema, diseñar un protocolo de actuación para las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas, que exponemos a continuación y esquematizamos en la figura 82.

Ante una gestante que acude al Servicio de Admisión con una sospecha de rotura prematura de membranas pretérmino se procederá como sigue:

1. **Diagnóstico de confirmación de RPM:** se hará mediante la anamnesis, exploración vaginal con espéculo estéril (sin hacer tacto vaginal) y los test del hehecho y la nitracina. Se considerará confirmada la RPM si se observa la salida de líquido amniótico por el orificio cervical, o en su defecto, si los tests anteriores son positivos con una anamnesis muy congruente con la rotura de bolsa.

2. **Diagnóstico de la edad gestacional:** mediante la historia menstrual y la biometría fetal de la ecografía abdominal.

Una vez confirmado que se está ante una caso de RPM en gestaciones pretérmino se hará un

3. **Diagnóstico de complicaciones y trabajo de parto:** mediante registro carditocográfico (RCT), analítica materna que incluye hemograma completo, proteína C reactiva, y orina elemental con sedimento; además de los datos aportados por la ecografía hecha anteriormente. Se considerarán como causas de interrupción del embarazo las siguientes:

- Trabajo de parto: en cuyo caso se dejará evolucionar o se realizará cesara según las condiciones obstétricas.

- Sufrimiento fetal

- Muerte fetal

- Corioamnionitis: en cuyo caso se procederá a inducción del parto, siempre que las condiciones obstétricas lo permitan, con cobertura antibiótica intravenosa con ampicilina 2 gramos en embolada, y luego un gramo cada 4 horas, más gentamicina 1,5 g/Kg peso/8 horas. Si más adelante se decide hacer una cesárea se añadirá clindamicina 600 mg/6 horas, para cubrir gérmenes anaerobios. No está justificada la cesárea con la única indicación de la presencia de corioamnionitis, ni ha de establecerse un límite de tiempo distinto al habitual para la expulsión fetal, siempre que haya una adecuada progresión y no se asocien otro tipo de complicaciones, como sufrimiento fetal.

- Otras complicaciones médicas u obstétricas que contraindiquen la continuación del embarazo

- Gestación igual o mayor de 34 semanas con 12 ó mas horas de bolsa rota. Hemos visto en los datos de nuestro estudio retrospectivo, como cuando la RPM se produce en esta edad gestacional, sólo hay mortalidad por infección (6.4 %) (cuadro 36), y como la morbilidad por infección es casi del 6 % y por EMH menor del 2 % (cuadro 144). Luego pensamos que, no merece la pena adoptar una conducta expectante pues el riesgo de EMH es bajo y si aparece será leve. Por el contrario, el riesgo de infección neonatal es mayor y con más gravedad, llegando incluso hasta la muerte neonatal. Además la estancia media en Neonatología de un niño con patología infecciosa es mayor que con EMH a estas edades gestacionales. Una vez visto esto hay que considerar si se pone un límite de periodo de latencia. Como vemos en el cuadro 155,

si se induce a las 24 horas de bolsa rota, podríamos evitar el 33.3 % de los casos de infección neonatal (6 casos), asumiendo un riesgo del padecer una EMH en el 1.4 % . En estas 24 horas se habrán puesto de parto espontáneamente el 80 % de las gestantes. Si, de otro modo, se induce a las 12 horas de bolsa rota, se podría evitar el 50 % de los casos de infección neonatal con solo un pequeño aumento del riesgo de EMH (1.9 %). En este período de tiempo se habrán puesto de parto espontáneamente el 60 de las gestantes. Por lo expuesto, creemos que merece la pena, restringir el tiempo de espera a las 12 de bolsa rota, pues es la infección la patología que más nos preocupa en estos casos. Además no pensamos que sea necesaria la administración de antibióticos es estas gestaciones, pues la prevalencia de la infección es baja y en muchos de los casos no daría tiempo a administrarlos ya que muchas de estas gestantes ya acuden al hospital en trabajo de parto.

Esta baja incidencia de morbilidad por encima de esta edad gestacional coincide con lo publicado por otros autores. Wigton¹⁵⁸, entre 161 gestantes pretérmino y madurez pulmonar comprobada, describe sólo 5 casos de morbilidad grave cuando la edad gestacional es mayor o igual de 34 semanas: un SDR, una hemorragia intraventricular grado 3, un caso de enterocolitis necrotizante y dos casos de infección neonatal; por el contrario la morbilidad es significativamente mayor cuando la edad gestacional es menor o igual a 33 semanas. En un trabajo de 1993, Garite et al¹⁶⁰, en gestantes con RPM pretérmino, no encuentran ningún caso de morbilidad grave entre 32 y 34 semanas con madurez pulmonar comprobada. También Amon¹⁶¹, publica la ausencia de

morbilidad en partos pretérmino después de la 34 semana de gestación, con madurez pulmonar comprobada.

Por el contrario, ante los casos de RPM pretérmino menores de 34 semanas de amenorrea, y debido al significativo aumento de la morbilidad y mortalidad que producen (cuadro 123 y 124), y sobre todo, ante la alta frecuencia de infección neonatal (20.5 % entre la 31-33 semana, 35 % entre la 28-30 semana y 13 % en menores de 28 semanas), proponemos la siguiente conducta:

1.- Realización de amniocentesis sistemática, para realizar cultivos de germen aerobio, anaerobios y micoplasmas; y para investigar la existencia de madurez pulmonar fetal.

2.- Realización de cultivos de endocervix.

3.- Profilaxis antibiótica: en todos los casos y de inicio precoz pues ya hemos visto como en los neonatos que padecieron una infección, sus madres tuvieron un período de latencia muy corto.

Se hará con un antibiótico de amplio espectro que cubra los germen que con mayor frecuencia se encuentran en el líquido amniótico de gestantes con RPM pretérmino (Estreptococo B, E coli, Bacteroides sp., Ureaplasma urealyticum, etc). Además creemos que la vía de administración debe ser intravenosa pues debido al aumento importante del volumen plasmático materno, y que es necesario atravesar la barrera placentaria, se necesitan conseguir niveles plasmáticos adecuados para que la concentración del antibiótico en el feto, placenta y membranas sea la adecuada para obtener el efecto buscado; y además debido a que en el embarazo existe un aumento del metabolismo y por lo tanto del

aclaramiento del fármaco en el plasma materno, es necesario que los intervalos de administración entre las dosis sean más cortos que fuera del embarazo. Aunque hay otro fármacos que pueden cumplir estas premisas nosotros proponemos a la amoxicilina más ácido clavulánico, que se administrará, por vía intravenosa, con una dosis inicial de 2 gramos en embolada y luego 1 gramo cada cuatro horas, hasta completar 7 días, siguiendo con 500 mg/8 horas vía oral hasta el final del embarazo. En el puerperio, se suspenderá el antibiótico a las 24 horas posparto si no hay signos de endometritis.

4.- Diagnóstico precoz de la infección intraamniótica: mediante el cultivo del líquido amniótico obtenido por amniocentesis, y la realización de tests rápidos para su detección. Como ya hemos señalado más atrás de todos los existentes parece que el aumento de la proteína C reactiva (PCR) materna es uno de los más útiles y sencillos de hacer¹⁷⁰. Se realizará hemograma y cuantificación de PCR cada 48 horas. De entre los que utilizan el líquido amniótico, son de más valor la tinción de Gram, y en los últimos trabajos se destaca como el mejor los valores de interleukina-6¹⁶².

5.- Diagnóstico de la presencia de madurez pulmonar fetal: mediante el índice L/E y la presencia de fosfatidilglicerol en líquido amniótico obtenido por amniocentesis; o por la presencia del último en el líquido amniótico recogido en vagina.

6.- Diagnóstico de bienestar fetal: mediante RCT cada 12 horas, y ecografía abdominal cada semana para valorar el adecuado crecimiento fetal.

ACONTECIMIENTOS POSTERIORES

* Se interrumpirá el embarazo ante:

- El inicio espontáneo del trabajo de parto.
- La presencia de sufrimiento fetal.
- El diagnóstico de infección intrauterina (cultivo positivo de líquido amniótico, presencia de gérmenes en la tinción de Gram)
- La aparición de corioamnionitis clínica: fiebre mayor o igual de 37.8° más taquicardia materna o fetal, líquido amniótico maloliente o hipersensibilidad uterina.
- La aparición de otras complicaciones obstétricas o maternas que contraindiquen la continuación de la gestación.
- Madurez pulmonar comprobada en gestaciones igual o mayores de 32 semanas de amenorrea. Son varios los trabajos que señalan en mejor pronóstico de acabar la gestación cuando existe madurez pulmonar comprobada^{137,158,182,183,184}, sin embargo, algunos de estos y otros^{137,158,180,182} también indican que en gestaciones muy prematuras, la presencia de madurez pulmonar, no excluye la existencia de otras patologías graves al nacer, que empeoran de forma importante el pronóstico del recién nacido, como la hemorragia intraventricular (que está muy asociada a la presencia de EMH) y la enterocolitis necrotizante. Además según los datos de nuestro estudio retrospectivo, la frecuencia de infección neonatal es alta (20.5 %) entre la 31 y 33 semana, luego una vez excluida la presencia de una EMH, esta actitud podrá evitar la aparición de patología infecciosa en el recién nacido debida a una contaminación

intraútero.

* Si no parece ninguno de los anteriores: se adoptará una conducta expectante hasta que se dé alguno de los puntos anteriores o se llegue a las 34 semanas de amenorrea, en cuyo caso también se interrumpirá en embarazo. Dentro de esta conducta, se realizará reposo en cama, toma de constantes maternas 3 veces al día, RCT dos veces al día, hemograma y PCR materna cada 48 horas, y ecografía semanal.

Si pasados 2 ó 3 días de la finalización de la profilaxis antibiótica intravenosa, no han aparecido indicaciones de acabar la gestación se realizará nueva amniocentesis para cultivo de líquido amniótico y tinción de Gram, y estudio del perfil pulmonar.

PUNTUALIZACIONES Y CASOS ESPECIALES

- Gestaciones muy prematuras (< 26 semanas): el tratamiento será individualizado debido a su peor pronóstico y a la alta incidencia de morbilidad perinatal.

- El método de inducción será con oxitocina intravenosa según el método de Cardiff. Se está valorando, en la actualidad, la posibilidad de realizar maduración del cervix con gel de prostaglandina intracervical, en casos de índice de Bishop desfavorable.

- Se considerará el diagnóstico de fracaso de inducción, cuando no se haya superado la fase latente de la dilatación a las 12 horas de inducción.

- Se valorará en un futuro, en nuestro Departamento, la

posible utilidad de la amnioinfusión durante el trabajo de parto como método de prevención de las deceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal, más frecuentes en estas gestaciones.

- Se valorará también, próximamente, la posible utilidad de fórmulas de estimación del peso fetal intraútero, a la vista de los resultados encontrados en esta tesis.

- Por último, comentar que no creemos que la profilaxis antibiótica esté indicada en casos de amenaza de parto prematuro sin RPM, a la vista de lo conocido hasta el momento.

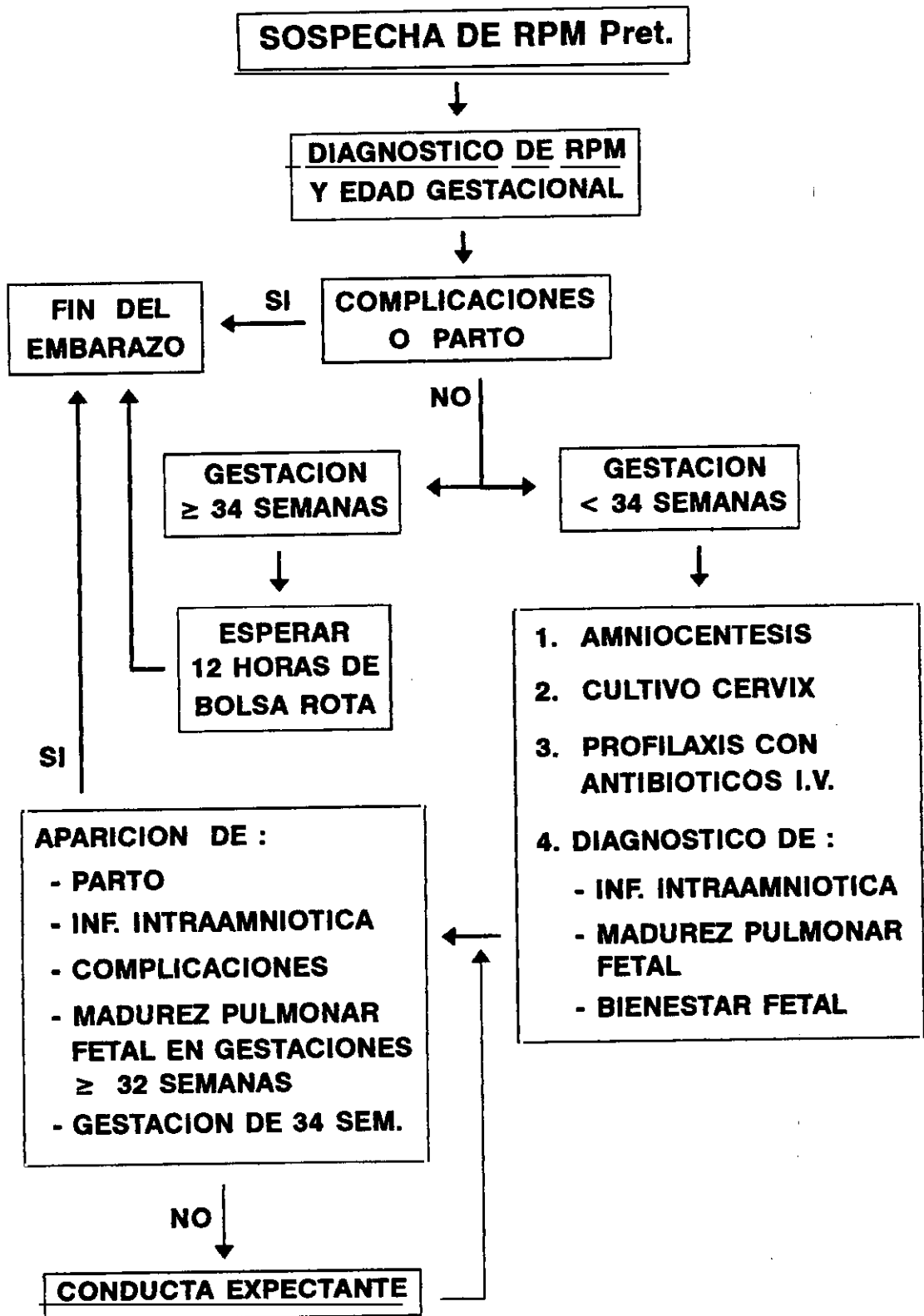


Figura 82. Protocolo de actuación en las gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los embarazos y partos pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas, deben ser considerados de alto riesgo, si se relacionan con los que tienen rotura prematura de las membranas a término. Sin embargo, la mortalidad perinatal y la morbilidad inmediata son significativamente menores a las halladas en gestaciones pretérmino sin rotura prematura de las membranas.
2. La infección es la primera causa de mortalidad perinatal en nuestro grupo de estudio, hecho por el que todos nuestros esfuerzos en la asistencia, tanto al embarazo como al parto de estas mujeres, debe tener como primer objetivo, no solo el tratamiento de la infección, sino también su prevención.
3. La rotura prematura de las membranas amnióticas acelera, de alguna forma, la madurez del pulmón fetal, circunstancia por la que en nuestro grupo de estudio, se observó un porcentaje significativamente menor de enfermedad de membrana hialina, y de muertos por esta patología, respecto al grupo control, a pesar de no encontrar diferencias significativas entre las edades gestacionales en que se produjo el parto en uno y otro grupos.
4. Del análisis de la etiología de la mortalidad corregida del grupo de estudio, en relación a la edad gestacional en que

se produjo el parto, se deduce, que hasta la 28 - 30 semana de amenorrea, dos son las complicaciones que frecuentemente originan dicha mortalidad: la infección y la enfermedad de membrana hialina; hecho por el que nuestra conducta debe dirigirse a prevenir dichas complicaciones. Sin embargo, a partir del período gestacional citado, la complicación fundamental, en este sentido, es la infección, por lo que todas las medidas que se adopten para combatirla, nos permitirán disminuir de forma importante el índice de mortalidad en este grupo.

5. Como la infección es la causa que origina el 100 % de mortalidad neonatal en los niños cuyas madres sufrieron una rotura prematura de las membranas entre la 34 y 36 semanas de amenorrea, aunque su frecuencia es muy baja, se debe adoptar una conducta activa para evitar dicha patología, que debe incluir la interrupción del embarazo. En cambio, cuando la rotura ocurre antes, el principal problema, además de la infección es la enfermedad de membrana hialina.
6. Según nuestro protocolo, y en relación con la mortalidad perinatal, la forma de interrumpir el embarazo (parto espontáneo, inducción o cesárea electiva) no influye en la misma.
7. La presentación de nalgas representa un factor de riesgo sobreañadido de mortalidad perinatal, de aquí, que cuando

a la rotura prematura de las membranas en gestaciones pretérmino, se asocia este tipo de presentación, y sin que exista una malformación incompatible con la vida, se deba indicar una cesárea como método más beneficioso de parto.

8. Paradójicamente, la duración media del período de latencia en el grupo de gestantes cuyos neonatos murieron por infección, fue significativamente menor a la del resto. En cambio, como era de esperar, en aquellas cuyos niños murieron por enfermedad de membrana hialina, la duración media de dicho período fue significativamente menor a la de los que no murieron por dicha patología.

9. Las 34 semanas de amenorrea definen el límite, a partir del cual, la enfermedad de membrana hialina y la infección neonatal es más o menos frecuente y más o menos grave. Así, las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas que ocurren antes de dicha edad gestacional, se asocian con frecuencia a las citadas complicaciones, que a su vez, son más graves. Por ello, creemos, que los embarazos con rotura prematura de las membranas, anteriores a las 34 semanas de gestación, deben ser subsidiarios de profilaxis antibiótica, ya que en estos casos, se hace necesario prolongar el embarazo, para evitar, principalmente, los problemas respiratorios del recién nacido, derivados de la inmadurez bioquímica de sus pulmones.

10. La duración media del período de latencia, en el grupo de gestantes cuyos hijos padecieron una infección, fue significativamente menor al del grupo cuyos niños no se infectaron. De lo que se deduce, que sería necesario detectar precozmente la presencia o no de gérmenes en el líquido amniótico, y en su defecto, administrar antibióticos lo más rápido posible tras la rotura de las membranas, sobre todo en aquellos casos en los que no resulta recomendable el nacimiento inmediato del niño.

11. Los efectos beneficiosos de la duración del período de latencia sobre la madurez pulmonar fetal, están en relación, fundamentalmente, con la edad gestacional. Nosotros los hemos detectado a partir de la 31 semana de amenorrea.

12. A medida que el peso del recién nacido es mayor, menor es la frecuencia de infección neonatal. Cuando se tiene en cuenta el peso adecuado para la edad gestacional, se comprueba, que un alto porcentaje de los niños con infección tuvieron al nacer un peso que estaba por debajo de lo que les correspondería para su edad gestacional. La estimación precisa del peso del feto intraútero podría representar un dato de gran valor, para identificar a los niños con alto riesgo de padecer una infección.

13. El diagnóstico de una corioamnionitis asociada a la rotura prematura de las membranas en gestaciones pretérmino,

aumenta el riesgo de mortalidad perinatal, de infección neonatal y de morbilidad inmediata valorada según la incidencia de acidosis, depresión neonatal y aplicación de medidas de reanimación profundas.

14. La corioamnionitis es significativamente más frecuente en el grupo de estudio, que en los dos grupos de control analizados, hecho por el que nos debemos plantear la necesidad de administrar antibióticos de forma sistemática en las gestantes que padecen una rotura prematura de las membranas amnióticas, antes de que la gestación llegue a término.

15. Por último, se ha diseñado un protocolo de actuación para las gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas, en el que se hace hincapié en la necesidad la profilaxis antibiótica, como método preventivo de la patología infecciosa materna y perinatal.

CAPITULO 8

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Hertig AT; Rock J; Adams EC: A description of 34 human ova within the firsts 17 days of development. Am. J. Anat. 98:435, 1956.
2. Langman J, Sadler TW. Embriología médica, 5ª edición. Ed. Panamericana S.A., 1986.
3. Danforth David N.: Tratado de obstetricia y ginecología, 4ª edición. Ed. Interamericana.
4. Tricomi V, Hall JE, Bittar A, Chambers D. Arborization test for the detection of ruptured fetal membranes. Obstet. Gynecol. 1966;27:275
5. Van Bogaert E, Robyn CL, Vekemans M, Schwers J, Alexander S, Wilkin P. Physiopathologie du placenta. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Obstétrique, 5005 A¹⁰, 6-1985, 24p.
6. Benirschke K. Placental implantation and development. In: Eden RD, Boehm FH, eds. Assessment and care of the fetus: physiological, clinical and medicolegal principles. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1990:151
7. Van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol 1978;131:872
8. Ho PC, Haynes WDG, Ing RMY, Jones WR. Histological, ultrastructural and immunofluorescence studies on the amniochorionic membrane. Placenta 1982;3:109
9. Lavery JP, Miller CE. Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. Am J Obstet Gynecol 1979;134:366
10. Curvelo V, Bejar R, Benirschke K, Gluck L. Premature labor:I. Prostaglandin precursors in human placental membranes. Obstet Gynecol 1981;57:437
11. Embrey MP. On the strength of the foetal membranes. J Obstet Gynaecol Br Emp 1954;61:793.
12. Hoang-Ngoc Minh, Smadja A, Douvin D, Orcel L. Réabsorption du liquide amniotique au niveau des membranes ovulaires pariétales. Une hypothèse reposant sur une étude ultrastructurale. J Gynécol Obstet Biol Reprod 1983,12,nº 1,16-26.
13. Okita JR, Johnston JM, Mac Donald PC. Source of prostaglandin precursor in human fetal membranes:

- arachidonic acid content of amnion and chorion laeve in diamniotic-cichorionic twin placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1983,147,nº5,477-482.
14. Phillippe M, Ryan KJ. Metabolism of 3H-dopamine by human chorioamnion in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1982,143,nº7,782-787.
 15. Mitchell B, Cruickshank B, Mclean D, Challis J. Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982,55,nº6,1237-1239.
 16. Leontic EA, Schuruefer JJ, Andreasen B, Pinto H, Tyson JE. Further evidence for the role of prolactin on human fetoplacental osmoregulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1979,133,nº4,435-438.
 17. Polansky GH, Varner MW, O'Gorman T. Premature rupture of the membranes and barometric pressure changes. *J Reprod Med* 1985;30:189.
 18. Kanayama N, Kamijo H, Terao T, Horiuchi K, Fujimoto D. The relationship between trypsin activity in amniotic fluid and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1043.
 19. Rajabi MR, Dean DD, Woessner JF. Changes in active and latent collagenase in human placenta around the time of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:499.
 20. Kanayama N, Toshihiko T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:889.
 21. Skinner SJM, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gesttion length and premature rupture. *Obstet Gynecol* 1981;57:487.
 22. Lavery JP, Miller CE, Knigth RD. The efect of labor on the rheologic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:87.
 23. Gravett M, Hummel D, Eschenback DA, Holmes K. Preterm labor asociated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986;67:229.
 24. Romero R, Emamian M, Quintero R, et al. The value and limitations of the Gram stain examination inthe diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:114.
 25. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980;1:192.

26. Mc Gregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A. Protease production by microorganism associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:109.
27. Mc Gregor JA, French JI, Lawellin D, Franco-Buff A, Smith C, Tood JK. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167.
28. Sbarra AJ, Thomas GB, Cetrulo CL, Shakr C, Chaudhury A, Benoy P. Effect of bacterial growth on the bursting pressure of fetal membranes in vitro. *Obstet Gynecol* 1987;70:107.
29. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, Feingold M, Newton E, Thomas GB. Infection and phagocytosis as possible mechanism of rupture in premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985;153:38.
30. Bejar R, Curvelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor: II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981;57:479.
31. Safar E, Maria B, Barrat J. Indométacine et fonction rénale foetal oligo-amnios réversible à l'arrêt du traitement. *Presse Med.* 1983,12,n° 26,1670-1671.
32. Cabrol I, Uzan M, Sureau C. Traitement de l'hydramnios par l'indométacine. *Rev Franç Gynécol Obstet.* 1983,78,n° 10, 643-645.
33. Seeds AE. Current concepts of amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1980,138,n° 5,575-586.
34. Seeds AE. Basic concepts of maternal-fetal amniotic fluid exchange: their relevance to fetal therapeutics. *Pediatr Clin North Am* 1982,28,n° 1,231-240.
35. Abramovich DR, Garden A, Jandial L, Page KR. Fetal swallowing and voiding in relation to hydramnios. *Obstet Gynecol*,1979,54, n°1,15-50.
36. Codaccioni X, Lecoutour X, Delecour M, Biserte G. Physiologie du liquide amniotique. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Obstetrique*, 5006 A10,6-1985, 17 p.
37. Laplaud PM, Tabaste JL, Baudet JH. Enzymologie du liquide amniotique. *Encycl Med Chir. (Paris-France),Obstétrique* 5006 A20, 6-1977, 6p.
38. Dawood MY. Hormones in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 128,n° 5,576-583.
39. Forest MG, et cols. Concentration of 14 steroid hormones in human amniotic fluid of midpregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51,n° 4,816-822.

40. Porchet-Boulanger M. Phospholipides du matériel de lavage broncho-alvéolaire et phospholipides amniotiques. Thèse (Lille II), nov. 1978.
41. Whittle MJ, Wilson AI, Whitfield CR. Amniotic fluid phosphatidylglycerol and the lecithin-sphingomyelin ratio in the assesement of fetal lung maturity. Br J Obstet Gynecol 1982,89, n° 9, 727.
42. Whittle MJ, Wilson AI, Whitfield CR. Amniotic fluid phosphatidylglycerol: an early indicator of fetal lung maturity. Br J Obstet Gynecol 1983,90, n° 2, 134.
43. Yambao TJ, Clark D, Smith C, Aubry RH. Amniotic fluid phosphatidylglycerol in stressed pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1981,141, n° 2, 191.
44. Carrera JM. Diagnóstico prenatal. Salvat Editores S.A. 1987.
45. Bartman J, Blanc WA. Ultrastructure of human amniotic fluide cells in late pregnancy. Obstet Gynecol 1970,36, n° 1, 121.
46. Tyden O, Bergstrom S, Nilsson BA. Origin of amniotic fluid cells in mid trimester pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1981,88, n° 3, 278.
47. Cattaneo P. Potere Lisozimico deed liquids amniotico postere antilisozimico deed meconio, recherche sperimentoli. Clin Obstet Gynecol 1949;51:60.
48. Thadepalli H, Gangopadhyay PK, Maidman J. Amniotic fluid analisis for antimicrobial factors. Int J Obstet Gynecol 1976;20:65.
49. Miller JM, Pastorek JG. Microbiología de la rotura prematura de membranas. Clin Obstet Gynecol 1986, vol 29,4.
50. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, Foster CS, Knox BS. Parturition in the sheep. In: Knight J, O'Connor M, eds. The Fetus and Birth (Ciba Foundation Symposium). North-Holland. Amsterdam: Elsevier, 1977:5.
51. Lopez Bernal A, Newman GE, Phizackerlry PJR, Turnbull AC. Surfactant stimulates prostaglandin E production in human amnion. Br J Obstet Gynecol 1988;95:1013.
52. Bleasdale JE, Johnston JM. Prostaglandins and human parturition: regulation of arachidonic acid mobilization. Rev Perinat Med 1985; 5:151.
53. Price HV, Cone BA, Keogh M. Lenght of gestation in congenital adrenal hyperplasia. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1971;78:430

54. Fuchs AR, Fuch F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982;215:1396.
55. Roberts JS, Mc Cracken JA, Gavagan JE, Soloff MS. Oxytocin-stimulated release of prostaglandin F_{2α} from ovine endometrium *in vitro*: Correlation with estrous cycle and oxytocin-receptor binding. *Endocrinology* 1976;99:1107.
56. Padayachi T, Norman RJ, Reddi K, Shwini PM, Philpott RH, Joubert SM. Changes in amniotic fluid prostaglandins with oxytocin-induced labor. *Obstet Gynecol* 1986;68:610.
57. Casey ML, MacDonald PC. The role of a paracrine system in the maintenance of pregnancy and the initiation of parturition. In: CT Jones, ed. *Fetal and Neonatal Development*. Ithaca. New York: Perinatoloy Press, in press.
58. MacDonald PC, Schultz FM, Duenhoelter JH, et al. Initiation of human parturition. I. Mechanism of action of arachidonic acid. *Obstet Gynecol* 1974;44:629.
59. Keirse MJNC, Hicks BR, Mitcell MD, Turnbull AC. Increase of the prostaglandin precursor, arachidonic acid, in amniotic fluid during spontaneous labour. *Br J Obstet Gynecol* 1977;84:937.
60. Okita JR, MacDonald PC, Johnston JM. Mobilization of arachidonic acid from specific glycerophospholipids of human fetal membranes during early labor. *J Biol Chem* 1982;257:14029.
61. Okita JR. Alterations in arachidonic acid content of specific glycerophospholipids of amnion and chorion laeve during human parturition. (Doctorate Dissertation). Dallas, Texas: The University of Texas Southwestern Medical School, 1981.
62. Skinner KA, Challis JA. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:519.
63. Billah MM, Johnston JM. Identification of phospholipid platelet-activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocoline) in human amniotic fluid and urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;113:51.
64. Nishihira J, Ishibashi T, Mai Y, Muramatsu T. Mass spectrometric evidence for the presence of platelet-activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocoline) in human amniotic fluid during labor. *Lipids* 1984;19:907.
65. Casey ML, Cox SM, Beutler B, MacDonald PC. The formation of cytokines in human decidua: The role of decidua in the

- initiation of both term and preterm labor. (Abstract) Proc Soc Gynecol Invest 1988.
66. Romero R, Wu YK, Brody D, Oyarzum E, Duff GW. Human decidua: A source of interleukin-1. *Obstet Gynecol* 1989;73:31.
 67. Romero R, Durum S, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandin* 1989;37:13.
 68. Romero R, Brody DT, Oyarzum E, et al. Infection and labor III. Interleukin-1: A signal of the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1117-23.
 69. Casey ML, MacDonald PC. Procesos biomoleculares en el inicio del parto: activación decidual. *Clin Obstet Gynecol* 1988 Vol 31, n°3.
 70. Lopez Bernal A, Newman GE, Phizackerley PJR, Turnbull AC. Surfactant stimulates prostaglandin E production in human amnion. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:1013.
 71. Akin JW, Conover WB, DePriest PD. Increasing Quantity of maternal immunoglobulin G in trophoblastic tissue before the onset of normal labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162(5):1154.
 72. Bennett PR, Rose M, Myatt L, Elder MG. Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:649.
 73. Walsh SW. 5-Hydroxyeicosatetraenoic acid, leukotriene C₄ and prostaglandin F_{2α} in amniotic fluid before and during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1352.
 74. Carraher R, Hahn DW, Ritchie DM, et al: Involvement of lipoxygenase products in myometrial contractions. *Prostaglandins* 1983;26:23.
 75. Ritchie DM, Hahn DW, McGuire JL: Smooth Muscle contraction as a model to study the mediator role of endogenous lipoxygenase products of arachidonic acid. *Life Sci* 1984;34:509.
 76. Folco G, Hansson G, Granstrom E: Leukotriene C₄ stimulates TXA₂ formation in isolated sensitized guinea pig lungs. *Biochem Pharmacol* 1981;30:2491.
 77. Feuerstein N, Foegh M, Ramwell PW: Leukotrienes C₄ and D₄ induce prostaglandin and thromboxane release from rat peritoneal macrophages. *Br J Pharmacol* 1981;72:389.

78. Serhan CN, Fridovich J, Goetzl EJ, et al: Leukotriene B₂ and phosphatidic acid are calcium ionophores: Studies employing arsenazo III in liposomes. *J Biol Chem* 1982;257:4746.
79. Kinoshita K, Green K. Bioconversion of arachidonic acid and related compounds in human amnion. *Biochem Med* 1980;23:185.
80. Sullivan MHF, Roseblade CK, Elder MG. Metabolism of prostaglandin E₂ on the fetal and maternal sides of intact fetal membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:425.
81. MacDonald PC, Casey ML. The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of labor and not indicative of a role for PGE₂ or PGF_{2 α} in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1332.
82. Casey ML, Brown CE, Peters M, MacDonald PC. Endothelin levels in human amniotic fluid at mid-trimester and at term before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1647.
83. Iams JD. Current status of prematurity prevention. *J Am Med Assoc* 1989;262:265.
84. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation?. *Obstet Gynecol* 1991;77:343.
85. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, et al. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976;2:995.
86. Meis P, Ernest JM, Moore ML, et al. Regional program for prevention of premature birth in northwest North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:550.
87. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:467.
88. Piekkala P, Kero P, Erkkola R, Sillanpaa M. Perinatal events and neonatal morbidity: an analysis of 5380 cases. *Early Hum Dev* 1986; 13:249.
89. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1165.
90. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus 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. Main DM. Epidemiología del parto pretérmino. *En Clin Obstet Gynecol* 1988(3);507.

92. Drillien CM. The social and economic factors affecting the incidence of premature birth. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:161.
93. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wiser Wl. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 1990;76(1 Suppl):85S.
94. Ekwo EE, Gosseliuk CA, Moawod A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:166.
95. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ and cols. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1111.
96. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515.
97. Fiumara NJ. The incidence of prenatal syphilis at the Bosron City hospital. *N Engl J Med* 1952;247:48.
98. Ricci JM, Fojaco RM, O'Sullivan MJ. Congenital syphilis: The University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986-1988. *Obstet Gynecol* 1989;74:687-93.
99. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B Streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;1:591.
100. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:734.
101. Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KCS, et al. Bacteria vaginosis during pregnancy: an association with prematurity and postpartum complications. In: Mardh PA, Taylor Robinson D, eds. *Bacterial vaginosis*. Stockolm: Almqvist & Wiksell, 1984:214.
102. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988;157:113.
103. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:553.
104. Schoonmaker JN, Lawellin DV, Lunt B, McGregor JA. Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strenght. *Obstet Gynecol* 1989;74:590.
105. Bernal A, Hansell DJ, Khong TY, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandin E production by fetal membranes in unexplained preterm labour and preterm labour associated with chorioamnionitis. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1113.

106. Lamont RF, Anthony F, Myatt L, Booth L, Furr PM, Taylor-Robinson D. Production of prostaglandin E₂ by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganism associated with Chorioamnionitis and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1990;162:819.
107. Romero R, Sirtori M, Oyarzum E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor.V. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1989;161:817.
108. Weitz CM, Ghodgaonkar RB, Dubin NH, et al. Prostaglandin F metabolite concentration as a prognostic factor in preterm labor. Obstet Gynecol 1986;67:496.
109. Romero R, Wu YK, Mazor M, et al. Amniotic fluid prostaglandin E₂ in preterm labor. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1988;34:141.
110. Romero R, Wu YK, Sirtori M, et al. Amniotic fluid concentrations of prostaglandins F2 alpha, 13,13-dihydro-15-keto-11, 16-cyclo prostaglandin E2 (PGEM-II) in preterm labor. Prostaglandins 1989;37:149.
111. Lopez-bernal A, Hansell DJ, Khong TY, et al. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained prterm labor and preterm labor associated with chorioamnionitis. Br J Obstet Gynecol 1989;96:1133.
112. Bennett PR, Elder MG. The mechanism of preterm labor: Common genital tract pathogenus do not metabolize arachidonic acid to prostaglandins or to other eicosanoids. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1541.
113. Mitchell MD, Romero R, Avila C, et al. Prostaglandin production by amnion and decidual cells in response to bacterial products. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids [In press].
114. Kirschbaum T. Antibiotics in the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1239.
115. Caritis SN, Eldestone DI, Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1979;133:557.
116. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanism in the prevention of the preterm birth. Clin Obstet Gynecol 1984;27:592.
117. Caritis SN. Treatment of preterm labour: A review of the therapeutic options. Drugs 1983;26:243.

118. Standford N, Roth GJ, Shen TY, et al. Lack of covalent modification of prostaglandin synthetase (ciclo-oxygenase) by indomethacin. Prostaglandins 1977;13:669.
119. Challis JRG, Mitchell BF. Hormonal control of preterm and term parturition. Semin Perinatol 1981;5:192.
120. Alonso Zafra J. Amenaza de parto prematuro: ensayo clínico sobre la seguridad y eficacia del ritodrine y la indometacina. Tesis Doctoral presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid en 1988.
121. Parks BR, Jordan RL, Rawson JE, et al. Indomethacin: Studies of absorption and placental transfer. Am J Obstet Gynecol 1977;129:464.
122. Niebyl JR, Witter FR. Neonatal Outcome after indomethacin treatment for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1986;155:747.
123. Moise KR Jr, Huhta JC, Dawod S, et al. Indomethacin in the treatment of preterm labor: Effects on the human fetal ductus arteriosus. Abstract #14. Seventh Annual Meeting, Society of Perinatal Obstetricians, Lake Buen Vista, Florida, 1987.
124. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, et al. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. J Pediatr 1983;103:979.
125. Seeds JW, Cefalo RC, Bowes WA. Femur length in the estimation of the fetal weight less 1500 gms. Am J Obstet Gynecol 1984;149:233.
126. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1981;141:276.
127. Morales WJ, Koerten J. Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. Obstet Gynecol 1986;68:295.
128. Pomerance JJ, Teal JG, Gogolak JF, et al. Maternally administered antenatal vitamin K1: Effect on neonatal prothrombin activity, partial thromboplastin time, and intraventricular hemorrhage. Obstet Gynecol 1987;70:235.
129. Goldenberg RL, Davis RO. In caul delivery of the very premature infant. Am J Obstet Gynecol 1983;145:645.
130. Varner MW, Galask RR. Conservative management of premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1991;140:39.

131. Blackmon LR, Alger LS, Crenshaw C. Resultados fetal y neonatal en caso de rotura prematura de membranas. Clin Obstet Gynecol 1986; Vol 4.
132. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum JJ. Preterm premature rupture of the membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1235.
133. Gonen R, Hannah ME, Milligan JE. Does prolonged preterm premature rupture of the membranes predispose to abruptio placentae?. Obstet Gynecol 1989;74:347.
134. Miranda JA, Montoya F, Carmona M, Delgado JM, Herruzo AJ. Clin Invest Gin Obst 1987;14(1):11.
135. Morales WJ, Talley T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:503.
136. Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the development outcome of preterm infants at one year. Obstet Gynecol 1987;70:183.
137. Spinnato JA, Shaver DC, Bray EM, Lipshitz J. Preterm premature rupture of the membranes with fetal pulmonary maturity present: a prospective study. Obstet Gynecol 1987;69:196.
138. Burke MS, Porreco RP. Use of amniotic fluid analysis in the management of preterm rupture of the membranes. J Rep Med 1986;31:31.
139. Morales Lugo R, Morales Padrón M, Jorge Mendoza JM, Galvan Montedeoca L, Ojeda Ramirez L, Tejeiro Lopez LC. Progr Obstet Gynecol 1987;30-7:443.
140. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized trial of 220 patients. Am J Obstet Gynecol 1992;166:794.
141. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd HW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized prospective, double-blind trial. Am J Obstet Gynecol 1990;163:743.
142. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, ARheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol 1988;159:538.
143. Fortunato SJ, Welt SI, Eggleston M, Cole J, Bryant EC, Dodson MG. Prolongation of the latency period in preterm premature rupture of the membranes using prophylactic antibiotics and tocolysis. J Perinatol 1990;10:252.

144. Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, Wennberg RP, Parks CR, Hodson WA. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics* 1972;50:40.
145. Richardson CJ, Pomerance JJ, Cunningham MD, Gluck L. Acceleration of fetal lungmaturation following prolonged rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118: 1115.
146. Gluck L, Kulovich MV. Lecithin / sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539.
147. Kulovich MV, Gluck L. The lung profile II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:64.
148. Bustos R, Kulovich MV, Gluck L, et al. Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:899.
149. Obladen M, Merrit TA, Gluck L. Acceleration of pulmonary surfactant maturation in stressed pregnancies: a study of neonatal lung effluent. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1079.
150. Bauer CR, Stern L, Colle E. Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1974;53:7.
151. Yoon JJ, Harper RG. Observations on the relationship between duration of rupture of the membranes and the development of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1973;52:161.
152. Thibeault DW, Emmanouilides GC. Prolonged rupture of fetal membranes and decreased frequency of respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:43.
153. Goldstein AS, Mangurten HH, Libretti JV, Berman AM. Lecithin / sphingomyelin ratio in amniotic fluid obtained vaginally. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:232.
154. Berkowitz RL, Bonta BW, Warshaw JE. The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124: 712.
155. Berkowitz RL, Kantor RD, Beck GJ, Warshaw JB. The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:503.
156. Berkowitz RL, Hoder EL, Freedman RM, Scoot DT et al. Results of a management protocol for premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:271.

157. Brame RG, MacKenna J. Vaginal pool phospholipids in the management of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:992.
158. Wigton TR, Tamura RK, Wickstrom E, Atkins V, Deddish R, Socol ML. Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:951.
159. Gilstrap III LC, Leveno KJ, Cosx SM, Burris JD, Mashburn M, Rosenfeld GR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:579.
160. Newton ER, Clark M. Group B Strptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1988;71:198.
161. Romero R, Quintero R, Oyarzum E, Ying King Wu, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661.
162. Romero R, Yonn BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, Pravinkumar S. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, withe blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839.
163. Heddleston L, McDuffie RS, Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: Intervention with indomethacin and delayed ampicillim-sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:708.
164. Romero R, Shamma F, Avila C, Jimenez C, Callaham R, Nores J, Mazor M, Brekus CA, Hobbins JC. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:757.
165. Kho MS, Miller JM, Brown HL, Gabert HA. Estimating fetal weight in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1150.
166. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, et al. Sonographic estimation of fetal weight. *Radiology* 1984;150:535.
167. Sperling RS, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987;70:861.
168. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Rammamurthy RS. A randomizez trial of intrapartum versus postpartum treatment of womwn with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988;72:823.

169. Lebherz TB, Hellman LP, Madding R, Anctil A, Arje Sl. Double-blind study of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:218.
170. Ogita S, Mizuno M, Takeda Y, et al. Clinical effectiveness of a new cervical catheter in the management of premature rupture of the membranes: a Japanese collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:336.
171. Miller JM, Brazy JE, Gall SA, Crenshaw MC, Jelovsek FR. Premature rupture of the membranes: maternal and neonatal infectious morbidity related to betamethasone and antibiotic therapy. *J Reprod Med* 1980;25:173.
172. Theunissen I, Van Lierde M. Preterm premature rupture of the membranes: neonatal outcome in 215 cases of an active conservative management. *J Perinat Med* 1989;17:423.
173. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of the membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;73:721.
174. McCaul JF, Perry KG, Martin RW, Morison JC. Treatment of idiopathic preterm premature rupture of membranes or labor with adjunctive ampicillin. Abstract #476. Presented at the Eleventh Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Francisco, California, January 28-February 2, 1991.
175. Lavery JP, Aladjem S, Schaefer D, Austin R. Use of ampicillin and steroids in the expectant management of preterm premature membrane rupture. Abstract #656. Presented at the Eleventh Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Francisco, California, January 28-February 2, 1991.
176. Romero R, Scioscia AL, Edberg SC, Hobbins JC. Use of parenteral antibiotic therapy to eradicate bacterial colonization of amniotic fluid in premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1986;67:15S.
177. Romero R, Hagay Z, Nores J, Sepulveda W, Mazor M. Eradication of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic fluid with transplacental antibiotic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:618.
178. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal test to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:809.
179. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of Gram stain, leucocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1092.

180. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly P. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1979;54:226.
181. Amon E, Leventhal S, Allen GS, Sibai BM. Neonatal outcome following spontaneous preterm labor after demonstrated lung maturity by amniocentesis [Abstract 169]. In: Proceedings of the thirty-seventh annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, St. Louis, Missouri, March 21-24, 1990. St. Louis: Society for Gynecologic Investigation, 1990.
182. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braley PS, Dorchester WL. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:508.
183. Cotton DB, Hill LM, Strassner HT, Platt LD, Ledger WJ. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 1984;63:38.
184. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775-82.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

TITULADA Infeccion y cuadros febril
en pestaciones pretermito con RPM

DE LA QUE ES AUTOR DON Antonio Garcia

Burguillos

OBTUVO POR ^{UNANIMIDAD} ~~MAYORIA~~ LA CALIFICACION DE B.A.P.T.O. CUM LAUDE

Madrid, _____ de _____ de 19. _____

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Secretario,

[Handwritten signature]